

Natalia Peña de Buen

Estudio de las implicaciones
anestésico-quirúrgicas de los
pacientes con metástasis hepáticas
de adenocarcinoma colorrectal en un
hospital de tercer nivel

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Borque Martín, José Luis
Serrablo Requejo, Alejandro

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LAS IMPLICACIONES ANESTÉSICO-
QUIRÚRGICAS DE LOS PACIENTES CON
METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA
COLORRECTAL EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL

Autor

Natalia Peña de Buen

Director/es

Borque Martín, José Luis
Serrablo Requejo, Alejandro

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA



TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO DE LAS IMPLICACIONES
ANESTÉSICO-QUIRÚRGICAS
DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS
DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

NATALIA PEÑA DE BUEN

Zaragoza, 2015

El Dr. D. José Luis Borque Martín, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Estudio de las implicaciones anestésico-quirúrgicas de los pacientes con metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en un hospital de tercer nivel” de Dña. Natalia Peña de Buen, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a uno de Junio de dos mil quince.

Fdo. Dr. D. José Luis Borque Martín
Director de la Tesis Doctoral

El Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Jefe de Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: “Estudio de las implicaciones anestésico-quirúrgicas de los pacientes con metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en un hospital de tercer nivel” de Dña. Natalia Peña de Buen, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a uno de Junio de dos mil quince.

Fdo. Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo
Director de la Tesis Doctoral

*A mis padres, Javier y Sara, y a mi hermana Sandra
por su apoyo incondicional.*

A César, sin ti no hubiera sido posible.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos nuestros pacientes y familias del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, sin los que no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. José Luis Borque, director de esta Tesis Doctoral, por su constante apoyo y gran confianza, por sus ganas de aprender y enseñar. Excelente anestesiólogo y mejor persona.

Al Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, reconocido a nivel quirúrgico por su constancia y exigencia. Su paciencia y apoyo durante la realización de este trabajo ha sido esencial.

Al Dr. D. Salvador Laglera Trébol, Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por su motivación y por transmitir su dedicación día a día.

A la Dra. Dña. Ana Casado Merodio, el Dr. D. José Viñuales Cabeza, el Dr. D. José Antonio Girón Mombiela y el Dr. D. Javier Boned Navarro por su implicación en mi formación y su dedicación docente como médico especialista.

Al Dr. D. Vicente M. Borrego Estella, por su apoyo y motivación, por su enorme capacidad de superación y constancia, sin la cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo. Gran profesional, pero sobre todo un gran amigo.

A la Dra. Dña. Irene Molinos Arruebo, por su participación activa en este trabajo sin cuyo apoyo no hubiera sido posible. Gran amiga y magnífica profesional, siempre has sido una motivación constante.

Al Dr. D. Gabriel Inaraja Pérez, porque gracias a su inestimable ayuda y dedicación, incluso a veces en la distancia, ha hecho posible que pudiera avanzar en este proyecto.

A todos mis compañeros de residencia y en especial a Dra. Dña. Elena Tarancón, Dr. D. Alberto Gallego, Dr. D. Mauricio Molodezky, Dra. Dña. Nerea Gómez, Dra. Dña. Laura Viguera, Dr. D. Jesús Castillo, Dr. D. Juan Delgado, Dr. D. Hugo Manero y Dra. Dña. María Júlvez, por pasar de ser sólo compañeros, a ser amigos. Gracias a todos los grandes profesionales con los que he tenido la suerte de trabajar y aprender día a día, Dr. D. Maximiliano Toro, Dra. Dña Silvia Martínez, Dra. Dña. Blanca Moreno, Dra. Dña. Ruth Espinosa, Dra. Dña. Ana Asensio, Dra. Dña. Dolores Martínez, Dr. D. Javier Martínez Andreu, Dr. D. Francisco Sandín, Dr. D. Marcos Polo,

Dr. D. Alberto Sanjuan, Dr. D. José María Sanz, Dr. D. Gonzalo Ramos, Dra. Dña. Eva Rovira, Dr. D. José Antonio Sánchez Tirado, Dr. D. Francisco Lafuente, Dra. Dña. Lorena Colomina, Dra. Dña. Paula Peña, Dra. Dña. Ana Colás, Dr. D. Jorge Vallés, Dra. Dña Cristina Martínez, Dr. D. Ignacio Cotera, Dr. D. Roberto Gómez, Dr. D. Roberto Carbonell, Dra. Dña. Susana Rasal, Dra. Dña. Rosa Almajano, Dra. Dña. Ana Pascual, Dra. Dña. Sonia Ortega, Dr. D. Javier Martínez Ubieto, Dr. D. Jesús Gil, Dr. D. Luis Muñoz, Dra. Dña. Mariam Ortega, Dra. Dña. Pilar Jubera, Dra. Dña. Adela Ruiz, Dra. Dña. Xisca Vila, Dra. Dña. Blanca Izquierdo y todo el resto del equipo de la especialidad. Gracias por todo lo aprendido en lo profesional y en lo personal.

A mis padres Javier y Sara, y a mi hermana Sandra, por permitirme alcanzar cada una de las metas que me propongo. Sois la mejor familia que se puede tener. A mis abuelos, tíos, primos y a mi cuñado, por vuestra confianza y por todos los grandes momentos vividos en vuestra compañía.

A Carlos, María Teresa y Alejandro, por hacerme sentir desde el principio una más en la familia.

A Beatriz, Nuria, David, Rubén, Adán y Noelia, por vuestra amistad incondicional. A Diego, Teresa, Jose, Víctor y Mariam, espero que sigamos muchos años juntos.

A César, por tu apoyo incondicional y tu paciencia. Me haces feliz día a día.

En memoria a Ana, siempre estarás conmigo.

ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracilo
>	Mayor
≥	Mayor o igual
<	Menor
≤	Menor o igual
AF	Ácido fólico
AHb	Aumento de Hb que produce la transfusión
ANOVA	Análisis de la varianza
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Índice biespectral
cc/cm³	Centímetro cúbico
CH	Concentrados de hematíes
CID	Coagulación intravascular diseminada
CCR	Cancer colorrectal
CO₂	Dióxido de carbono
CTP	Índice de Child- Turcotte-Pugh
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Estimated Blood Volume - Volumen sanguíneo estimado
ECOI	Ecografía intraoperatoria
EHD	Enfermedad hepática diseminada
EPO-rh	Eritropoyetina recombinante
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVT	Exclusión vascular total
FDG	2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa
FVIIr	Factor VII recombinante
GC	Gasto cardíaco
H_{AV}	Hemoglobina media entre la final e inicial
H_F	Hemoglobina final tras la cirugía
H_o	Hemoglobina inicial antes de la cirugía
Hb	Hemoglobina
HNA	Hemodilución normovolémica aguda
HPP	Hipertensión portopulmonar
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión portal
IC	Intervalo de confianza
ICG	Verde de indocianina
INR	International Normalized Ratio
LV	Leucovorín
μg	Microgramos
MELD	Meld for End-stage Liver Disease
MH	Metástasis hepáticas
MHCCR	Metástasis hepáticas de cancer colorrectal
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetro
n	Número de pacientes de una muestra
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease - Enfermedad hepática grasa no alcohólica
NHC	Número de historia clínica

OR	Odds ratio
p	<i>p</i> valor (Log Rank Test)
PA	Presión arterial
PCA	Patient Controlled Analgesia - Analgesia controlada por el paciente
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure - Presión positiva al final de la espiración
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada
PFC	Plasma fresco congelado
PVC	Presión venosa central
QIH	Quimioterapia intraarterial hepática
QT	Quimioterapia
RF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SEDAR	Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
SETS	Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular
SHP	Síndrome hepatopulmonar
SHR	Síndrome hepatorenal
SIRT	Selective Internal RadioTherapy - Radioterapia selectiva interna
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SOS	Síndrome de obstrucción sinusoidal
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences®
TACE	TransArterial ChemoEmbolization - Quimioembolización transarterial
TAP	Bloqueo del plano transversal del abdomen
TOP	Técnica de oclusión portal
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
TRALI	Transfusion-Related Acute Lung Injury - Daño pulmonar agudo asociado a la transfusión
TC	Tomografía computarizada
TNM	Tamaño tumoral (<i>Tumor</i>), ganglios (<i>Nodes</i>), metástasis (<i>Metastases</i>)
UCI	Unidad de cuidados intensivos
V_L	Pérdidas sanguíneas
VHR	Volumen hepático residual
VHT	Volumen hepático total
VVS	Variación de volumen sistólico
X	Media

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	61
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	63
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	83
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	101
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	143
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	146
ANEXO	177

I. INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano de gran trascendencia que desempeña diferentes funciones clave para el organismo como metabólicas, de coagulación o inmunológicas, así como con capacidad para depurar y eliminar productos del catabolismo proteico. Se encuentra en el hipocondrio derecho, manteniendo importantes relaciones anatómicas y funcionales y puede afectarse por diferentes procesos tanto primarios como secundarios, a través de microorganismos o células tumorales procedentes de otras regiones debido a su papel de filtro vascular. También participa clínicamente en afecciones sistémicas del resto de los órganos y sistemas como el corazón, riñón, coagulación o sistema endocrino.

La cirugía hepática es un procedimiento cuya principal indicación es la patología oncológica, y a pesar de que en los últimos años la mortalidad ha disminuído de manera sustancial, la morbilidad aunque también en descenso continua siendo significativa^{1, 2, 3}, con cifras de mortalidad <5% y de morbilidad <20% en centros con gran casuística como es el nuestro^{4, 5}. Son varios los factores que han contribuído a la mejora de estos resultados^{5, 6, 7}: el avance de las técnicas anestésicas, quirúrgicas y de cuidados críticos, junto con una mejor selección de los pacientes, mejores técnicas de imagen y nuevas líneas de quimioterapia (QT) neo y adyuvante con menor hepatotoxicidad, lo cual ha permitido que la cirugía hepática pueda extenderse a enfermedades carcinológicas primitivas o secundarias avanzadas y pacientes con mayor comorbilidad, reduciendo riesgos e incluyendo en ciertos casos a pacientes con esteatosis avanzada o cirrosis.²

El hígado es uno de los órganos donde con mayor frecuencia metastatizan los tumores primarios, y es preciso el conocimiento tanto de la etiología como de las formas de presentación de la enfermedad metastásica hepática, para tomar una decisión adecuada sobre las diferentes opciones de tratamiento. Desde los años 60, época en la que los cirujanos Woodington y Waugh publicaron los primeros resultados favorables en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR), se han intervenido quirúrgicamente gran cantidad de pacientes de similares características. Actualmente, la resección hepática se considera el tratamiento de elección, debido a que es capaz de aumentar la supervivencia a largo plazo en estos pacientes incluso conseguir su curación; no obstante, la evidencia clínica de las series consultadas está supeditada a los resultados analizados de forma retrospectiva^{6, 7}.

En este contexto, intentaremos aportar nuestra experiencia de 8 años en el tratamiento resectivo de las MHCCR y sus implicaciones anestésico-quirúrgicas a corto y largo plazo.

I.- CÁNCER COLORRECTAL. EPIDEMIOLOGÍA⁸

Tanto a nivel mundial, como en Europa y España, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en frecuencia en el sexo masculino (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo en el sexo femenino (tras el cáncer de mama).

La incidencia aproximada es de 1235000 casos al año en todo el mundo lo que supone alrededor de un 10% del total de tumores malignos. El CCR es el cuarto cáncer más letal con un número de muertes cada año que supera las 609000, lo que equivale al 8.1% de muertes por cáncer y presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 3260000 casos^{9,10}.

En España, tiene una incidencia aproximada de 28550 casos al año, representando alrededor del 14.5% de todos los tumores malignos. La incidencia en nuestro país se puede considerar alta en ambos sexos, sin embargo en un contexto exclusivamente europeo se puede considerar media-baja; no obstante, considerando ambos sexos, es el cáncer más frecuente en la Unión Europea y también en nuestro país^{9,10}. El CCR en España provoca un número de muertes cada año que supera las 28550 y equivale al 14.5% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 79430 casos^{9,10}.

La edad promedio de presentación del cáncer de colon y de recto es de 68 y 69 años respectivamente en los hombres y de 70 años en las mujeres.

Hay grupos de población con una incidencia superior de CCR. Estos grupos de riesgo incluyen pacientes con condiciones hereditarias como la poliposis adenomatosa familiar, el CCR hereditario no asociado a poliposis y la colitis ulcerosa. Las situaciones anteriores representan un 5% de los tumores colorrectales¹¹. Otras situaciones de riesgo para el desarrollo de CCR son los antecedentes personales de adenomas o CCR, historia familiar de primer grado de adenoma o CCR o una historia personal de cáncer de mama, ovario o endometrio, estando éstos últimos relacionados con el CCR hereditario no polipósico, según lo descrito por los criterios de Bethesda (incluyen criterios de Amsterdam). Se aconseja remitir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético específico¹¹.

II.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR

II.1.- SITUACIÓN ACTUAL

Las metástasis hepáticas (MH) son los tumores malignos más frecuentes del hígado, situándose el tumor primario por orden de frecuencia en colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago⁹.

El CCR es el cáncer más frecuente del aparato digestivo en nuestro medio^{9,10} y entre el 50-70% de los pacientes presentan o presentarán MHCCR en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución, por lo que las MHCCR deben considerarse un problema epidemiológico y socio-sanitario importante, del mismo modo que constituyen un factor pronóstico determinante para todos los pacientes con CCR¹².

Alrededor del 40-50% de los pacientes presentarán afectación hepática durante el seguimiento tras la resección del CCR (MHCCR metacrónicas) y en torno a un 10-30% de los casos de CCR, las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas)¹³, lo que indica peor pronóstico y resecabilidad en sólo 15-30% de los casos^{6, 7, 12, 13}. El manejo de los pacientes con MHCCR sincrónicas es complejo, debido a que hay que considerar tanto la enfermedad metastásica como el tumor primario y, además, el pronóstico del paciente está más relacionado con las propias MH que con el CCR primario^{6, 7, 12, 13}; por tanto, es necesario un abordaje multidisciplinar para integrar correctamente todos los procedimientos¹³.

Aunque la cirugía es el gold standard y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)⁶ son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico, por imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes libres, por limitación funcional hepática o por motivos oncológicos como la presencia de enfermedad extrahepática irresecable.

En la actualidad, se admite que la única premisa para la resección de las MHCCR es que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de seguridad adecuado y dejando suficiente parénquima hepático remanente¹³. Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la cantidad de parénquima hepático resecado, actualmente se basa en el remanente hepático que queda tras la resección y su capacidad funcional¹³.

Dado que la resección hepática es la única opción con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables^{5, 6}. Con este fin, resulta útil el empleo de QT neoadyuvante para disminuir el tamaño de las lesiones, la realización de técnicas de oclusión portal o bipartición hepática para conseguir la hipertrofia del hígado remanente, la aplicación de métodos de destrucción local o la resección hepática en dos tiempos (*two stage hepatectomy*) tras un intervalo que promueva la regeneración hepática, lo que permite rescatar para la resección hasta un 15-30% de los casos irresacables^{6, 7, 12}.

Otros datos menos optimistas indican que el 50-75% de los pacientes con MHCCR resecadas fallecerá a causa de una recidiva de la enfermedad que, en la mitad de los casos, tendrá lugar en el propio hígado remanente, lo cual indica que las metástasis hepáticas de CCR son la expresión de una enfermedad sistémica, por lo que la resección por sí sola puede ser un tratamiento insuficiente⁵.

Por otro lado, y a pesar de los tratamientos oncológicos, un 60-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR sufrirán recurrencia, generalmente en los dos primeros años tras la hepatectomía^{5, 6, 14, 15}. De ellos, un tercio se podrá beneficiar de una nueva resección hepática teniendo en cuenta que las rehepatectomías son procedimientos quirúrgicos técnicamente más exigentes, entre otras razones por la propia regeneración hepática que induce modificaciones en las estructuras vasculares y biliares, las adherencias del pedículo y el remanente hepático, y que el parénquima es más frágil y friable como consecuencia de la QT neoadyuvante y de la propia regeneración^{14, 15}.

Sin embargo, aunque el lugar más frecuente de diseminación del CCR es el hígado, no son inusuales las metástasis en otros órganos, siendo las más habituales el pulmón y el peritoneo¹⁶. Otras localizaciones de las metástasis, incluyendo glándula suprarrenal y cerebro, son infrecuentes y generalmente se observan en estadios muy avanzados de la enfermedad¹⁶.

II.2.- ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL HÍGADO Y FUNDAMENTOS DE LAS RESECCIONES HEPÁTICAS

La cirugía hepática moderna se fundamenta en la anatomía funcional hepática sistematizada por Couinaud¹⁷ en 1957, basada en la distribución en el interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior).

La proyección vertical de las venas suprahepáticas divide el hígado en cuatro secciones: posterior derecha, anterior derecha, medial izquierda y lateral izquierda. Las fronteras anatómicas entre las cuatro secciones así definidas se denominan cisuras y su importancia radica en que se trata de líneas fundamentales para la penetración en el interior del parénquima durante una resección reglada¹⁸.

La triada portal derecha se divide en una rama anterior y otra posterior (sectores anterior y posterior derechos), cada una de las cuales, a su vez, se bifurca en una rama superior y otra inferior (segmentos 8, 5, 7 y 6). El pedículo izquierdo se divide en tres ramas (una posterior y dos anteriores) (segmentos 2, 3 y 4)¹⁸. El segmento 1 se halla por detrás del hilio hepático, entre las venas porta y cava inferior y recibe vascularización tanto de la mitad derecha como de la mitad izquierda del hígado. Esta distribución anatómica de los vasos es la más frecuente (en un 75% de los casos), sin embargo existen muchas variantes posibles⁸.

Las resecciones hepáticas se clasifican según el plano de sección utilizado¹⁸:

- Resecciones limitadas o “conservadoras”: las que no siguen marcas (referencias) anatómicas.

- Resecciones regladas: se definen como la resección de una parte del parénquima que sigue una o más cisuras anatómicas¹⁸, de este modo, se evita dejar tejido desvitalizado que pueda ser origen de complicaciones postoperatorias ulteriores.

o Hepatectomías y lobectomías: siguiendo cisuras anatómicas.

o Segmentectomías: extirpación de uno o varios segmentos del hígado siguiendo la clasificación de Couinaud.

II.2.1.- VOLUMEN HEPÁTICO RESIDUAL Y TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA

En los últimos veinte años se ha constatado un descenso significativo en las cifras de morbimortalidad de las resecciones hepáticas, por lo que cada vez son más frecuentes y extensas, sin embargo, persiste el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria debido a un insuficiente volumen hepático residual (VHR), situación en la que el riesgo de muerte es elevado.

En pacientes con hígado no cirrótico que van a someterse a una hepatectomía ampliada, se ha introducido recientemente el concepto del parénquima hepático remanente^{6, 7, 12, 13}. En general, se considera que un paciente con hígado sano tolera una resección hepática del 60-75% del volumen hepático total (VHT)¹⁹, aunque algunas series indican la resección con un 25% de VHR²⁰.

En las resecciones hepáticas muy extensas es posible aumentar la seguridad de la resección así como el número de pacientes candidatos a ella mediante técnicas de oclusión portal (TOP), que redistribuyen el flujo venoso portal para conseguir la atrofia ipsilateral (lóbulo hepático embolizado) y la hipertrofia del parénquima contralateral en pacientes con escaso VHR^{6, 7, 12, 13, 19, 20}. Para la indicación de una técnica de regeneración hepática, los límites de VHT y VHR varían según autores, de manera que algunos determinan el límite en 25% de VHR, por debajo del cual se llevaría a cabo la técnica, mientras que otros consideran el 40%, debido a la posible toxicidad hepática de la QT¹⁹. Estos procedimientos han contribuido al manejo de pacientes con MHCCR, ya que sirven para aumentar la proporción de hígado remanente después de una resección y han contribuido claramente a aumentar el número de pacientes que pueden someterse a cirugía sin insuficiencia hepática postoperatoria, de manera que puede convertir en resecables casos inicialmente irresecables^{6, 7, 12, 13, 19, 20}. Existen diferentes variantes dentro de las TOP entre las que se encuentran la embolización de la vena porta, la ligadura de la vena portal y la bipartición hepática y sus variedades²¹.

II.2.2.- TRATAMIENTOS DE ABLACIÓN LOCAL

Para complementar el tratamiento quirúrgico cuando la resección de todas las MHCCR no es posible, se han planteado distintos tratamientos y se pueden clasificar en los de destrucción “local” (por frío, la crioterapia; por calor, radiofrecuencia (RF) o microondas); por embolización, como la quimioembolización transarterial (TACE, TransArterial ChemoEmbolization) o la radioterapia selectiva interna (SIRT, Selective Internal RadioTherapy); por infusión arterial directa de la QT o por alcoholización; adecuados para un volumen de metástasis limitado y en los “sistémicos” (QT), que se utiliza para volúmenes metastáticos más grandes⁶.

II.3 - AVANCES EN CIRUGÍA HEPÁTICA

Como se ha expuesto anteriormente, la cirugía hepática ha progresado de forma paralela a los avances en otros ámbitos como el de la anestesia, QT^{6, 8} o la radiología.

Respecto a las mejoras quirúrgicas cabe destacar el papel de los instrumentos de transección, entre los cuales se pueden distinguir dos tipos²²: aquellos cuya función primordial es la disección (pinza hemostática, disector-bisturí ultrasónico, etc.)^{23, 24} y aquellos cuya función más notable es la hemostasia-coagulación (suturas, endograpadoras, sellador bipolar, etc.)^{23, 24}. Dentro del segundo grupo, han surgido en los últimos años los que utilizan la RF como fuente de energía (ej. Habib[®], Inline[®] o TissueLink[®])²⁴, hecho que ha conseguido reducir de forma significativa la hemorragia intraoperatoria, sobre todo si se asocian a otros dispositivos (suturas o clips) para completar la hemostasia de las ramas venosas o portales^{22, 24}.

Por otro lado, con el uso rutinario de ecografía en el intraoperatorio, es posible localizar de forma precisa las lesiones hepáticas y planificar la resección²⁵, de esta forma se pueden reseccionar todas las lesiones posibles con un margen claro y, al mismo tiempo, preservar el máximo parénquima hepático posible²⁶. La ecografía intraoperatoria (ECOI) se considera actualmente un estándar de calidad en cirugía hepática, siendo de obligada ejecución en el acto quirúrgico, y constituye la técnica con mayor rendimiento diagnóstico.

Por contra, la edad de los pacientes y la complejidad de las enfermedades van en aumento, junto con los cambios asociados al síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) y la esteatohepatitis asociada a la QT^{27, 28}.

II.4.- ANESTESIA PARA LA HEPATECTOMÍA

II.4.1.- VALORACIÓN PREANESTÉSICA

En general, a todo paciente que va a ser sometido a una cirugía resectiva del hígado se le realiza un preoperatorio estándar según referencia la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), junto con una valoración individual en dependencia de las comorbilidades del paciente, cuya prevalencia es significativa en la cirugía hepática, siendo la patología más frecuente la hipertensión arterial (HTA)^{3, 29, 30}. Además se debe realizar una valoración hepática y del riesgo quirúrgico, teniendo en cuenta que la presencia de fallo hepático incrementa el riesgo de disfunción multiorgánica y mortalidad perioperatoria³¹.

Por otro lado, si existen probabilidades de realizar una técnica de exclusión vascular total (EVT) durante el intraoperatorio o existe sospecha de cardiopatía o signos de hipertensión portal, se debe realizar una valoración cardiológica previa incluyendo ecocardiograma, así como en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante por el riesgo de alteración en la reserva funcional cardíaca^{1, 31, 32}. Asimismo, la anemia y las coagulopatías graves deberían corregirse antes de la cirugía²⁴ y previamente a la intervención quirúrgica será preciso reservar entre 2 y 4 concentrados de hematíes al Banco de Sangre y cama de críticos para cuidados postoperatorios^{1, 31, 33}.

II.4.1.1.- Valoración de la función hepática

En la actualidad no existe un sólo test que pueda predecir de forma fiable el fallo hepático postoperatorio, por tanto la valoración del riesgo se realizará principalmente en base las clasificaciones de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y Meld for End-stage Liver Disease (MELD)^{31, 34}. Dicha evaluación del riesgo se debe realizar de manera especialmente metódica en aquellos pacientes en enfermedad hepática subyacente ya que tienen un alto riesgo de fallo hepático y por tanto los resultados serán clave en la toma de decisiones³¹. Hoy en día es posible realizar una estratificación del riesgo con tests específicos de la función hepática, siendo el más frecuentemente usado la retención del verde de indocianina (ICG), que mide la perfusión hepática y la excreción biliar^{31, 35}. El ICG es un tinte que se une a la albúmina y es activamente absorbido por el parénquima hepático y excretado en la bilis, de manera que cuando más del 15% de la dosis es retenida durante 15 minutos tras la inyección se considera que existe una alteración de la depuración, lo que descartaría una resección de gran tamaño^{31, 36}. Es por tanto un método poco

invasivo de valoración de la función hepática, cuyos resultados se obtienen precozmente y puede ser utilizado como parámetro integral de decisión^{31, 35-37}.

II.4.1.2.- Valoración del riesgo quirúrgico

La mortalidad perioperatoria actual sin distinciones entre las intervenciones quirúrgicas representa entre un 1-3%, frente a un 6% en el caso de resecciones mayores^{1, 38, 39}: sin embargo, en pacientes con patología hepática las tasas de morbimortalidad están aumentadas, tomando valores en torno al 10%^{1, 23}. En diferentes investigaciones se han estudiado los factores de riesgo que pueden afectar a la misma siendo los fundamentales la transfusión y la resección mayor^{3, 40}.

Con respecto a la morbilidad en la cirugía hepática es significativa, con unos valores de alrededor de un 20% de los casos, siendo las principales complicaciones las quirúrgicas, como hemorragia, derrame biliar o citólisis postoperatoria, y las respiratorias, favorecidas por atelectasias, paresias diafragmáticas y la existencia de dolor postoperatorio^{1, 40}. En los pacientes cirróticos, estos porcentajes aumentan siendo frecuentes la ascitis, infección respiratoria, encefalopatía, insuficiencia renal, trombosis portal o hemorragia gastrointestinal^{1, 34}.

Los factores que pueden predisponer a la morbilidad perioperatoria han sido investigados exhaustivamente, siendo los principales la transfusión, el tamaño de la resección y la duración de la intervención quirúrgica^{29, 39, 40}. La edad avanzada y las comorbilidades son condiciones preexistentes que también se han propuesto como factores de riesgo de morbimortalidad tras cirugía de resección hepática, sin embargo estudios recientes han demostrado que estos dos condiciones no afectan de forma adversa a los resultados quirúrgicos siempre que se realice una evaluación preoperatoria exhaustiva y un manejo perioperatorio adecuado^{3, 29, 41, 42}.

II.4.2.- MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA

Inmediatamente antes del procedimiento anestésico, será preciso realizar una revisión de la historia clínica y reevaluación del enfermo, tras la cual se procederá a la canalización de al menos una vía periférica de grueso calibre^{30, 31, 34}.

En la cirugía de resección hepática la monitorización estándar según la SEDAR, se completa con la medición de la presión arterial (PA) invasiva y la presión venosa central (PVC) a través de catéter^{1, 30}. Además se colocará una sonda nasogástrica para descomprimir el estómago, y una sonda vesical asegurando una diuresis superior a 0.5 mL/kg/h³³. También es útil la monitorización de la curarización para la evaluación del bloqueo neuromuscular, así como el Índice Biespectral (BIS) para el control de la profundidad anestésica, especialmente útil cuando existe una inestabilidad hemodinámica y es preciso un ajuste de las dosis de fármacos³⁰.

Por otro lado, en este tipo de cirugías prolongadas y con pérdidas sanguíneas significativas resulta fundamental prevenir la hipotermia mediante el uso mantas de aire o calentadores de fluidos, ya que puede provocar vasoconstricción y coagulopatía, así como disponer de un infusor rápido de volumen, fundamental en caso de hemorragia copiosa^{1, 31}.

II.4.2.1.- Monitorización hemodinámica

Para la monitorización hemodinámica, se puede colocar un catéter en arteria pulmonar, pero actualmente existen dispositivos mínimamente invasivos que permiten evaluar la función cardíaca y llevar a cabo una terapia dirigida por objetivos con el principal fin de mantener una adecuada perfusión tisular de los diferentes órganos⁴³. En función de los principios en que están basados sus resultados y los métodos de monitorización, se pueden diferenciar varios sistemas de monitorización.

El análisis de la onda de pulso se basa en el principio de predecir el flujo vascular mediante la forma de la onda de presión arterial, que es el resultado de una interacción entre el volumen sistólico, la presión arterial, la distensibilidad arterial y la resistencia vascular sistémica⁴⁴. Existen cuatro sistemas disponibles comercialmente y aunque todos se fundamentan en este principio básico, utilizan diferentes algoritmos de conversión presión-volumen⁴⁴. Son el sistema PiCCO plus[®] (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), PulseCO[®] (LiDCO Ltd, London, UK), FloTrac/Vigileo[®] (Edwards LifeSciences) y sistema Most Care[®] (Vigon, Ecoen, Francia); el primero precisa de un acceso femoral y el resto un catéter en arteria periférica⁴³. Estos sistemas de

monitorización mínimamente invasivos han sido investigados ampliamente durante la última década, obteniendo una adecuada concordancia al compararlos con las técnicas de termodilución, y además permiten obtener la variación de volumen sistólico como dato predictor de la repuesta a líquidos que permite una fluidoterapia perioperatoria individualizada guiada por objetivos⁴³⁻⁴⁵. Sin embargo, existen una serie de limitaciones con respecto a la interpretación de los resultados. Por un lado, en pacientes con arritmias o enfermedades cardíacas congénitas los resultados pueden ser subóptimos⁴⁵. Además, si la medición se realiza en una arteria periférica, en determinadas situaciones con intensa vasoconstricción puede haber discrepancias significativas con respecto a las presiones centrales, obteniendo unos valores de gasto cardíaco (GC) falsamente disminuidos⁴⁴. Por último, se ha demostrado que en pacientes respondedores a volumen hay una redistribución selectiva de flujo sanguíneo a la circulación cerebral con un porcentaje de aumento significativamente menor en el flujo sanguíneo de arterial braquial, lo que puede conducir a error importante cuando el pulso radial es usado para análisis de contorno de pulso⁴⁴.

La técnica de Doppler transesofágico mide la velocidad del flujo sanguíneo en la aorta descendente a través de un transductor Doppler colocado al final de una sonda flexible que se introduce en el esófago⁴⁴. El monitor más estudiado y de uso más extendido es el Deltex[®] (Cardio Q, Deltrex Medical, Chichester, UK), cuya validez es elevada para el seguimiento de los cambios hemodinámicos. Además, el Doppler transesofágico también puede ser una herramienta útil en el manejo de la fluidoterapia para resucitación, por lo que puede mejorar los resultados en pacientes quirúrgicos de alto riesgo. En la práctica clínica, su uso está limitado a personal calificado con experiencia en su colocación e interpretación de resultados, ya que una malposición puede subestimar los resultados^{43, 44}.

Asimismo, existen otros sistemas mínimamente invasivos para la monitorización hemodinámica como el estudio de la reinhalación de dióxido de carbono (CO₂), que debe aplicarse sólo en pacientes sometidos a ventilación mecánica, o la densitometría pulsada y la bioimpedancia eléctrica, cuyo uso está actualmente limitado a trabajos de investigación⁴³. Sin embargo, estos sistemas no pretenden reemplazar el papel del catéter en arteria pulmonar, que resulta única en la obtención de determinados datos como presiones, y de gran utilidad en pacientes críticos⁴⁵. En hepatectomías mayores en previsión de una cirugía complicada con realización de EVT o en pacientes con fracción de eyección deprimida (<30%) es conveniente su colocación^{1, 43}.

II.4.3.- INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO ANESTÉSICOS

Los pacientes requieren una anestesia general con intubación traqueal, estando recomendada la inducción de secuencia rápida en casos de ascitis¹. Los fármacos anestésicos utilizados para la inducción y mantenimiento así como las dosis correspondientes en general no precisan de consideraciones especiales, teniendo en cuenta que las pérdidas sanguíneas pueden ser considerables y es necesario por tanto un estricto control hemodinámico¹.

Los anestésicos inhalatorios afectan al flujo sanguíneo hepático de forma variable, de modo que el halotano produce un importante descenso del mismo, mientras sevoflurano es capaz de conservarlo en valores normales, o isoflurano y desflurano que conllevan una leve disminución^{32, 34}. Además el halotano es el único de ellos que altera la respuesta arterial hepática tamponada, que permite mantener un flujo sanguíneo constante en el contexto de una hipovolemia intensa³⁴. Como se ha expuesto anteriormente, además el sevoflurano puede disminuir el fallo hepático postoperatorio tras su uso en el pre y post-acondicionamiento^{46, 47}.

Sobre los agentes anestésicos intravenosos hipnóticos y sedantes, a pesar del significativo metabolismo hepático de la mayoría, la cirrosis posee un mínimo impacto sobre el perfil farmacocinético, a excepción de las benzodiazepinas, que en presencia de hepatopatías graves se produce una duración de acción prolongada y un efecto sedante, especialmente tras dosis múltiples o infusiones prolongadas³⁴. Con respecto al propofol es un hipnótico usado tanto en inducción como mantenimiento que aumenta el flujo sanguíneo hepático portal^{32, 34}. El papel del etomidato en la inducción anestésica radica en los efectos mínimos sobre el aparato cardiovascular, lo que hace que sea el fármaco de elección en situaciones de inestabilidad hemodinámica, sin embargo, debe utilizarse con precaución en situaciones de insuficiencia hepática, ya que su aclaramiento estará alterado y puede dar lugar a tiempos de recuperación impredecibles^{32, 34, 48}. Otros agentes de inducción existentes aunque con menor uso son la ketamina y el tiopental, con diferentes impactos sobre el flujo sanguíneo ya que mientras que la ketamina no afecta al mismo, el tiopental lo reduce^{34, 48}.

Los opiáceos presentan biotransformación hepática y su aclaramiento depende del flujo sanguíneo hepático, por lo que en situaciones de disminución del mismo o de alteración de la función hepática se prolongan sus efectos³². Una excepción la constituye el remifentanilo que es hidrolizado por esterases sanguíneas y tisulares, por lo que su metabolismo no se afecta en situaciones de hepatopatías o insuficiencia renal, con una recuperación prácticamente

independiente de la dosis o de la duración de las infusiones; por todas estas características, constituye el opiáceo de elección^{34, 49}. Otro fármaco utilizado frecuentemente en el periodo intraoperatorio es en fentanilo, que aunque es metabolizado casi por completo por el hígado, su eliminación no está alterada de manera apreciable en los pacientes con cirrosis⁴⁹.

En relación los relajantes musculares, se debería evitar el uso de la succinilcolina, debido a que en situaciones de hepatopatía avanzada se ha observado una disminución de los valores de colinesterasa, lo que podría prolongar sus efectos³⁴. Sobre los no despolarizantes, tanto pancuronio como vecuronio y rocuronio son metabolizados principalmente por el hígado, lo que hace que en situaciones de insuficiencia hepática se acumulen y se prolongue su acción^{32, 34, 48}, al contrario que atracurio y cisatracurio cuyo metabolismo es extrahepático y su farmacocinética no se afecta por la existencia de hepatopatías^{32, 34}.

En general, se puede afirmar que los anestésicos volátiles afectan al flujo sanguíneo hepático de forma variable, mientras los intravenosos ejercen un escaso impacto sobre el mismo sin influencias adversas significativas sobre la función hepática postoperatoria cuando la PA se mantiene en unos niveles adecuados³⁴.

Por otro lado, durante el intraoperatorio es conveniente realizar analíticas para en control de cifras de glucemia, electrolitos, calcio, coagulación y gasometría³¹.

II.4.4.- TÉCNICAS QUIRÚRGICAS E IMPLICACIONES ANESTÉSICAS

La hemorragia es uno de los principales factores de morbimortalidad en la cirugía hepática³. El riesgo de sangrado se explica por la estructura histológica del hígado, formada por una malla de vasos entramados tanto arteriales como venosos, que favorecen también el riesgo de embolias gaseosas¹. Las técnicas desarrolladas para reducir la hemorragia y la necesidad de transfusiones en cirugía hepática han sido fundamentales para mejorar los resultados obtenidos tras la hepatectomía, permitiendo disminuir las complicaciones postoperatorias y aumentar las tasas de supervivencia^{2,50}.

Además de la existencia de diversos factores anestésicos que contribuyen al control de la hemorragia, hay varios factores quirúrgicos destacables. El medio más eficaz consiste en interrumpir total o parcialmente la circulación hepática, mediante técnicas de oclusión vascular, que se expondrán más adelante^{2,50-52}. Otro factor importante es el mejor conocimiento de la anatomía quirúrgica hepática, debido a que la superficie segmentaria es relativamente avascular y cada segmento tiene un riego sanguíneo particular, lo que permite las resecciones anatómicas con mínimo sangrado^{1,2}.

Por último, es preciso destacar el desarrollo en los últimos años de diversos instrumentos para realizar la transección hepática, como el bisturí ultrasónico-Cavitron[®] CUSA Excel[™] 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®] que permite realizar a disección del tejido hepático que se aspira manteniendo indemnes las estructuras vasculares y biliares, o sistemas de hemostasia-coagulación como el coagulador monopolar-Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®] Inc.^{22, 24}. Además, existen otros métodos con función hemostática como la celulosa, las colas biológicas o hemostáticos de fibrina como Tachosil[®] o Tissucol[®] que se utilizan tanto para tratamiento de pequeños sangrados como para prevenir el mismo en el postoperatorio²⁴.

II.4.4.1.- Técnicas de oclusión y control vascular

La aplicación de métodos de oclusión vascular con el objetivo de minimizar la pérdida de sangre mientras se lleva a cabo la resección ha supuesto un gran avance. Existen múltiples aspectos a tener en cuenta cuando se plantea la realización de esta técnica basados en el daño isquemia-reperfusion que se puede producir, tales como el precondicionamiento isquémico, su carácter selectivo o no, su aplicación intermitente o continua, su duración, etc.^{53, 54} Las dos técnicas de referencia son el clampaje pedicular (maniobra de Pringle) y la exclusión vascular total (EVT) del hígado¹.

II.4.4.1.1.- Clampaje pedicular (maniobra de Pringle)

En 1908, Pringle para reducir el sangrado en los traumatismos hepáticos, describió el clampaje del pedículo hepático, englobando el conducto biliar así como la arteria hepática y la vena porta previamente a su bifurcación^{2, 50}. De esta forma se interrumpe por completo el flujo de sangre al hígado, si la vascularización es normal^{1, 50}.

El clampaje se puede aplicar de forma continua o intermitente, siendo esta última mejor tolerada especialmente en pacientes con enfermedad hepática crónica^{53, 55}. La mayoría de los trabajos publicados están de acuerdo en que el tiempo de isquemia en un hígado sano si se aplica de forma continua no debe sobrepasar los 60 minutos, o los 120 minutos en caso de oclusión intermitente. En un hígado “dañado” estos tiempos deben reducirse a 30 minutos para un clampaje continuo y a 60 minutos para intermitente⁵¹.

El principal efecto hemodinámico de la maniobra de Pringle es la caída del retorno venoso (de 10 a 20%) y del GC^{1, 53}. Esto provoca una respuesta vasopresora con aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la PA media debido a la activación simpática por la estimulación de barorreceptores portales por un descenso de la presión distal al clampaje^{53, 56}. La destrucción del plexo nervioso autónomo del pedículo hepático o su infiltración con lidocaína suprime al aumento del reflejo de la PA⁵⁶. Tras la retirada del clampaje la respuesta refleja es muy rápida y se reestablecen las variaciones hemodinámicas que ha provocado. Sin embargo, en sucesivas maniobras la presión arterial media disminuye, con un empeoramiento de la respuesta¹.

La vascularización muy abundante a través del drenaje de las venas suprahepáticas hace que el clampaje pedicular no sea suficiente para interrumpir la hemorragia de la superficie quirúrgica, por lo que se propone monitorizar la PVC, y mantenerla por debajo de 5 mmHg durante la maniobra de Pringle^{57, 58}. Pero esta técnica conlleva importantes riesgos ya que provoca un notable descenso del GC que podría tener repercusiones nefastas en pacientes con función cardíaca alterada, favorece las embolias gaseosas y además propicia la insuficiencia renal postoperatoria por una hipovolemia inducida^{1, 52}. Por lo tanto, lo más adecuado es mantener una PVC un 20% por debajo del valor inicial y corregir la depleción volémica tan pronto como termine la resección¹.

La maniobra de Pringle permite reducir las pérdidas sanguíneas durante la resección hepática, pero puede producir daños debidos a la isquemia y la reperfusión^{2, 46}. Existen diferentes estrategias preventivas donde se incluye el clampaje intermitente, el pre-acondicionamiento isquémico y el pre-acondicionamiento o post-acondicionamiento farmacológico^{2, 46, 47, 59}.

Con respecto al clampaje intermitente, algunos autores han descrito una disminución del daño isquemia-reperfusión, sobre todo en pacientes con resecciones hepáticas extensas y con hígados “dañados”, mientras que otros metaanálisis no han observado diferencias².

El pre-acondicionamiento isquémico inicial previo a la transección hepática se basa que un periodo corto de isquemia (10 minutos en clampaje-isquemia continua con 10 minutos de reperfusión) incrementa la tolerancia del hígado a un periodo prolongado de isquemia posterior². Está descrito que esta maniobra a través de un clampaje pedicular protege el tejido hepático frente al daño por isquemia-reperfusión, especialmente en hígados con esteatosis o fibrosis primaria o inducida por QT neoadyuvante². Sin embargo, los beneficios de la realización de este pre-acondicionamiento no son concluyentes y son varios los estudios en los que no se han encontrado diferencias en los resultados de morbimortalidad en dependencia de su aplicación o no^{60, 61}.

Los fármacos pueden tener beneficios en su aplicación como pre- o post-acondicionamiento, tal y como describió Beck-Shimmer en dos trabajos basados en el uso de sevoflurano, un anestésico volátil que se administró treinta minutos antes de la oclusión vascular o durante la reperfusión según fuera pre o post-acondicionamiento^{46, 47}. Ambas técnicas en el estudio permitieron limitar de forma significativa el aumento de transaminasas séricas disminuyendo el daño orgánico, y redujeron las tasas de complicaciones postoperatorias^{46, 47}.

La maniobra de Pringle se ha asociado a menor sangrado intraoperatorio y menor tiempo quirúrgico en varios estudios randomizados⁶¹. Sin embargo, las potenciales consecuencias adversas deben tenerse en cuenta, y aunque en los diferentes trabajos no se han detectado diferencias en la supervivencia, estancia postoperatoria o valores de morbimortalidad^{29, 62, 63}, una publicación la relacionó con el desarrollo de complicaciones grado IIIa Clavien o mayor²⁹.

Con respecto a su influencia sobre la transfusión, los resultados son variables. Varios estudios indican que se asocia a mayores tasas de transfusión^{53, 62}, aunque un estudio publicado en 2011 por Gruttadauria et al²⁹ no encontró un aumento de los valores de transfusión en los pacientes sometidos a maniobra de Pringle.

II.4.4.1.2.- Exclusión vascular total (EVT)

Consiste en el clampaje de las venas cavas a nivel supra e infrahepáticas, así como del pedículo, excluyendo el flujo vascular al hígado, tanto aferente como eferente^{50, 52}. La duración de la EVT no debe superar los 45 minutos en un hígado sano y 30 minutos en cirróticos o que han recibido QT neoadyuvante “agresiva”^{2, 24}.

La EVT tiene consecuencias hemodinámicas significativas e inmediatas^{55, 64}. La supresión de la circulación de la vena cava inferior supone una disminución del retorno venoso y del GC en torno al 50%, y bajan las presiones de llenado cardíacas y la presión arterial^{50, 52}. Estos cambios inducen una estimulación adrenérgica que aumenta las resistencias vasculares sistémicas y consigue restablecer la presión arterial, aunque el GC sigue manteniéndose bajo durante el clampaje vascular^{50, 52}. La calidad de dicha respuesta cardiovascular depende de los mecanismos compensadores del paciente, siendo más insuficiente en cardiópatas, cirróticos o aquellos con disautonomía neurovegetativa¹. Para preveer el tipo de respuesta, se suele realizar una prueba de clampaje de unos 3 a 5 minutos^{50, 51}. Si al cabo de este tiempo la PA media o el GC se reducen más del 50%, hay que interrumpir la técnica e indica que el paciente no tolerará la EVT⁵².

La causa más probable de mala tolerancia a este clampaje es la hipovolemia, por ello antes de una segunda prueba se debe proceder al llenado vascular^{50, 51}. Si la tolerancia sigue siendo mala, las dos causas más probables son un aflujo persistente de sangre arterial por anomalía vascular hepática, o venosa debido a derivaciones en el cirrótico con hipertensión portal; o una disfunción miocárdica⁵². En este último caso, habría que plantear el uso una monitorización adicional para una vigilancia más estricta, como se ha expuesto anteriormente. Sin embargo, a pesar de estas etiologías posibles, del 5 al 16% de los pacientes mantiene una respuesta adaptativa cardiovascular insuficiente por una alteración en la reactividad vascular o una disfunción miocárdica puesta de manifiesto en los cambios hemodinámicos producidos⁵².

Si la EVT resulta ineludible, se puede recurrir al apoyo hemodinámico farmacológico o otras maniobras como el by-pass venovenoso para mantener el retorno venoso, derivando la sangre de las venas porta y femoral hacia la yugular o subclavia, o la oclusión aórtica infradiagmática^{50, 65}. En general, el desclampaje es bien tolerado y los parámetros hemodinámicos se normalizan rápidamente¹.

Existen pocos trabajos comparativos de ambas técnicas de clampaje, con aplicación en diferentes indicaciones y enfermedades. Gurusamy publicó en 2009 una revisión realizada sobre

métodos de oclusión vascular para la cirugía hepática concluyendo que la exclusión vascular hepática no debería recomendarse sobre en clampaje pedicular, debido a la ausencia de beneficios significativos con posibilidad de daño en pacientes con enfermedades cardíacas debido a las importantes variaciones hemodinámicas que produce esta maniobra⁵³.

II.4.4.1.3.- Síndrome de reperfusión hepática

El síndrome de reperfusión se define por la caída de la presión arterial media en más de un 30% del valor previo al clampaje durante más de 1 minuto, pudiendo estar asociada a bradicardia y aumento de la presión de llenado cardíaco¹. Su incidencia aumenta con el número de clampajes, y aunque no se conoce con exactitud la fisiopatología, hay varios mecanismos de isquemia-reperfusión implicados con liberación de mediadores vasodilatadores⁵⁰. Para su tratamiento, se utilizan los vasopresores en bolos como efedrina a dosis de 5-10 mg o fenilefrina de 50-100 µg, hasta conseguir unos niveles TA adecuada, aunque el cuadro no suele durar mucho y pronto se reestablece el equilibrio hemodinámico³². También es frecuente la administración de calcio mediante cloruro cálcico al 10% 3-5 mL o gluconato de calcio al 10% de 5-10 mL por el aumento de potasio durante reperfusión³².

La prevención más importante consiste en la optimización de las condiciones basales del paciente, especialmente con respecto a la presión arterial, que deberán corregirse previamente al desclampaje. Aunque se ha investigado la administración de diferentes fármacos como los inhibidores del calcio o de las fosfodiesterasas, ninguno ha demostrado ser eficaz sobre las alteraciones hemodinámicas y la reducción de citólisis hepática⁵⁰.

II.4.5.- CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS ESPECÍFICAS

II.4.5.1.- Hipovolemia moderada

La fluidoterapia es un tema controvertido en cirugía hepática. En determinados centros se realiza una reposición de líquidos abundante en las primeras fases de la resección para aumentar el volumen intravascular como medida preventiva a una posible pérdida súbita de sangre, frente a otros centros en los que se realiza de forma restrictiva para una menor congestión hepática y reducción del sangrado en la disección^{34, 66}.

La hipovolemia moderada es una estrategia habitualmente empleada en cirugía hepática, que consiste en mantener un volumen intravascular disminuido mediante restricción de fluidoterapia y fármacos, manteniendo una hipotensión arterial controlada (PA sistólica en torno a 90 mmHg) y diuresis mayor a 0.5 mL/kg/h⁶⁷. La PVC es el método estándar para la evaluación del estado del volumen intravascular durante la resección hepática, siendo la referencia habitualmente empleada unos valores < 5 mmHg para considerar una situación de hipovolemia. A través de estas medidas, se ha observado un descenso en las pérdidas sanguíneas intraoperatorias disminuyendo la morbilidad y la estancia hospitalaria, con conservación de la función renal^{57, 66, 68-71}. Contrariamente, algunos autores han comunicado resultados opuestos al no observar menores pérdidas sanguíneas con valores bajos de PVC^{72, 73}.

Con la aparición de los sistemas de monitorización mínimamente invasivos, se ha evaluado el papel del parámetro Variación del Volumen Sistólico (VVS) como alternativa a la monitorización de la PVC como predictor del estado volémico del paciente durante la resección hepática, con resultados equivalentes en términos de pérdidas sanguíneas y tiempo de transección del parénquima, evitando además los riesgos y complicaciones de la colocación de un catéter venoso central que podría ser prescindible⁷⁴. Cabe destacar que el uso intraoperatorio de la VVS para guiar la administración de fluidos ha sido profundamente estudiado en cirugía cardíaca, sin embargo, recientemente se ha ampliado su uso a cirugía mayor abdominal y cirugía hepática, incluido el trasplante, con buenos resultados⁷⁵⁻⁷⁷.

II.4.5.2.- Embolismo aéreo

El riesgo de embolismo aéreo es especialmente alto durante la disección de la vena cava, las anastomosis vasculares y la reperfusión hepática¹. En general, los émbolos venosos se alojan en la circulación pulmonar pero si la capacidad pulmonar de filtración es excedida, el aire puede pasar a través de los capilares pulmonares a la circulación arterial causando isquemia en diferentes órganos. Sin embargo, esta embolia arterial también puede ser producida por la introducción directa de aire en el sistema arterial o por embolización paradójica a través de un foramen oval permeable o por cortocircuitos pulmonares de los cirróticos, con el consecuente riesgo de accidente cerebral isquémico o síndrome coronario agudo^{78,79}.

En el paciente sometido a anestesia general, los hallazgos más frecuentes tras una embolia gaseosa son hipotensión, taquicardia, hipoxemia y una caída brusca del CO₂ espirado, pudiendo llegar a producir shock y fallo ventricular derecho⁸⁰. El diagnóstico debe realizarse de forma precoz, para lo cual la ecocardiografía transesofágica resulta una monitorización muy sensible⁸⁰.

La terapia depende de la repercusión hemodinámica y consiste en la infusión rápida de volumen para aumentar el gradiente de presión junto con la administración de oxígeno al 100%⁷⁸. Además, debe llenarse el campo quirúrgico de líquidos para impedir que continúe la entrada de aire y buscar de forma sistemática la herida vascular para su resolución¹. Otras medidas que pueden resultar útiles son la posición en Trendelenburg o decúbito lateral izquierdo en caso de embolia venosa (si es arterial la posición más adecuada es decúbito supino) y la aspiración a través de la vía central, a través del cual el aire ha sido aspirado con éxito en algunos casos descritos en la literatura^{78,79}.

II.4.5.3.- Analgesia locorregional: Epidural e intradural

Los métodos de analgesia locorregional son altamente eficaces para la analgesia postquirúrgica, aunque comportan una serie de riesgos que hacen que su uso resulte controvertido^{1,31,81}.

II.4.5.3.1.- Epidural

La analgesia epidural, utilizada tanto en el intra como en el postoperatorio, ha demostrado su eficacia en cirugía hepática, sin embargo la coagulopatía asociada que conlleva este tipo de cirugía comporta unos riesgos significativos y su uso continúa siendo controvertido⁸¹.

Esta técnica está contraindicada cuando existe un trastorno preoperatorio de la coagulación, pero según determinados autores, también debería evitarse en hepatectomías mayores sin anomalías preoperatorias por el potencial riesgo de hemorragia y consumo de factores de coagulación^{82, 83}. Además, un aumento en el índice INR (International Normalized Ratio) podría dar lugar a retrasos en la retirada del catéter⁸².

Por otro lado, los diferentes anestésicos locales y opiáceos administrados vía epidural producen una simpatectomía farmacológica produciendo venodilatación y aumentando la capacitancia venosa, lo que lleva a una hipotensión relativa que puede precisar de fluidoterapia más agresiva^{84, 85}. Sin embargo, esta redistribución sanguínea puede resultar una estrategia útil para reducir la congestión hepática y mantener una baja PVC durante la resección hepática⁸⁶.

Cabe destacar que diversas publicaciones sugieren que la calidad de la analgesia proporcionada mediante morfina intratecal es tan aceptable como la producida vía epidural, permitiendo además superar las limitaciones de esta última, especialmente con respecto a las coagulopatías postoperatorias^{82, 87, 88}. Por lo tanto, es necesario individualizar en cada paciente y cada cirugía, en función de diversos factores como contraindicaciones y comorbilidades, realizando un balance de beneficios y riesgos^{82, 89}.

II.4.5.3.2.- Intradural

La morfina intratecal es una alternativa a la analgesia epidural con determinadas ventajas asociadas permitiendo una movilización más temprana, menor hipotensión y menor fluidoterapia perioperatoria, y como consecuencia estancias hospitalarias más cortas^{82, 88, 90}. Con respecto a la depresión respiratoria, dos metanálisis publicados por Meylan y Gehling concluyeron que su incidencia aumenta con la dosis de morfina intratecal y disminuye la intensidad del dolor al menos durante 24 horas^{91, 92}. Asimismo, con una dosis menor a 0.3 mg no se encontraron episodios de depresión respiratoria con más frecuencia que aquellos pacientes que reciben analgesia intravenosa^{91, 92}.

II.4.6.- CUIDADOS POSTOPERATORIOS

El postoperatorio de la cirugía hepática debe realizarse en una unidad de críticos para lograr una evaluación continuada del paciente, salvo en cirugías menores del hígado³¹. Las consideraciones sobre el tratamiento postoperatorio básico son similares a las de otras intervenciones abdominales realizándose un seguimiento continuo del paciente según criterios de la SEDAR, aunque existen varios aspectos fundamentales sobre la terapéutica^{30, 34}. Será preciso evaluar de forma estrecha la hemostasia y la función hepática mediante analíticas, así como las cifras de electrolitos por la frecuente hipofosfatemia que se produce en estos pacientes^{31, 34}. Por otro lado, la disfunción renal puede presentarse en esta fase y para prevenirla se debe reponer la volemia con expansores o albúmina y mantener una precarga adecuada, con una diuresis de 0.5-1 mL/kg/h.^{1, 31} En esta fase crítica postoperatoria, también es útil la monitorización hemodinámica mínimamente invasiva, que además nos proporciona datos sobre la situación volémica del paciente y la necesidad de fluidoterapia^{43, 44}.

En el postoperatorio de la hepatectomía, también es útil la tecnología LiMON para la medición de la tasa de desaparición del ICG en plasma detectando así de forma precoz una disfunción hepática postoperatoria^{36, 37}.

II.4.6.1.- Analgesia

La cirugía hepática provoca un intenso dolor postoperatorio tanto por tratarse de una intervención sobre un órgano supramesocólico como por la incisión quirúrgica de gran tamaño generalmente subcostal^{1,93}. Para el control del dolor pueden utilizarse fármacos intravenosos asociados a técnicas de analgesia neuroaxial, explicadas anteriormente, o bloqueos locorreregionales.

En el caso de analgesia intravenosa, es aconsejable utilizar opiáceos potentes con vida media larga como la morfina o la metadona, y combinarlos con fármacos del primer escalón analgésico, antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol, excepto en cirróticos por el riesgo de sangrado e insuficiencia hepática respectivamente⁹³. Las bombas de PCA (Patient controlled analgesia) con morfina permiten al paciente la administración de bolos analgésicos en función de la intensidad del dolor, asegurando concentraciones analgésicas estables y sostenidas, con la consiguiente disminución de los efectos adversos^{31, 93}.

Con respecto a la analgesia locorregeional para cirugía hepática, se puede realizar un bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP), que consiste en la inyección de anestésico local en el

plano neurofascial situado entre los músculos oblicuo interno y transverso, donde discurren los ramos de los nervios intercostales T6-T12 y el nervio ilioinguinal e iliohipogástrico (L1-L2), que proporcionan la sensibilidad a la región anterior y lateral de la pared abdominal⁹⁴⁻⁹⁶. Con respecto a la técnica, han sugerido numerosas variaciones, entre ellas el bloqueo subcostal para cirugías abdominales superiores como la resección hepática abierta, pero el auge actual del bloqueo TAP radica en el uso de ultrasonidos para su realización, permitiendo una visión directa y mejorando la precisión, siendo fácil y rápida de llevar a cabo^{93, 96-98}.

Diferentes estudios que han utilizado el bloqueo TAP como una parte de la estrategia analgésica postoperatoria han mostrado beneficios analgésicos en determinadas cirugías abdominales^{94, 98}. Abdallah et al⁹⁵ publicaron recientemente una revisión en la que analizó dicho bloqueo y sus consecuencias en cada tipo de intervención quirúrgica, concluyendo que existían mejoras en cirugía colorrectal, apendicectomía o colecistectomía laparoscópica, pero resultaban menos claros en las intervenciones hepatobiliares y renales, ginecológicas y hernioplastias inguinales abiertas. Un estudio que comparó el bloqueo TAP con epidural torácica para analgesia postoperatoria en cirugía hepato-biliar⁹⁷ demostró superioridad de la analgesia neuroaxial en términos de reducción del consumo de opioides, pero no hubo diferencias en las escalas de dolor, náuseas y vómitos postoperatorios, y satisfacción del paciente.

Los beneficios del bloqueo TAP incluyen un descenso en el consumo de opiáceos y por tanto de sus efectos secundarios así como evitar las técnicas neuroaxiales y sus riesgos asociados^{94, 96}. Sin embargo, aunque es una técnica considerada segura, no está exenta de riesgos, habiéndose notificado daños vasculares, viscerales y nerviosos, ya se realizara ecoguiado o no, y complicaciones como la inyección intravascular, infecciones o rotura del catéter⁹⁶. Por tanto, el bloqueo TAP proporciona una analgesia efectiva cuando es usado como parte de un régimen de analgesia multimodal en una variedad de procedimientos abdominales, aunque los beneficios sobre la cirugía hepática abierta aún están en estudio.

Otra opción analgésica es el bloqueo intercostal, basado en la administración de fármacos analgésicos en el espacio intercostal donde se encuentran los ramos ventrales de los nervios sensoriales formando un paquete neurovascular situado en la porción inferior de cada costilla⁹⁴. Este bloqueo está reconocido por su papel analgésico en fracturas costales y toracotomías, así como en procedimientos quirúrgicos abdominales altos⁹⁴.

II.4.7.- ANESTESIA EN EL PACIENTE HEPATÓPATA

Actualmente, se practican resecciones hepáticas en pacientes cirróticos, para lo cual es imprescindible evaluar y tratar las diferentes disfunciones que se producen como consecuencia de la hepatopatía, entre las que cabe destacar la mala adaptabilidad cardiovascular y las alteraciones en la función respiratoria y la hemostasia^{1,99}.

Por un lado, en la cirrosis se produce una vasodilatación arteriolar debido a una alteración en los sistemas reguladores, lo que provoca un importante descenso de las resistencias venosas sistémicas, proporcional a la gravedad de la cirrosis, y un aumento del GC^{1, 100}. La miocardiopatía cirrótica se caracteriza por disfunción sistólica y diastólica, prolongación de la repolarización ventricular y respuesta disminuida a la estimulación beta, aunque frecuentemente la clínica se evidencia en situaciones de estrés con insuficiencia cardíaca aguda⁹⁹. Además en estos pacientes existe una activación crónica de los sistemas simpático y renina angiotensina, lo que ocasiona diferentes síndromes asociados a la cirrosis como la disfunción neurovegetativa, los síndromes hepatorenal y hepatopulmonar, o la hipertensión portopulmonar^{99, 100}.

La disfunción neurovegetativa ocurre en el 70% de los cirróticos y consiste en una disminución de las respuesta reflejas a diversos estímulos cardiovasculares. Esta alteración expone a una mayor inestabilidad hemodinámica preoperatoria asociada a una menor tolerancia a las variaciones de volumen y menor reactividad a las catecolaminas^{1, 100}. Con respecto al síndrome hepatopulmonar, cuya fisiopatología se basa en la existencia de un cortocircuito pulmonar, es importante tomar precauciones durante la reperfusión hepática, ya que existe un alto riesgo de agravar la hipoxia bruscamente debido al efecto de los vasodilatadores liberados que aumentan el cortocircuito^{1, 100}. La hipertensión portopulmonar es una manifestación avanzada de la patología hepática y en ella se asocia cirrosis con una presión de arteria pulmonar superior a 25 mmHg y unas resistencias vasculares pulmonares elevadas^{99, 100}.

Por otro lado, en la cirrosis se producen anomalías de la hemostasia, siendo un factor de gravedad de la enfermedad, que además favorece la hemorragia¹. Se produce una disminución de la síntesis hepática de los factores II, V, VII y X, con alteraciones de la hemostasia primaria por trombocitopenia y disfunción plaquetaria, así como fibrinólisis crónica¹. Pero gracias a la administración de concentrados de factor VII recombinante (FVIIr) se ha logrado corregir durante varias horas el tiempo de protrombina (TP) y la hemostasia primaria en pacientes cirróticos, sin ocasionar efectos secundarios manifiestos^{101, 102}. También se recomienda la administración

profiláctica de ácido tranexámico, que se ha demostrado eficaz en la reducción de los requerimientos de productos sanguíneos en la enfermedad hepática avanzada, además de resultar seguro⁹⁹.

La realización de cualquier cirugía en los pacientes cirróticos supone un riesgo importante de desestabilización de la función hepática y de aparición de complicaciones perioperatorias, para cuya valoración resultan útiles los índices de CTP y la clasificación de MELD, que se correlacionan bien con la morbilidad y mortalidad perioperatorias⁹⁹. En concreto, con respecto a la cirugía abdominal se considera de alto riesgo tanto por la posibilidad de alterar el flujo sanguíneo hepático como por la hemorragia quirúrgica debida a hipertensión portal y la presencia de adherencias⁹⁹.

II.5.- TRANSFUSIÓN EN LA HEPATECTOMÍA

II.5.1.- GENERALIDADES DE LA TRANSFUSIÓN

La transfusión de productos sanguíneos contribuye en la mejora de la calidad asistencial sanitaria, permitiendo salvar vidas y recuperar la salud de los pacientes, pero también conlleva una serie de riesgos y complicaciones asociados¹⁰³.

Por otro lado, el incremento de la demanda de productos sanguíneos debido a una mayor complejidad asistencial y a un mayor volumen de pacientes obliga a gestionar los hemoderivados de forma cuidadosa, que frecuentemente son escasos¹⁰³. Los beneficios presumibles de la transfusión sanguínea están siendo cuestionados por estudios recientes, que muestran como las prácticas restrictivas son equivalentes o incluso mejores que las liberales¹⁰⁴. Es preciso continuar con la investigación en el ámbito de la transfusión para establecer el uso óptimo de los hemoderivados en dependencia de la situación clínica, y trasladar estos hallazgos a la práctica clínica diaria¹⁰⁴. Por tanto, en la actualidad la decisión de transfundir a un paciente debe hacerse de forma individualizada valorando en cada paciente la situación clínica y los beneficios y riesgos de la transfusión, administrándolos en la dosis adecuada y monitorizando la respuesta terapéutica esperada^{103, 104}.

II.5.1.1.- Epidemiología

Cada año son transfundidos 24 millones de componentes sanguíneos en Estados Unidos y 3 millones en Reino Unido, y ocurre en más del 10% de todas las estancias hospitalarias que incluyen un procedimiento¹⁰⁴. Además, de los 39 millones de altas con ingreso en Estados Unidos en 2004, 5.8% estuvieron asociados con productos de transfusión sanguínea¹⁰⁴. Sobre la práctica transfusional con respecto a los concentrados de hematíes (CH), los datos nacionales en Estados Unidos sugieren un descenso del 3% entre 2009 y 2010, mostrando cómo las consideraciones de los médicos sobre las transfusiones de sangre están cambiando¹⁰⁴. Datos similares están disponibles en Inglaterra con una reducción del 2.9% en 2012-2013¹⁰⁴. Además las auditorías nacionales de Reino Unido sugieren que el uso de la sangre podría ser reducido sin comprometer la seguridad del paciente¹⁰⁴. Los datos sobre transfusión en España publicados por el Instituto Nacional de Estadística sugieren desde 2010 un descenso en las tasas de transfusión de sangre total, CH y plasma. Con respecto a las plaquetas, desde el año 2009 todas son leucodepleccionadas y en los últimos tres años el porcentaje de transfusión se mantiene estable¹⁰⁵.

II.5.2.- COMPONENTES SANGUÍNEOS DISPONIBLES PARA LA TRANSFUSIÓN

Los derivados sanguíneos constituyen un grupo de componentes cuya conservación está limitada en el tiempo, y que permiten la transfusión del paciente con el producto más adecuado a sus necesidades, estando su eficacia muy relacionada con la idoneidad de su indicación^{103, 106}.

II.5.2.1.- Concentrados de hematíes

Los constituyentes activos de los CH son los hematíes, pero también contienen otros elementos como el plasma, las plaquetas y leucocitos residuales, que carecen de efecto terapéutico propio y no influyen en la eficacia de los glóbulos rojos¹⁰³. Actualmente, en la gran mayoría de los centros de transfusión de nuestro país, se procede a la eliminación de la mayoría de los leucocitos (leucorreducción) presentes en los componentes sanguíneos celulares, lo que mejora la calidad, reduce el riesgo de inmunización frente a antígenos leucocitarios (HLA), y disminuye la transmisión de virus intracelulares¹⁰³.

La transfusión de CH es usada para mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos en situaciones de hemorragia y anemia, y es uno de los pocos tratamientos capaces de restaurar la oxigenación de los tejidos cuando la demanda supera la entrega¹⁰⁷.

Sobre la dosis a administrar, una cuantía de 4 ml/kg, lo que equivale a la transfusión de 1 unidad de CH en un paciente de 70 kg peso, elevará la hemoglobina (Hb) de media 0.8 g/dL.¹⁰³ La recuperación real puede ser valorada a partir de los 15 minutos de finalizar la transfusión, haciendo una determinación de Hb al receptor¹⁰³.

II.5.2.1.1.- Umbral transfusional

El umbral de transfusión ha sido un tema muy controvertido y discutido en la literatura médica¹⁰⁴. Uno de los puntos clave, es que ha de modificarse en función de la patología de base que presente el paciente si ésta es capaz de interferir en los mecanismos compensadores de la anemia¹⁰⁸.

Actualmente, en términos generales existe consenso sobre la no indicación de transfusión de sangre en pacientes con valores de Hb superiores a 10 g/dL, salvo excepciones, así como la transfusión de pacientes con Hb inferior a 6-7 g/dL, aunque cada paciente debe ser evaluado individualmente y el manejo de la anemia debería ser específico para cada enfermo, tal y como indican la mayoría de guías publicadas sobre transfusión^{103, 109, 110}.

Se pueden diferenciar dos estrategias transfusionales en dependencia de los niveles de hemoglobina límites para la transfusión, la estrategia restrictiva y la liberal^{103, 107}. Una revisión sistemática de la Cochrane 2012 incluyó 19 estudios y un total de 6264 pacientes, y demostró que los umbrales bajos de hemoglobina eran bien tolerados¹⁰⁷. Asimismo, con el protocolo realizado en el estudio las transfusiones de glóbulos rojos se redujeron un 34% en pacientes con niveles bajos de hemoglobina y el número de transfusiones de CH fue reducido en 1 a 2 unidades¹⁰⁷. Otra revisión sistemática del año 2000 concluyó que la evidencia apoyaba el uso de umbrales transfusionales restrictivos en pacientes sin enfermedad cardíaca severa¹⁰⁸.

Sin embargo, en los pacientes con cardiopatía el umbral transfusional debería ser más alto para garantizar la adecuada oxigenación, debido a que la presencia de enfermedad arterial coronaria parece constituir un factor clave en la tolerancia a niveles de Hb bajos¹⁰⁴.

II.5.2.1.2.- Anemia Aguda

II.5.2.1.2.1.- Anemia aguda por hemorragia

La principal estrategia terapéutica en el tratamiento de la hemorragia aguda es prevenir o corregir el shock hipovolémico y controlar la hemorragia¹⁰³. Inicialmente es necesario restaurar el volumen circulatorio infundiendo soluciones cristaloides y/o coloides para mantener una adecuada presión de perfusión arterial, hasta la normovolemia y una vez alcanzada esta situación, habrá que valorar individualmente las circunstancias específicas para decidir transfundir teniendo en cuenta que un paciente sano puede tolerar pérdidas agudas de hasta el 25% sin precisar transfusión¹⁰³. Algunos estudios también han demostrado mejores resultados con las transfusiones restrictivas en situaciones de hemorragia aguda, con descenso en la mortalidad y resangrado¹¹¹.

La Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS) incluye en su guía sobre la transfusión unas indicaciones sobre los niveles de Hb y la decisión de transfusión de CH en una situación de hemorragia aguda¹⁰³:

- <7 g/dL: Está justificada la transfusión. Según las circunstancias específicas incluso se podrían tolerar valores inferiores.
- Entre 7 y 8 g/dL: Serán transfundidos si existen síntomas o signos de anemia hipóxica, pero en el caso de estabilidad hemodinámica sin factores de riesgo la actitud será expectante.

- Entre 8 y 10 g/dL: Serán transfundidos los pacientes con factores de riesgo o si asocian síntomas o signos de anemia hipóxica.
- 10 g/dl: Serán transfundidos en caso de infarto agudo de miocardio o angor inestable, o si existen síntomas o signos de anemia hipóxica¹⁰³. Además, también estaría indicada la transfusión en la hemorragia masiva incontrolada¹⁰³.

En determinadas situaciones puede ser necesaria la transfusión inicial de concentrados de hematíes, como en casos de shock hemorrágico, hemorragia masiva o en pacientes con hemorragia aguda que asocien inestabilidad hemodinámica o signos de oxigenación inadecuada¹⁰³.

II.5.2.1.2.2.- Anemia perioperatoria

Los criterios que se aplican en el intra y el postoperatorio son similares a los usados para la anemia por hemorragia aguda¹⁰³. En el preoperatorio, hay que tener en cuenta que la presencia de anemia es un marcador de comorbilidad y constituye factor de riesgo independiente de mortalidad y de complicaciones postoperatorias graves, que debería ser investigado para su diagnóstico y tratamiento con el fin de conseguir niveles de Hb preoperatorios adecuados¹⁰³.

La ASA (American Society of Anesthesiologists) en 2006 expuso en su guía sobre transfusión sanguínea que aunque múltiples estudios han evaluado los umbrales de transfusión en diferentes pacientes, la literatura es insuficiente para definir un umbral transfusional en pacientes quirúrgicos con una pérdida sustancial de sangre¹⁰⁹.

En dos estudios realizados en pacientes postoperados, los investigadores mostraron que los pacientes pueden tolerar una estrategia restrictiva de transfusión con el umbral fijado para una concentración de Hb de 7 ó 8 g/dL, y los resultados clínicos fueron similares a los de pacientes transfundidos con concentraciones mayores (entre 9 y 10 g/dL), siendo la mortalidad por cualquier causa a los 30 días equivalente en ambas cohortes^{112, 113}.

II.5.2.1.2.3.- Anemia en pacientes bajo cuidados intensivos

Las estrategias transfusiones también se han comparado en el ámbito de los cuidados críticos. Uno de los trabajos más significativos fue el estudio TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) que concluyó que las estrategias restrictivas eran igual de eficaces, y posiblemente superiores a las liberales, encontrando menores tasas de mortalidad, con la excepción de los pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable¹¹⁴.

Con respecto a los pacientes con lesión pulmonar aguda y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) o con riesgo de aparición de estas patologías se recomienda efectuar todos los esfuerzos posibles para evitar la transfusión de concentrado de hematíes, debido al riesgo de lesión pulmonar post-transfusional (explicado posteriormente)¹⁰³. En situaciones de sepsis, la necesidad de transfusión debe valorada individualmente puesto que no se conoce el umbral transfusional óptimo, igual que ocurre en casos de hemorragia subaracnoidea¹⁰³.

II.5.2.1.3.- Anemia crónica

La anemia crónica se instaura a lo largo de semanas o meses, permite que se desarrollen mecanismos de compensación que aseguren una adecuada oxigenación tisular^{103, 104}. La sintomatología aparece sólo cuando la concentración de Hb es menor a dos tercios de la normal debido a que el GC basal aumenta en pacientes con anemia, y generalmente consiste en fatiga, disnea y taquicardia¹⁰⁴.

II.5.2.2.- Plaquetas

Las transfusiones de plaquetas han mejorado notablemente la gestión de los pacientes con severa trombocitopenia, pero aún quedan algunas controversias por resolver, como la dosis óptima para evitar la hemorragia trombocitopénica o el umbral para la transfusión profiláctica, lo que provoca que en ocasiones se realice un uso inadecuado de las mismas¹⁰⁴. Las indicaciones se basan en la prevención o tratamiento de hemorragias en pacientes con trombocitopenia y/o alteración funcional plaquetaria¹⁰⁵. La última guía publicada por la SETS realizaba estas recomendaciones¹⁰³:

- Transfusión terapéutica: Indicada como tratamiento en los pacientes con hemorragia activa debida a la presencia de alteración cuantitativa, cualitativa o ambas de las plaquetas. En ausencia de otros defectos funcionales, es recomendable transfundir cuando la cifra plaquetaria sea menor a $50 \times 10^9/L$ si existe hemorragia.
- Transfusión profiláctica: Se basa en el recuento plaquetario y en la exploración física del paciente. Se recomienda la transfusión en recuentos:
 - inferiores a $10 \times 10^9/L$ (hasta $< 5 \times 10^9/L$ en trombopenia estable de larga evolución)
 - inferiores a $20 \times 10^9/L$ si existen factores de riesgo (hiperconsumo, anticoagulación, etc)
 - inferiores a $50 \times 10^9/L$ en caso de procedimientos invasivos o hemorragia
 - inferiores a $100 \times 10^9/L$ si la intervención se realiza sobre el sistema nervioso central o el globo ocular

La mayoría de guías médicas de práctica clínica recomiendan que el trigger para las transfusiones profilácticas de plaquetas esté en $10 \times 10^9/L$.¹⁰⁴ Se consideran una contraindicación relativa a la transfusión de plaquetas los casos de púrpura trombótica trombocitopénica, trombopenia inducida por heparina y trombopenia inmune, situaciones en las que sólo se transfundirá en caso de hemorragia con riesgo vital¹⁰³.

La dosis profiláctica óptima de plaquetas no está bien establecida, pero habitualmente para un adulto oscila entre $0.5-0.8 \times 10^{11}$ plaquetas por cada 10 kg de peso¹⁰³. En condiciones normales, la transfusión de una dosis terapéutica causa un aumento en el recuento de $30-50 \times 10^9/L$ de plaquetas, aunque pueden esperarse incrementos menores en pacientes con antecedente de transfusiones de plaquetas¹⁰³.

II.5.2.3.- Plasma fresco congelado y crioprecipitados

El Plasma Fresco Congelado (PFC) es un producto sanguíneo que contiene todas las proteínas plasmáticas, incluyendo los factores de coagulación¹⁰³. Constituye la fuente fundamental de derivados plasmáticos: concentrados de factores de la coagulación, albúmina e inmunoglobulinas, entre otros¹⁰³.

Con respecto al uso de plasma, sufrió un aumento de 3.1% en Inglaterra entre Abril del 2011 y Marzo de 2012, y en 1.9% en 2012-13. Sin embargo, su uso es inapropiado en muchas ocasiones, como demostró una encuesta realizada en Reino Unido en 2011¹⁰⁴.

Las indicaciones que indica la SETS son¹⁰³:

- Deficiencias de un único factor plasmático de la coagulación, si no se dispone del concentrado específico del mismo.
- Deficiencias de múltiples factores y/o Coagulación Intravascular Diseminada (CID) si existe hemorragia activa
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Reversión urgente del efecto de los anticoagulantes orales
- Déficit de vitamina K, si el paciente tiene hemorragia y/o precisa con urgencia procedimientos invasivos
- Puede aceptarse si INR y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) superan en >1.5 el rango de referencia y se asocia trombopenia (plaquetas <50000/mL), en la profilaxis de procedimientos invasivos. En este caso, no se debe administrar PFC si la actividad basal de los factores de coagulación es mayor al 40%.
- Cirugía de bypass cardiopulmonar, no de forma rutinaria
- Transfusión masiva, en dependencia del juicio clínico y los datos analíticos de coagulación
- Angioedema hereditario si el inhibidor de la C1 esterasa no está disponible

No está indicado en¹⁰³:

- Hipovolemia
- Reversión de anticoagulantes orales si no existe sangrado activo
- Hipoproteinemia o soporte nutricional
- Como solución de intercambio en los recambios plasmáticos terapéuticos, excepto en la púrpura trombótica trombocitopénica.
- Como aporte de inmunoglobulinas en las inmunodeficiencias

En general, la dosis en el adulto es de 10-15 mL/kg, lo que aumentará en aproximadamente un 20% los factores de coagulación y los niveles de fibrinógeno en 1mg/mL del plasma empleado¹⁰³. En los casos en que el PFC se utiliza para la corrección de factores de coagulación, la dosis depende de la vida media de ese factor concreto y del tiempo que queramos mantener los niveles establecidos¹⁰³.

El crioprecipitado es la fracción plasmática que precipita al descongelar a 4°C el PFC, de lo que se obtienen varias proteínas: fibrinógeno, factor XIII, factor VIIC, factor VIII von Willebrand y fibronectina¹⁰³. Están indicados en hemorragias asociadas a déficits de los factores que contiene, siempre que no estén disponibles concentrados de los factores específicos¹⁰³.

II.5.3.- COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE

Las complicaciones asociadas a las transfusiones sanguíneas son muy variadas y se pueden clasificar de varias maneras, en dependencia del momento de aparición y de los mecanismos implicados en su producción¹⁰³.

- Complicaciones agudas: aparecen durante el acto transfusional o poco tiempo después (hasta 24 horas)¹⁰³.
- Complicaciones tardías: surgen después de las 24 horas postransfusionales¹⁰³.
- Complicaciones inmunológicas: debidas principalmente a la sensibilización del receptor a eritrocitos, leucocitos, plaquetas o proteínas del plasma del donante. Con menor frecuencia, las células o el suero transfundido producen una reacción inmune contra el receptor¹⁰³.
- Complicaciones no inmunológicas: aquellas en las que no están implicados mecanismos inmunes en su producción¹⁰³.

II.5.3.1.- Complicaciones agudas

Las transfusiones sanguíneas pueden producir diferentes complicaciones agudas inmunológicas, entre las que cabe destacar por la reacción hemolítica aguda y la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión¹⁰³.

La reacción hemolítica aguda es el efecto adverso más grave y se produce por destrucción aguda de los hematíes generalmente al transfundir sangre ABO incompatible, con una frecuencia aproximada de 1:6000-1:20000 unidades transfundidas^{115, 116}. La causa principal es el error en la identificación del paciente, en la muestra de sangre o en la unidad de transfusión, tal y como expone el sistema de hemovigilancia británico^{115, 116}.

Los síntomas aparecen inmediatamente e incluyen fiebre, dolor torácico, escalofríos, disnea y náuseas¹⁰³. En pacientes anestesiados, se manifiesta por una elevación de temperatura, taquicardia inexplicable, hipotensión, hemoglobinuria y un sangrado inexplicable o la incapacidad de aumentar el hematocrito después de una transfusión¹⁰³. La gravedad de la reacción depende a menudo de la cantidad de sangre incompatible administrada, pudiendo llegar a coagulación intravascular

diseminada y shock con cese de la función renal, y el tratamiento se basa en interrumpir de inmediato la transfusión y las medidas de reanimación con fluidoterapia y soporte inotrópico si fuera necesario, con precaución de mantener una adecuada función renal¹⁰³.

La lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (Transfusion-related acute lung injury, TRALI) tiene una incidencia en Europa de 1/5000 unidades transfundidas aunque muchos expertos la consideran infradiagnosticada¹¹⁷. La mortalidad es del 5% y la clínica consiste en un edema pulmonar grave que cursa con fiebre, disnea, hipoxemia, hipotensión y edema pulmonar en las 2-4 horas posteriores a la transfusión^{103, 117}. El tratamiento es de soporte, igual que para el SDRA del cual puede ser indistinguible, y la resolución generalmente tiene lugar entre los 2 y 4 días posteriores¹⁰³.

Sobre las complicaciones no inmunitarias, cabe destacar el papel de las producidas por infusiones a gran velocidad, superiores a 2-4 mL/kg/hora, en las que existe riesgo de sobrecarga circulatoria, especialmente en pacientes con alteración de la función cardíaca y/o renal, así como en ancianos con clínica de insuficiencia cardíaca congestiva aguda¹⁰³. Estas altas velocidades de transfusiones también pueden producir alteraciones metabólicas con variaciones en los niveles de potasio, calcio y del equilibrio ácido-básico^{32, 103}.

Por otro lado, las transfusiones masivas pueden llevar a situaciones de hipotermia y coagulopatía, por lo que será esencial el calentamiento de todos los hemoderivados y líquidos intravenosos, así como los estudios de coagulación y hemograma para guiar la necesidad de transfusión de PFC y plaquetas¹⁰³.

II.5.3.2.- Complicaciones tardías

Dentro de las complicaciones tardías, es importante destacar el papel de la inmunomodulación de la transfusión, que se explica más adelante¹⁰³.

II.5.4.- TRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA HEPÁTICA

II.5.4.1.- Generalidades

Diferentes estudios a lo largo de la literatura médica han sugerido que la pérdida sanguínea perioperatoria y las transfusiones tienen un impacto negativo en los resultados postoperatorios de la cirugía oncológica^{29, 40, 118, 119}. Sin embargo, existe un debate en base a si es debido a una relación causa-efecto real o simplemente es el resultado de una cirugía más complicada, o de un proceso oncológico más avanzado¹¹⁸.

Con respecto a la cirugía hepática, el tema es particularmente relevante por la mayor tasa de transfusión con respecto a otras cirugías y porque a pesar de las mejoras, las pérdidas sanguíneas son uno de los principales predictores de morbilidad y mortalidad perioperatoria^{3, 29, 40, 119, 120}.

Varios estudios recientes con un gran número muestral han sido capaces de confirmar los efectos perjudiciales de la transfusión en el desarrollo de complicaciones postoperatorias, en la mortalidad perioperatoria y en la supervivencia libre de enfermedad tras resección hepática^{29, 39-41, 119-121}.

La incidencia de transfusión en cirugía hepática por metástasis de CCR ha variado a lo largo de los años¹¹⁸. Diversos factores han permitido la disminución en sus cifras, siendo el principal la mejora en los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, así como en el material y los recursos disponibles^{3, 118}. Pero por otro lado, cada vez se lleva a cabo una cirugía oncológica más avanzada y compleja, sobre pacientes con mayor edad y comorbilidades¹¹⁸.

Según los datos de Cannon et al¹¹⁹ en su estudio de 2013, el 26.8% de los pacientes recibieron transfusión de productos sanguíneos de cualquier tipo. El 25.5% de los pacientes recibieron CH con una media de 3.5 unidades transfundidas, el 7.1% de PFC con 2 unidades de media y al 3.8% se les transfundieron plaquetas, con una media de 0.5 unidades¹¹⁹.

En el artículo de Gruttadauria et al²⁹ se estudiaron únicamente las transfusiones con CH, siendo del 40.2%. Los datos de Kooby et al⁴⁰ mostraron que el 55% de los pacientes recibieron algún producto sanguíneo, y el 46% CH; únicamente un 6% de los pacientes recibieron autotransfusión. Los datos publicados por Kostov et al¹²² muestran una incidencia transfusión de cualquier producto de 58%.

Estos datos muestran un importante descenso de las tasas de transfusión, desde las cifras publicadas en un amplio estudio sobre MHCCR en 2003 por Kooby et al⁴⁰ en los que el 55% de los pacientes recibía algún producto sanguíneo y el 46% CH, hasta Cannon et al¹¹⁹ en 2013 cuyas cifras caen a un 26.8% y 25.5% respectivamente^{40, 119}.

En el estudio de Poon et al⁴¹, basado en pacientes sometidos a cirugía hepática de cualquier tipo, se comparó la tasa de transfusión en dos grupos poblacionales pertenecientes a dos intervalos de fechas, de 1989 a 1996 y de 1996 a 2003. Los resultados mostraron un importante descenso en la tendencia a la transfusión con valores de 67.7% en el primer grupo y 17.3% en el segundo. Dichos datos demuestran una tendencia al descenso en las tasas de transfusión a pesar del incremento en la complejidad de las intervenciones.

II.5.4.2.- Sangrado en hepatectomía

La hemorragia constituye el principal riesgo de la cirugía hepática y una de las complicaciones perioperatorias más frecuentes¹. Esto es debido a que el hígado es el reservorio sanguíneo principal del organismo, almacenando en su interior alrededor de 450 mL con un flujo sanguíneo hepático normal de aproximadamente 1500 mL/min.³² El momento más hemorrágico es la transección de la superficie de corte hepática, sin embargo cuando existe una alta hipertensión portal (HTP), también la liberación del hígado y del pedículo hepático pueden resultar muy sangrantes^{1, 68}.

Las pérdidas sanguíneas varían en los diferentes trabajos publicados, y existen diferentes factores que pueden influir sobre el sangrado¹. Según los estudios recientes basados en la resección hepática por metástasis de CCR, las pérdidas promedio fueron de 360 mL en el artículo de Cannon et al¹¹⁹ y 600 mL según Gruttadauria et al²⁹. El grupo de Kostov et al¹²² diferenció dos grupos según el tipo de resección fuera mayor o segmentaria, obteniendo volúmenes de 1245 mL y 423 mL respectivamente. El grupo de Jarnagin et al³ analizó pacientes sometidos a cirugía hepática no específica de metástasis, las pérdidas estuvieron en torno a 600 mL.

II.5.4.3.- Factores de predisponentes a la transfusión

De forma lógica, el sangrado quirúrgico está directamente relacionado con la transfusión sanguínea perioperatoria, pero es crucial examinar todos los posibles factores que pueden predisponer a los pacientes a requerir transfusión^{1, 29}. Los más importantes son el tipo de cirugía, la magnitud de la resección y la existencia de fibrosis, cirrosis o HTP^{29, 122, 123}. A medida que la cirrosis hepática progresa, la presencia y severidad de trombocitopenia y el aumento de la HTP contribuyen de manera significativa al sangrado intra y postoperatorio, complicando la evolución del proceso quirúrgico¹. Estos hallazgos clínicos muestran la importancia de los efectos perjudiciales del tipo de resección y la presencia de fibrosis portal en la pérdida sanguínea durante el proceso de resección hepática, en la que se debería prestar cuidado especial para prevenirla^{29, 122}.

Con respecto a la influencia de la maniobra de Pringle sobre la tasa de transfusión en cirugía de resección hepática por CCR arroja resultados variables. En una revisión realizada para el estudio de los métodos de oclusión vascular en resección hepática, se concluyó que el clampaje del pedículo hepático no reduce las necesidades de sangre, resultados concordantes con otro estudio en el que las tasas de transfusión incluso fueron mayores en el grupo de pacientes sometidos a maniobra de Pringle, aunque el sangrado fue similar^{53, 62}. Opuestamente a estos resultados, recientemente se ha publicado un artículo en el que la aplicación de Pringle no se asoció a una incidencia aumentada de transfusiones de PRBC intraoperatorias²⁹.

Otros factores como las comorbilidades presentes en los pacientes se han estudiado recientemente sin encontrar asociación con la transfusión, en cambio los avances de la técnica quirúrgica han llevado a reducir la pérdida sanguínea y han permitido reducir las tasas de transfusión perioperatoria^{29, 41}.

II.5.4.4.- Inmunomodulación

El efecto inmunosupresor de las transfusiones de sangre alogénica fue identificado por primera vez en 1980 en los pacientes sometidos a trasplante renal, quienes mejoraban la supervivencia del injerto después de ser transfundidos¹²⁴. Desde entonces numerosos estudios se han publicado analizando el efecto inmunomodulador de la transfusión y sus efectos negativos sobre los resultados a corto y largo plazo en la cirugía^{40, 118}.

II.5.4.4.1.- Efecto inmunosupresor de la transfusión

Los mecanismos fisiopatológicos por los que la transfusión produce inmunomodulación no se conocen con exactitud, pero varios estudios han demostrado que las transfusiones suprimen la inmunidad del huésped mediante la reducción de la actividad de las células natural killer (NK) y de las células T citotóxicas (T8), asociado a aumento de las células T reguladores con descenso en la proporción T4/T8. Además existe un descenso de la función de macrófagos y monocitos, y disminución en el número de células NK^{40, 118}.

Muchos de estos efectos inmunosupresores se cree que están relacionados con el número de leucocitos residuales dentro de la sangre almacenada así como la duración de su almacenamiento y preservación^{40, 118}. Estos efectos inmunosupresores pueden reducirse al utilizar transfusiones sanguíneas con depleción leucocitaria, como ocurre actualmente en España^{103, 118, 125, 126}. En los centros de nuestro país se realiza la leucodepleción por filtración de los componentes sanguíneos celulares en el momento de su preparación, siendo el contenido residual de leucocitos inferior al millón por unidad¹⁰³.

En pacientes sometidos a una cirugía mayor, los efectos inmunosupresores de la transfusión sanguínea son perjudiciales y contribuyen a resultados perioperatorios peores por lo que deberían ser de elección los componentes sanguíneos con menores efectos depresores de la inmunidad^{40, 125}. Existen alternativas potencialmente menos inmunógenas que la sangre completa o los CH, como el uso de transfusión autóloga, los concentrados con depleción de leucocitos, eritrocitos lavados o la administración perioperatoria de factores de crecimiento, que podrían resultar útiles y deberían ser valoradas ante una necesidad de transfusión⁴⁰.

II.5.4.4.2.- Efectos sobre la recurrencia del tumor

Gantt alzó por primera vez la hipótesis de que la inmunodepresión causada por T sanguínea podía conducir a la recurrencia temprana de cáncer porque las células malignas podían escapar de la vigilancia inmune¹²⁷. Un año después, Burrows y Tartter¹²⁸ fueron capaces de detectar el efecto de la transfusión sanguínea sobre la recurrencia temprana en pacientes sometidos a cirugía oncológica, al examinar pacientes en los que se llevó a cabo una resección de CCR. Desde entonces, se han desarrollado numerosos estudios sobre muchos tipos de tumores, incluyendo el CCR, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, y sarcoma de tejidos blandos¹²⁹⁻¹³⁵. En total suman más de 150 estudios publicados examinando el efecto de la transfusión sanguínea y su efecto inmunomodulador, afectando a los resultados de recurrencia tumoral o infección

postquirúrgica, y a pesar de su heterogeneidad, se ha establecido una firme relación causal entre la transfusión y estos resultados^{40, 119}. Sin embargo a pesar de los numerosos estudios publicados en los últimos treinta años, la premisa de que las transfusiones pueden afectar negativamente a los resultados de la cirugía de cáncer sigue siendo un tema controvertido⁴⁰.

Para la cirugía hepática, este tema es particularmente relevante debido a la alta incidencia de la transfusión en la mayoría de los centros^{1, 40}. Con respecto al hepatocarcinoma, los efectos de la transfusión sanguínea sobre la recurrencia oncológica han sido bien caracterizados en estadios iniciales^{124, 136}.

En lo referente a la resección hepática por metástasis de CCR existe menos evidencia del efecto de la transfusión sobre el riesgo de recurrencia tumoral¹¹⁸. En un estudio retrospectivo, Stephenson et al¹³⁷ ya en 1988 relacionaron la cantidad de sangre transfundida con una disminución del tiempo de recurrencia y supervivencia en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de CCR, de modo que por cada unidad adicional de hemoderivado administrada, el riesgo de recurrencia aumentaba en un 5%.

Contrariamente a estos resultados, Younes et al¹³⁸ no fueron capaces de identificar la transfusión sanguínea como factor de riesgo independiente en la recurrencia tumoral en un total de 116 pacientes sometidos a la misma cirugía, aunque sí encontraron asociación entre transfusión y recurrencia en un análisis univariante, no pudo ser confirmada como un predictor de riesgo independiente en el análisis multivariante. Estos trabajos son similares a los publicados recientemente en un estudio de Cannon et al¹¹⁹, en el que se estudiaron un total de 239 pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de CCR. Los resultados obtenidos indicaban que la transfusión de productos sanguíneos no tuvieron impacto negativo sobre la recurrencia de la enfermedad.

El principal problema de estos estudios está en que la mayoría poseen un diseño retrospectivo, el cual nunca permite descartar por completo la posibilidad de que la transfusión sanguínea y los resultados estén afectados por una causa común subyacente, como es una enfermedad tumoral más avanzada o una cirugía más compleja¹¹⁸.

II.5.4.4.3.- Efectos sobre la estancia hospitalaria

La duración de la estancia hospitalaria puede estar influida por la transfusión sanguínea, alargándose de forma significativa^{29, 40}. En el estudio de Gruttadauria et al²⁹ se analizó la administración de PRBC, y los pacientes que requirieron transfusión durante la cirugía fueron más propensos a estancias postoperatorias más largas, siendo dicho efecto dosis dependiente. De forma similar, el grupo de Kooby et al⁴⁰ observó un aumento de la duración de estancia postquirúrgica, que fue de 8 días en pacientes no transfundidos frente a 10 días en los transfundidos.

II.5.4.4.4.- Efectos sobre la morbimortalidad y supervivencia total y libre de enfermedad

Los efectos de la transfusión sanguínea sobre la morbimortalidad en pacientes sometidos a resección por metástasis de CCR han sido investigados ampliamente, y no hay duda de que existe un efecto negativo en los resultados perioperatorios, como ha sido demostrado en los diferentes estudios publicados sobre cirugía hepática^{39-41, 119, 121, 139}.

El estudio más amplio es el de Kooby et al⁴⁰, que examinaron 1351 pacientes y demostraron un impacto negativo estadísticamente significativo de la transfusión sanguínea sobre la mortalidad postoperatoria a los 60 días y sobre las complicaciones mayores y menores, tanto en un análisis univariante como multivariante. Los pacientes transfundidos tuvieron dos veces más probabilidades de desarrollar complicaciones mayores y cuatro veces el riesgo de muerte perioperatoria, y tuvieron mayor incidencia de complicaciones infecciosas⁴⁰. En este estudio, se analizó por separado la transfusión de CH alogénicos y autólogos, así como el resto de productos sanguíneos, que también resultaron asociados significativamente con la morbilidad⁴⁰.

Posteriormente, varios estudios han corroborado estos resultados^{29, 41, 119}. Gruttadauria et al²⁹ demostraron que aquellos pacientes que recibieron transfusiones de PRBC tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de sufrir cualquier complicación y cuatro veces mayor de experimentar una complicación grado Clavien IIIa o mayor durante su estancia hospitalaria, siendo estos dos efectos dosis dependientes; sin embargo, la transfusión no se correlacionó con un aumento de la incidencia de morbilidad infecciosa. Cannon et al¹¹⁹ mostraron asociación entre la transfusión de CH y un aumento del riesgo de complicaciones no hemorrágicas, aunque dicha asociación no pudo demostrarse con PFC o plaquetas. El grupo de Konopke et al¹⁴⁰ en el análisis multivariante mostró asociación entre pérdida sanguínea intraoperatoria con transfusión de 3 a 6 CH y morbilidad postoperatoria estadísticamente significativa.

Otros estudios realizados sobre cirugía hepática, también han mostrado resultados similares, siendo la transfusión un factor predisponente en el desarrollo de complicaciones postoperatorias^{39, 41, 120, 121, 139}.

Los resultados sobre la influencia de la transfusión en la supervivencia y la mortalidad son variables. En el estudio de Kooby et al⁴⁰, el riesgo de mortalidad postoperatoria estuvo directamente relacionado con la transfusión de productos sanguíneos alogénicos, y su cantidad (la tasa de mortalidad en la administración de más de dos CH fue del 11% frente al 1.2% en los no transfundidos). Al analizar los productos sanguíneos individualmente, los resultados sobre pacientes transfundidos con PRBC mostraron que la mortalidad postoperatoria y la supervivencia a largo plazo fueron similares al compararlos con los no transfundidos, sin embargo eran diferentes al comparar las transfusiones con una o dos unidades, que aquellos que recibieron más de dos⁴⁰. Con respecto al PFC y las plaquetas, así como con la transfusión autóloga, la mortalidad postoperatoria y las tasas de supervivencia a largo plazo fueron similares independientemente de su administración⁴⁰.

Otros estudios^{41, 120, 121} coinciden en sus resultados con Kooby⁴⁰, al encontrar una influencia significativa de la transfusión sobre las tasas de mortalidad postoperatoria y de supervivencia a largo plazo.

Contrariamente a estos resultados, en el estudio de Cannon et al¹¹⁹ la transfusión con productos sanguíneos de cualquier tipo, incluyendo en su análisis PRBC, PFC y plaquetas, no tuvieron un impacto negativo significativo sobre la mortalidad, supervivencia global ni libre de enfermedad.

II.5.4.5.- Estrategias para minimizar las pérdidas sanguíneas

Debido a que la pérdida sanguínea se considera que juega un papel crucial en el desarrollo de complicaciones y la incidencia de muertes postoperatorias después de la resección hepática, se han desarrollado diversas estrategias para minimizar las pérdidas sanguíneas y los riesgos asociados a la transfusión^{29, 118}.

II.5.4.5.1.- Técnicas quirúrgicas

Recientemente, la adopción de nuevas técnicas quirúrgicas han cambiado el método de transección del parénquima hepático, utilizando en la actualidad utilizando en la actualidad instrumentos de transección, que emplean radiofrecuencia e irrigación salina para precoagular el tejido hepático²⁹. Estas mejoras han resultado en una reducción drástica del uso de transfusiones sanguíneas durante las resecciones hepáticas²⁹. De hecho, varios estudios han enfatizado en el número de resecciones hepáticas sin transfusiones han aumentado en los años recientes, con menos pérdida sanguínea durante las operaciones y una elección del momento de transfusión más cuidadosa¹⁴⁰. Estas mejoras en las técnicas quirúrgicas son ahora una realidad en centros de referencia para cirugía hepática²⁹.

II.5.4.5.2.- Reducción de la hemorragia por medios farmacológicos

Diversos fármacos antifibrinolíticos como la aprotinina y ácidos tranexámico han sido utilizados y analizados en el trasplante hepático con efectos beneficiosos pero en el resto de la cirugía hepática, las publicaciones son escasas y con resultados inciertos^{141, 142}. En consecuencia, estos fármacos deben reservarse para situaciones específicas y hemorragias muy copiosas¹.

En una revisión de Gurusamy et al¹⁴³, se analizó la influencia de las diferentes intervenciones farmacológicas sobre el sangrado y la necesidad de transfusión en resección hepática, estudiando la aprotinina, la desmopresina, el factor VIIa recombinante, la antitrombina III y el ácido tranexámico. De todos ellos, ninguno demostró reducir la morbilidad perioperatoria, pero tanto la aprotinina como el ácido tranexámico mostraron una reducción en las pérdidas sanguíneas y en los requerimientos de transfusión¹⁴³. Además, la aprotinina se asoció a una mayor supervivencia a un año¹⁴³. Sin embargo, en 2007 la aprotinina fue suspendida por la Agencia Española del Medicamento debido a los resultados del ensayo clínico BART, promovido por el Ministerio de Salud de Canadá, que mostraron un incremento del 50% de la mortalidad en pacientes tratados con dicho medicamento¹⁴⁴.

II.5.4.5.3.- Maniobras ventilatorias

La ventilación mecánica tiene una gran influencia sobre la función cardiovascular a través de complejos mecanismos en los que interaccionan diferentes factores entre los que destacan la reserva miocárdica, la función de bomba cardiaca, el volumen sanguíneo y su distribución, el tono autonómico, las respuestas endocrinas, el volumen pulmonar y la presión intratorácica, entre otros^{145, 146}.

Con respecto a los modos ventilatorios y el sangrado, no se ha probado que exista una relación directa. En cirugía hepática, se ha estudiado la hipoventilación o disminución del volumen corriente como método para disminuir la pérdida sanguínea debido a su función al disminuir la PVC¹⁴⁷. En un ensayo se evaluó esta intervención y a pesar de que en los resultados sí que se observó una disminución notable de los valores de este parámetro en los pacientes hipoventilados, no se pudo demostrar un descenso en las pérdidas sanguíneas asociadas, ni en la morbimortalidad¹⁴⁸. Por tanto, aunque la hipoventilación está relacionada con un descenso en los valores de la PVC, que permitiría un menor sangrado quirúrgico; también asocia hipercapnia de magnitudes proporcionales a la hipoventilación, que cursa con taquicardia e hipertensión arterial, desfavorables para el descenso de pérdidas sanguíneas^{148, 149}.

Con respecto a la presión positiva al final de la espiración (Positive end-expiratory pressure, PEEP), produce un aumento de la presión intratorácica lo que lleva a una reducción del retorno venoso, el gasto cardiaco y la presión arterial media, lo que potencialmente podría disminuir el sangrado³². Sin embargo, este aumento de la presión intratorácica también produce un incremento de presión a nivel del sistema venoso central, que potencialmente puede ser transmitido a las venas hepáticas¹⁵⁰. En un trabajo realizado en pacientes sometidos a resección hepática con valores de PEEP entre 5 y 10 cmH₂O se detectaron aumentos significativos en las presiones hepáticas, pero estos incrementos fueron muy pequeños y podrían no ser suficientes para evitar su uso teniendo en cuenta los beneficios que proporciona la PEEP en la mejora de la ventilación¹⁵⁰.

Una estrategia interesante para mejorar la tolerancia del organismo a la anemia y retrasar la necesidad de transfusión sanguínea es la ventilación hiperóxica, que se ha demostrado eficaz para moderar la tasa de mortalidad por anemia aguda incluso a niveles moderados como FiO₂ de 0.6^{151, 152}. Esta maniobra permite aumentar la cantidad de oxígeno disuelto en plasma y el contenido arterial de oxígeno, lo que resulta especialmente útil en situaciones de anemia^{151, 152}.

II.5.4.5.4.- Hipotensión arterial controlada

La hipotensión arterial controlada ha sido utilizada en diferentes cirugías incluida la hepática para disminuir el sangrado y la necesidad de transfusiones sanguíneas^{32, 153}. Existen diferentes métodos que permiten la reducción de la presión arterial, entre los que cabe destacar la posición quirúrgica, la administración de fármacos hipotensores y la hipovolemia³².

Existen diferentes fármacos capaces de disminuir los niveles de presión arterial de forma eficaz, como anestésicos volátiles, antagonistas adrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio y vasodilatadores periféricos, resultando especialmente útiles por su corta duración de acción el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, ya que permiten un control de los niveles tensionales precisos^{32, 153}. En la actualidad, un procedimiento muy útil durante la anestesia general es el uso remifentanilo asociado a un hipnótico como un agente volátil, por su acción ultracorta¹⁵³.

La PVC es frecuentemente utilizada para la guiar la administración de flúidos y en cirugía hepática ha sido utilizada como referencia asociando el mantenimiento de niveles bajos de PVC (<5 mmHg) con menor sangrado¹⁵⁴. En varios los artículos se ha demostrado esta relación, resultando un descenso en los valores de mortalidad y estancia hospitalaria, así como en las tasas de transfusión, con preservación de la función renal^{57, 58, 70, 155}. Otros autores^{69, 68} también han relacionado estos dos factores, de modo que las elevaciones de PVC resultaron en un mayor sangrado y estancia hospitalaria. Sin embargo, para el control volémico existen otros dispositivos mínimamente invasivos anteriormente descritos que permiten llevar a cabo una fluidoterapia individualizada guiada por objetivos⁴³⁻⁴⁵.

II.5.4.6.- Alternativas a la transfusión de sangre alogénica en la cirugía de resección hepática

Ante los riesgos derivados de la transfusión alogénica y para la prevención de reacciones adversas, se han desarrollado diferentes alternativas a la misma^{3, 103}. En primera instancia es fundamental realizar una correcta indicación terapéutica para su uso restringido y su administración en el momento más indicado^{3, 103}.

II.5.4.6.1.- Transfusiones autólogas

Los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos con alta probabilidad de transfusión, pueden donar su propia sangre para su posterior uso durante la cirugía^{103, 156}. Generalmente, la recolección se inicia de 5 a 6 semanas antes del procedimiento, realizándose una donación por semana, y nunca 72 horas antes de la cirugía, y se pueden asociar complementos de hierro y eritropoyetina recombinante (EPO-rh) que permiten aumentar la eritropoyesis^{103, 157}. La duración del período de predonación está limitada por el tiempo que puede almacenarse la sangre, normalmente 6 semanas¹⁵⁷. Cada centro de transfusión debe establecer los criterios de selección y extracción del procedimiento¹⁰³. En principio, el criterio absoluto de exclusión es la anemia (Hb <11 g/dL), la presencia de un proceso infeccioso actual o reciente que pueda asociarse a bacteriemia, o la positividad de alguno de los marcadores de infección^{103, 158}.

La donación autóloga permite disminuir la exposición a transfusión alogénica, tal y como indican Carless et al en su metanálisis cuyos resultados indicaron una reducción de un 60%, sin embargo el riesgo de recibir cualquier tipo de transfusión se incrementó un 29%, lo que resulta especialmente relevante en los pacientes con cáncer, en los que la normalización de los niveles de Hb pueden retrasarse por la propia enfermedad o por tratamientos quimioterápicos^{156, 159}. Este aumento de tasa de exposición a productos sanguíneos se ha relacionado con dos factores: con los niveles de Hb prequirúrgica más bajos en pacientes que donan sangre autóloga, y que por tanto tiene más probabilidades de requerir sangre intra o postoperatoria, y con el contexto de que la disponibilidad de sangre autóloga crea una política de transfusión más liberal¹⁵⁶.

La transfusión autóloga es por tanto una de las estrategias disponibles como alternativa a la transfusión alogénica en cirugía hepática¹⁶⁰⁻¹⁶³. Varios trabajos realizados sobre pacientes sometidos a hepatectomías parciales indican que transfusiones autólogas reducen los requerimientos de sangre alogénica, y se puede asociar el uso de EPO-rh lo que permite minimizar las caídas de hematocrito prequirúrgico, especialmente si se administra vía subcutánea¹⁶⁰⁻¹⁶³.

Sin embargo, a pesar de que varios estudios indican que las transfusiones autólogas disminuyen la administración de sangre alogénica, son escasos los que comparan los resultados de ambos tipos de transfusión.¹⁵⁹ En un reciente artículo de Park et al¹⁵⁹ se compararon ambos tipos de transfusiones y no se detectaron diferencias entre los dos grupos con respecto a estancia hospitalaria, complicaciones y mortalidad quirúrgica. En el estudio de Kooby et al⁴⁰ se obtuvieron datos semejantes al no detectar diferencias en los resultados de pacientes que recibieron transfusiones autólogas frente a aquellos que recibieron una o dos unidades de sangre alogénica.

Por otro lado, la donación y la transfusión autóloga no están exentas de limitaciones. El procedimiento no se puede realizar en pacientes con anemia, a pesar de que la anemia constituye un factor de predicción preoperatorio de las necesidades de transfusión^{156, 159, 164}. Asimismo son precisas varias semanas para la recogida y tratamiento de la sangre donada así como para la sustitución del hematocrito del paciente, tiempo que frecuentemente no está disponible en casos de pacientes oncológicos^{159, 165}. Además, el costo de la donación autóloga preoperatoria y el almacenamiento es significativamente mayor que en el caso de sangre alogénica^{158, 159, 165}.

Con respecto a las complicaciones derivadas de la transfusión autóloga, se reduce el riesgo transmisión de enfermedades virales y la aparición de la mayoría de reacciones post-tranfusionales, pero no está exenta de riesgos como la contaminación bacteriana, la sobrecarga de volumen, los derivados de los errores transfusionales o reacciones alérgicas relacionadas con los equipos de almacenamiento, de hecho las tasas de complicación pueden ser mayores en pacientes sometidos a donación autóloga en comparación con la transfusión alogénica^{159, 160, 164-166}. En los pacientes de cáncer, existe una preocupación adicional en relación a la existencia de células tumorales viables en la sangre donada que podría inducir a una diseminación hematógona, aunque los estudios sugieren que la viabilidad de estas células es insignificante con un almacenamiento de la sangre mayor a 7 días^{167, 168}.

Por tanto, el uso de transfusión autóloga podría disminuir los requerimientos de sangre alogénica en el perioperatorio de pacientes sometidos a resección hepática, lo que resultaría especialmente interesante por la inmunosupresión generada en la cirugía. Sin embargo las limitaciones que conlleva son notables lo que plantea dudas acerca del verdadero beneficio de la donación autóloga¹⁵⁶, aunque en determinadas situaciones los beneficios de la transfusión autóloga pueden ser especialmente relevantes como ocurre en los pacientes aloinmunizados sometidos a cirugía electiva^{138, 156, 164}.

II.5.4.6.2.- Hemodilución aguda

La hemodilución normovolémica aguda (HNA) pre- o intraoperatoria supone realizar una flebotomía de una o más unidades de sangre fresca mientras se reemplaza el volumen perdido con coloides o cristaloides para mantener un gasto cardiaco normal^{169, 170}. La extracción se debe realizar antes del comienzo de la fase de sangrado, previamente o tras la inducción anestésica, hasta un hematocrito límite que aunque puede variar generalmente se encuentra entre el 25-30%¹⁶⁹. La HNA permite que las pérdidas intraoperatorias contengan menor masa eritrocitaria, y mediante su uso es posible disponer de sangre autóloga fresca para una reperfusión después de que la pérdida quirúrgica de sangre haya terminado, o antes si fuera necesario^{165, 170}.

La hemodilución es una técnica que comparada con otras alternativas como la transfusión autóloga tiene costos más bajos, elimina la necesidad de retrasar la intervención y prácticamente por completo la posibilidad de errores, y además preserva los factores de coagulación y plaquetas^{164, 165}. Sin embargo, no cabe duda que añade complejidad al manejo intraoperatorio del paciente y el anestesista debe conocer la técnica y los mecanismos fisiológicos compensatorios que se suceden así como sus límites para un uso seguro^{165, 169}. Varios estudios han sugerido que la HNA puede reducir las necesidades de sangre alogénica aunque los resultados son heterogéneos, por lo que dicha técnica debería realizarse siempre tras una evaluación individual del paciente y de sus condiciones^{165, 169-171}.

Con respecto a la cirugía incluida la hepática, no ha sido ampliamente aceptada debido principalmente a la incertidumbre persistente en cuanto a su seguridad y utilidad. La eficacia está limitada por varios factores, los más importantes de ellos son el adecuado nivel inicial de hemoglobina, la eliminación de un volumen sanguíneo notable y la pérdida quirúrgica de sangre¹⁶⁵.

En los estudios publicados sobre HNA realizada en pacientes sometidos a cirugía hepática, concluyen que reduce de forma significativa la necesidad de transfusiones alogénicas^{165, 170, 172, 173}. En todos se detectaron unas tasas de morbilidad similares, aunque es destacable la complicación notificada en el estudio de Jarnagin et al¹⁶⁵ en el cual un paciente sometido a HNA sufrió una isquemia miocárdica reversible asociada a bajos niveles de hemoglobina. En estos artículos se concluye que la HNA es una técnica segura, especialmente en pacientes ASA I y II, siendo principalmente efectiva en pacientes con pérdidas sanguíneas importantes^{165, 170, 172, 173}. Además, en el estudio de Jarnagin et al¹⁶⁵ los autores sugieren que la hemodilución es efectiva en la

preservación de factores de coagulación ya que los pacientes de este grupo tuvieron menores tasas de transfusión de PFC, aunque estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Por tanto, en la actualidad no se justifica el uso generalizado de la HNA, quedando reservada para situaciones quirúrgicas y anestésicas específicas, como la contraindicación absoluta de transfusión alogénica, y tras una valoración individual exhaustiva^{169, 171}.

II.5.4.6.3.- Autotransfusor intraoperatorio

La autotransfusión intraoperatoria utiliza sangre recogida en el campo quirúrgico a través de un dispositivo de aspiración de doble luz o la obtenida de un circuito extracorpóreo como un drenaje^{164, 174}. El procedimiento requiere el uso de filtros desleucocitadores y el lavado de los hematíes, por lo que los concentrados resultan deficientes en plasma y plaquetas pudiendo potencialmente causar coagulopatía dilucional o trombocitopenia tras grandes infusiones de volúmenes^{164, 174, 175}. El hematocrito resultante se encuentra entre el 50-80%, y es recomendable la transfusión de la sangre recuperada dentro de las 6 horas posteriores la extracción, aunque investigaciones recientes sugieren que se podría ampliar este periodo sin aumentar el riesgo de infección¹⁷⁴. Es una técnica muy usada en cirugía cardíaca, vascular y ortopédica mayor, y ha demostrado ser seguro y eficaz en la reducción de las transfusiones alogénicas en una amplia variedad poblacional^{164, 175, 176}.

Son varias las complicaciones potenciales asociadas al uso de autotransfusores, tales como hemólisis no inmune, embolismos aéreos, contaminación sanguínea, nefrotoxicidad o coagulopatía descrita anteriormente^{174, 175}. El riesgo de estas complicaciones ha disminuido con los avances técnicos asociados a la mejoría en la capacitación personal y la creciente experiencia con la técnica¹⁷⁴. La Clínica de Cleveland llevó a cabo una revisión retrospectiva¹⁷⁷ a 5 años y la incidencia de efectos adversos fue menor con el uso de autotransfusores al comparar con la transfusión alogénica (0.027% frente a 0.14% respectivamente).

En 2010, el grupo de Carless et al¹⁷⁵ llevó a cabo una revisión sistemática sobre el uso de autotransfusores en cirugía analizando un total de 75 ensayos, que incluían cirugía cardíaca, ortopédica y vascular. Los resultados del metanálisis indicaron que esta técnica redujo la exposición perioperatoria a las transfusiones alogénicas un 38%, sin un aumento de la morbimortalidad, incluso se asoció con un ligero descenso en la tasa de infección; aunque los autores indican que los estudios incluidos son heterogéneos y existe riesgo de sesgo¹⁷⁵.

El uso de autotransfusor intraoperatorio en cirugía oncológica ha sido un tema controvertido debido a la hipótesis de que las células tumorales están presentes en la sangre reinfundida y por tanto es posible diseminar el cáncer^{164, 174, 178}. En 1986, los Consejos Médicos Americanos concluyeron que los autotransfusores estaban contraindicados en casos de malignidad, sin embargo, varias investigaciones llevadas a cabo en diferentes especialidades quirúrgicas han evidenciado su uso en procesos neoplásicos, aunque es difícil su estudio debido a limitaciones éticas¹⁷⁴. Con respecto a la cirugía hepática, Martin et al¹⁷⁶ investigaron la presencia de células malignas en la sangre perdida durante hepatectomías mayores por metástasis de CCR y pancreatomectomías por adenocarcinoma, y no fue capaz de detectarlas. Los autores justificaron esos resultados debido a que la mayoría de estudios previos no utilizaron sistemas de filtración como los actuales, a diferencia de investigaciones recientes que han demostrado que a través de un filtro estándar de empobrecimiento en leucocitos se eliminan completamente todas las células tumorales con un solo sistema de filtración¹⁷⁶. Posteriormente, el grupo de Liang et al¹⁷⁹ publicó un estudio prospectivo analizando la sangre recuperada en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico por carcinoma hepatocelular, concluyendo que a través del uso de filtros se eliminaban las células tumorales excepto en casos en los tumores estaban rotos, por lo que en estas situaciones el uso de autotransfusores podría estar contraindicado.

Otros estudios^{180, 181} anteriores demostraron en investigaciones sobre la cirugía hepática que el uso de autotransfusor intraoperatorio no aumenta las tasas de recurrencia tumoral ni afecta a la supervivencia.

La mayoría de estudios sobre el uso de autotransfusores se han realizado en cirugía cardiovascular y ortopédica donde las pérdidas sanguíneas son notables, por tanto es dudosa la aplicabilidad de estos resultados a ámbitos clínicos donde las pérdidas sanguíneas son menores¹⁷⁵. Sin embargo, dado el potencial para disminuir la necesidad de transfusiones alogénicas, esta técnica debería ser una opción a considerar en situaciones específicas con hemorragias importantes, como en casos de grupos sanguíneos raros y inmunizaciones complejas¹¹⁹.

II.6.- ESTRATEGIAS ONCOLÓGICAS PARA PACIENTES CON MHCCR Y DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO

II.6.1.- QT NEOADYUVANTE SISTÉMICA

El tratamiento curativo de los pacientes con MHCCR se basa en la resección quirúrgica completa, pero el 80% de ellos se consideran irresecables en el momento del diagnóstico por razones de tamaño, localización de las metástasis hepáticas o diseminación de la enfermedad^{6, 8, 27}. En estos pacientes, el tratamiento quimioterápico es la única opción terapéutica disponible y, en este sentido, durante los últimos años ha habido un importante progreso en el establecimiento de nuevos estándares de tratamiento para pacientes con MHCCR inicialmente irresecables y también en cuestiones relacionadas con la QT neoadyuvante en pacientes con MHCCR resecables^{6, 8, 27}.

Desde finales de los años 50 hasta hace unos años, el 5-fluorouracilo o también llamado capecitabina (5-FU) era el único agente quimioterápico disponible con eficacia demostrada en las MHCCR no resecables, sin embargo en los pacientes tratados se obtenían unos valores de supervivencia del 15% a 10 meses del inicio del tratamiento, lo que suponía una escasa mejoría frente a los cuidados paliativos^{6, 8, 27}. Esta tasa de respuesta aumentó hasta alcanzar cifras cercanas al 25% con ácido folínico/leucovorín (AF/LV), utilizado para regular el tratamiento con 5-FU, y llegaron al 50% cuando cuando se incorporaron otros citotóxicos como el irinotecan y el oxaliplatino. Si se añade a los tratamientos combinados estándar un agente biológico, como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF (bevacizumab) y anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), también se observa un aumento de las tasas de respuesta (cercanas al 70%) y de las cifras de supervivencia^{6, 8, 27}.

Con respecto a los pacientes con MHCCR resecables, la cirugía resulta es tratamiento de primera línea que permite mejorar la supervivencia a largo plazo, pero sólo es potencialmente curativa en el 65-85% de los casos, y hasta un 70% de los pacientes presenta recurrencia de la enfermedad en su evolución. Por todo ello, la terapia de las MHCCR debe ser multimodal a través de un equipo multidisciplinar que realice una evaluación individual, y decida sobre la posibilidad de un tratamiento con QT neoadyuvante en estos pacientes^{6, 8, 27}.

Este tratamiento conlleva determinados beneficios en los pacientes con MHCCR resecables^{6, 8, 27}, tales como observar la respuesta a los quimioterápicos para así poder determinar un tratamiento adyuvante apropiado tras la resección, podría eliminar micrometástasis latentes hepáticas y mejorar la tasa de resección completa disminuyendo la cantidad de parénquima hepático resecado. Además, la respuesta a la QT neoadyuvante puede ser un factor pronóstico importante, permitiendo la selección de buenos candidatos para la resección. Existen, sin embargo, algunas desventajas tales como el daño hepático, que podría afectar al resultado postoperatorio, la demora en la resección quirúrgica que puede llevar a una progresión de la enfermedad y el elevado coste económico^{6, 8, 27, 28, 182}. En este contexto, el uso de la QT neoadyuvante en los pacientes con MHCCR inicialmente resecables es un tema controvertido^{6, 8, 27, 28, 182}.

II.6.2- QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE SISTÉMICA

A pesar de que no existe una evidencia completa sobre el uso de QT adyuvante tras la resección hepática para MHCCR inicialmente resecables, la justificación teórica de la administración del tratamiento adyuvante se basa en que un 60-70% de los pacientes sometidos a una resección hepática recidivan debido probablemente a la presencia de enfermedad residual microscópica en el momento de la resección, con independencia de que presenten CCR en estadio III o IV¹⁸³.

Existen múltiples opciones de QT adyuvante a la resección del CCR así, actualmente se incluyen combinaciones de seis meses de duración que incluyen tratamientos intravenosos de 5-FU, AF-LV y oxaliplatino en régimen FOLFOX y tratamientos orales de 5-FU y ciclos intravenosos de oxaliplatino en régimen XELOX¹⁸⁴.

En cuanto a la adyuvancia tras la resección hepática, a pesar de que parece racional su uso como se ha expuesto anteriormente, son pocos los estudios que tienen como objetivo la valoración del impacto de la QT sistémica adyuvante sobre la supervivencia y recurrencia y también son pocos los que la comparan con la mera observación durante el seguimiento en consultas tras la cirugía hepática¹⁸³. Varias publicaciones han mostrado los beneficios de la QT adyuvante tras resección quirúrgica, como el estudio de Parks, en el que la QT con 5-FU fue un factor de buen pronóstico en la supervivencia, o Portier, cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariante con el uso de ciclos de 5-FU y AF pero se observó una tendencia llamativa hacia un beneficio de supervivencia libre de enfermedad a 5 años^{185, 186}.

Con respecto a las terapias diana como bevacizumab o cetuximab, aún quedan por desarrollarse ensayos clínicos aleatorizados que valoren su uso combinado con quimioterápicos citotóxicos panitumumab (El grupo de Gruenberger desarrolló en 2008 dos estudios centrados en XELOX/FOLFOX¹⁸⁷ y XELOX con bevacizumab¹⁸⁸).

Un último punto a tener en cuenta son los “periodos ventana” entre la hepatectomía y la instauración del tratamiento adyuvante y es que, tal y como expusieron en 2010 Power et al¹⁸⁹, a pesar de las ventajas teóricas que tiene la administración de QT adyuvante, largos “periodos ventana” desde la resección sin pautar ninguna adyuvancia pueden hacer que ésta sea inefectiva (cuando ya las micrometástasis están bien establecidas) y peor tolerada por los pacientes.

II.6.3.- QT INTRAARTERIAL HEPÁTICA (QIH)

La QT también puede ser administrada de modo intraarterial y locorregional, exponiendo al tumor a una dosis directa de quimioterapia más prolongada, en tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes.

Con respecto a los protocolos de tratamiento con QIH neoadyuvante, se han obtenido buenos resultados en las MHCCR inicialmente irresecables y tras la cirugía si éstas se convierten en resecables^{6, 27}. Por otro lado, diferentes publicaciones basadas en la adyuvancia con QIH con fluorodeoxiuridina han mostrado beneficios en la supervivencia global y libre de enfermedad al compararla con cirugía aislada¹⁹⁰. En otros trabajos en los que se comparó la QIH asociada a QT intravenosa frente a QT intravenosa aislada, también se obtuvieron resultados similares¹⁹¹. Sin embargo, en la serie más numerosa fue preciso abandonar el estudio por problemas con la toxicidad¹⁹².

Otra opción terapéutica consiste en la quimioembolización transarterial (TACE, TransArterial ChemoEmbolization), en la que se realiza una inyección de un agente quimioterápico mezclado con material para embolización de forma periódica en zonas seleccionadas de las arterias hepáticas que irrigan el tumor, obteniendo dos mecanismos antitumorales simultáneamente: el isquémico y el citotóxico, con una ventaja potencial basada en que la concentración del fármaco que llega al tumor es mayor en comparación con el tratamiento sistémico y con menor exposición del organismo¹⁹³. Un reciente trabajo de Bower et al¹⁹³, obtuvo buenos resultados con el empleo de TACE con irinotecan, siendo un tratamiento efectivo y seguro.

II.6.4.- DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA

En los últimos años, se ha comprobado que la combinación de QT y cirugía es la estrategia óptima para aumentar la supervivencia de los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables, permitiéndoles la posibilidad de una cirugía de rescate con intención curativa y mejorando su esperanza de vida. Sin embargo, recientemente un gran número de estudios han mostrado un efecto tóxico de los agentes quimioterápicos sobre el parénquima hepático, demostrándose cambios histológicos relacionados específicamente con determinados fármacos, pudiendo además tener un efecto tóxico sinérgico al ser utilizados en regímenes combinados²⁸.

Dentro de los cambios histopatológicos relacionados con la QT se encuentra la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD- Non Alcoholic Fatty Liver Disease) que engloba la esteatosis, esteatohepatitis fibrosis y cirrosis, y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), que puede llegar a provocar hipertensión portal e insuficiencia hepática^{27, 28}.

La asociación entre la esteatosis y la QT se describió inicialmente en relación al 5-FU hace más de 20 años, aunque recientemente ha quedado demostrado que cualquier quimioterápico empleado en el tratamiento del CCR y de las MHCCR puede potencialmente producir esteatosis hepática en mayor o menor grado¹⁹⁶. La esteatosis se ha relacionado con un mayor índice de complicaciones postoperatorias, con un aumento en las cifras de transfusión sanguínea, insuficiencia hepática, fuga biliar, complicaciones infecciosas y mayor estancia media en unidad de cuidados intensivos (UCI)¹⁹⁷.

Con respecto a la esteatohepatitis como complicación del tratamiento con irinotecan, se describió por primera vez en una pequeña serie de pacientes estudiada por Fernández et al¹⁹⁸, y posteriormente fue Vauthey et al¹⁹⁶ en un estudio multicéntrico de 406 pacientes, quienes comprobaron que el 20% de los pacientes tratados con regímenes de QT basados en irinotecan presentaron esteatohepatitis, siendo mayor el riesgo en pacientes obesos con IMC >25 kg/m². Por ello, recomiendan prudencia con la administración de irinotecan en la neoadyuvancia de pacientes con obesidad, sobre todo si se plantea una hepatectomía mayor. Además, en este estudio se observó que los pacientes con esteatohepatitis presentaron mayor mortalidad a 90 días, y se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por fallo hepático¹⁹⁶. Por el contrario, otros

estudios de pequeñas series quirúrgicas no mostraron diferencias en la morbimortalidad en pacientes tratados preoperatoriamente con esquemas de QT que incluían irinotecan²⁸.

Por otro lado, diversos estudios^{196, 199} han relacionado el oxaliplatino con un aumento de la morbimortalidad y con la formación lesiones perisinusoidales entre las que se incluye dilatación y congestión con fibrosis y oclusión venosa. Asimismo, dicho SOS puede estar relacionado con un aumento en la tasa de complicaciones hepáticas y un incremento en la tasa de transfusión y de estancia media postoperatoria, tal y como indican varios trabajos publicados^{199, 200}; sin embargo, otros estudios han obtenido resultados contrarios sin observar aumento de morbimortalidad en los pacientes con SOS^{195, 196}.

El daño hepático producido por las terapias diana está en estudio, siendo los resultados arrojados hasta el momento variables. El uso de QT neoadyuvante con bevacizumab tradicionalmente se ha relacionado con una mayor morbilidad postoperatoria²⁰¹, sin embargo, actualmente existen estudios que amparan su seguridad como el de Kesmodel et al²⁰² en el que no se observaron diferencias en cuanto a morbimortalidad. Como hallazgo interesante, en varias publicaciones recientes se ha puesto de manifiesto un potencial efecto de protección frente a la lesión sinusoidal provocada por la terapia con oxaliplatino al añadir bevacizumab como tratamiento neoadyuvante, pero estos resultados se deben confirmar mediante la realización de nuevos estudios, ya que en otros trabajos publicados no se ha demostrado dicho efecto protector del bevacizumab^{203, 204}.

Respecto a cetuximab, existen pocos datos sobre su potencial toxicidad hepática. El grupo del Paul Brousse de (Adam et al²⁰⁵ 2007), administró como tratamiento de segunda línea ciclos de QT basada en cetuximab a pacientes que no respondieron a una primera línea de QT, siendo la mortalidad postoperatoria a 60 días del 3.7% con una morbilidad del 50% y los cambios histológicos se demostraron en el 36% de los pacientes.

Tal y como afirman Chun et al¹⁹⁴ en una revisión reciente, los tratamientos citotóxicos deben ser evaluados e individualizados para cada paciente por un comité multidisciplinar, si bien, como queda demostrado en el estudio multicéntrico EORTC-40983¹⁹⁵, los beneficios de esta terapia aplicada en los pacientes adecuados y con las precauciones debidas, superan de forma amplia a los posibles inconvenientes o complicaciones.

II. OBJETIVOS

1.- Comprobar si nuestros datos de transfusión en general y de los diferentes productos sanguíneos, así como los datos de pérdidas sanguíneas en nuestra serie de pacientes intervenidos por MHCCR, están en consonancia con los publicados por diferentes estudios.

2.- Identificar qué factores pronósticos perioperatorios definidos en nuestro estudio se han relacionado con las pérdidas sanguíneas y las tasas de transfusión de concentrados de hematíes en los pacientes sometidos a resección por MHCCR en nuestra serie.

3.- Determinar el impacto de la hemorragia y la transfusión de concentrados de hematíes en los resultados a corto (morbilidad y mortalidad postoperatoria) y largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR.

4.- Evaluar adicionalmente el impacto de la transfusión de plaquetas y de plasma fresco congelado sobre los resultados a corto y largo plazo de nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- MATERIAL

III.1.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos de 215 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa de 255 resecciones hepáticas, desde Enero de 2007 hasta Marzo de 2014. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2007 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables. Todas las laparotomías se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible la resección del CCR y una resección intra y/o extrahepática de las metástasis.

Ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar, además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, de los Servicios de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Anatomía Patológica, Oncología, Radiología, Medicina Nuclear, Digestivo, Microbiología y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Este estudio se inició en Enero de 2007, finalizando la recogida de datos de nuevos casos para esta Tesis Doctoral en Marzo de 2014, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

Con el objetivo de evaluar comparativamente el efecto de la transfusión, dentro de la totalidad de los pacientes (n=215), hemos dividido la muestra en **dos cohortes o grupos** de pacientes en función de si **hubo necesidad de transfundir** (n=107, 53.2%) o **no concentrados de hematíes** (n=94, 46.8%). Esta misma metodología de trabajo ha sido llevada a cabo por otros grupos como el de Kooby et al¹⁹⁷ en 2003, Canon et al¹¹⁹ en 2013 y Schiergens et al²⁰⁶ en 2015.

Por otro lado, para valorar el impacto de las pérdidas sanguíneas y los factores que influyeron en las mismas, dividimos la muestra total (n=215) en **dos cohortes o grupos de pacientes** en función de si las **pérdidas sanguíneas** durante la hepatectomía **fueron inferiores a 750 mL** (n=50, 27.2%) o **iguales o superiores a 750 mL** (n=134, 72.8%). Esta metodología también ha sido utilizada por otros autores como Sirichindakul²⁰⁷ et al o Li et al²⁰⁸.

Finalmente, para completar el estudio y aportar algunos datos adicionales realizamos **otras dos comparaciones** en función de si **fue necesaria la transfusión de plaquetas** (n=11, 5.5%) o **no** (n=188, 94.5%) y de si **fue necesaria la transfusión de plasma fresco congelado** (n=14, 7.1%) o **no** (n=184, 92.9%).

Todas las cohortes se compararon para detectar diferencias en cuanto a sus variables clínicas y patológicas. Tras realizar esta comparación, procedimos en las cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatoria a 90 días)^{29, 119, 209, 210} y a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente)^{40, 119, 206, 209-212}.

Todos los pacientes con MHCCR sincrónicas de nuestra serie, fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad).

Hemos excluido del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad, los 11 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía). Sin embargo, estos pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie y a la hora de valorar la influencia de los factores analizados sobre los resultados a corto plazo tanto de morbilidad como de mortalidad postoperatoria^{210, 213-216}.

Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral.

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. Todos los pacientes están incluidos en el listado. Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones

complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo diseñado de forma prospectiva.

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530500 personas y es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral de las provincias de Teruel y Huesca, por lo que la población que cubre son unos 800000 habitantes en total.

Este trabajo ha sido el inicio de un estudio a largo plazo, que continúa en la actualidad dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática perteneciente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en colaboración con el Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias del CCR, de las MHCCR y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

III.2.- METODOLOGÍA

III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA

Todos los casos se analizaron individualmente en el Comité de Tumores de nuestro hospital que semanalmente realiza una sesión multidisciplinar con la participación de radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, anestesiólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos.

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes siendo escrupulosamente cuidadosos en el manejo de los mismos.

Se expone a continuación de forma resumida, la metodología perioperatoria empleada en nuestro centro hospitalario con los pacientes diagnosticados de MHCCR objeto del estudio.

III.2.1.1.- Estudio preoperatorio

Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor, así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa de toda la enfermedad tumoral hepática y extrahepática detectable, dejando un remanente hepático funcional viable y compatible con la vida del paciente. No se aplicaron criterios de exclusión basados en el número y el tamaño de las metástasis o en la presencia de invasión locorregional.

Las técnicas de imagen utilizadas en el estudio preoperatorio fueron la ecografía de abdomen, tomografía computarizada (TC) helicoidal bifásica (fases portal y de equilibrio), una TC torácica, una TC abdominopélvica y una fibrocolonoscopia total en caso de que ésta no se hubiera practicado en los últimos 6 meses. El informe histológico de la pieza quirúrgica del tumor primario se revisó con la intención de confirmar la idoneidad de dicha resección.

La TC se realizó con un multidetector Toshiba® Aquilion® de 64 coronas con sistema de adquisición helicoidal multicorte y detector matricial. La preparación del paciente consiste en la ingesta de agua (400-600 cc.) inmediatamente antes de la exploración para distender el estómago. La dosis de contraste según el peso del paciente y concentración del contraste fue de media 2 mL/kg hasta un máximo de 120 mL (correspondiente al volumen total de las jeringas precargadas). Empleamos un contraste de 320-350 mg/dL de yodo y con un débito de inyección i.v. de 5 mL/seg. En el estudio se incluyeron las fases arterial (a 25 segundos), portal precoz (a 75 segundos) y portal tardía- de equilibrio-retardada (a 180 segundos). El radiólogo puede optar en ocasiones por una fase previa a la inyección de contraste para completar el estudio.

En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves al contraste yodado, o con esteatosis hepática severa, se realizó una TC sin contraste que se completó con la realización de resonancia magnética (RM). Para la RM se empleó una unidad de 1.5 Tesla, MR-Signa Excite HD con gradientes de alto rendimiento y bobinas específicas General Electric®. La preparación del paciente consiste en ayuno durante las 4 ó 5 horas previas a la realización de la técnica. La posición de la exploración es en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza. Puede utilizarse bien bobina “phased array body”, o bien bobina “Torsopa”. La exploración debe cubrir todo el volumen hepático, bazo y páncreas. Se utiliza “gating” respiratorio para minimizar artefactos de movimiento. Cada secuencia se realiza en apnea inspiratoria. En nuestro centro se emplea como contraste Primovist® a razón de 0.2 mL/kg de peso (15-20 mL de contraste), a una velocidad de 2.5-3 cc/seg i.v. En el estudio se incluyeron las secuencias de planos axiales FSPGR en fase y fuera de fase potenciados en T1 (para detección de infiltración grasa parenquimatosa con caída de señal de ésta en secuencias fuera de fase); secuencias LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) sin contraste i.v. y fase arterial y portal; planos axiales FRFSE potenciados en T2 con supresión grasa (para detectar y tipificar la lesiones, quísticas, sólidas); y finalmente secuencias LAVA o FRFSE en fase tardía postcontraste.

En casos de recurrencia tumoral hepática, se indicó la realización de un PET o un PET-TC para descartar afectación metastásica a otro nivel. La actividad de 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) administrada fue de 0.1-0.2 mCi/kg de peso del paciente. La preparación previa a la exploración incluyó ayuno durante más de 6 horas y una buena hidratación del paciente. A los 30 minutos tras la inyección de FDG se administró 0.25 mg/kg de furosemida intravenosa para favorecer la eliminación urinaria fisiológica del radiofármaco y así evitar acúmulos ureterales que dificultaran la interpretación de la imagen. No se administró contraste yodado intravenoso.

En los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente hígado residual o en casos no óptimamente resecables por concurrir factores de mal pronóstico, se administró QT neoadyuvante, con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical, reevaluando conjuntamente al paciente en el comité de tumores cada 3 meses. Salvo excepciones y sin tener en cuenta el momento en el que se introdujeron en nuestro hospital los quimioterápicos que se exponen a continuación, si K-ras nativo (wild type-wt): FOLFOX+Cetuximab o Panitumumab; y si K-ras mutado: XELOX+Bevacizumab o FOLFOX+Bevacizumab.

En el caso de resección hepática de ≥ 5 segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del VHR, y se consideró VHR insuficiente cuando fue $<25\%$ en hígados sanos y $<35\%$ en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis, esteatohepatitis o síndrome obstrucción sinusoidal portal por la QT neoadyuvante empleada). En los pacientes con enfermedad resecable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal (TOP). Nuestro grupo realiza dos tipos de TOP: embolización venosa portal percutánea preoperatoria con coils mediante radiología intervencionista y embolización venosa portal con derivado alcohólico combinada a ligadura venosa portal intraoperatoria de material irreabsorbible asociadas o no a una técnica de bipartición hepática (en este último supuesto en el primer tiempo de la cirugía se tutorizan con vessel-loops tanto la triada portal como la/s vena/s suprahepática/s de la parte del hígado que se reseca en un segundo tiempo y en ningún caso se seccionan durante el primer tiempo quirúrgico la vía biliar ni la arteria hepática correspondientes).

La respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) utilizados por Therasse et al²¹⁷ y Eisenhauer et al²¹⁸ y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al²¹⁹ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC o/y RM o/y PET-TC, en el comité multidisciplinar semanal, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

Todos los pacientes firmaron los consentimientos informados tanto quirúrgico como anestésico antes de la cirugía. Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática según una hepatectomía en un tiempo o una hepatectomía en dos tiempos. Los pacientes con MH sincrónicas diagnosticadas en el preoperatorio o en el momento de la laparotomía^{220, 221}, se consideraron para una resección en dos tiempos asociada o no a hepatectomía en dos tiempos.

Para nuestro grupo el diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de enfermedad hepática diseminada (EHD) intraabdominal (implantes diafragmáticos, peritoneales, adenopatías del hilio hepático, etc.) no es una contraindicación para realizar la resección hepática y se procedió la misma siempre y cuando fuese R0 globalmente curativa. En los casos de EHD extrabdominal (principalmente metástasis pulmonares) la resección se practicó a los 2-3 meses de la resección hepática con QT adyuvante opcional. En los pacientes que presentaban metástasis pulmonares asociadas, se valoró su resección de manera consensuada con el servicio de Cirugía Torácica, practicándose en primer lugar la resección hepática, seguida de la pulmonar a los 2-3 meses, tras 2-3 ciclos opcionales de QT a criterio del oncólogo, siempre y cuando ambas lesiones fuesen potencialmente resecables.

III.2.1.2.- Técnicas Anestésica y Quirúrgica

La cirugía de las MH que realizamos en nuestro hospital se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y desde el año 2000, el Comité Científico de la IHPBA aprobó la clasificación de Brisbane que es nuestra base actual. El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo. Se realiza laparotomía subcostal derecha ampliada a la izquierda de la línea media del paciente cuando es preciso; también es posible llevar a cabo la incisión en “J” descrita por Makuuchi. En todos los casos, durante la laparotomía, antes de proceder a la resección hepática, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal y tras la liberación completa o movilización hepática se procedió a la palpación y a la realización de la ecografía intraoperatoria (ECOI) del hígado con un ecógrafo Panther[®] 2002 Advanced Diagnostic Imaging Type B Class I B-K Medical[®], con terminal en “T” de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz. Dados los avances que ha permitido la ECOI, en los últimos años se han realizado más resecciones “conservadoras” de parénquima respetando siempre en todas ellas el margen de resección R0.

Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una hipotensión arterial controlada durante la sección del parénquima hepático; empleamos un bisturí ultrasónico Cavitron[®] CUSA Excel[™] 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®] y un sistema de coagulación monopolar Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®] Inc. o bipolar Aquamantys[®] System Bipolar Sealers Transcollation[®] Technology Medtronic[®] Inc. Aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática total

sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos.

Todos los pacientes se evaluaron por el equipo anestésico en la consulta de anestesia preoperatoria. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria es obtener información respecto a datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio del mismo, en nuestro caso a través de la clasificación ASA²²². Asimismo, durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis con exploración física así como la realización de analítica sanguínea completa, electrocardiograma y radiografía o TC torácica, necesitando valoración o pruebas complementarias adicionales en función de la comorbilidad del paciente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica. Se realizó profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g. intravenosa. La anestesia fue general en todos los casos, y en algunos pacientes, en función del criterio del anestesiólogo responsable, se procedió a la realización de anestesia intradural o la colocación de un catéter epidural para analgesia intra/postoperatoria^{1, 31, 81, 223}. La inducción anestésica se llevó a cabo con Fentanilo (2-4 mcg/kg)^{32, 223}, Propofol (1.5-2.5 mg/kg)^{32, 223, 224} y Rocuronio (0.6 mg/kg)^{32, 225} o Cisatracurio (0.15-0.2 mg/kg)^{32, 225} intravenosos, premedicando con Midazolam según criterio del anestesta. El mantenimiento se hizo con Sevofluorano inhalado^{1, 32} y Remifentanilo y/o Fentanilo intravenosos³² con valores ajustados para mantener la presión arterial del paciente alrededor de un 20% por debajo de su valor basal. Tras la inducción se procedió a la canalización de vía venosa central así como catéter arterial radial^{1, 33}. El mantenimiento hidroelectrolítico se ajustó con el objetivo de mantener una hipotensión arterial controlada durante la resección hepática. Las pérdidas sanguíneas se reponen con cristaloides y coloides. La administración de derivados hemáticos y/o drogas vasoactivas se realizó en función del mantenimiento hemodinámico del paciente así como de los resultados de las analíticas seriadas realizadas durante la intervención. Tras la resección hepática se lleva a cabo una reposición de líquidos para mantener al paciente normovolémico y con diuresis de al menos 1 ml/kg/h.

Para el cálculo de las pérdidas sanguíneas utilizamos la fórmula de Gross²²⁶ diseñada inicialmente para calcular las pérdidas sanguíneas permisibles y ampliamente utilizada en diferentes cirugías para calcular las pérdidas sanguíneas estimadas durante la misma²²⁷⁻²³⁴.

$$V_L = EBV \times \left(\frac{H_O - H_F}{H_{AV}} \right)$$

V_L: pérdidas sanguíneas.

EBV (Estimated Blood Volume): volumen sanguíneo estimado del paciente. En una persona normal es de 70 mL/kg en hombres y 65 mL/kg en mujeres.

H_O: hemoglobina inicial antes de la cirugía.

H_F: hemoglobina final tras la cirugía.

H_{AV}: media entre el hematocrito o hemoglobina final e inicial.

En aquellos pacientes sometidos a transfusión de CH durante el intraoperatorio, a la H_F se le restó el incremento de hemoglobina que la transfusión había provocado, para así obtener las pérdidas sanguíneas reales. Una dosis de 4 mL/kg, que equivale a una unidad de CH/70 kg de peso del receptor, aumenta la Hb en 0.8-1.2 g/dL^{32, 103, 235, 236}.

$$V_L = EBV \times \left[\frac{H_O - (H_F - AHb)}{H_{AV}} \right]$$

AHb: es el aumento de Hb que produce la transfusión

$$AHb = \frac{\text{mL transfundidos}}{\text{kg de peso del paciente} \times 4 \text{ mL/kg}}$$

mL transfundidos: mL transfundidos teniendo en cuenta que cada CH son 280 mL

Tras la intervención quirúrgica, la mayoría de los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o bien en la Unidad de Reanimación de nuestro hospital, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica.

III.2.1.3.- Seguimiento Postoperatorio

Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes son derivados al servicio de Oncología de nuestro hospital para valoración de tratamiento adyuvante. Salvo excepciones, los regímenes administrados en adyuvancia estuvieron basados en oxaliplatino: FOLFOX o XELOX.

Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la posibilidad de recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento, en nuestro hospital se define como opción de consenso la realización de controles al alta de forma paralela y coordinada por las respectivas unidades de los servicios de Cirugía y de Oncología del hospital. En todos los pacientes se realiza un seguimiento ambulatorio al mes y a los 3 meses tras la cirugía, a partir del primer año cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y posteriormente un control anual de forma indefinida con un protocolo prospectivo que incluye controles clínicos (anamnesis y exploración física), controles analíticos con pruebas de función hepática y valores de CEA y CA 19.9, y pruebas de imagen torácica y abdominal (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y una radiografía de tórax). Adicionalmente, cada 1 ó 2 años se realiza control endoscópico del colon. En caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente. No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y los fallecimientos estuvieron en relación con la enfermedad.

Todos los pacientes en los que se detectó una recidiva metastásica hepática tratable fueron sistemáticamente reevaluados por el comité multidisciplinar ya descrito. Tras el diagnóstico de una recidiva hepática se indicó una segunda resección, siempre que fuera técnicamente posible la extirpación completa, se conservase una función hepática remanente suficiente y se hubiera descartado la presencia de EHD irresecable mediante TC torácica y abdominopélvica. Cualquier tipo de recidiva considerada resecable se intervino quirúrgicamente, incluyendo las recidivas locorreionales y anastomóticas.

En los casos en los que se consideró imposible efectuar una segunda resección de la recidiva hepática, y en algunos pacientes con enfermedad multinodular bilobular, se indicó la destrucción local mediante RF. Nuestro grupo no indica la administración de RF cuando las MH miden >35 mm., hay más de 5 lesiones, en presencia de EHD y localización a menos de 1 cm. de un ducto biliar ó <4 mm. de un pedículo vascular importante (arterial o/y venoso).

En los casos de recidiva pulmonar con o sin recidiva hepática, la resecabilidad se discutió con el servicio de cirugía torácica en su sesión multidisciplinar.

III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 47 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo doce apartados fundamentales:

- A. DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE**
- B. DATOS DE LA COMORBILIDAD DEL PACIENTE**
- C. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO**
- D. DATOS DE LA QT ADYUVANTE POSTCOLECTOMÍA**
- E. DATOS DE LA QT NEOADYUVANTE PREHEPATECTOMÍA**
- F. DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS**
- G. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA Y EL SANGRADO**
- H. DATOS DE LA TRANSFUSIÓN**
- I. DATOS DEL CLAMPAJE VASCULAR**
- J. DATOS DE LA ANESTESIA LOCORREGIONAL**
- K. DATOS DE LA QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA**
- L. DATOS DEL SEGUIMIENTO**

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha Microsoft® Office Excel 2009 para Windows 7 Ultimate® y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las variables en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

A. DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE**1. Sexo**

- Mujer: 0*
- Hombre: 1*

2. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)**B. DATOS DE LA COMORBILIDAD DEL PACIENTE****1. Riesgo ASA***

- ASA I: 1*
- ASA II: 2*
- ASA III: 3*
- ASA IV: 4*

2. Enfermedades cardiovasculares

- Hipertensión arterial
 - No: 0*
 - Sí: 1*
- Cardiopatía
 - No: 0*
 - Sí: 1*
- Enfermedad vascular periférica
 - No: 0*
 - Sí: 1*

3. Enfermedades respiratorias

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - No: 0*
 - Sí: 1*
- Asma
 - No: 0*
 - Sí: 1*
- Sarcoidosis/Tuberculosis
 - No: 0*
 - Sí: 1*

4. Trastornos endocrinos

- Diabetes Mellitus (DM)
 - No: 0*
 - Sí: 1*
- Dislipemia (DLP)
 - No: 0*
 - Sí: 1*

5. Comorbilidad

- No: 0*
- Sí: 1*

* Riesgo anestésico ASA según Keats AS²²².

C. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO

1. **Clasificación TNM** (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)**
2. **Estadio Tumoral**
 - *Estadio I: 1*
 - *Estadio II: 2*
 - *Estadio III: 3*
 - *Estadio IV: 4*
3. **Localización tumor colorrectal**
 - *Derecho: 0*
 - *Transverso: 1*
 - *Izquierdo incluyendo sigma: 2*
 - *Recto: 3*

D. DATOS DE LA QT ADYUVANTE POSTCOLECTOMÍA

1. **QT adyuvante postcolectomía**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
2. **Oxaliplatino**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
3. **Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

E. DATOS DE LA QT NEOADYUVANTE/PREHEPATECTOMÍA

1. **QT neoadyuvante prehepatectomía**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
2. **Oxaliplatino**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
3. **Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

** Desde 2004 hemos empleado la clasificación TNM según la American Joint Committee on Cancer-American Cancer Society 6th ed. Green FL, Page D, Irvin DF, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morow M. *Part III: Digestive System. Colon and Rectum*. Green FL et al, editors. 2002. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 113-124. Sin embargo, desde 2010 seguimos la edición de la *AJCC: Colon and rectum* empleada por Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p. 143-164.

F. DATOS DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS**Sincronicidad de las MH con el CCR**

- *No: 0*
- *Sí: 1*

G. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA Y EL SANGRADO

1. Duración de la intervención quirúrgica (minutos)
2. Número de segmentos resecados
3. Sangrado/Pérdidas hemáticas (mililitros)
4. Hemoglobina pre-quirúrgica (g/dL)
5. Actividad de protrombina pre-quirúrgica (%)
6. Tiempo de protrombina pre-quirúrgica (segundos)
7. INR pre-quirúrgico
8. Presión venosa central (mmHg)
9. **Ácido tranexámico**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
 - *Dosis*

H. DATOS DE LA TRANSFUSIÓN

1. **Transfusión**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
2. **Tipo de transfusión**
 - *Autóloga: 0*
 - *Alogénica: 1*
3. Hemoglobina pre-transfusión (g/dL)
4. **Transfusión de concentrados de hematíes**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
5. Unidades de concentrados de hematíes
6. **Transfusión de concentrados de plaquetas**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
7. Unidades de plaquetas
8. **Transfusión de concentrados de plasma fresco congelado**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
9. Mililitros de plasma fresco congelado

I. DATOS DEL CLAMPAJE VASCULAR

1. **Maniobra de Pringle**
 - No: 0*
 - Sí: 1*
2. **Número de veces**
3. **Tiempo total (minutos)**

J. DATOS DE ANESTESIA LOCORREGIONAL

- Anestesia locorregional (ALR)**
- No: 0*
 - Sí: 1*

K. DATOS DE LA QT ADYUVANTE POSTHEPATECTOMÍA

1. **QT adyuvante posthepatectomía**
 - No: 0*
 - Sí: 1*
2. **Oxaliplatino**
 - No: 0*
 - Sí: 1*
3. **Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - No: 0*
 - Sí: 1*

L. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

1. **Complicaciones postoperatorias**
 - No: 0*
 - Menores: 1*
 - Mayores: 2*
2. **Mortalidad postoperatoria**
 - No: 0*
 - Sí: 1*
3. **Estancia media (días)**
4. **Supervivencia**
 - No: 0*
 - Sí: 1*
5. **Supervivencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)**
 - No: 0*
 - Sí: 1*

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía^{29, 196, 209, 237} y definidas por la clasificación de Clavien y Dindo en 2009²³⁸. Hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III y IV de la Clasificación de Clavien y Dindo), a aquellas que requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas y/o radiológicas (grados III de la clasificación de Clavien y Dindo) y a las que presentan riesgo vital para el paciente y precisan de manejo en unidad de cuidados críticos (grados IV de la clasificación de Clavien y Dindo)²³⁸. Hemos considerado como complicaciones “menores” (grados I y II de la clasificación de Clavien y Dindo)²³⁸, a aquellas que condicionan un cambio en el seguimiento postoperatorio normal sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico pudiendo requerir de tratamiento farmacológico. No obstante, al igual que otros autores no hemos considerado como complicaciones “menores” (grados I y II de la clasificación de Clavien y Dindo), ni a la nutrición parenteral, ni a la transfusión de concentrados de hematíes, ni de plaquetas, ni de plasma fresco congelado²³⁹.

La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento^{4, 5, 119, 197, 206, 209, 211, 212, 220, 221, 237}. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{196, 209, 237}), tal y como realizan otros de los autores^{213, 214}.

El índice de supervivencia libre de enfermedad se objetivó desde la fecha de la cirugía hepática, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentaba recidiva hepática o/y extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, todo ello en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ecografía, etc.) y/o analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad por factores (recurrencia hepática y/o extrahepática), se ha tomado como referencia la primera hepatectomía, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva hepática o extrahepática y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio^{4, 5, 119, 206, 209, 211, 212, 220, 221, 237}.

III.2.2.2.- Programa y estudio estadístico

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos²⁴⁰ creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences[®] (SPSS[®]) versión 15.0 para Windows 7 Ultimate^{®*}.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología²⁴¹. Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo diferenciando las cuantitativas de las cualitativas y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable²⁴⁰.

Se ha asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas²⁴⁰ porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos a los valores de probabilidad “ p ” como estadísticamente significativos según un p -valor $p < 0.05$ ²⁴⁰. De cada variable clínicopatológica estudiada se han obtenido tres p -valores correspondientes a las comparaciones entre los diferentes tipos de abordaje entre sí: abordaje clásico *versus* abordaje combinado, abordaje clásico *versus* abordaje inverso y abordaje combinado *versus* abordaje inverso.

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]) con un intervalo de confianza del 95%²⁴⁰. Para emplear una u otra (media [X] o mediana [Me]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov²⁴⁰. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (p -valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. En caso contrario (p -valor $p < 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes²⁴⁰.

*Statistical Package for the Social Sciences[®] (SPSS[®]) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows 7 Ultimate[®] (2009 SPSS Inc[®]. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado, en función de si la comparación era de dos o más medias, el Test t de Student-Fisher y análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas²⁴⁰. Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado- χ^2 ²⁴⁰.

Todas las variables con $p < 0.100$ en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante^{209, 220, 242} mediante un modelo de Regresión de Cox²⁴³ (Comparación de Supervivencias). Se realizaron 4 análisis multivariantes correspondientes a las comparaciones entre los diferentes grupos establecidos en función de si se transfundieron o no concentrados de hematíes y/o plaquetas y/o plasma fresco congelado y de si las pérdidas hemáticas durante la cirugía fueron inferiores o mayores a 750 ml. Hemos seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su pvalor ($p < 0.05$).

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico. Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, siguiendo a Kirby²⁴⁰, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado- χ^2 ²⁴⁰. Segundo, se debe resaltar la importancia de tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, sobre todo aquellos de los pacientes intervenidos del CCR en otros centros hospitalarios y a los que se derivaban para control oncológico en dichos centros evitando desplazamientos innecesarios. Por este motivo, algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que constaban los datos.

El análisis de Kaplan-Meier²⁴⁴ es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)²⁴⁴. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, se obtiene la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x , y los valores de supervivencia para el eje de las y ²⁴⁴. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial²⁴⁵, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en el

presente estudio, Statistical Package for the Social Sciences®-SPSS® versión 15.0 para 2009 para Windows 7 Ultimate®) incluyen esta función. Del mismo modo, en el análisis de supervivencia a largo plazo el programa estadístico tuvo en cuenta que todos los pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer.

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett-Packard Company Intel® Core™ 2 Duo CPU E8400, 2.99 GHz, 3.48 GB de RAM y un ordenador portátil MacBook Pro 7.1 Intel® Core™ 2 Duo Mac OS X 2.4 GHz, 4 GB de RAM. La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2009 para Windows 7 Ultimate® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Word 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558. Para la confección de los gráficos se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP® y la base de datos Microsoft® Office Excel 2009 para Windows 7 Ultimate® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558.

IV. RESULTADOS

IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

IV.1.1.- Factores dependientes del paciente y de la comorbilidad.

	Casos, n ($X \pm DT$)	Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente		
Edad (años) (n=214)	214 (64.4±10.4)	
Edad por rango (n=215)		
<70 años		149 (69.3%)
≥70 años		66 (30.7%)
Sexo (n=215)		
Hombre		134 (62.3%)
Mujer		81 (37.7%)
Datos clínicos de comorbilidad		
Riesgo ASA (n=214)		
ASA 1-2		162 (75.7%)
ASA 3-4		52 (24.3%)
Comorbilidades (n=214)		
No		61 (28.5%)
Sí		153 (71.5%)
Enfermedades cardiovasculares (n=215)		
No		122 (56.7%)
Sí		93 (43.3%)
HTA (n=214)		
No		128 (59.8%)
Sí		86 (40.2%)
Cardiopatía (n=214)		
No		199 (93.0%)
Sí		15 (7.0%)
Enfermedad arterial periférica (n=214)		
No		210 (98.1%)
Sí		4 (1.9%)
Enfermedades respiratorias (n=215)		
No		198 (92.1%)
Sí		17 (7.9%)
EPOC (n=214)		
No		203 (94.9%)
Sí		11 (5.1%)
Asma (n=214)		
No		209 (97.7%)
Sí		5 (2.3%)
Sarcoidosis o tuberculosis (n=214)		
No		213 (99.5%)
Sí		1 (0.5%)
Trastornos endocrinos (n=215)		
No		139 (64.7%)
Sí		76 (35.3%)
Diabetes Mellitus (n=214)		
No		189 (88.3%)
Sí		25 (11.7%)
Dislipemia (n=213)		
No		158 (74.2%)
Sí		55 (25.8%)

En nuestra serie (n=215) la edad media fue de 64.37 ± 10.4 años, con un 69.3% de pacientes menores 70 años y 30.7% con edad igual o superior a 70 años. Los hombres representaron un 62.3% de la muestra (134/215) y las mujeres un 37.7% (81/215).

En relación a los datos clínicos de comorbilidad, un 75.7% se clasificaron como ASA 2 y un 24.3% ASA 3; ningún paciente fue clasificado como ASA 1 o ASA 4. Además, el 71.5% de los pacientes (153/215) sufría al menos una enfermedad comórbida asociada, que según el tipo: un 43.3% tenía trastornos cardiovasculares, con un 40.2% de pacientes del total de la muestra con HTA, 7% con cardiopatía y 1.9% enfermedad arterial periférica. Un 7.9% sufría enfermedades respiratorias, con un 5.1% de pacientes EPOC, 2.3% asmáticos y 0.5% con sarcoidosis o tuberculosis. Un 35.5% de pacientes tenía trastornos endocrinos, con un 11.7% de pacientes del total de la muestra con Diabetes Mellitus y 25.8% con dislipemia.

IV.1.2.- Factores dependientes del CCR, de las MH y de la resección.

	Casos, n ($X \pm DT$)	Casos, n (%)
Datos del CCR inicial		
Estadio tumoral (n=214)		
<i>Estadio I-II</i>		31 (14.5%)
<i>Estadio III-IV</i>		183 (85.5%)
Localización tumoral (n=215)		
<i>Colon</i>		165 (76.7%)
<i>Recto</i>		50 (23.3%)
QT adyuvante postcolectomía		
QT adyuvante postcolectomía (n=211)		
<i>No</i>		143 (67.8%)
<i>Sí</i>		68 (32.2%)
Oxaliplatino (n=168)		
<i>No</i>		121 (72.0%)
<i>Sí</i>		47 (28.0%)
Otros: Bevacuzimab, Cetuximab, Panitumumab (n=165)		
<i>No</i>		147 (89.1%)
<i>Sí</i>		18 (10.9%)
Datos del diagnóstico de las MH		
Sincronicidad de las MH con CCR (n=215)		
<i>No</i>		93 (43.3%)
<i>Sí</i>		122 (56.7%)
QT neoadyuvante prehepatectomía		
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=213)		
<i>No</i>		118 (55.4%)
<i>Sí</i>		95 (44.6%)
Oxaliplatino (n=162)		
<i>No</i>		81 (50.0%)
<i>Sí</i>		81 (50.0%)
Otros: Bevacuzimab, Cetuximab, Panitumumab (n=149)		
<i>No</i>		103 (69.1%)
<i>Sí</i>		46 (30.9%)
Datos de la resección hepática y el sangrado		
Duración de la IQ (horas) (n=191)	191 (3.6 \pm 1.1)	
Tipo de hepatectomía (n=215)		
<i>Hepatectomía menor (<3 segmentos)</i>		104 (48.4%)
<i>Hepatectomía mayor (\geq3 segmentos)</i>		111 (51.6%)
Hb prequirúrgica (g/dL) (n=209)	209 (13.1 \pm 1.6)	
AP prequirúrgica (%) (n=206)	206 (104.6 \pm 14.2)	
TP prequirúrgica (segundos) (n=205)	205 (11.1 \pm 1.1)	
INR prequirúrgico (n=205)	205 (0.99 \pm 0.10)	
PVC (mmHg) (n=147)	147 (8.4 \pm 3.2)	
Ácido tranexámico (n=194)		
<i>No</i>		175 (90.2%)
<i>Sí</i>		19 (9.8%)
<i>Dosis (gr/día)</i>	19 (1.5 \pm 0.9)	
Sangrado/Pérdidas sanguíneas (mL) (n=184)		
<750 mL		50 (27.2%)
\geq 750 mL		134 (72.8%)

Los datos del CCR indicaron que un 14.5% se encontraban en estadios I-II y un 85.5% en estadios III-IV, con una localización tumoral inicial de 76.7% en colon y 23.3% en recto.

Con respecto a la QT adyuvante postcolectomía, fue aplicada en el 32.2% de los casos. En relación al tipo de agente administrado, en un 28.0% fue oxaliplatino y en un 10.9% terapias diana.

Los datos del diagnóstico de las MH indican que hubo sincronidad con el CCR en el 56.7% (122/215).

La QT neoadyuvante prehepatectomía se realizó en el 44.6% de los pacientes. Según el quimioterápico administrado, en un 50% se utilizó oxaliplatino y en 30.9% terapias diana.

En lo referente a los datos de la resección hepática y el sangrado, la duración de la intervención quirúrgica fue de 3.6 ± 1.1 horas y según el tipo de resección, se realizó hepatectomía menor (menos de 3 segmentos) en 48.4% de los pacientes (104/215) y mayor (igual o superior a 3 segmentos) en 51.6% (111/215).

Los datos prequirúrgicos de Hb fueron de 13.1 ± 1.6 g/dL, de AP 104.6 ± 14.2 , de TP 11.1 ± 1.1 , de INR 0.99 ± 0.10 y de PVC 8.4 ± 3.2 mmHg. El ácido tranexámico fue usado en el 9.8% de los pacientes a una dosis media de 1.5 ± 0.9 gramos. Un 27.2% de los pacientes presentaron unas pérdidas sanguíneas inferiores a 750 mL y un 72.8% iguales o superiores a 750 mL.

IV.1.3.- Factores dependientes de la resección (cont.) y del seguimiento.

	Casos, n ($\bar{X}\pm DT$)	Casos, n (%)
Datos de la transfusión		
Lugar de transfusión (n=97)		
<i>Intraoperatoria</i>		44 (45.4%)
<i>Postoperatoria</i>		28 (28.9%)
<i>Intraoperatoria y postoperatoria</i>		25 (25.8%)
Tipo de transfusión (n=104)		
<i>Autóloga</i>		14 (13.5%)
<i>Alogénica</i>		84 (80.8%)
<i>Autóloga y alogénica</i>		6 (5.8%)
Hb pretransfusión (g/dL) (n=98)	98 (7.9 \pm 1.3)	
Transfusión de CH (n=201)		
<i>No</i>		94 (46.8%)
<i>Sí</i>		107 (53.2%)
Unidades de CH transfundidas en quirófano (n=107)	107 (1.11 \pm 1.06)*	
Unidades de CH transfundidas (n=105)	105 (3.11 \pm 2.77)*	
Transfusión de plaquetas (n=201)		
<i>No</i>		188 (94.5%)
<i>Sí</i>		11 (5.5%)
Unidades de plaquetas (n=11)	11 (1.55 \pm 1.21)*	
Transfusión de PFC (n=201)		
<i>No</i>		184 (92.9%)
<i>Sí</i>		14 (7.1%)
Mililitros de PFC (n=14)	14 (1354.3 \pm 1219.1)*	
Datos del clampaje vascular		
Maniobra de Pringle (n=194)		
<i>No</i>		59 (30.4%)
<i>Sí</i>		135 (69.6%)
Tiempo total (minutos) (n=131)	131 (31.1 \pm 19.9)	
Nº de veces (n=125)		
<3		79 (63.2%)
≥ 3		46 (36.8%)
Datos de la anestesia locorregional		
ALR (n=215)		
<i>No</i>		131 (60.9%)
<i>Sí</i>		84 (39.1%)
QT adyuvante posthepatectomía		
QT adyuvante posthepatectomía (n=205)		
<i>No</i>		33 (16.1%)
<i>Sí</i>		172 (83.9%)
Oxaliplatino (n=171)		
<i>No</i>		42 (24.6%)
<i>Sí</i>		129 (75.4%)
Otros: Bevacuzimab, Cetuximab, Panitumumab (n=154)		
<i>No</i>		127 (82.5%)
<i>Sí</i>		27 (17.5%)
Datos del seguimiento postoperatorio		
Complicaciones postoperatorias (n=215)		
<i>No</i>		147 (68.4%)
<i>Sí</i>		68 (31.6%)
Tipo de complicaciones postoperatorias (n=68)		
<i>Menores</i>		10 (14.7%)
<i>Mayores</i>		58 (85.3%)
Mortalidad postoperatoria (n=215)		
<i>No</i>		204 (94.9%)
<i>Sí</i>		11 (5.1%)
Estancia Media (días) (n=215)	215 (12.4 \pm 9.4)	
Tiempo en unidad de críticos (días) (n=200)	200 (3.7 \pm 3.4)	

* Si la variable cuantitativa sigue una distribución no "normal" (*p*-valor $p < 0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI].

La transfusión se llevó a cabo intraoperatoriamente en el 45.4% de los pacientes, postoperatoriamente en el 28.9% e intra y postoperatoriamente en el 25.8%.

La transfusión de CH se realizó en el 53.2% de los pacientes, siendo autóloga en el 13.5%, alogénica en 80.8% y ambas en 5.8%, con 1.11 ± 1.06 unidades de media en quirófano y con una mediana de 3.11 ± 2.77 unidades durante toda la estancia hospitalaria. La Hb pretransfusión media fue de 7.9 ± 1.3 g/dL. Se transfundieron plaquetas en 5.5% de pacientes, con una mediana de 1.55 ± 1.21 unidades. La transfusión de PFC se realizó en 7.1% de pacientes, con una mediana de 1354.3 ± 1219.1 mL.

Los datos del clampaje del pedículo hepático indicaron que se realizó en el 69.6% de los pacientes con un tiempo medio de 31.1 ± 19.9 minutos, llevándose a cabo menos de 3 veces en el 63.2% y 3 ó más veces en el 36.8%.

En lo referente a la anestesia locorreional, ya fuera epidural o intradural, se realizó en el 39.1% de los casos (84/215).

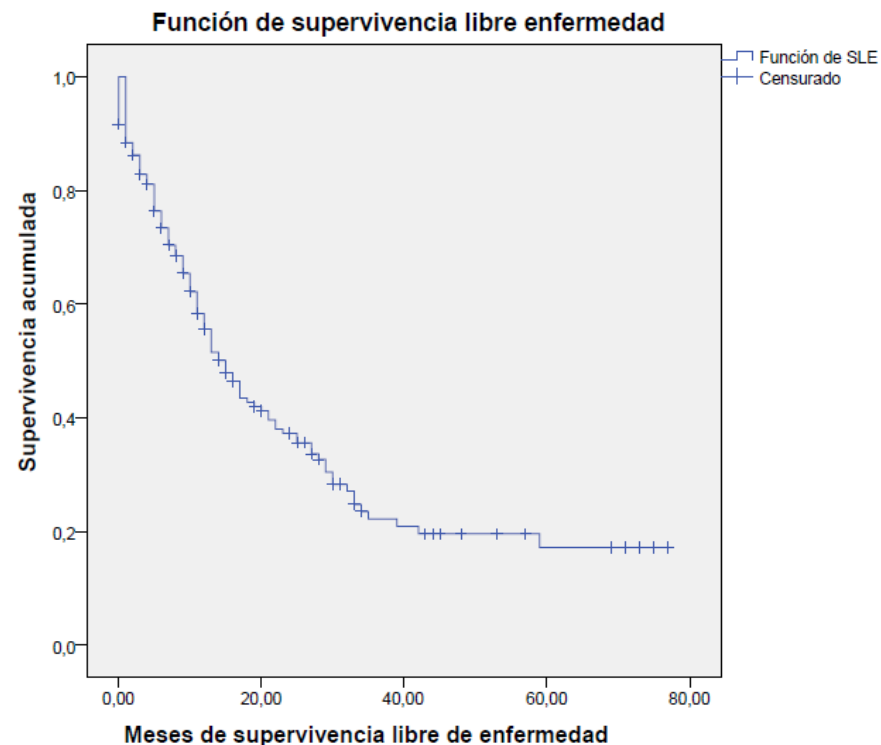
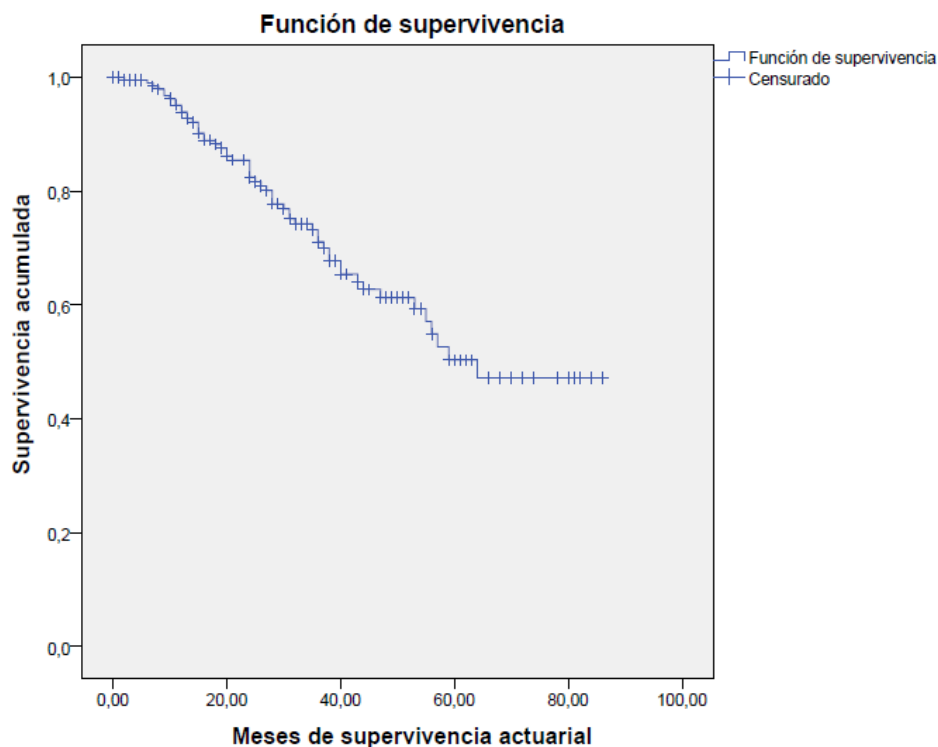
La QT adyuvante posthepatectomía se administró en el 83.9% de los pacientes, y según el agente, 75.4% fue oxaliplatino y en el 17.5% terapias diana.

Sobre el seguimiento postoperatorio, aparecieron complicaciones en el 31.6% de los pacientes (68/215) siendo el 14.7% menores según la clasificación de Clavien-Dindo (10/68) y el 85.3% mayores (58/68). La mortalidad postoperatoria acaeció en el 5.1% de los pacientes (11/215). La estancia media fue de 12.4 ± 9.4 días con un tiempo medio en la unidad de críticos de 3.7 ± 3.4 días.

IV.3.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER

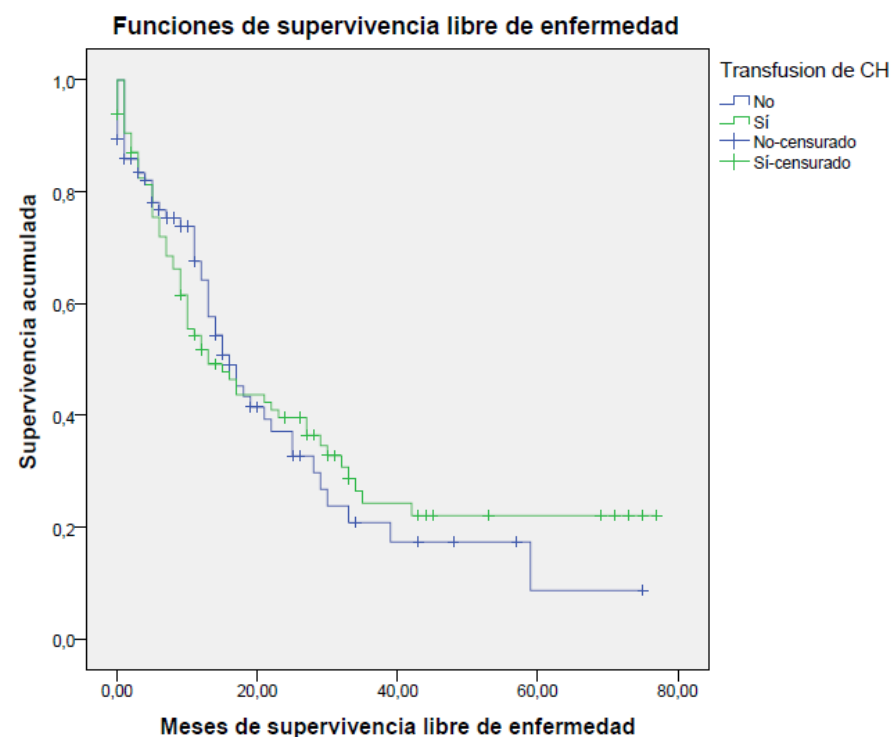
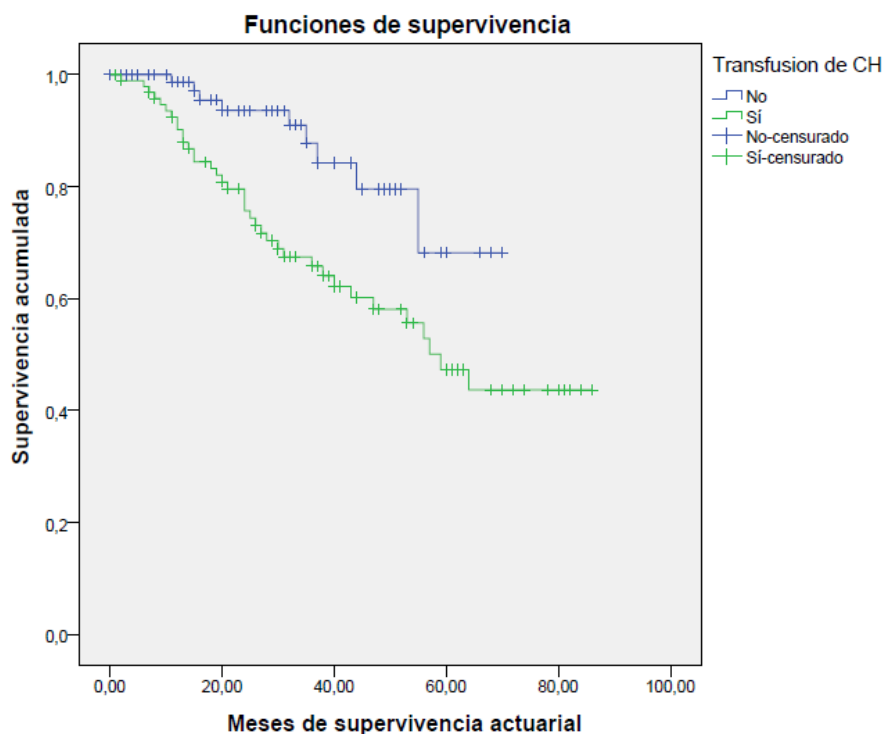
IV.3.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER EN LA MUESTRA GLOBAL (Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

	SUPERVIVENCIA ACTUARIAL				SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD			
	Seguimiento	Seguimiento			Seguimiento	Seguimiento		
	Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %
Muestra global (n=214)	30.0±20.4	93.9%	71.1%	47.2%	14.5±13.7	55.6%	20.9%	17.1%



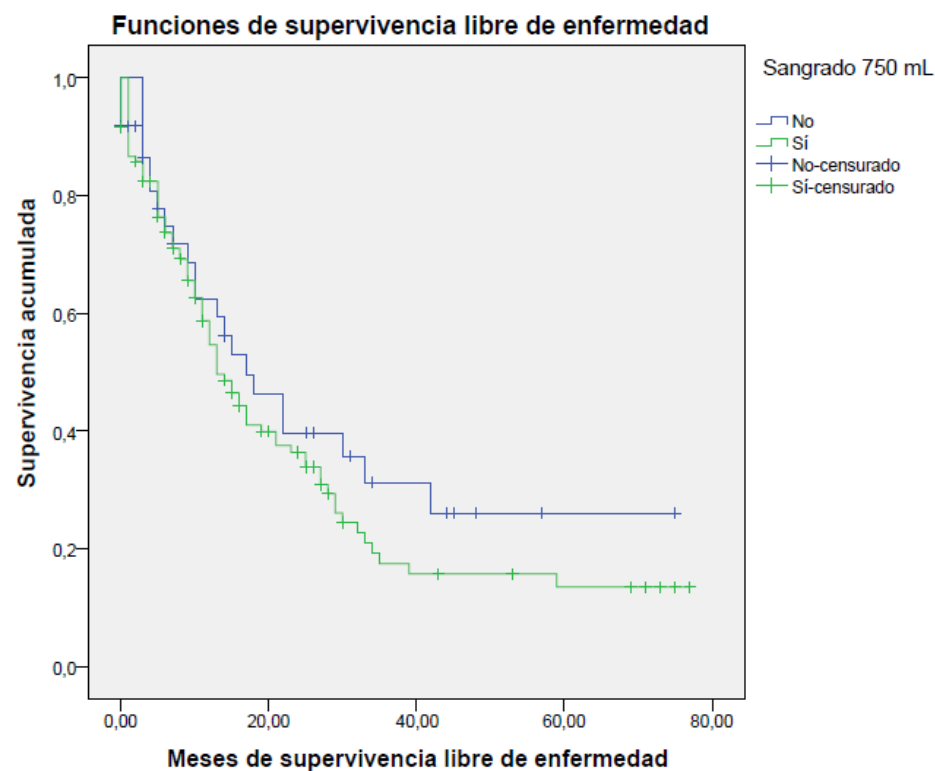
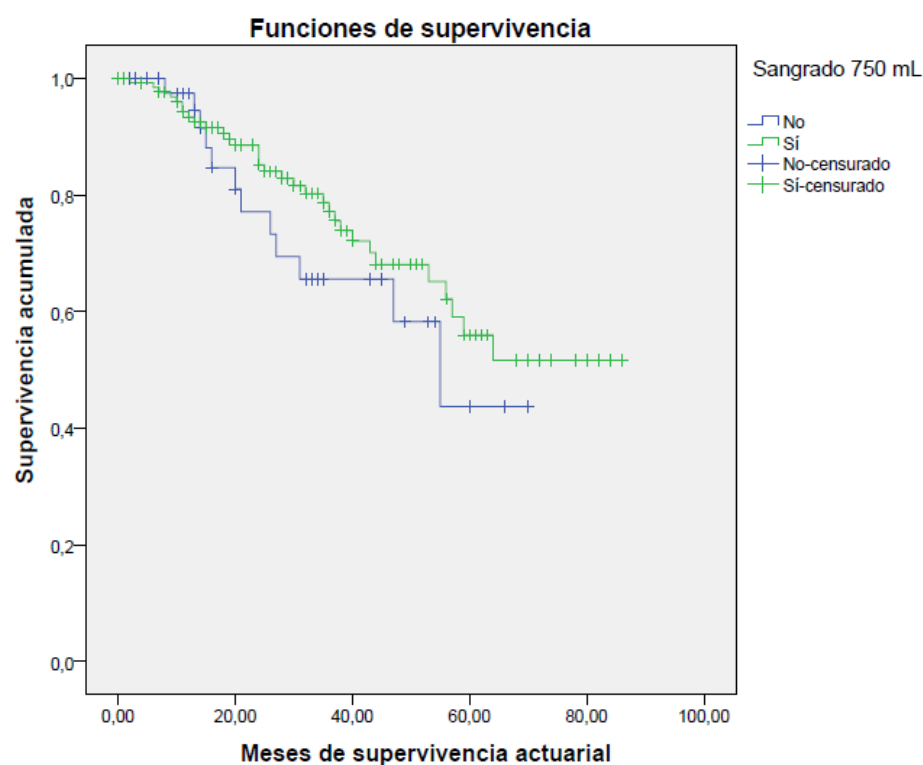
IV.3.2.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER EN FUNCIÓN DE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES (Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

	Casos, n (%)	SUPERVIVENCIA ACTUARIAL				SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD					
		Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p	Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p
Transfusión de CH (n=200)											
No	93 (46.5%)	26.3±17.3	97.1%	84.3%	48.2%	0.035	12.9±12.2	64.3%	17.4%	8.7%	0.509
Sí	107 (53.5%)	31.4±23.8	90.2%	65.8%	43.7%		15.9±15.8	51.8%	22.1%	6.2%	



IV.3.3.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER EN FUNCIÓN DE LAS PÉRDIDAS SANGUÍNEAS (Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

	Casos, n (%)	SUPERVIVENCIA ACTUARIAL				SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD					
		Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p	Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	p
Pérdidas sanguíneas (n=184)											
<750 mL	50 (27.2%)	24.4±19.3	94.5%	58.3%	45.6%	0.878	14.2±13.6	58.1%	25.5%	15.5%	0.119
≥750 mL	134 (72.8%)	31.6±21.4	93.4%	77.1%	43.7%		14.9±14.0	55.3%	15.4%	13.5%	



IV.4.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la transfusión de concentrados de hematíes)

IV.4.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE, DE LA COMORBILIDAD Y DEL CCR.

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN transfusión de CH	Grupo CON transfusión de CH	P	HR*	IC _{95%} *	P
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Factores dependientes del paciente							
Edad (años) (n=214)	214 (64.37±10.4)	94 (64.1±10.1)	106 (64.5±11.0)	0.818			
Edad por rangos (n=201)							
<70 años	139 (69.2%)	68 (72.3%)	71 (66.4%)	0.359			
≥70 años	62 (30.8%)	26 (27.7%)	36 (33.6%)				
Sexo (n=201)							
Hombre	127 (63.2%)	71 (75.5%)	56 (52.3%)	0.001	20.47	2.17-193.46	0.008
Mujer	74 (36.8%)	23 (24.5%)	51 (47.7%)				
Datos clínicos de comorbilidad							
Riesgo ASA (n=201)							
ASA 1-2	151 (75.1%)	77 (81.9%)	74 (69.2%)	0.037			
ASA 3-4	50 (24.9%)	17 (18.1%)	33 (30.8%)				
Comorbilidades (n=200)							
No	56 (28.0%)	25 (26.6%)	31 (29.2%)	0.677			
Sí	144 (72.0%)	69 (73.4%)	75 (70.8%)				
Enfermedades cardiovasculares (n=201)							
No	113 (56.2%)	53 (56.4%)	60 (56.1%)	0.965			
Sí	88 (43.8%)	41 (43.6%)	47 (43.9%)				
Enfermedades respiratorias (n=201)							
No	185 (92.0%)	85 (90.4%)	100 (93.5%)	0.428			
Sí	16 (8.0%)	9 (9.6%)	7 (6.5%)				
Trastornos endocrinos (n=201)							
No	130 (64.7%)	57 (60.6%)	73 (68.2%)	0.262			
Sí	71 (35.3%)	37 (39.4%)	34 (31.8%)				
Datos del CCR inicial							
Estadio tumoral (n=200)							
Estadio I-II	30 (15.0%)	15 (16.0%)	15 (14.2%)	0.721			
Estadio III-IV	170 (85.0%)	79 (84.0%)	91 (85.8%)				
Localización tumoral (n=201)							
Colon	154 (76.6%)	76 (80.9%)	78 (72.9%)	0.184			
Recto	47 (23.4%)	18 (19.1%)	29 (27.1%)				

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

Estudio de las implicaciones anestésico-quirúrgicas de los pacientes con metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en un hospital de tercer nivel

IV.4.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA QT ADYUVANTE AL CCR, NEOADYUVANTE A LAS MH Y DE LA SINCRONICIDAD DE LAS MH.

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN transfusión de CH	Grupo CON transfusión de CH	<i>p</i>	HR *	IC _{95%} *	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
QT adyuvante postcolectomía							
QT adyuvante postcolectomía (n=198)							
<i>No</i>	138 (69.7%)	57 (62.0%)	81 (76.4%)	0.027			
<i>Sí</i>	60 (30.3%)	35 (38.0%)	25 (23.6%)				
Oxaliplatino (n=168)							
<i>No</i>	121 (72.0%)	48 (64.0%)	73 (78.5%)	0.037			
<i>Sí</i>	47 (28.0%)	27 (36.0%)	20 (21.5%)				
Otros: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab (n=165)							
<i>No</i>	147 (89.1%)	64 (87.7%)	83 (90.2%)	0.602			
<i>Sí</i>	18 (10.9%)	9 (12.3%)	9 (9.8%)				
Datos del diagnóstico de las MH							
Sincronicidad de las MH con CCR (n=201)							
<i>No</i>	87 (43.3%)	44 (46.8%)	43 (40.2%)	0.344			
<i>Sí</i>	114 (56.7%)	50 (53.2%)	64 (59.8%)				
QT neoadyuvante prehepatectomía							
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=201)							
<i>No</i>	112 (55.7%)	61 (64.9%)	51 (47.7%)	0.014	190.12	2.51-14375.18	0.017
<i>Sí</i>	89 (44.3%)	33 (35.1%)	56 (52.3%)				
Oxaliplatino (n=162)							
<i>No</i>	81 (50.0%)	39 (59.1%)	42 (43.8%)	0.045	68.82	1.41-3350.19	0.033
<i>Sí</i>	81 (50.0%)	27 (40.9%)	54 (56.3%)				
Otros: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab (n=149)							
<i>No</i>	103 (69.1%)	41 (69.5%)	62 (68.9%)	0.938			
<i>Sí</i>	46 (30.9%)	18 (30.5%)	28 (31.1%)				

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

IV.4.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA, DEL SANGRADO Y DEL CLAMPAJE.

	Muestra global Casos, n (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN transfusión de CH	Grupo CON transfusión de CH	p	HR*	IC _{95%} *	p
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Datos de la resección hepática y el sangrado							
Duración de la IQ (horas) (n=191)	191 (3.6±1.1)	93 (3.2±1.0)	98 (4.0±1.1)	<0.001			
Tipo de hepatectomía (n=201)							
<i>Hepatectomía menor (<3 segmentos)</i>	98 (48.8%)	55 (58.5%)	43 (40.2%)	0.010	2.258	1.235-4.127	0.080
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	103 (51.2%)	39 (41.5%)	64 (59.8%)				
Hb prequirúrgica (g/dL) (n=209)	209 (13.1±1.6)	93 (13.9±1.3)	105 (12.4±1.5)	<0.001			
AP prequirúrgica (%) (n=206)	206 (104.6±14.2)	91 (105.3±14.0)	104 (104.0±14.2)	0.509			
TP prequirúrgica (segundos) (n=205)	205 (11.1±1.1)	90 (11.0±1.0)	104 (11.3±1.1)	0.075			
INR prequirúrgico (n=205)	205 (0.99±0.10)	90 (0.98±0.10)	104 (1.00±0.10)	0.075			
PVC (mmHg) (n=147)	147 (8.4±3.2)	68 (8.2±3.0)	79 (8.5±3.3)	0.568			
Ácido tranexámico (n=193)							
<i>No</i>	175 (90.7%)	84 (92.3%)	91 (89.2%)	0.461			
<i>Sí</i>	18 (9.3%)	7 (7.7%)	11 (10.8%)				
Sangrado/Pérdidas sanguíneas (mL) (n=180)	180 (1276.1±818.6)	88 (1051.0±621.4)	92 (1491.3±923.6)	<0.001	1.003	1.001-1.004	0.003
Datos del clampaje							
Maniobra de Pringle (n=194)							
<i>No</i>	59 (30.4%)	33 (35.1%)	26 (26.0%)	0.168			
<i>Sí</i>	135 (69.6%)	61 (64.9%)	74 (74.0%)				
Nº de veces (n=125)							
<3	79 (63.2%)	46 (79.3%)	33 (49.3%)	0.001			
≥3	46 (36.8%)	12 (20.7%)	34 (50.7%)				

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

IV.4.4.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA ANESTESIA LOCORREGIONAL, DE LA QT ADYUVANTE A LAS MH Y DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN transfusión de CH	Grupo CON transfusión de CH	<i>p</i>	HR*	IC _{95%} *	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Datos de la anestesia locorregional							
ALR (n=201)							
<i>No</i>	118 (58.7%)	51 (54.3%)	67 (62.6%)	0.230			
<i>Sí</i>	83 (41.3%)	43 (45.7%)	40 (37.4%)				
QT adyuvante posthepatectomía							
QT adyuvante posthepatectomía (n=193)							
<i>No</i>	30 (15.5%)	12 (13.2%)	18 (17.6%)	0.393			
<i>Sí</i>	163 (84.5%)	79 (86.8%)	84 (82.4%)				
Oxaliplatino (n=171)							
<i>No</i>	42 (24.6%)	15 (19.2%)	27 (29.0%)	0.138			
<i>Sí</i>	129 (75.4%)	63 (80.8%)	66 (71.0%)				
Otros: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab (n=154)							
<i>No</i>	127 (82.5%)	61 (89.7%)	66 (76.7%)	0.036			
<i>Sí</i>	27 (17.5%)	7 (10.3%)	20 (23.3%)				
Datos del seguimiento postoperatorio							
Complicaciones postoperatorias (n=201)							
<i>No</i>	140 (69.7%)	76 (80.9%)	64 (59.8%)	0.001			
<i>Sí</i>	61 (30.3%)	18 (19.1%)	43 (40.2%)				
Tipo de complicaciones postoperatorias (n=61)							
<i>Menores</i>	9 (14.8%)	5 (27.8%)	4 (9.3%)	0.049			
<i>Mayores</i>	52 (85.2%)	13 (72.2%)	39 (90.7%)				
Mortalidad postoperatoria (n=201)							
<i>No</i>	192 (95.5%)	94 (100.0%)	98 (91.6%)	0.004			
<i>Sí</i>	9 (4.5%)	0 (0.0%)	9 (8.4%)				
Estancia Media (días) (215)							
	215 (12.4±9.4)	94 (10.4±6.9)	107 (14.3±11.0)	0.002			

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

Al comparar ambos grupos en cuanto a sus características basales, hemos comprobado que los pacientes transfundidos con CH pertenecieron con mayor frecuencia al sexo femenino ($p=0.001$) y presentaron una mayor puntuación en la escala ASA ($p=0.037$). Además entre los transfundidos hubo menos casos de QT adyuvante postcolectomía ($p=0.027$) y menos de oxaliplatino ($p=0.037$). En relación a la QT neoadyuvante prehepatectomía, hubo una relación estadísticamente significativa con la transfusión, de manera que los pacientes que se sometieron a QT neoadyuvante tuvieron más riesgo de recibir CH ($p=0.014$) así como a los que se les administró oxaliplatino neoadyuvante ($p=0.045$). También se detectó una asociación entre la transfusión y la administración de terapias diana posthepatectomía ($p=0.036$).

En relación a los datos intraoperatorios, entre los transfundidos hubo una mayor duración de la IQ ($p<0.001$), más casos de hepatectomía mayor ($p=0.010$) y una Hb prequirúrgica más baja ($p<0.001$). Además, entre los pacientes a los que se les administraron CH hubo un mayor sangrado intraoperatorio ($p<0.001$). Por otro lado, en los pacientes transfundidos, el clampaje hepático realizó en más ocasiones ($p=0.001$).

Con respecto a los datos del seguimiento postoperatorio, entre los casos de transfusión hubo más morbilidad postquirúrgica ($p=0.001$), mayor índice de complicaciones mayores postoperatorias según la clasificación de Clavien-Dindo ($p=0.049$), una estancia hospitalaria más larga ($p=0.002$), mayor mortalidad postoperatoria ($p=0.004$) y menos supervivencia actuarial ($p=0.035$).

En el análisis multivariante, el sexo fue significativo para transfusión siendo un factor de riesgo ser mujer ($HR=20.47$, $IC_{95\%}$ 2.17-193.46; $p=0.008$). La QT neoadyuvante prehepatectomía fue detectada como significativa en el multivariante, de manera que los pacientes sometidos a QT tuvieron más probabilidades de ser transfundidos ($HR=190.12$, $IC_{95\%}$ 2.51-14375.18; $p=0.017$), igual que el oxaliplatino neoadyuvante ($HR=68.82$, $IC_{95\%}$ 1.41-3350.19; $p=0.033$). La hepatectomía mayor se relacionó con la transfusión de manera significativa en el análisis multivariante ($HR=2.258$, $IC_{95\%}$ 1.235-4.127; $p=0.080$). Asimismo, un mayor sangrado implicó mayor transfusión en el análisis multivariante ($HR=1.003$, $IC_{95\%}$ 1.001-1.004; $p=0.003$).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante en cuanto a edad ($p=0.818$), comorbilidad ($p=0.677$), enfermedades cardiovasculares ($p=0.965$), respiratorias ($p=0.428$) o endocrinas ($p=0.262$). Tampoco con respecto al estadio ($p=0.721$) o localización tumoral inicial ($p=0.184$), ni sincronidad tumoral ($p=0.344$). No se encontró relación con determinados parámetros de QT, como las terapias diana administradas postcolectomía

($p=0.602$), ni prehepatectomía ($p=0.938$), o la QT ($p=0.393$) y el oxaliplatino ($p=0.138$) posthepatectomía. Los datos intraoperatorios de coagulación (AP $p=0.509$, TP $p=0.075$, INR $p=0.075$), de PVC ($p=0.568$), de ácido tranexámico ($p=0.461$) o de ALR ($p=0.230$) no se asociaron con la transfusión de forma significativa en nuestro estudio. Tampoco se relacionó la aplicación clampaje hepático ($p=0.168$). Sobre los datos de seguimiento, no hubo diferencias en relación a la SLE ($p=0.509$).

IV.5.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según las pérdidas sanguíneas)

IV.5.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE, DE LA COMORBILIDAD Y DEL CCR.

	Muestra global Casos, n (%)	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo pérdidas sanguíneas < 750 mL	Grupo pérdidas sanguíneas ≥ 750 mL	p	HR*	IC _{95%} *	p
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Factores dependientes del paciente							
Edad (años) (n=183)	214 (64.4±10.4)	50 (66.6±9.5)	133 (63.5±10.5)	0.074			
Edad por rango (n=184)							
	<70 años	129 (70.1%)	31 (62.0%)	98 (73.1%)	0.142		
	≥70 años	55 (29.9%)	19 (38.0%)	36 (26.9%)			
Sexo (n=184)							
	Hombre	118 (64.1%)	32 (64.0%)	86 (64.2%)	0.982		
	Mujer	66 (35.9%)	18 (36.0%)	48 (35.8%)			
Datos clínicos de comorbilidad							
Riesgo ASA (n=184)							
	ASA 1-2	141 (76.6%)	36 (72.0%)	105 (78.4%)	0.365		
	ASA 3-4	43 (23.4%)	14 (28.0%)	29 (21.6%)			
Comorbilidades (n=183)							
	No	53 (29.0%)	13 (26.0%)	40 (30.1%)	0.588		
	Sí	130 (71.0%)	37 (74.0%)	93 (69.9%)			
Enfermedades cardiovasculares (n=184)							
	No	106 (57.6%)	29 (58.0%)	77 (57.5%)	0.948		
	Sí	78 (42.4%)	21 (42.0%)	57 (42.5%)			
Enfermedades respiratorias (n=184)							
	No	170 (92.4%)	45 (90.0%)	125 (93.3%)	0.455		
	Sí	14 (7.6%)	5 (10.0%)	9 (6.7%)			
Trastornos endocrinos (n=184)							
	No	120 (65.2%)	30 (60.0%)	90 (67.2%)	0.364		
	Sí	64 (34.8%)	20 (40.0%)	44 (32.8%)			
Datos del CCR inicial							
Estadio tumoral (n=183)							
	Estadio I-II	26 (14.2%)	7 (14.0%)	19 (14.3%)	0.961		
	Estadio III-IV	157 (85.8%)	43 (86.0%)	114 (85.7%)			
Localización tumoral (n=184)							
	Colon	144 (78.3%)	39 (78.0%)	105 (78.4%)	0.958		
	Recto	40 (21.7%)	11 (22.0%)	29 (21.6%)			

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

IV.5.2.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA QT ADYUVANTE AL CCR, NEOADYUVANTE A LAS MH Y DE LA SINCRONICIDAD DE LAS MH.

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
		Casos, n (%)	Grupo pérdidas	Grupo pérdidas	p	HR*	IC _{95%} *	p
			sanguíneas < 750 mL	sanguíneas ≥ 750 mL				
QT adyuvante postcolectomía								
QT adyuvante postcolectomía (n=181)								
<i>No</i>	123 (68.0%)	31 (62.0%)	92 (70.2%)	0.289				
<i>Si</i>	58 (32.0%)	19 (38.0%)	39 (29.8%)					
Oxaliplatino (n=153)								
<i>No</i>	107 (69.9%)	23 (57.5%)	84 (74.3%)	0.046				
<i>Si</i>	46 (30.1%)	17 (42.5%)	29 (25.7%)					
Otros: Bevacuzimab, Cetuximab, Panitumumab (n=150)								
<i>No</i>	133 (88.7%)	35 (89.7%)	98 (88.3%)	0.805				
<i>Si</i>	17 (11.3%)	4 (10.3%)	13 (11.7%)					
Datos del diagnóstico de las MH								
Sincronicidad de las MH con CCR (n=184)								
<i>No</i>	81 (44.0%)	28 (56.0%)	53 (39.6%)	0.046				
<i>Si</i>	103 (56.0%)	22 (44.0%)	81 (60.4%)					
QT neoadyuvante prehepatectomía								
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=184)								
<i>No</i>	104 (56.5%)	35 (70.0%)	69 (51.5%)	0.024				
<i>Si</i>	80 (43.5%)	15 (30.0%)	65 (48.5%)					
Oxaliplatino (n=145)								
<i>No</i>	72 (49.7%)	22 (64.7%)	50 (45.0%)	0.045				
<i>Si</i>	73 (50.3%)	12 (35.3%)	61 (55.0%)					
Otros: Bevacuzimab, Cetuximab, Panitumumab (n=133)								
<i>No</i>	89 (66.9%)	23 (76.7%)	66 (64.1%)	0.197				
<i>Si</i>	44 (33.1%)	7 (23.3%)	37 (35.9%)					

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

IV.5.3.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA, DEL SANGRADO Y DEL CLAMPAJE.

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo pérdidas sanguíneas < 750 mL	Grupo pérdidas sanguíneas ≥ 750 mL	<i>p</i>	HR*	IC _{95%} *	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Datos de la resección hepática y el sangrado							
Duración de la IQ (minutos) (n=191)	191 (3.6±1.1)	49 (3.3±1.2)	130 (3.7±1.1)	0.062			
Tipo de hepatectomía (n=184)							
<i>Hepatectomía menor (<3 segmentos)</i>	88 (47.8%)	32 (64.0%)	56 (41.8%)	0.007	2.286	1.151-4.538	0.018
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	96 (52.2%)	18 (36.0%)	78 (58.2%)				
Hb prequirúrgica (g/dL) (n=209)	209 (13.1±1.6)	50 (13.0±1.7)	134 (13.2±1.5)	0.521			
AP prequirúrgica (%) (n=206)	206 (104.6±14.2)	50 (103.3±14.1)	131 (106.0±13.5)	0.236			
TP prequirúrgico (segundos) (n=205)	205 (11.1±1.1)	49 (11.2±1.1)	131 (11.0±0.8)	0.251			
INR prequirúrgico (n=205)	205 (0.99±0.10)	49 (0.99±0.10)	131 (0.98±0.08)	0.251			
PVC (mmHg) (n=147)	147 (8.4±3.2)	34 (8.0±3.3)	104 (8.5±3.2)	0.372			
Ácido tranexámico (n=180)							
<i>No</i>	163 (90.6%)	48 (98.0%)	115 (87.8%)	0.044			
<i>Si</i>	17 (9.4%)	1 (2.0%)	16 (12.2%)				
Transfusión de CH (n=184)							
<i>No</i>	88 (47.8%)	29 (58.0%)	59 (44.0%)	0.049			
<i>Si</i>	96 (52.2%)	21 (42.0%)	75 (56.0%)				
Datos del clampaje							
Maniobra de Pringle (n=182)							
<i>No</i>	55 (30.2%)	15 (30.6%)	40 (30.1%)	0.944			
<i>Si</i>	127 (69.8%)	34 (69.4%)	93 (69.9%)				
Nº de veces (n=117)							
<3	76 (65.0%)	27 (84.4%)	49 (57.6%)	0.007			
≥3	41 (35.0%)	5 (15.6%)	36 (42.4%)				

*HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

IV.5.4.- FACTORES DEPENDIENTES DE LA ANESTESIA LOCORREGIONAL, DE LA QT ADYUVANTE A LAS MH Y DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.

		ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
		Muestra global	Grupo pérdidas sanguíneas < 750 mL	Grupo pérdidas sanguíneas ≥ 750 mL	<i>p</i>	HR*	IC _{95%} *	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Datos de la anestesia locorregional								
ALR (n=184)	<i>No</i>	104 (56.5%)	25 (50.0%)	79 (59.0%)	0.276			
	<i>Sí</i>	80 (43.5%)	25 (50.0%)	55 (41.0%)				
QT adyuvante posthepatectomía								
QT adyuvante posthepatectomía (n=177)	<i>No</i>	25 (14.1%)	12 (25.5%)	13 (10.0%)	0.009			
	<i>Sí</i>	152 (85.9%)	35 (74.5%)	117 (90.0%)				
Oxaliplatino (n=156)	<i>No</i>	37 (23.7%)	10 (28.6%)	27 (22.3%)	0.443			
	<i>Sí</i>	119 (76.3%)	25 (71.4%)	94 (77.7%)				
Otros: Bevacuzimab, Cetuximab, Panitumumab (n=140)	<i>No</i>	116 (82.9%)	28 (84.8%)	88 (82.2%)	0.728			
	<i>Sí</i>	24 (17.1%)	5 (15.2%)	19 (17.8%)				
Datos del seguimiento postoperatorio								
Complicaciones postoperatorias (n=184)	<i>No</i>	133 (72.3%)	34 (68.0%)	99 (73.9%)	0.428			
	<i>Sí</i>	51 (27.7%)	16 (32.0%)	35 (26.1%)				
Tipo de complicaciones postoperatorias (n=51)	<i>Menores</i>	8 (15.7%)	1 (6.3%)	7 (20.0%)	0.409			
	<i>Mayores</i>	43 (84.3%)	15 (93.8%)	28 (80.0%)				
Mortalidad postoperatoria (n=184)	<i>No</i>	179 (97.3%)	49 (98.0%)	130 (97.0%)	1.00			
	<i>Sí</i>	5 (2.7%)	1 (2.0%)	4 (3.0%)				
Estancia Media (días) (n=215)		215 (12.4±9.4)	50 (12.3±9.1)	134 (12.8±9.8)	0.753			

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

En el análisis univariante, los factores que se relacionaron con el sangrado fueron el diagnóstico sincrónico de las MH con el CCR ($p=0.046$), las hepatectomías mayores ($p=0.007$), la administración de ácido tranexámico ($p=0.044$) y un mayor número de clampajes hepáticos ($p=0.007$). En lo referente a la QT, los pacientes tuvieron más sangrado si no se les administró oxaliplatino postcolectomía ($p=0.046$), si hubo QT neoadyuvante ($p=0.024$) y oxaliplatino ($p=0.045$) prehepatectomía y en pacientes sometidos a QT adyuvante posthepatectomía ($p=0.009$).

La transfusión se asoció de forma estadísticamente significativa con las pérdidas hemáticas/sangrado según el punto de corte utilizado en nuestro estudio de 750 mL ($p=0.049$).

En el análisis multivariante, sólo el tipo de hepatectomía se relacionó con las pérdidas sanguíneas de manera que los pacientes sometidos a hepatectomía mayor sangraron más (HR=2.286, IC_{95%}=1.151-4.538; $p=0.018$).

Los factores que no se asociaron con el sangrado fueron la edad ($p=0.074$), el sexo ($p=0.982$), el riesgo ASA (0.365), ni la comorbilidad ($p=0.588$). Tampoco las enfermedades cardiovasculares ($p=0.948$), respiratorias ($p=0.455$) o endocrinas ($p=0.364$). No hubo asociación con el estadio ($p=0.961$), ni la localización tumoral ($p=0.958$). No se relacionó con el sangrado la QT adyuvante postcolectomía ($p=0.289$) ni las terapias diana postcolectomía ($p=0.805$), prehepatectomía ($p=0.197$) o posthepatectomía ($p=0.728$), no así el oxaliplatino posthepatectomía ($p=0.443$). Los datos intraoperatorios de duración de IQ ($p=0.062$), Hb prequirúrgica ($p=0.521$), coagulación (AP $p=0.236$, TP $p=0.251$, INR $p=0.251$), de PVC ($p=0.372$), de ALR ($p=0.276$) o realización de clampaje hepático ($p=0.944$) no se asociaron con la transfusión de forma significativa en nuestro estudio. Sobre los datos de seguimiento, no hubo diferencias en relación a las complicaciones ($p=0.428$), al tipo de complicación postoperatoria ($p=0.409$), o a la estancia postoperatoria ($p=0.753$), tampoco con respecto a la mortalidad postoperatoria ($p=0.999$), la supervivencia actuarial ($p=0.878$) ni de SLE ($p=0.119$).

IV.6.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la transfusión de concentrados de plaquetas)

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN transfusión de plaquetas	Grupo CON transfusión de plaquetas	<i>p</i>	HR*	IC _{95%} *	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Datos del seguimiento postoperatorio							
Complicaciones postoperatorias (n=199)							
<i>No</i>	140 (70.4%)	137 (72.9%)	3 (27.3%)	0.001			
<i>Sí</i>	59 (29.6%)	51 (27.1%)	8 (72.7%)				
Tipo de complicaciones postoperatorias (n=59)							
<i>Menores</i>	9 (15.3%)	9 (17.6%)	0 (0%)	0.201			
<i>Mayores</i>	50 (84.7%)	42 (82.4%)	8 (100%)				
Mortalidad postoperatoria (n=199)							
<i>No</i>	191 (96.0%)	184 (97.9%)	7 (63.6%)	<0.001	33.106	2.294-477.722	0.010
<i>Sí</i>	8 (4.0%)	4 (2.1%)	4 (36.4%)				
Estancia Media (días) (n=199)							
<15 días	153 (76.9%)	150 (79.8%)	3 (27.3%)	<0.001	7.710	1.341-44.336	0.022
≥15 días	46 (23.1%)	38 (20.2%)	8 (72.7%)				
Supervivencia actuarial a 5 años (n=199)							
<i>No</i>	54 (27.1%)	49 (26.1%)	5 (45.5%)	0.160			
<i>Sí</i>	145 (72.9%)	139 (73.9%)	6 (54.5%)				
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (n=199)							
<i>No</i>	113 (56.8%)	108 (57.4%)	5 (45.5%)	0.435			
<i>Sí</i>	86 (43.2%)	80 (42.6%)	6 (54.5%)				

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

IV.7.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (Variables comparadas según la transfusión de concentrados de plasma fresco congelado)

	Muestra global	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
		Grupo SIN transfusión de PFC	Grupo CON transfusión de PFC	<i>p</i>	HR*	IC _{95%} *	<i>p</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)				
Datos del seguimiento postoperatorio							
Complicaciones postoperatorias (n=198)							
<i>No</i>	139 (70.2%)	138 (75.0%)	1 (7.1%)	<0.001	22.102	2.038-239.652	0.011
<i>Sí</i>	59 (29.8%)	46 (25.0%)	13 (92.9%)				
Tipo de complicaciones postoperatorias (n=59)							
<i>Menores</i>	9 (15.3%)	9 (19.6%)	0 (0%)	0.086			
<i>Mayores</i>	50 (84.7%)	37 (80.4%)	13 (100%)				
Mortalidad postoperatoria (n=198)							
<i>No</i>	190 (96.0%)	182 (98.9%)	8 (57.1%)	<0.001	38.165	3.618-402.636	0.002
<i>Sí</i>	8 (4.0%)	2 (1.1%)	6 (42.9%)				
Estancia Media (días) (n=198)							
<15 días	152 (76.8%)	147 (79.9%)	5 (35.7%)	<0.001			
≥15 días	46 (23.2%)	37 (20.1%)	9 (64.3%)				
Supervivencia actuarial a 5 años (n=198)							
<i>No</i>	54 (27.3%)	46 (25.0%)	8 (57.1%)	0.009			
<i>Sí</i>	144 (72.7%)	138 (75.0%)	6 (42.9%)				
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (n=198)							
<i>No</i>	113 (57.1%)	105 (57.1%)	8 (57.1%)	0.995			
<i>Sí</i>	85 (42.9%)	79 (42.9%)	6 (42.9%)				

* HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo de confianza del 95%.

Al analizar la transfusión de plaquetas con los datos de seguimiento postoperatorio, las complicaciones ($p=0.001$), la mortalidad postoperatoria ($p<0.001$) y la estancia media ($p<0.001$) se asociaron significativamente con la administración de este producto sanguíneo. Tanto en la mortalidad (HR=33.106, IC_{95%}=2.294-477.722; $p=0.010$) como en la estancia hospitalaria (HR=7.710, IC_{95%}=1.341-44.336; $p=0.022$), dicha influencia se pudo comprobar en el análisis multivariante.

Ni el tipo de complicaciones postoperatorias ($p=0.201$), ni la supervivencia ($p=0.160$) ni la SLE ($p=0.435$) tuvieron relación con la transfusión de plaquetas.

Con respecto al PFC, las complicaciones ($p<0.001$), la mortalidad postoperatoria ($p<0.001$), la estancia media ($p<0.001$) y la supervivencia ($p=0.009$) se relacionaron con su transfusión. La asociación entre morbilidad (HR=22.102, IC_{95%}=2.038-239.652; $p=0.011$) y mortalidad (HR=38.165, IC_{95%}=3.618-402.636; $p=0.002$) con PFC pudo comprobarse en el análisis multivariante.

El tipo de complicaciones ($p=0.086$) y la SLE ($p=0.995$) no tuvo relación con la transfusión de PFC.

Al analizar la transfusión de plaquetas con los datos de seguimiento postoperatorio, las complicaciones ($p=0.001$), la mortalidad postoperatoria ($p<0.001$) y la estancia media ($p<0.001$) se asociaron significativamente con la administración de este producto sanguíneo. Tanto en la mortalidad (HR=33.106, IC_{95%}=2.294-477.722; $p=0.010$) como en la estancia hospitalaria (HR=7.710, IC_{95%}=1.341-44.336; $p=0.022$), dicha influencia se pudo comprobar en el análisis multivariante.

Ni el tipo de complicaciones postoperatorias ($p=0.201$), ni la supervivencia ($p=0.160$) ni la SLE ($p=0.435$) tuvieron relación con la transfusión de plaquetas.

Con respecto al PFC, las complicaciones ($p<0.001$), la mortalidad postoperatoria ($p<0.001$), la estancia media ($p<0.001$) y la supervivencia ($p=0.009$) se relacionaron con su transfusión. La asociación entre morbilidad (HR=22.102, IC_{95%}=2.038-239.652; $p=0.011$) y mortalidad (HR=38.165, IC_{95%}=3.618-402.636; $p=0.002$) con PFC pudo comprobarse en el análisis multivariante.

El tipo de complicaciones ($p=0.086$) y la SLE ($p=0.995$) no tuvo relación con la transfusión de PFC.

V. DISCUSIÓN

Actualmente, la resección hepática es considerada el tratamiento de elección para las MHCRR, puesto que es capaz de aumentar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes e incluso conseguir su curación^{6, 211, 212, 214, 246-248}. Además, es una terapia eficaz y segura, con aceptable morbimortalidad^{247, 248}. Con el tiempo se han ido ampliando los criterios de reseabilidad para las MHCCR permitiendo aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, sin embargo, sus resultados a corto y largo plazo están aún por determinar^{209, 247, 249}.

El sangrado quirúrgico y la necesidad de transfusión perioperatoria en cirugía hepática son complicaciones frecuentes¹, y su impacto negativo sobre los resultados a corto y largo plazo ha sido demostrado en diferentes publicaciones^{3, 29, 39-41, 119, 121, 206}. Progresivamente, se han ido adoptando diversas medidas tanto quirúrgicas como anestésicas, con la finalidad de reducir la hemorragia y las tasas de transfusión, permitiendo alcanzar resultados cada vez más aceptables en términos de supervivencia y mortimortalidad^{157, 250}. No obstante, el verdadero impacto de las pérdidas sanguíneas y la transfusión en dichos resultados está aún por evaluar^{40, 41, 119}.

En este contexto, nuestro grupo ha querido mostrar nuestra experiencia de 7 años intentando poner de relieve los diversos factores que han podido relacionarse con el sangrado y la transfusión en cirugía de MHCCR así como las consecuencias derivadas de la misma, a través de los resultados de seguimiento postoperatorio tanto a corto como a largo plazo. Auditando nuestros propios resultados hemos pretendido poder llevar a cabo un mejor manejo anestésico y quirúrgico perioperatorio individualizado para cada paciente y conseguir unos mejores resultados de supervivencia con reducción en la morbimortalidad. Para ello, se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos clínicos de 215 pacientes intervenidos quirúrgicamente de MHCCR con intención curativa. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente y presentaban MHCCR consideradas reseables en el momento de la decisión quirúrgica. El presente estudio representa la continuación de los resultados obtenidos previamente en nuestro centro de trabajo y ya publicados (Serrablo et al²⁵¹ y otros^{8, 252-254}).

Este mismo proceso prospectivo de recopilación de datos y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores^{4, 6, 29, 119, 206, 211, 212, 214, 247, 248, 250, 252, 255-261}, con algunas diferencias sobre todo en cuanto al tamaño muestral. Aunque el objetivo para un futuro próximo es que aumente el número de pacientes, el tamaño muestral de este estudio es pequeño en relación con algunas series^{3, 40, 41, 206, 249, 257-260}, sobre todo si lo comparamos con estudios

multicéntricos^{256, 261-263}. No obstante, nuestra serie posee un tamaño similar a las de otros autores^{4, 5, 119, 122, 255, 264} y es superior al de los estudios de otros centros^{39, 68, 137, 138, 207, 265, 266}.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la centralización^{6, 223, 247, 249} de algunas patologías, como la cirugía hepática, en determinados centros. En este sentido, nuestro centro es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo y mejorando los estándares establecidos^{6, 247, 249}.

Según la mayoría de los autores^{211, 212, 247, 248, 249, 255} la resecabilidad de las MHCCR debería ser valorada únicamente por un equipo multidisciplinar. En este sentido, en nuestro centro se realiza una reunión multidisciplinar semanal del comité de tumores del área hepatobiliopancreática con integrantes de diferentes servicios del hospital.

En consonancia con otros grupos²⁴⁷, se han excluido del estudio 9 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ninguna resección hepática por lo que el índice de resecabilidad de nuestra serie ha sido del 96%. Esta cifra es superior a la de otros grupos nacionales como el de López-Andújar et al²¹², Figueras et al²⁴⁷ y Martí et al⁵, lo que desde nuestro punto de vista y del de otros autores^{5, 6, 7} puede reflejar indirectamente la mejora en la resolución de las pruebas de imagen, si bien este no ha sido un objetivo del presente trabajo^{267, 268}.

Con respecto a los resultados de supervivencia a largo plazo obtenidos en nuestra serie de 215 pacientes sometidos a resección de MHCCR han sido: supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del 93.9%, 71.1% y 47.2% respectivamente, y supervivencia libre de enfermedad para los mismos periodos de 55.6%, 20.9% y 17.1%, lo que puede compararse con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática^{40, 119, 211, 212, 255, 257-259}. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una mortalidad en torno al 5%, cifra considerada el punto de inflexión aceptable para la mortalidad en la mayoría de las series^{4, 41, 209, 212, 248, 255, 257-259}, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR. En este sentido, incluso autores como Tamandl et al⁴ han descrito series de pacientes en un periodo de 5 años sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad.

En nuestro estudio, la tasa de morbilidad estuvo en torno al 30% en consonancia con la obtenida en otros trabajos similares^{215, 256-258}, aunque superior a la que reflejan algunos autores^{4, 261, 269}. Al estratificar la morbilidad, dentro de los 68 pacientes con algún tipo de complicación, 10 sufrieron complicaciones menores, un 14.7% del total de morbilidad (grados I-II de Clavien-Dindo²³⁸) y 58 complicaciones mayores, un 85.3% del total (grados III-IV de Clavien-Dindo²³⁸). Nuestro hospital es un centro de referencia al que se derivan pacientes complejos²⁰ y en el que se lleva a cabo un abordaje multidisciplinar cada vez más agresivo^{3-8, 11-16, 19, 21, 27, 209}, con administración de QT neoadyuvante (44.6%) y adyuvante (83.9%) a la resección hepática, y planteando tratamiento local con RF, rehepatectomía o resección de la enfermedad extrahepática en pacientes con recurrencia tumoral localizada (datos no mostrados).

Un factor importante al analizar nuestros datos de morbimortalidad ha sido el periodo definido para evaluar dichas morbilidad y mortalidad postoperatorias. En general, los estudios basados en resección hepática por MHCCR muestran una morbilidad del 16% al 41%.^{4, 209, 258, 259, 269} En nuestro caso, hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática^{29, 119, 209}, mientras en la literatura a menudo se refiere a un periodo de 30 días^{41, 209, 212, 237, 258, 270, 271}, lo que da aún más valor a los resultados obtenidos a corto plazo en nuestro trabajo. El grupo de Mullen et al²⁷¹ ha mostrado un aumento en las tasas de mortalidad del 47% cuando se comparan los datos a 30 y a 90 días, y por tanto, analizando la morbimortalidad a 30 días se podría subestimar el verdadero riesgo de la cirugía mayor como es la cirugía hepática²⁰⁹.

Una limitación de nuestro estudio podría haber sido la estratificación que de forma retrospectiva realiza la clasificación de Clavien y Dindo²³⁸ sobre las complicaciones postoperatorias, pero consideramos que a pesar de que es retrospectiva, es bastante precisa debido a que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación.

V.2.1.- RESULTADOS SOBRE LA TRANSFUSIÓN PRODUCTOS SANGUÍNEOS: CONCENTRADO DE HEMATÍES, PLAQUETAS Y PLASMA FRESCO CONGELADO

El desarrollo de la transfusión sanguínea y de los bancos de sangre es sin duda uno de los mayores avances en la medicina del siglo XX, mejorando notablemente la seguridad de la cirugía⁴⁰. Esta mejora es especialmente destacable en cirugía hepática, donde la hemorragia constituye el principal riesgo y una de las complicaciones perioperatorias más frecuentes¹. Las tasas de transfusión en estas intervenciones son elevadas; no obstante, se ha producido un importante descenso en las mismas desde los primeros datos publicados en MHCCR por Younes et al¹³⁸ en los que el 75% de los pacientes recibía algún producto sanguíneo hasta cifras como las que hemos obtenido en torno al 50%^{40, 272} o incluso por debajo del 25%^{212, 214}.

Por otro lado, la transfusión puede asociarse a determinados efectos adversos como la transmisión de enfermedades infecciosas¹⁰³ o la inmunosupresión^{40, 41, 118, 119, 206, 273}, que en cirugía oncológica como la resección de MHCCR puede tener consecuencias desfavorables a corto y largo plazo. El impacto negativo de la pérdida sanguínea y de la transfusión en los resultados perioperatorios ha quedado patente en diferentes estudios^{3, 29, 39-41, 119, 121, 206}, sin embargo, existe una controversia respecto a si este impacto es debido a una relación causa-efecto directa o es el resultado indirecto de una cirugía más compleja o una situación oncológica más avanzada¹¹⁸. En relación a la cirugía hepática, el tema es particularmente relevante por la mayor tasa de transfusión y porque a pesar de las mejoras, las pérdidas sanguíneas son uno de los principales predictores de morbilidad y mortalidad perioperatoria^{3, 29, 40, 119, 120}.

Las tasas de transfusión a lo largo de la literatura médica muestran un significativo descenso incluso algunos grupos reflejan datos de cirugía hepática sin transfusión^{212, 274, 275}. Los primeros datos publicados sobre administración de productos sanguíneos en MHCCR que datan de los años noventa, las tasas de transfusión alcanzaban unos niveles del 65-81%, con pérdidas sanguíneas cercanas a los dos litros²⁷⁶⁻²⁷⁹. Unos años más tarde, Kooby et al⁴⁰ publicaban un amplio estudio sobre la influencia de la transfusión en el pronóstico de 1351 pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR. Las tasas de administración de productos sanguíneos fueron del 55%, aunque a lo largo del periodo de estudio observó una disminución en las cifras, pasando de un 83% en los años iniciales a un 43% al final del periodo de estudio⁴⁰.

Trabajos más recientes publican datos de transfusión menores en cirugía abierta de MHCCR, con cifras en torno al 25%^{119, 212, 214}. Sin embargo determinados autores siguen obteniendo porcentajes más elevados, del 35 al 50%^{29, 206, 236, 272, 280}. Nuestras tasas de transfusión han sido elevadas, con un porcentaje del 53.5%, a pesar de que con técnicas minuciosas de sección del parénquima hepático y con la ayuda de los medios instrumentales actuales en determinados pacientes es posible realizar hepatectomías sin transfusión, como han demostrado otros autores^{212, 275, 281} y hemos comprobado en nuestra práctica habitual. No obstante, la cirugía hepática sin transfusión se ha demostrado sobre todo en situaciones de hepatectomías menores y escasas pérdidas sanguíneas^{275, 281}, de esta manera tanto Torzilli et al²⁷⁵ como Wu et al²⁸¹ tuvieron sólo un 18% de resecciones mayores, dato notablemente inferior al que manejamos en nuestro centro.

Nuestro trabajo se basó en el análisis de la transfusión perioperatoria, desde el momento del ingreso hasta el alta del paciente, tal y como avalan diferentes grupos^{3, 40, 41, 119, 265, 272}. Consideramos que la influencia de la transfusión en los resultados de seguimiento postoperatorio no se limita a su administración intraoperatoria, sino al periodo perioperatorio completo. Sin embargo, algunos autores consideran únicamente las transfusiones intraoperatorias^{29, 39, 121, 214}, lo que podría justificar unas tasas de transfusión más reducidas en su caso, o se refieren a las transfusiones perioperatorias sin indicar el periodo definido como tal^{4, 206, 210-212}. Si en nuestra serie consideramos la transfusión intraoperatoria únicamente, las tasas descienden a un 38% (77 pacientes transfundidos intraoperatoriamente; datos no mostrados).

Otra posible explicación de esta tasa de transfusión es el programa de autotransfusión^{282, 283} que se llevó a cabo en nuestra unidad durante el primer año del estudio, cuyo protocolo ya publicó nuestro grupo²⁸⁴. Este programa dejó de aplicarse al no mostrar un claro beneficio en el paciente puesto que en determinadas ocasiones producía anemización previa a la cirugía, dando lugar a una mayor tasa de transfusión global durante la intervención quirúrgica, en consonancia con otros autores^{156, 161}.

Nuestros resultados sobre transfusión autóloga, indican que fue administrada a un 13.5% de los pacientes de forma única y a un 5.8% asociada a CH alogénicos. Este producto sanguíneo no se asoció con una mejora de los resultados perioperatorios, con tasas de morbimortalidad y supervivencia similares a los pacientes sometidos a transfusión alogénica (datos no mostrados), tal y como avalan otros grupos del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center^{40, 159, 160}. Sin embargo, la hepatectomía es un evento inmunosupresor y los beneficios potenciales producidos por transfusión autóloga podrían ser indetectables con un tamaño de muestra como el nuestro⁴⁰.

Estudios en cirugía hepática han demostrado que la transfusión autóloga limita los requerimientos de exposición alogénica^{156, 160-162}. La transfusión autóloga es por tanto una de las estrategias disponibles como alternativa a la transfusión alogénica en cirugía hepática, pudiendo reducir sus requerimientos¹⁶⁰⁻¹⁶³ pero no está exenta de limitaciones como los tiempos precisos para su recogida y sus costes o complicaciones¹⁵⁹. Por tanto, nuestro estudio no pudo demostrar una mejora en los resultados postoperatorios con el uso de transfusión autóloga, y según refiere la literatura al respecto, los beneficios reales aún están por determinar^{40, 159}.

Dado el carácter retrospectivo y observacional de nuestro análisis, es difícil evaluar si la administración de productos sanguíneos se podría haber evitado en algunos pacientes de nuestro estudio²⁰⁶. Sin embargo, creemos que los pacientes pueden beneficiarse de no ser transfundidos, para lo cual deberían llevarse a cabo medidas destinadas a la mejora de la situación basal del paciente, como la corrección de la anemia preoperatoria, y un adecuado manejo anestésico y quirúrgico intraoperatorio con el fin de reducir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias²⁰⁶.

Los efectos perjudiciales de las transfusiones perioperatorias han sido demostrados en muchas áreas de cirugía oncológica digestiva²⁹, y en cirugía de MHCCR diversos estudios han relacionado la transfusión con un impacto significativo en los resultados postoperatorios a corto y largo plazo^{29, 39, 40, 119, 206}.

Con respecto a la **morbilidad**, nuestros resultados indican que la transfusión aumentó el riesgo de sufrir complicaciones al doble (19.1% de pacientes no transfundidos *vs* 40.2% de los transfundidos; $p=0.001$), y la administración de productos sanguíneos se asoció con complicaciones mayores según la clasificación de Clavien-Dindo ($p=0.049$). Estos datos que señalan a la transfusión como factor pronóstico para el desarrollo de complicaciones postoperatorias están en consonancia con los obtenidos por otros estudios basados en cirugía de MHCCR^{29, 39, 40, 119, 212}. Cabe destacar el estudio de Cannon et al¹¹⁹, en cuyo análisis, al excluir las complicaciones que por su naturaleza precisaron de transfusión, añadieron significación al papel causal de la transfusión sobre el desarrollo de complicaciones.

Por otro lado, según nuestro punto de corte de 750 mL, las pérdidas sanguíneas no se relacionaron con la morbilidad en el análisis estadístico ($p=0.428$) a pesar de que sí hubo asociación entre el sangrado y la transfusión. Según Jarnagin et al³ y Mutsaerts et al³⁹, las pérdidas sanguíneas, la transfusión y las complicaciones perioperatorias están asociadas entre sí, haciendo difícil decidir estadísticamente cual es el mejor predictor de morbilidad, aunque todos pueden ser indicadores de la ocurrencia de efectos adversos periquirúrgicos.

La transfusión también tuvo un impacto negativo en la **mortalidad postoperatoria**, de manera que las tasas de mortalidad pasaron de 0 en los no transfundidos a 8.4% en los que se les administró productos sanguíneos ($p=0.004$). Asimismo, en varias publicaciones sobre resección hepática, la transfusión fue el único factor asociado significativamente con la morbimortalidad tanto en el análisis univariante como multivariante^{41, 121}. Además, en el estudio de Poon et al⁴¹, la transfusión fue el único factor de mal pronóstico que se redujo significativamente a lo largo del periodo del estudio siendo la principal causa de mejora en cuanto a mortalidad postoperatoria. Para este grupo⁴¹, estos datos permitieron confirmar el impacto de la transfusión sanguínea sobre los resultados perioperatorios a corto plazo tras la resección de MHCCR y por tanto se plantearon la necesidad de orientar un mayor esfuerzo para lograr una resección hepática sin pérdidas sanguíneas.

De forma paralela, en nuestros resultados la transfusión afectó negativamente a los resultados de **supervivencia actuarial** ($p=0.035$) con unas cifras al año, a los tres y a los cinco años de 97.1%, 84.3% y 48.2% en los no transfundidos frente a 90.2%, 65.8% y 43.7% en los transfundidos, respectivamente. Sin embargo, con respecto a las pérdidas sanguíneas no se encontró relación sobre la mortalidad ($p=0.999$) ni sobre la supervivencia global ($p=0.878$) ni sobre la SLE ($p=0.119$). Diversas publicaciones coinciden sobre la influencia de la transfusión sobre la mortalidad postoperatoria y la supervivencia^{40, 41, 121, 137, 260}, siendo el análisis más amplio el de Kooby et al⁴⁰ sobre 1351 pacientes sometidos a resección de MHCCR. Aunque para este grupo⁴⁰ el riesgo de muerte asociado con la transfusión fue significativo, dicho riesgo cayó notablemente tras el periodo postoperatorio de 60 días, lo que indicaba que la mayor influencia de la transfusión ocurrió durante el curso perioperatorio⁴⁰.

Otras publicaciones también han observado relación entre la transfusión y peores cifras de supervivencia global^{265, 285} amparadas en los efectos inmunosupresores provocados por la administración de productos sanguíneos^{40, 285}. Aunque nuestro estudio no fue diseñado a tal efecto, uno de los mecanismos que justifican los efectos adversos de la transfusión es la alteración de la función inmunitaria que se produce tras la administración de productos sanguíneos^{40, 41, 118, 119, 206}. Aunque los mecanismos fisiopatológicos no se conocen con exactitud, varios estudios han demostrado como las transfusiones de productos sanguíneos suprimen la inmunidad huésped a través de reducciones en la actividad de las células NK y de las células T citotóxicas, asociado a un aumento de las células T supresoras con descenso en la proporción T4/T8^{40, 118, 206, 273}. Asimismo, existe un descenso en la función de macrófagos y monocitos, con reducción en el número de células NK^{40, 118, 206}. Muchos de estos efectos inmunosupresores se cree que están relacionados con

el número de leucocitos residuales dentro de la sangre almacenada así como con la duración de su almacenamiento y preservación¹²⁵.

Para otros autores como Schiergens et al²⁰⁶ y otros grupos¹¹⁸, dicho estado de inmunosupresión relativa debido a la transfusión puede tener consecuencias sobre el riesgo de recurrencia tumoral. En pacientes sometidos a resecciones potencialmente curativas a través de la diseminación tumoral, algunas células tumorales pueden escapar al control inmunológico, lo que predispondría al paciente a una recurrencia más temprana. Estudios basados en diversas cirugías oncológicas han demostrado dicho efecto de la transfusión sobre la **recurrencia tumoral**, sin embargo, en la cirugía de MHCCR existe menos evidencia^{118, 206}. Nuestros datos indicaron que no hubo relación entre la SLE y la transfusión ($p=0.509$), en consonancia con los resultados de Cannon et al¹¹⁹ y Correa-Gallego et al²¹⁰. No obstante, otros autores han demostrado una influencia significativa de la transfusión sobre la recurrencia tumoral y la SLE, a modo de correlación inversa^{137, 206, 286}. Schiergens et al²⁰⁶, incluso observaron un efecto dosis dependiente de manera que la administración de más de dos unidades de CH tuvo un efecto más significativo sobre una menor SLE.

Como vemos, aunque en nuestro trabajo todos los pacientes fallecieron por recurrencia de la enfermedad tanto a nivel hepático como extrahepático y a pesar de los resultados obtenidos en cuanto a la influencia negativa de la transfusión de CH en la SG a 5 años ($p=0.035$), nuestros datos no evidenciaron relación entre la transfusión de CH y la SLE a 5 años ($p=0.509$). Respecto a estos resultados contradictorios podemos comentar que el hecho de que la supervivencia actuarial sea diferente de la de los pacientes sin transfusión mientras que presentan cifras solapables de recurrencia, nos lleva a pensar que en los pacientes que no reciben transfusión y que sufren recurrencia de su enfermedad podrían tener más probabilidades respecto a los transfundidos de someterse a una nueva resección hepática^{6, 14, 15} o a la aplicación de RF⁶ si la recurrencia es hepática, o de plantear una resección de la EHD⁶ si la recurrencia es extrahepática. La posibilidad de que la transfusión sanguínea y los resultados a largo plazo estén afectados por una causa común subyacente (como por ejemplo la expresión de una enfermedad tumoral más avanzada con una biología tumoral más desfavorable^{8, 253, 254} o una cirugía más compleja¹¹⁸ en la cohorte transfundida), hace necesario analizar a un mayor número de pacientes^{4, 5, 39, 68, 119, 122, 137, 138, 207, 255, 264-266} y con un seguimiento más prolongado del que hemos realizado en nuestra serie. La heterogeneidad de las publicaciones ha impedido obtener una clara relación causal entre ambos¹¹⁹ posiblemente por el diseño retrospectivo de la mayoría de los estudios^{4, 6, 29, 119, 206, 211, 212, 214, 247, 248, 250, 252, 255-261}, por lo que en el futuro, con la

aparición en la bibliografía de estudios prospectivos aleatorizados, posiblemente podremos llegar a aclarar la verdadera relación entre la transfusión, la recurrencia y la supervivencia tras la cirugía.

Los investigadores han tratado de superar dichas limitaciones mediante la realización de estudios multivariantes, incluyendo variables que reflejan la gravedad de la enfermedad^{118, 206, 210}. De hecho, Kooby et al⁴⁰ en consonancia con nuestros resultados encontró que la transfusión se asoció con tasas de supervivencia a largo plazo peores en el análisis univariante, este suceso no pudo ser demostrado en el multivariante (datos no mostrados). Resultados solapables obtuvieron Rosen et al²⁶⁰, de modo que a pesar de encontrar un efecto adverso de la transfusión sobre la supervivencia, no pudieron demostrarlo en el análisis multivariante. Para este grupo²⁶⁰, también existieron otros factores pronósticos asociados a la transfusión como la sintomatología clínica (deterioro funcional en el examen físico) y la anormalidad en las enzimas hepáticas que podrían haber sesgado dicho impacto negativo, al mismo tiempo que los pacientes con gran carga tumoral (enfermedad más avanzada) fueron más susceptibles a recibir transfusiones²⁶⁰. Los resultados de la publicación de Rosen et al²⁶⁰ también son solapables a los encontrados en nuestro estudio dado que como veremos posteriormente, los pacientes con mayor gradación en la clasificación ASA (ASA 3, $p=0.037$) y los pacientes con una enfermedad oncológica más avanzada que requirieron de la indicación de QT neoadyuvante ($HR=190.12$; $p=0.017$) y de una cirugía posterior más agresiva por la realización de hepatectomías mayores ($HR=2.258$; $p=0.049$) también fueron más frecuentes en la cohorte de la muestra transfundida.

Como se ha expuesto anteriormente, la incidencia de transfusión en cirugía de resección hepática por MHCCR ha variado a lo largo de los años, disminuyendo sus cifras⁴⁰. Diversos factores han contribuido a este descenso, siendo el principal la mejora en los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, así como en el material y los recursos disponibles^{3, 118}. Sin embargo, en nuestro hospital así como en otros centros donde se realizan hepatectomías, cada vez más se lleva a cabo una cirugía más agresiva y compleja en el contexto de una enfermedad oncológica más avanzada (sincronicidad 56.7%, QT neoadyuvante 44.6%), y en consonancia con el progresivo envejecimiento de la población, los pacientes sometidos a resección hepática son de edad más avanzada (30.7% de los pacientes tuvieron una edad ≥ 70 años) y con más comorbilidad asociada (71.5%)^{118, 209, 212, 242, 287}.

Reflejo del abordaje multidisciplinar cada vez más agresivo que lleva nuestro equipo multidisciplinar en los pacientes con MHCCR y que se ha traducido en un mayor índice de transfusión ha sido el que el grado ASA 3 ($p=0.037$), la QT neoadyuvante prehepatectomía ($p=0.014$), la QT neoadyuvante basada en ciclos con oxaliplatino ($p=0.045$), la realización de hepatectomías mayores ($p=0.010$), la duración de la intervención quirúrgica ($p<0.001$), el número de veces que se realizó una maniobra de Pringle igual o superior a tres ($p=0.001$) y la QT adyuvante posthepatectomía basada en ciclos con terapias diana y fármacos antiangiogénicos ($p=0.036$), se han relacionado con la transfusión de CH en nuestra serie en el análisis univariante. Incluso la QT neoadyuvante (HR=190.12; $p=0.017$), la QT neoadyuvante basada en ciclos con oxaliplatino (HR=68.82; $p=0.033$) y la realización de hepatectomías mayores (HR=2.258; $p=0.049$), lo han sido también en el análisis multivariante. Analizaremos a continuación estos y otros factores propuestos en nuestro trabajo.

Respecto a los datos de filiación y comorbilidad del paciente somos conscientes de que son importantes en la identificación del subconjunto de individuos con mayor tasa de transfusión, incluso para algunos autores²⁸⁸ podrían tener más importancia que las variables quirúrgicas. En consonancia con el progresivo envejecimiento de la población, son cada vez más los pacientes de **edad avanzada** que presentan MHCCR (33-50% de los pacientes con MH son mayores de 70 años)²⁸⁷. En nuestra serie, al igual que en la mayoría de centros que realizan este tipo de cirugía^{4, 29, 206, 289}, los pacientes presentan una media de edad en torno a 64 años, con una proporción considerable (30.7%) de pacientes mayores de 70 años. Este dato es similar al de algunos autores²⁶⁴, pero superior al de diversas publicaciones como el registro internacional de

LiverMetSurvey del Paul Brousse* (Adam et al²⁴², 26.5%), o las de otros autores como Kulik et al²⁸⁷ (20.3%), Figueras et al²¹⁵ (25%) o López-Andújar et al²¹² (19%).

Recientemente, nuestro grupo (Moya-Andía JL²⁵⁴) ha publicado en un trabajo una asociación significativa entre la edad avanzada y menores tasas de supervivencia (supervivencia global a 5 años, 59% en < 70 años *vs* 45% en \geq 70 años) y mayores tasas de recurrencia (SLE a 5 años, 35% en < 70 años *vs* 17% en \geq 70 años), sin embargo para otros autores los resultados obtenidos a largo plazo son muy cercanos a los obtenidos con pacientes más jóvenes^{4, 212, 215, 242, 258, 264, 287, 290-292}. Las posibles diferencias con respecto a la supervivencia en pacientes de edad avanzada podrían explicarse por la esperanza de vida más limitada, reflejada también en la mayor prevalencia de la comorbilidad²⁴². En nuestro centro, la estrategia de tratamiento con los pacientes de edad avanzada no difiere de la utilizada en pacientes más jóvenes, con protocolos de QT similares y valorando cada vez más la posibilidad de indicar hepatectomías en estos pacientes^{242, 287}, y prueba de ello ha sido que al igual que en otras series de publicadas^{211, 214, 258}, en todos los pacientes de edad avanzada de nuestro trabajo que se sometieron a cirugía se llevó a cabo una resección con intención potencialmente curativa. Para nosotros igual que para otros autores^{211, 214, 215, 258}, la edad avanzada no supone por sí misma una contraindicación de la resección hepática, dado que no se debe perder la perspectiva de que las cifras de supervivencia, aún estando por debajo de las de pacientes más jóvenes, son mejores que las de pacientes ancianos sometidos únicamente a tratamiento con QT paliativa (supervivencia media de 9-21 meses tras el diagnóstico)^{215, 287, 292} o sólo cuidados paliativos (supervivencia media de 4.5-6.5 meses tras el diagnóstico)^{242, 287, 292}.

La edad también podría jugar un papel clave en las pérdidas sanguíneas intraoperatorias y las tasas de transfusión en cirugía hepática, sin embargo nuestros resultados al igual que el de diferentes estudios sobre MHCCR no han encontrado asociación entre ambos^{42, 264, 289, 293}. Aunque obtuvimos más pacientes de edad avanzada transfundidos (\geq 70 años 34% transfundidos frente a 28% no transfundidos), nuestro análisis indicó que dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.359$). Por el contrario, con respecto a las pérdidas sanguíneas también hubo una tendencia hacia menores pérdidas en pacientes de mayor edad, si bien la relación no alcanzó la significación estadística ($p=0.074$) y no fue significativo al dividir la edad por rango ($p=0.074$).

Estos datos son cercanos a los publicados por Nomi et al²⁸⁹ y Nagano et al²⁶⁴ que basados en pacientes de edad avanzada sometidos hepatectomía de MHCCR, no encontraron diferencias ni

*LiverMetsurvey® international registry of liver metastases of colorectal cancer, es un registro internacional con más de 20500 pacientes intervenidos de MHCCR en más de 446 centros [Consultado en Noviembre, 2013]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>

con las pérdidas sanguíneas intraoperatorias ni con la transfusión entre los grupos de más y menos de 70 años sometidos a resección, a pesar de una mayor incidencia de enfermedades cardiopulmonares y comorbilidades en los pacientes de más edad. Resultados similares han obtenido otros trabajos sobre cirugía hepática en pacientes de edad avanzada^{42, 293}, sin embargo, un reciente estudio encontró que aunque las pérdidas sanguíneas eran similares en ambas cohortes de pacientes, dichas pérdidas así como la comorbilidad preexistente y la complicaciones postoperatorias disminuyeron la supervivencia global en pacientes de edad avanzada, no así en los más jóvenes²⁹⁴.

En un estudio publicado recientemente por el grupo alemán de Hannover (Kulik et al²⁸⁷, 2011) sobre 939 pacientes con una edad superior a 70 años, mostró que un estadio IV del CCR y un número de unidades de transfusión de sangre por encima de 6, fueron factores de peor pronóstico sobre la supervivencia en los pacientes con edad por encima de los 70 años intervenidos por MHCCR.

Tal y como se ha puesto de evidencia en nuestro trabajo, el envejecimiento progresivo de la población conlleva un aumento en el riesgo de presentar **comorbilidad asociada**^{42, 209, 212, 242, 264, 287} ($p=0.049$, datos no mostrados) y especialmente enfermedades cardiovasculares y respiratorias^{209, 212, 242, 287} lo que supone un riesgo añadido al de la propia cirugía por sí misma^{212, 287}. Una importante limitación de algunos estudios es la falta de datos sobre comorbilidad, como los del grupo del hospital Paul Brousse en cuya base de datos LiverMetSurvey[®] no aparecen estos datos registrados²⁴² pero en nuestra serie cerca de tres cuartas partes de los pacientes sufrían algún tipo de enfermedad. Casi la mitad de los pacientes tenía patología cardiovascular, con un 40% de pacientes hipertensos sobre el total de la muestra, siendo esta dolencia la más frecuente de todas. En relación a los trastornos endocrinos, que tenía un tercio de la población a estudio, el más frecuente fue la dislipemia (26%) seguido de la Diabetes Mellitus (12%), y con respecto a las enfermedades respiratorias fueron las menos frecuentes (8%) destacando un 5% de pacientes EPOC.

Nuestras tasas de comorbilidad son notablemente superiores a las de otros trabajos publicados^{3, 41, 209, 212}, dato que podría deberse a la edad avanzada en los pacientes de nuestro estudio, debido a que, como ya se ha expuesto anteriormente, una mayor edad está relacionada con un aumento en el riesgo de sufrir enfermedades asociadas^{212, 242, 264, 287}. En relación a la frecuencia de las patologías descritas, nuestros resultados están en consonancia con los obtenidos por estudios previos siendo la HTA en nuestra población la patología con mayor prevalencia^{3, 29, 41, 212}. En este

contexto, somos conscientes de que estas enfermedades acarrearán un impacto significativo en los resultados quirúrgicos tras la resección hepática, y por ello, es precisa una adecuada valoración prequirúrgica y correcto manejo intra y postoperatorio^{41, 242}.

Nuestro equipo considera fundamental la valoración preoperatoria en todos los pacientes, que junto con una estrecha colaboración entre cirujanos y anestesiólogos permite minimizar los riesgos perioperatorios^{41, 242} y prueba de ello es que en nuestro estudio la comorbilidad no se relacionó con la transfusión ($p=0.677$) ni con las pérdidas sanguíneas ($p=0.588$). Del mismo modo, ni las enfermedades cardiovasculares ni respiratorias se relacionaron con la transfusión y con las pérdidas sanguíneas (datos no mostrados). Nuestros resultados están en la línea de Poon et al⁴¹, para los que la morbimortalidad perioperatoria se redujo a lo largo del periodo de estudio, a pesar de un aumento en la edad de la población y de la prevalencia de enfermedades asociadas, sin embargo fue la reducción de la transfusión perioperatoria el principal factor que contribuyó a una mejora en los resultados, y por tanto un mayor esfuerzo debería orientarse para disminuir las pérdidas sanguíneas.

El papel de la comorbilidad como factor de riesgo en la transfusión ha sido demostrado en diferentes intervenciones como cirugía gastrointestinal o traumatología²⁹⁵⁻²⁹⁷, al igual que ocurre con la clasificación ASA²⁹⁸⁻³⁰⁰. Sin embargo, en cirugía hepática esta relación aún no se encuentra bien establecida, aunque algunas publicaciones han demostrado como el riesgo ASA³⁰¹⁻³⁰⁶ así como las comorbilidades^{3, 256, 307} se encuentran asociados con la morbimortalidad postoperatoria en cirugía hepática. Sin embargo los datos de otros estudios son contrapuestos^{29, 41, 209, 308}, al indicar que las condiciones médicas de comorbilidad pueden no afectar de forma adversa a los resultados tras resección hepática siempre que se lleve a cabo una adecuada valoración prequirúrgica y un manejo perioperatorio correcto y meticuloso^{41, 139}. La **clasificación ASA** es una escala muy utilizada por los anestesiólogos^{221, 309-311} para la valoración prequirúrgica del estado físico del paciente^{222, 312} que conlleva cierto grado de subjetividad en la interpretación del riesgo asociado³⁰⁹⁻³¹¹. Nuestros resultados indican que un 75.7% de los pacientes fueron ASA 2, frente a un 24.3% ASA 3, según la clasificación definida por la Sociedad Americana de Anestesiólogos y utilizada por otros grupos como el de Capussotti et al³¹³. No hubo ningún paciente considerado ASA 4 o superior. Tampoco ha habido ningún caso clasificado como ASA 1, cuya definición como “paciente sano”²²² no sería aplicable a nuestros pacientes con una enfermedad neoplásica diseminada, siendo criterio suficiente para considerar al paciente ASA 2 según nuestra opinión³¹².

Según nuestros resultados, mientras la comorbilidad no se relacionó con la transfusión ($p=0.677$) ni con las pérdidas sanguíneas ($p=0.588$), sí que se observó una asociación entre el riesgo ASA con un aumento en el riesgo de transfusión ($p=0.037$) de manera que los pacientes ASA 3 se transfundieron más que los ASA 2, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, esta clasificación en nuestros pacientes ha sido una herramienta útil para predecir preoperatoriamente el riesgo de transfusión de los pacientes con MHCCR. En el futuro, sería interesante la realización de estudios clínicos prospectivos multicéntricos randomizados-aleatorizados para determinar la validez externa de nuestros resultados.

En consonancia con nuestros datos, una publicación reciente de Lucas et al²⁸⁸ realizada sobre 26827 pacientes estudió los factores de riesgo de transfusión en cirugía hepatobiliopancreática. Con unas tasas de transfusión del 26%, observó como hubo un aumento gradual en el riesgo de transfusión por cada incremento en la clasificación ASA. De manera que en el análisis multivariante, un ASA 4 se asoció con la administración de productos sanguíneos con un riesgo relativo de 1.24. Otra publicación del mismo año basada en cirugía gastrointestinal mayor, corroboraba estos resultados al encontrar que los pacientes ASA 3-4 tuvieron mayores tasas de transfusión sanguínea intraoperatoria. ($OR=1.92$, $p<0.001$)²⁹⁵. Por contra, Gruttadauria en 2010²⁹ publicó su estudio basado en 127 pacientes sometidos a cirugía de MHCCR y ninguna de las comorbilidades recogidas se relacionó con un aumento en la incidencia de transfusión de CH. Esto podría ser debido a un análisis de las enfermedades comórbidas de manera individual como patologías independientes, y no como en el riesgo ASA donde se valora la implicación, control e incapacidad que produce la enfermedad en el paciente. No obstante, tal y como se ha expuesto, a pesar del análisis más global de la comorbilidad que hemos realizado en nuestro estudio, no observamos asociación con la transfusión ni con las pérdidas sanguíneas. Por tanto, en un futuro sería interesante estudiar más a fondo los posibles factores intrínsecos del paciente que podrían influir sobre las tasas de sangrado y transfusión.

Con respecto a la asociación del **género** con la transfusión, nuestros datos indicaron que de un total de 74 mujeres, 51 fueron transfundidas frente a 23 no transfundidas, en cambio los hombres de un total de 127, se transfundieron 56 frente a 71 no transfundidos (transfusión en mujeres 69% *vs* transfusión en hombres 44%, datos no mostrados). Esta asociación resultó estadísticamente significativa tanto en el estudio univariante ($p=0.001$) como multivariante ($HR=20.47$; $p=0.008$) y está en consonancia con los resultados de Schiergens et al²⁰⁶ al observar cómo el sexo femenino constituyó un factor de riesgo independiente para la necesidad de transfusión perioperatoria sin encontrar un posible mecanismo etiológico. Este ha sido un punto

controvertido dentro de nuestra discusión y nos hemos planteado que esta asociación puede ser debida a una mayor anemia de las mujeres, que parten de una hemoglobina más baja, dado que la hemoglobina prequirúrgica de las mujeres en nuestro estudio fue de 12.5 g/dL frente a 13.4 g/dL de la de los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$, datos no mostrados). No obstante, debemos tener en cuenta que las mujeres poseen una menor volemia por peso tal y como queda definido en la fórmula de Gross²²⁶. Además aquellas hormonalmente activas toleran mejor las hemorragias significativas³⁷⁶, aunque bien es cierto que tal vez en nuestro caso esta explicación sólo sería plausible parcialmente ya que sólo 15 mujeres de un total de 81 podrían ser activas hormonalmente.

En las diferentes publicaciones sobre cirugía hepática, se analiza frecuentemente la influencia del género sobre los resultados quirúrgicos a corto y largo plazo. Varios autores han demostrado un mejor pronóstico en mujeres tras hepatectomía por MHCCR^{3, 4, 40, 41, 221, 314} pero son pocos los que han analizado la influencia del sexo en las pérdidas sanguíneas y la transfusión en cirugía hepática. Nuestros resultados indican que el sexo no influyó en las pérdidas sanguíneas quirúrgicas ($p = 0.982$), lo que podría estar justificado por el punto de corte que utilizamos.

Contrarios fueron los resultados de Nanashima et al³¹⁵ de 2013, en su estudio basado en el análisis retrospectivo de 482 pacientes sometidos a cirugía hepática para investigar los factores clinicopatológicos y quirúrgicos que influyen en la pérdida sanguínea intraoperatoria, en el que encontraron que el sexo masculino se asoció significativamente con pérdidas sanguíneas mayores de 850 y 1500 mL en el análisis multivariante. Del mismo modo, otros autores en pacientes sometidos a cirugía hepática por hepatocarcinoma, han observado relación entre el género masculino y mayores pérdidas sanguíneas sin encontrar un claro mecanismo, aunque este mayor sangrado en los hombres puede tener un papel clave en una peor supervivencia observada en los pacientes de sexo masculino con hepatocarcinoma^{208, 316}.

En cualquier caso, los mecanismos de la asociación entre pérdidas sanguíneas y transfusión con el género aún no se han logrado explicar con claridad y prueba de ello han sido las diferentes hipótesis planteadas por algunos autores^{221, 315, 317}. Una de las teorías que también se han planteado en la literatura indica que los hombres podrían tener más comorbilidad que implicaría una mayor tendencia al sangrado o menor tolerancia a la pérdida sanguínea que las mujeres³¹⁵, sin embargo al analizar nuestros resultados hemos podido comprobar que no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la relación de la comorbilidad con el sexo ($p = 0.363$, datos no mostrados). De acuerdo con varios estudios^{221, 317}, la influencia hormonal también podría estar

implicada y el hígado de las mujeres podría ser más tolerante que el de los hombres a diferentes condiciones estresantes y posiblemente uno de los factores responsables podría ser el estrógeno³¹⁷. Dentro de los mecanismos ventajosos de esta hormona se encuentra la mejora circulatoria, una reducción de respuesta inflamatoria, menor producción de radicales libres y mejor regeneración hepática³¹⁷. Sin embargo, la evidencia clínica que apoya los resultados de estos estudios experimentales es todavía insuficiente y es preciso una investigación más exhaustiva para aclarar el papel del género o de hormonas sexuales en el proceso de la cirugía hepática^{221, 317}.

Dado que la resección hepática es la única opción terapéutica con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables o no óptimamente resecables^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253-255, 318}. Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media de estos pacientes es inferior a 2 años^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253-255, 318} por lo que diferentes grupos de trabajo nos hemos implicado en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la administración de **QT neoadyuvante** (downsizing-downstaging chemotherapy), que se administra con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que haga posible una cirugía radical^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253-255, 318}.

A la espera de estudios aleatorizados, consideramos que las lesiones metacrónicas resecables son indicación de resección. Al igual que para muchos autores^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253-255, 318}, la QT neoadyuvante se aplica en nuestro centro en los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente parénquima hepático residual o en aquellos casos no óptimamente resecables en los que concurrían varios factores de mal pronóstico (incluyendo MH sincrónicas)^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253, 254, 255, 318}. Además, según una revisión reciente (Lehmann et al²⁷, 2012) en los pacientes con lesiones resecables pero con factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, bilobares o sincrónicas), la neoadyuvancia puede ayudar a identificar pacientes buenos respondedores con biología tumoral favorable y que pueden obtener un beneficio claro de supervivencia.

En nuestra serie, el 44.6% de los pacientes (95/213 pacientes) recibieron QT neoadyuvante a la resección de las MH. Ésta es una cifra elevada en comparación con otras series^{4, 212}, pero se explica en parte por el alto porcentaje de metástasis sincrónicas (122/215 pacientes, 56.7%), entre otros factores de mal pronóstico presentes en nuestra serie y que serán expuestos posteriormente. Sin embargo, la comparación con otros grupos no es tan sencilla. De hecho, el criterio de irresecabilidad varía significativamente según los estudios y los diferentes centros²¹², lo que nos ha conducido a la mayoría de los grupos a la inclusión de pacientes con enfermedad no óptimamente resecable²⁷.

Estamos de acuerdo con la revisión de Bruce et al³¹⁹ en 2007 y más recientemente en 2011 con la de Anaya et al³²⁰, en que la mayoría de las series publicadas están constituidas por gran número de pacientes y describen el progreso de la cirugía hepática hacia una cirugía más segura, sobre todo en la última década aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años. A diferencia del estudio multicéntrico de Robertson et al³²¹, una ventaja de nuestro estudio es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura hay pocos estudios recientes que se basen exclusivamente en pacientes tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253-255, 318}.

El hecho de si las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la QT neoadyuvante influyen de forma negativa sobre morbilidad tras la resección, para algunos grupos como el del Paul Brousse²⁰⁹ o el de la MD Anderson Cancer Center¹⁹⁶ continúa siendo controvertido^{182, 209}. No obstante, diversos autores han demostrado su implicación en la obtención de peores resultados perioperatorios^{140, 200, 265, 322, 323, 324}, debido a una tendencia hacia un mayor riesgo de sangrado y de insuficiencia hepática^{265, 325}. Varias publicaciones han demostrado una mayor necesidad de transfusión intraoperatoria^{199, 326} y un aumento de la morbilidad^{140, 200, 324} en los pacientes sobre los que se ha administrado tratamiento quimioterápico neoadyuvante²⁰⁹. En el estudio actual, casi la mitad de los pacientes fueron sometidos a neoadyuvancia y aunque su administración preoperatoria no predijo el desarrollo de complicaciones ($p=0.530$, datos no mostrados), sí pudimos demostrar un aumento de las necesidades de transfusión en los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico previo a la cirugía tanto en el estudio univariante ($p=0.014$) como multivariante ($HR=190.12$, $p=0.017$). Esta relación no nos resultó sorprendente dado que la necesidad de transfusión estuvo también relacionada como veremos posteriormente con la realización de hepatectomías mayores ($HR=2.258$; $p=0.049$), expresión indirecta de una enfermedad hepática más avanzada y extensa a pesar de la neoadyuvancia. En este contexto de neoadyuvancia, el mayor índice de transfusión posiblemente sea consecuencia de la complejidad de los procedimientos quirúrgicos y la magnitud de la resección, por la propia administración de QT preoperatoria o por ambas, tal y como han demostrado grupos como el del Paul Brousse²⁰⁹.

De las diversas lesiones hepáticas que se han asociado a la administración de QT neoadyuvante, cabe destacar la lesión sinusoidal (“síndrome de obstrucción sinusoidal”) producida por el oxaliplatino (agente administrado al 50% de nuestros pacientes) que incluye dilatación, congestión con fibrosis y oclusión venosa^{196, 199, 200, 326, 327}, lo que además genera un mayor riesgo de insuficiencia hepática, sobre todo tras resección³²⁸. Su implicación en un aumento en las tasas

transfusionales ha podido ser demostrada en nuestro estudio, y la QT neoadyuvante basada en ciclos con oxaliplatino ha aumentado el índice de transfusión de nuestros pacientes tanto en el análisis univariante ($p=0.045$) como multivariante ($HR=68.82$, $p=0.033$), tal y como otros grupos previamente han publicado^{199, 326}. Este agente quimioterápico produce lesiones vasculares severas¹⁹⁹, que han sido relacionadas con el incremento de las tasas transfusionales¹⁹⁹ y con una reducción en la reserva funcional hepática²⁰⁰. No obstante, nuestros resultados, en consonancia con otros grupos^{196, 326} no mostraron una asociación del oxaliplatino con mayor morbimortalidad (morbilidad, $p=0.361$; mortalidad $p=0.130$; datos no mostrados). A diferencia de autores como de Haas et al²⁰⁹ o Nakano et al²⁰⁰, que encontraron relación entre la necesidad de transfusión y un aumento en la morbilidad postoperatoria tras el uso prolongado de oxaliplatino y su asociación con dichas lesiones vasculares.

La QT neoadyuvante también se asoció con mayores pérdidas sanguíneas ($p=0.024$), como también ocurrió con el oxaliplatino neoadyuvante ($p=0.045$). Estos hallazgos ya fueron descritos por otros grupos^{329, 330} como el de Saint-Luc³³⁰, que relacionó las lesiones sinusoidales producidas por la QT neoadyuvante con un aumento en el sangrado, independientemente del tipo de agente administrado. Sin embargo, en su estudio estos hallazgos no implicaron un aumento en la morbimortalidad, y su asociación con mayor transfusión desapareció tras la estratificación según el tipo de resección y el clampaje³³⁰.

En relación a las terapias diana en régimen neoadyuvante, nuestros resultados no mostraron asociación con la transfusión ($p=0.938$) ni con las pérdidas sanguíneas ($p=0.197$). Trabajos basados en QT con bevacizumab han revelado menores tasas de transfusión y sangrado³³¹, así como un efecto protector sobre las lesiones sinusoidales producidas por el oxaliplatino³³². Sin embargo en nuestro estudio, el análisis en conjunto de todas las terapias diana (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) podría haber sesgado los resultados obtenidos y dado que en relación a la **QT adyuvante posthepatectomía**^{183-186, 189} (172/205 pacientes en nuestro estudio, 83.9%) las terapias diana sí se relacionaron con mayores pérdidas sanguíneas ($p=0.009$) y con mayores tasas de transfusión ($p=0.036$); más adelante profundizaremos en la utilización de dichos quimioterápicos en los pacientes con MHCCR de nuestro hospital.

En un futuro tendremos que estudiar con una muestra más amplia de pacientes si la QT basada en oxaliplatino relacionada para algunos autores con alteraciones sinusoidales^{198, 199, 203, 209, 326, 333, 334} (81/162 pacientes, 50%), la QT basada en irinotecan relacionada con esteatohepatitis^{29, 196, 198, 209, 333} (datos no mostrados), así como el uso creciente de terapias diana con fármacos antiangiogénicos^{201, 203-205} (46/149 pacientes, 30.9%) pueden estar relacionadas con la

morbimortalidad global postoperatoria. No obstante, estamos de acuerdo con Cho et al³³⁵ en que dentro del abordaje agresivo de estos pacientes, se debe considerar dentro del equipo multidisciplinar el mejor momento para detener la neoadyuvancia y realizar la cirugía y así minimizar al máximo la morbimortalidad postoperatoria de los pacientes con edad avanzada.

Hay varios estudios en la literatura actual en los que la seguridad de la cirugía podría estar en relación con la administración de QT neoadyuvante^{4, 196, 324}, incluyendo un trabajo que realizó nuestro grupo recientemente (Saudí-Moro S²⁵³, 2013). En dicha publicación también sugeríamos como otros grupos⁴ que los pacientes con MHCCR pueden tratarse con cifras aceptables de mortalidad tras la neoadyuvancia⁴. Al igual que en la serie de Karoui et al³²⁴ y de Tamandl et al⁴, en el estudio de nuestro grupo²⁵³ no hubo relación entre la administración de QT preoperatoria y la mortalidad postoperatoria, dado que en las 3 series fue nula. Además, debemos tener en cuenta que en el estudio Saudí-Moro S²⁵³ el número total de ciclos administrados en comparación con el grupo de Karoui et al³²⁴ fue superior (mediana 8 vs 5 ciclos, datos no mostrados). Desde nuestro punto de vista y del de otros autores^{4-6, 8, 13, 27, 182, 199, 200, 246-249, 253-255, 318}, las técnicas de disección modernas y la mejora de los cuidados perioperatorios han contribuido a esta baja tasa nula de mortalidad.

Por otro lado, la **QT postcolectomía** (68/211 pacientes en nuestro estudio, 32.2%) se asoció con menores tasas de transfusión ($p=0.027$), igual el oxaliplatino con menores pérdidas sanguíneas ($p=0.046$) y una reducción en el riesgo de transfusión ($p=0.037$). Estos resultados no nos resultan fáciles de interpretar dado que metodológicamente en nuestro estudio, donde el 56.7% de los pacientes presentaba MH sincrónicas con el CCR, el concepto de QT adyuvante postcolectomía fue equivalente a la QT neoadyuvante prehepatectomía en el abordaje secuencial clásico puro^{220, 221, 237, 239, 286, 313, 336-345} y equivalente a la QT adyuvante posthepatectomía tanto en el abordaje simultáneo-combinado^{220, 221, 237, 239, 286, 313, 336-345} como en el abordaje secuencial inverso³⁴⁶⁻³⁵³. Estas equivalencias pudieron sesgar en cierta forma los resultados obtenidos en cuanto a la adyuvancia tras la resección del tumor primario-CCR, por lo que en un futuro tenemos pensado desglosar estos conceptos.

Por otro lado, la hemoglobina preoperatoria se ha demostrado un factor clave para el riesgo de transfusión en cirugía hepática según diversos autores^{288, 295, 354-357}. En el análisis de nuestros resultados pudimos observar una asociación entre los **niveles de hemoglobina prequirúrgica** y la transfusión ($p<0.001$), de manera que los pacientes que recibieron productos sanguíneos mostraron unos valores medios de hemoglobina de 12.4 g/dL frente a 13.9 g/dL de los no transfundidos, datos cercanos a los obtenidos en el estudio de Sima et al³⁵⁷ sobre los

predictores de riesgo de transfusión en cirugía hepática. No obstante, esta relación no pudo demostrarse entre la hemoglobina prequirúrgica y las pérdidas sanguíneas ($p=0.521$). Los niveles de hemoglobina media preoperatoria estuvieron en torno a 13, en consonancia con otros estudios de cirugía hepática^{266, 356}. Un bajo nivel de hemoglobina preoperatoria puede significar que la pérdida de sangre permisible es escasa, y por tanto sería lógica su asociación con un mayor riesgo de transfusión de CH, que permitiría incrementar el transporte de oxígeno a los tejidos y la reposición el volumen intravascular^{103, 358}. Por consiguiente, una optimización de los valores prequirúrgicos de hemoglobina mediante la administración de hierro, eritropoyetina humana recombinante, ácido fólico y vitamina B12 podría disminuir notablemente este riesgo de transfusión^{206, 358}. La corrección de la anemia a través de dichos mecanismos y su impacto en las tasas de administración de productos sanguíneos sería un enfoque prometedor para futuros estudios²⁰⁶.

El umbral transfusional es un tema muy controvertido especialmente en el acto intraoperatorio, donde los niveles de hemoglobina no están claramente definidos^{104, 295}. En nuestro centro, generalmente se realiza una transfusión cuando los niveles de hemoglobina caen por debajo de 7-8 g/dL en pacientes sin patología cardiovascular, o con hemoglobina de 8-10 g/dL si el paciente tiene cardiopatía, tal y como indican diferentes guías y artículos sobre transfusión^{103, 288, 355, 357}. Aunque bien es cierto que cada vez con más frecuencia se aplica un enfoque más restrictivo, con evidencia en varios trabajos publicados^{103, 104, 107}. Dicho enfoque consiste en la administración de CH cuando los niveles de Hb bajan de 7 g/dL, aunque la heterogeneidad de los estudios hace que este umbral varíe de 7 a 9 g/dL^{103, 104, 107}.

Acorde con estos datos sobre la práctica transfusional fueron los resultados que obtuvimos en nuestro hospital, con una hemoglobina media previa a la transfusión de 7.9 g/dL. Sin embargo, consideramos que cifras específicas de hemoglobina son inadecuadas para definir un umbral general de transfusión en quirófano, y que ésta dependerá de la situación clínica y quirúrgica, así como de la comorbilidad del paciente^{103, 109, 110}. Por tanto la decisión de administrar productos sanguíneos en el intraoperatorio debería ser individualizada en cada caso^{103, 109, 110}. La aplicación de bajos umbrales transfusionales es otro enfoque planteado para disminuir las tasas de transfusión²⁰⁶, sin embargo consideramos que la reducción en las pérdidas sanguíneas es la medida más importante.

Las tasas de transfusión postoperatoria en torno al 55% también podrían estar influenciadas por unas bajas cifras de hemoglobina. Sin embargo, existe un debate en base a si la administración precoz de fluidos postoperatorios disminuye los niveles de hemoglobina

complicando el diagnóstico de hemorragia postoperatoria³⁵⁹. Mientras autores como Torzilli et al²⁷⁵ han demostrado como la anemia postoperatoria es un fenómeno fisiológico y por tanto, una reducción en los niveles de hemoglobina entre el primer y quinto día tras la hepatectomía sin evidencia de sangrado y con estabilidad hemodinámica no justificaría la transfusión. El grupo de Heidelberg³⁵⁹ evidenció que la fluidoterapia postoperatoria tiene un impacto marginal en los niveles de hemoglobina, y su descenso debería interpretarse como indicador de hemorragia postoperatoria.

Los índices de administración de CH en general son bastante cercanos a los de transfusión de cualquier producto, con tasas desde 25% al 43%^{4, 40, 119, 206, 265, 286}. Esto es debido a que los CH son el producto sanguíneo más frecuentemente administrado en cirugía hepática^{40, 119, 206}, de hecho en nuestro trabajo todos los pacientes que fueron sometidos a una transfusión de cualquier producto recibieron CH y por tanto, el 53.2% de los pacientes fueron transfundidos con CH. Asimismo todos los pacientes que se transfundieron con PFC o plaquetas, al menos les fueron administrados 2 CH (datos no mostrados). De media, nuestros pacientes recibieron 3 unidades de CH con una mediana de 2, dato en consonancia con otros autores, cuya media se encuentra entre 1 y 3.5 unidades en cirugía hepática de MHCCR^{4, 119, 206, 211, 237, 286}.

La coagulopatía transitoria es frecuente tras una resección hepática, debido a la incapacidad del hígado remanente para sintetizar una cantidad adecuada de factores de coagulación^{268, 360, 361}. Aunque es principalmente una consecuencia de la síntesis reducida de factores vitamina K dependientes, proteína C y proteína S³⁶², la coagulopatía también se ve agravada por diversas situaciones como las pérdidas sanguíneas elevadas³⁶⁰, una disfunción hepática perioperatoria³⁶⁰, la extensión de la resección, la acidosis o la hipotermia^{359, 360-362}. Esto da lugar a defectos significativos en el mecanismo de coagulación, que pueden ser inesperados e impredecibles³⁶². Además, la tendencia hemorrágica de la cirugía hepática que aparece incluso en hígados sanos está más acentuada en situaciones como cirrosis³⁶², alteraciones sinusoidales^{198, 199, 203, 209, 326, 333, 334}, esteatosis³⁶² o esteatohepatitis^{29, 196, 198, 209, 333}, situaciones todas ellas potencialmente frecuentes en los pacientes que son sometidos a neoadyuvancia, y en muchas ocasiones también QT posthepatectomía.

La tromboelastografía es un método dinámico para controlar el estado de la coagulación que ha demostrado ser útil en pacientes sometidos a cirugía hepática³⁶², sin embargo en nuestro centro no disponemos de tal dispositivo, por lo que utilizamos los valores del INR, la AP y el TP para valorar el estado de la coagulación de manera puntual, como indican otros trabajos en cirugía hepática^{359, 360}.

En nuestro caso, los valores preoperatorios de INR no se relacionaron con las pérdidas sanguíneas pero sí que presentaron una tendencia hacia un mayor riesgo de transfusión de CH ($p=0.075$ y $p=0.075$, respectivamente). Además, en nuestro estudio también se demostró una asociación significativa entre el valor de INR a los 5 días tras la cirugía y la transfusión de CH ($p=0.045$, datos no mostrados). La razón probable de estos resultados es que los pacientes más transfundidos tuvieron más complicaciones, lo que implícitamente pudiera estar asociado a unos peores datos de coagulación. Tal y como exponen Reissfelder et al³⁵⁹, los valores de INR pueden verse afectados tras la resección hepática, pero ante un postoperatorio sin morbilidad, estos valores vuelven a la normalidad dentro de un promedio de 5 días tras la cirugía, pudiendo ser utilizado en consecuencia como indicador de insuficiencia hepática. Reissfelder et al³⁵⁹ además demostraron una asociación entre la magnitud de la resección hepática y los valores de INR postoperatorios, normalizándose a los 5 días. Además en su estudio³⁵⁹ este dato de coagulación se vio afectado de manera significativa en los pacientes con complicaciones en el postoperatorio³⁵⁹.

Estos datos ponen de relieve la importancia biológica del INR como indicador de morbilidad y justifican más estudios para evaluar el verdadero valor clínico como factor predictivo de desarrollo de complicaciones postoperatorias³⁵⁹.

Además el incremento de INR es una de las alteraciones hemostáticas más frecuentes tras la resección del parénquima hepático³⁶⁰, por lo que cobra especial interés en este tipo de cirugía con un valor sobreañadido en situaciones de analgesia con catéter epidural, en las que puede llegar a ser necesaria la transfusión para la retirada del catéter³⁶⁰. En nuestro estudio, los catéteres epidurales fueron retirados postoperatoriamente sin incidencias con valores de hemostasia normales, sin embargo debería valorarse la elaboración de directrices^{223, 360} para la analgesia neuroaxial en pacientes sometidos a resección hepática. Para ello, en un futuro tendremos también en cuenta esta variable.

La **PVC** se utiliza frecuentemente para guiar la administración de fluidos y ha sido utilizada en cirugía hepática como factor clave^{328, 363, 364} durante la resección asociando el mantenimiento de unos niveles bajos de PVC (<5 mmHg)^{57, 58, 68, 70, 154, 155, 365} con menores pérdidas sanguíneas^{57, 58, 68, 70, 154, 155, 365}, incluso con una reducción en el volumen transfusional⁵⁷. El efecto de la PVC sobre el sangrado se presume que es debido a una disminución en las presiones de venas suprahepáticas y sinusoidales, aunque la relación causal entre los niveles de PVC y las pérdidas de sangre son controvertidas⁷³.

Nuestros resultados indicaron que la PVC fue de 8.4, superior a la recomendada por algunos autores^{328, 363, 364}, sin embargo sus valores no se relacionaron con las tasas de transfusión ($p=0.568$) ni con las pérdidas sanguíneas ($p=0.372$). Para nuestro grupo estos resultados fueron algo desconcertantes porque dentro del acto operatorio, siempre hemos tenido la impresión de que el mantenimiento de una PVC baja hace que se oponga a la distensión de la vena cava y facilita la movilización del hígado y la disección de las venas suprahepáticas evitando accidentes hemorrágicos y facilitando la técnica quirúrgica^{58, 70}. Además, minimiza la hemorragia venosa hepática durante la trasección del parénquima y facilita el control de la lesión inadvertida venosa^{58, 70}. Sin embargo, es destacable que en determinadas ocasiones nuestro grupo realiza una exclusión vascular total con preservación del flujo de vena cava inferior, llevando a cabo un clampaje del pedículo hepático asociado al clampaje de suprahepáticas de manera sectorial, y de esta manera es posible controlar el flujo aferente disminuyendo el impacto de la PVC.

Por otro lado, las mediciones de PVC pueden ser imprecisas, sobre todo porque puede verse afectada por factores que incluyen la posición del paciente, la manipulación del hígado por el cirujano, la PEEP, la presión intratorácica, enfermedades pulmonares concomitantes, o aumentos en la presión intraabdominal⁷⁷. Además, la posición del transductor de presión es una consideración básica en la interpretación de la PVC porque la relación entre dicho transductor y el sitio quirúrgico cambiarán en dependencia de la ubicación de la resección y de las dimensiones del hígado⁶⁸. No obstante, la ausencia de significación estadística de esta variable en el análisis multivariante hace que acojamos estos resultados con mucha cautela y la política de nuestro grupo sigue siendo la de mantener una hipotensión arterial controlada, mediante restricción de fluidoterapia principalmente, mantenimiento una diuresis mayor a 0.5 mL/kg/h⁶⁷, para disminuir las pérdidas sanguíneas^{66, 86}, medida a través de unos bajos niveles de PVC (<5 mmHg)^{57, 58, 68, 70, 155, 365} durante la cirugía.

Varios estudios sobre cirugía de trasplante hepático en donante vivo también han mostrado como la PVC no se correlaciona con las pérdidas sanguíneas^{73, 77, 366}, incluso algunos grupos han defendido que la monitorización de este parámetro no es necesario en este tipo de cirugía⁷². Las discrepancias entre estos estudios^{73, 77, 366} y otros de la literatura^{57, 58, 68, 70, 154, 155, 365}, pueden deberse a diferencias en las poblaciones sometidas o a que la tendencia hemorrágica de los hígados en donante vivo puede ser diferente a la de pacientes con lesiones hepáticas benignas o malignas.

No obstante, con una baja PVC puede aumentarse el riesgo de embolismo aéreo^{57, 70, 150, 155}. Aunque el uso de la posición de Trendelenburg de 15-20° parece que puede ser útil en la

prevención de estas embolias^{57, 70, 150, 367}, el anestesta debe estar muy alerta en este tipo de cirugías ante la aparición de una disminución del CO₂ al final de la espiración y la disminución de la saturación de oxígeno arterial que pueden observarse antes de los cambios hemodinámicos que produciría el embolismo aéreo, pudiendo incluso llegar a la parada cardíaca³².

En cualquier caso, para el control volémico existen otros dispositivos mínimamente invasivos que permiten llevar a cabo una fluidoterapia individualizada guiada por objetivos⁴³⁻⁴⁵. Se ha evaluado el papel del parámetro Variación del Volumen Sistólico (VVS) como alternativa a la monitorización de la PVC y como predictor del estado volémico del paciente durante la resección hepática, con resultados equivalentes en términos de pérdidas sanguíneas y tiempo de transección, evitando además los riesgos y complicaciones de la colocación de un catéter venoso central que podría ser prescindible⁷⁴. Cabe destacar que el uso intraoperatorio de la VVS para guiar la administración de fluidos ha sido estudiado en cirugía cardíaca, sin embargo, recientemente se ha ampliado su uso a cirugía mayor abdominal y cirugía hepática, incluido el trasplante, con buenos resultados⁷⁵⁻⁷⁷. En nuestro centro, ya disponemos actualmente de dicho dispositivo, sin embargo en los pacientes recogidos durante el periodo del estudio no estuvo disponible este dato para poder ser registrado.

En cuanto a los métodos de **analgesia locorreional** debemos comentar que son altamente eficaces para la analgesia postquirúrgica, aunque comportan una serie de riesgos que hacen que su uso resulte controvertido^{1, 31, 81, 223}. Nuestros resultados indicaron que las técnicas locorreionales fueron utilizadas en el 40% de los pacientes asociadas a una anestesia general y no mostraron diferencias significativas ni en cuanto a la transfusión de CH ($p=0.230$) ni en cuanto a las pérdidas sanguíneas ($p=0.276$). Con respecto al uso o no de técnicas locorreionales los trabajos que han analizado estas asociaciones son escasos, pero cabe destacar el realizado por Page et al⁸⁴ realizado en hepatectomías, cuyos resultados mostraron que los pacientes con analgesia epidural tuvieron más probabilidades de recibir productos sanguíneos. Page et al⁸⁴ consideraron que la simpatectomía producida por la epidural puede resultar en una hipotensión relativa al producir una vasodilatación e inducir a una mayor administración de fluidoterapia. Una técnica anestésica con baja PVC de cara a la hipotensión, podría desencadenar la administración de más productos sanguíneos⁸⁴. En nuestro trabajo, el análisis de las técnicas locorreionales se ha realizado en su conjunto sin diferenciar el tipo de práctica utilizada, por lo que en un futuro sería interesante para minimizar este posible sesgo, estudiar las técnicas de manera independiente y de este modo determinar su verdadera influencia en las pérdidas sanguíneas y la transfusión.

La analgesia epidural, utilizada tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio, ha demostrado su eficacia en cirugía hepática, sin embargo la coagulopatía asociada que conlleva este tipo de cirugía comporta según algunos autores⁸¹ unos riesgos significativos y su uso continúa siendo controvertido. En nuestro estudio, la retirada de los catéteres epidurales pudo llevarse a cabo sin incidencias ni complicaciones tras una analítica con datos de hemostasia normal.

Los datos sobre **PFC** en cirugía por MHCCR son escasos y las tasas de transfusión varían mucho entre los diferentes estudios. Nuestros resultados indicaron que el 7.1% de los pacientes fue transfundido con PFC, dato cercano al obtenido por diferentes estudios en MHCCR^{119, 206, 286}. Aunque otros autores han publicado tasas bastante superiores como Martin et al²⁷⁰, con un 32% de pacientes transfundidos con PFC, o el estudio más reciente de Shiba et al²⁶⁵, que obtuvieron un porcentaje similar de transfusión, que además se asoció con peor supervivencia global.

La mediana PFC de administrado según nuestros resultados fue de 1354 mL. La mayoría de publicaciones hablan de unidades transfundidas, siendo una unidad de PFC 180-250mL³⁶⁸. La media se extiende desde 0.62 unidades según Schiergens²⁰⁶, a 2 según Cannon¹¹⁹ o de Santibañes²⁸⁶, sin embargo Martin²⁷⁰ exponía un dato algo mayor con una mediana de 4. Tal y como exponen Martin et al²⁷⁰, existe una falta de consistencia con respecto a la transfusión de PFC tras la resección de MHCCR y una ausencia de directrices estándar. Por ello, desde nuestro punto de vista creemos necesario la realización de estudios clínicos prospectivos multicéntricos randomizados para definir mejor las pautas para el uso de PFC en pacientes sometidos a hepatecomía²⁷⁰.

Con respecto a la **transfusión de plaquetas** en cirugía hepática por MHCCR sólo Cannon¹¹⁹ ha publicado al respecto, con unas tasas de 3.77% y media de 0.5 unidades. Nuestras tasas son bastante cercanas, con 5.5% de pacientes transfundidos.

En relación a la transfusión de otros productos sanguíneos como PFC o plaquetas, nuestros resultados indicaron un impacto negativo sobre la morbilidad y la mortalidad postoperatoria, de manera que los pacientes transfundidos con PFC tuvieron un 93% de complicaciones postoperatorias frente al 25% de los no transfundidos ($p < 0.001$) y una mortalidad del 43% en los transfundidos frente al 1% de los que no ($p < 0.001$), lo que se pudo confirmar también en el análisis multivariante para ambas variables (morbilidad HR 22.102, $p = 0.011$; mortalidad HR=38.165, $p = 0.002$). En relación a la administración de plaquetas, el impacto también fue significativo, de manera que los transfundidos con plaquetas tuvieron un 73% de morbilidad y un 36% de mortalidad frente al 27% y un 2% respectivamente en los no transfundidos, siendo la mortalidad postoperatoria también significativa en el análisis multivariante (HR=33.106, $p = 0.010$). Otros grupos han mostrado unos efectos adversos similares en sus resultados^{40, 270, 369}, encontrando asociación entre la transfusión de productos sanguíneos diferentes de los CH y el desarrollo de complicaciones postoperatorias, especialmente con el PFC. De hecho, algunos estudios han observado como determinadas complicaciones eran más frecuentes en

aquellos pacientes que recibieron PFC, concretamente las colecciones intraabdominales que precisaron de drenaje percutáneo y las infecciones de sitio quirúrgico, que los autores atribuyen a la inmunosupresión producida por la administración de PFC^{270, 369}.

Asimismo, observamos una asociación entre la administración de PFC y un descenso significativo en la SG, datos en consonancia con otras publicaciones basadas en cirugía hepática^{265, 286}. Sin embargo, a diferencia de Santibañes et al²⁸⁶, no encontramos influencia del PFC sobre la SLE. Estas consecuencias de la transfusión de PFC según Shiba et al²⁶⁵, estarían justificadas por los mecanismos inmunosupresores asociados, especialmente de los hemoderivados ricos en plasma.

No obstante, las publicaciones sobre el impacto de estos productos sanguíneos en los resultados tras resección de MHCCR son escasas, y algunas no han sido capaces de demostrar una asociación entre ambos^{40, 119, 260, 370}. Sin embargo mientras algunos de los pacientes de estos estudios recibían sólo plaquetas o PFC, en nuestro caso a todos ellos se les administró al menos 2 CH y a casi la mitad (8/17 pacientes que recibieron plaquetas o PFC; datos no mostrados) se les transfundieron los tres productos sanguíneos asociados^{40, 119, 260, 370}. Por todo ello, es difícil limitar la verdadera influencia del PFC y las plaquetas en la morbilidad y la supervivencia de estos pacientes sometidos a una cirugía mayor. De hecho Roback et al³⁷¹ en su revisión sistemática sobre PFC, no se manifiestan a favor o en contra de su uso en pacientes sometidos a cirugía en ausencia de politransfusión.

La **estancia hospitalaria** es uno de los indicadores de gestión hospitalaria más relevantes para valorar el impacto de las diferentes variables sobre los resultados postoperatorios, considerándose un reflejo de la calidad de asistencia²²³. La estancia media obtenida en nuestro trabajo fue de 12.4 días, dato superior a los 9 días indicados en varias publicaciones^{29, 40} sobre pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR. Otros trabajos basados en resecciones hepáticas para enfermedades benignas y malignas arrojan resultados más variables, con datos que van desde 7 a 28 días de media^{3, 41, 121, 357}.

Nuestros resultados indican que la transfusión sanguínea de cualquier producto así como la de CH, se relacionaron con una mayor estancia media. De manera que los pacientes a los que no se les administró ningún producto sanguíneo tuvieron una estancia hospitalaria de 10.4 y los transfundidos de 14.3, siendo esta diferencia significativa en el análisis estadístico ($p=0.002$). Con respecto a las plaquetas y el PFC, también se detectó una asociación con la estancia hospitalaria y la duración del ingreso, siendo mayor a 15 días en el 64% de los que precisaron transfusión con PFC, frente al 20% de los no transfundidos con PFC ($p<0.001$). De igual manera, la estancia media fue superior a los 15 días en el 73% de transfundidos con plaquetas y en 20% de los que no precisaron transfusión ($p<0.001$), lo que pudo confirmarse en el análisis multivariante (HR=7.71; $p=0.022$). Sin embargo, las pérdidas sanguíneas intraoperatorias no se relacionaron con la duración de estancia media ($p=0.753$). En diferentes publicaciones se ha demostrado una asociación entre la transfusión sanguínea de CH y una mayor duración de estancia hospitalaria, incluso se ha relacionado con la cantidad de CH administrados, de manera que a mayor dosis de transfusión, mayor estancia media^{29, 40, 139}. Uno de los mecanismos básicos que justifican los efectos adversos de la transfusión es la alteración de la función inmunitaria ya descrita anteriormente y que se produce tras la administración de productos sanguíneos llevando a un aumento del riesgo de morbilidad postoperatoria^{40, 119, 206}. Nuestros resultados indicaron que la transfusión aumentó el riesgo de sufrir complicaciones al doble (19.1% de pacientes no transfundidos *vs* 40.2% de los transfundidos; $p=0.001$), y la administración de productos sanguíneos se asoció con complicaciones mayores según la clasificación de Clavien-Dindo ($p=0.049$). En consecuencia, un incremento en la aparición de complicaciones provocaría una estancia media más prolongada en los pacientes sometidos a cirugía hecho que se evidenció en nuestro estudio ($p<0.001$, datos no mostrados).

Otras variables que pueden haber afectado a la duración de la estancia media de nuestros pacientes pero que han quedado pendientes de analizar en nuestro trabajo porque excedían los límites de los objetivos propuestos, son aquellas que también influyeron sobre la transfusión y más concretamente las que lo hicieron en el análisis multivariante como el sexo femenino (HR=20.47;

p=0.008), la QT neoadyuvante prehepatectomía (HR=190.12; p=0.017), la QT neoadyuvante prehepatectomía basada en ciclos con oxaliplatino (HR=68.82; p=0.033) y la realización de hepatectomías mayores (HR=2.258; p=0.049)^{209, 211, 212}. Sería interesante que en un futuro próximo pudiésemos determinar la influencia que puede tener el abordaje multidisciplinar cada vez más agresivo que se lleva a cabo en nuestro centro sobre una mayor tasa económica en términos de gestión de estancia media de nuestros pacientes.

No obstante, debemos tener en cuenta que pueden existir diferentes razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada además de la propia hepatectomía como el reinicio del tratamiento anticoagulante, retraso en la aparición de reflejo vesical con imposibilidad de retirada de sondaje urinario, retraso en la retirada de sonda nasogástrica en casos de cirugía sincrónica de CCR por íleo paralítico, o polineuropatía postquimioterapia^{4, 8, 253, 254, 372}. Además en nuestro centro, algunos pacientes tras el alta son derivados a otros centros médicos de cuidados crónicos por su patología asociada y su situación médica basal, para lo cual en ocasiones es necesario mantener el paciente ingresado hasta la disponibilidad de cama en estos centros.

V.2.2.- RESULTADOS SOBRE LAS PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

Las pérdidas sanguíneas en cirugía hepática son significativas, siendo el principal factor de riesgo de este tipo de intervención y jugando un papel perjudicial clave en la morbimortalidad perioperatoria y la supervivencia^{1, 29, 122, 373}. Por ello, la minimización de las pérdidas sanguíneas es un objetivo ampliamente aceptado^{206, 373}. Nuestro grupo, al igual que diferentes publicaciones sobre cirugía hepática^{41, 250, 265}, ha querido analizar los diversos factores que se han relacionado con las pérdidas sanguíneas, para así conseguir una disminución de las mismas y mejorar los resultados perioperatorios tras cirugía de MHCCR.

Nuestros datos indican que el 72.8% de los pacientes sangraron igual o más de 750 mL. Estas pérdidas sanguíneas también han sido obtenidas por otros autores en cirugía hepática de MHCCR como Schiergens et al²⁰⁶ cuya media fue de 943 mL, con un 30% de pacientes que sangró más de 1 litro, Shiba et al²⁶⁴ con una media de 1202 mL o Kostov et al¹²² que en resecciones mayores el sangrado fue de 1245 mL. Sin embargo, en estas publicaciones tuvieron unas tasas notablemente menores de metástasis sincrónicas^{206, 265} y de hepatectomías mayores²⁰⁶, lo que pone de relieve positivamente nuestros resultados. Asimismo, diversos estudios basados en cirugía de resección hepática, han publicado resultados similares con pérdidas sanguíneas en torno a 1 litro o incluso mayores^{41, 170, 250, 272, 374}, no obstante diversos autores reflejan datos significativamente inferiores entre 360 y 800 mL^{119, 210, 211, 373}. En este contexto, debemos de tener en cuenta que tanto en nuestro trabajo como en el de estos autores, existen limitaciones a la hora de contabilizar las pérdidas sanguíneas estos datos podrían no ser exactos ni reales.

Las pérdidas sanguíneas estimadas son referenciadas frecuentemente en diferentes artículos sobre cirugía hepática, sin embargo, son pocos los que indican cómo se llevó a cabo su cálculo^{54, 57, 66, 70, 71, 77, 155, 161, 206-208, 274, 281, 316, 328, 363}. En nuestro centro, no se realiza pesaje de gasas y compresas tras el fin de la intervención, aunque en algunas ocasiones el anestesiólogo anota la cantidad de sangre contenida en las unidades de aspiración descontando el correspondiente lavado del campo quirúrgico con sueros. Puesto que la recogida de las pérdidas sanguíneas a través de este método hubiera resultado incompleta, decidimos aplicar la fórmula de Gross²²⁶ para calcular el sangrado intraoperatorio (ver “Material y Métodos”). La estimación a través de dicha fórmula ha sido ampliamente utilizada en diversas intervenciones de cirugía general, ortopédica, neurocirugía, ginecología, otorrinolaringología o urología^{227-234, 375}, sin embargo, no hemos encontrado referencias a la misma en cirugía hepática.

En el artículo de Gross²²⁶, se indica la posibilidad de usar la hemoglobina o el hematocrito en la fórmula pero nosotros preferimos utilizar la hemoglobina debido a que el hematocrito es inapropiado para estimar las pérdidas agudas y se enmascara cuando existe fluidoterapia agresiva³⁷⁶.

Dentro de las limitaciones que podría tener este método de estimación de las pérdidas, estaría el sobrepeso y la musculación, que conllevan un diferente volumen sanguíneo estimado²²⁶ y nosotros no tuvimos en cuenta, aunque sí diferenciamos con respecto a sexo masculino y femenino. Por otro lado, la fórmula de Gross asume una pérdida de sangre relativamente estable y lenta con mantenimiento de volumen intravascular mediante soluciones libres de eritrocitos, pero si la pérdida sanguínea es aguda y no es reemplazada simultáneamente, esta fórmula sobreestimaría las pérdidas²²⁶.

Entre los grupos que definen el método de estimación de las pérdidas sanguíneas en cirugía hepática, la mayoría realizaron su cálculo mediante la suma de la cantidad de sangre registrada en las unidades de aspiración y la sangre absorbida en gasas y compresas medida con el peso de las mismas, comparando su peso al inicio y al final de la intervención^{54, 57, 66, 70, 71, 77, 155, 161, 207, 208, 274, 281, 316, 328, 363, 374}. No obstante, se ha demostrado como las estimaciones clínicas llevan a error en muchas ocasiones y son inadecuadas como guía para la transfusión si son utilizadas de forma aislada, debido a la gran heterogeneidad interobservador y a que en muchas ocasiones infraestiman las pérdidas reales^{232, 375}. Esta infraestimación, según ha postulado McCullough²³², podría deberse a las pérdidas sanguíneas que siguen existiendo durante en cierre quirúrgico y el postoperatorio o a un aumento del volumen intravascular en el postoperatorio debido a la hemodilución. Sólo un estudio utilizó la disminución de la hemoglobina debido a que consideran que la estimación de pérdidas sanguíneas es poco fiable y se correlaciona pobremente con la diferencia entre la hemoglobina preoperatoria y postoperatoria, sin embargo no indicaron la fórmula utilizada³⁷⁷. Cabe destacar, que la mayoría de los trabajos en cirugía hepática, a pesar de que referencian las pérdidas sanguíneas como una de las variables mensuradas, no indican cómo realizaron su cálculo y por tanto, resulta difícil la comparación de nuestros datos y sus resultados^{3, 39-42, 53, 58, 62, 69, 119, 122, 138, 148, 206, 210, 211, 220, 237, 250, 258, 264, 273, 275, 280, 289, 293, 315, 318, 322, 329, 330, 365, 373, 378-384}.

Las pérdidas sanguíneas en cirugía hepática son difíciles de predecir y procedimientos similares pueden acompañarse de cantidades muy variadas de sangrado, por lo que en consecuencia, existe una gran variedad de tasas de transfusión sanguínea³⁵⁴. Sin embargo, la relación entre las pérdidas sanguíneas y la transfusión ya ha sido bien establecida, y tal y como cabría esperar, un incremento del sangrado se asocia con mayores tasas de transfusión de

productos sanguíneos y viceversa, como pudimos comprobar en nuestro trabajo tanto en el estudio univariante ($p < 0.001$) como multivariante ($HR = 1.003$; $p = 0.003$)^{119, 121, 206, 250, 295}.

Reflejo del abordaje multidisciplinar cada vez más agresivo que lleva nuestro equipo en los pacientes con MHCCR y que se ha traducido en una mayor pérdida sanguínea igual o superior a 750 mL ha sido el que la sincronidad ($p = 0.046$), la QT neoadyuvante prehepatectomía ($p = 0.024$), la QT neoadyuvante prehepatectomía basada en ciclos con oxaliplatino ($p = 0.045$), la realización de hepatectomías mayores ($p = 0.007$), el número de veces que se realizó una maniobra de Pringle igual o superior a tres ($p = 0.007$) y la QT adyuvante posthepatectomía ($p = 0.009$), se han relacionado con el sangrado. Incluso la realización de hepatectomías mayores ($HR = 2.258$; $p = 0.018$), ha sido también un factor significativo en el análisis multivariante. Analizaremos a continuación estos factores relacionados y que no han sido desarrollados anteriormente en el apartado de transfusión junto con otros factores propuestos en nuestro trabajo, que no se han relacionado con el sangrado.

A pesar de una notable disminución en los pacientes transfundidos a lo largo de los últimos años, las pérdidas sanguíneas continúan siendo una preocupación importante en cirugía hepática¹¹⁸ debido a su estrecha relación con los resultados quirúrgicos, tal y como avalan diferentes estudios basados en resecciones hepáticas^{3, 40, 41, 122, 315}. Aunque nuestros resultados basados en un punto de corte (750 mL) no mostraron significación con las variables de seguimiento postoperatorio (morbilidad, $p = 0.428$; mortalidad, $p = 0.999$; supervivencia a 5 años, $p = 0.878$; SLE-recurrencia a 5 años, $p = 0.119$), diversas publicaciones indican que la pérdida de sangre es un factor pronóstico negativo de morbilidad y mortalidad postoperatoria en pacientes sometidos a hepatectomía^{3, 40, 41, 250, 315}, de hecho la reducción de las pérdidas constituye uno de los principales factores implicados en el descenso de la mortalidad postoperatoria^{3, 250}. La ausencia de significación en nuestro estudio podría deberse a las limitaciones presentes a la hora de contabilizar las pérdidas sanguíneas expuestas anteriormente o a que al plantear metodológicamente a las pérdidas sanguíneas como una variable cualitativa (categorización), el punto de corte utilizado (ver “Material y Métodos”), no ha permitido esclarecer con claridad si las pérdidas sanguíneas tuvieron impacto negativo en las variables de seguimiento postoperatorio. En un futuro próximo estamos planteando cambios metodológicos en este aspecto y plantearemos a las pérdidas como una variable cuantitativa continua sin punto de corte alguno.

Por tanto, la aplicación de técnicas quirúrgicas y anestésicas destinadas a minimizar la pérdida sanguínea en cirugía de MHCCR es esencial para reducir las tasas de transfusión y permite una mejora de los resultados perioperatorios con una mayor seguridad en la resección hepática^{29, 41}.

²¹⁰. Aunque son necesarios nuevos estudios que permitan determinar el impacto de los esfuerzos destinados a disminuir el sangrado y la transfusión sobre dichos resultados ¹¹⁹.

La extensión y la complejidad de la resección pueden plantear diferentes problemas como pérdidas sanguíneas elevadas, transfusión masiva, coagulopatía y una potencial inmunosupresión que podría dar lugar a una mayor tasa de infección ^{122, 139}. Reflejo también del abordaje multidisciplinar cada vez más agresivo en nuestro centro ha sido la magnitud de las resecciones realizadas, siendo un 51.6% resecciones mayores, dato superior al publicado por otros autores como Artigas et al ²¹¹, López-Andújar et al ²¹² o de Haas ²⁰⁹. En nuestro trabajo, se administraron productos sanguíneos al 59.8% de pacientes tras resección mayor y un 40.2% tras resección menor resultados en consonancia con otros grupos ^{3, 250, 274, 280} y consecuentemente la tasa de transfusión de CH estuvo relacionada con la realización de **hepatectomías mayores** tanto en el estudio univariante ($p=0.010$) como multivariante ($HR=2.258$; $p=0.049$). Paralelamente, nuestros resultados indicaron que las resecciones mayores se asociaron significativamente con un incremento en las pérdidas sanguíneas, de manera que el 58% de los pacientes con resección mayor sangraron ≥ 750 mL frente a un 42% de pacientes que después de una hepatectomía menor sangraron ≥ 750 mL (estudio univariante, $p=0.007$; estudio multivariante $HR=2.286$, $p=0.018$). Para Wu et al ²⁷⁴, esto podría justificarse debido a que los tumores de mayor tamaño se relacionan generalmente a un amplio plano de transección, que con frecuencia se encuentra asociado de multitud de vasos colaterales dilatados debido al efecto angiogénico del tumor, lo que causaría mayor pérdida sanguínea.

El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas ha permitido aumentar la seguridad de cirugías limitadas conservadoras del parénquima con unas tasas de morbimortalidad bajas ⁴. De esta manera, el parénquima hepático remanente es mayor, factor transcendental para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria sobre todo en intervenciones sobre pacientes con hígado cirrótico, que han recibido QT neoadyuvante o que se han sometido a una hepatectomía previa ³. Para algunos grupos, una mayor extensión de la resección puede conllevar un incremento de la morbimortalidad postoperatoria ^{122, 139, 280} y estas resecciones hepáticas más amplias pueden ser técnicamente más exigentes para el cirujano ^{122, 139} con un incremento en la pérdida de hepatocitos funcionales que podría desembocar en una reserva hepática inadecuada para manejar el estrés fisiológico ¹³⁹. De hecho, la cantidad de tejido hepático funcional normal se ha sugerido como un factor crítico en los resultados postoperatorios, debido al impacto del tipo de resección pero no de la masa tumoral en dichos resultados.

No obstante, debemos tener en cuenta que determinadas resecciones menores pueden asociar peores resultados debido a su complejidad^{274, 280}. Así, lesiones profundas de pequeño tamaño pueden requerir por razones técnicas más sacrificio de tejido hepático funcional que lesiones mayores pero más accesibles¹³⁹. Los tumores centrales a veces requieren cirugías más elaboradas por su localización, que asociado a un parénquima hepático alterado por cirrosis o QT neoadyuvante, aumentarían la complejidad del procedimiento en una resección menor que a priori podríamos considerar con mejores resultados²⁷⁴. De ahí, la importancia de la selección de casos especialmente en términos de función hepática⁴¹, que podría permitir una mejora los resultados postoperatorios¹²¹.

Nuestro grupo, en el caso de resección hepática de ≥ 5 segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del VHR por volumetría^{6, 7, 12, 13, 19, 20}, y se consideró VHR insuficiente cuando fue $<25\%$ en hígados sanos y $<35\%$ en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis, esteatohepatitis o síndrome obstrucción sinusoidal portal por la QT neoadyuvante empleada)^{6, 7, 12, 13, 19, 20}. En los pacientes con enfermedad reseccable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal^{6, 7, 12, 13, 19, 20}. En un futuro, nos hemos planteado también asociar la volumetría a la funcionalidad hepática a través de distintos tests específicos de la función hepática, siendo el más frecuentemente usado la retención del verde de indocianina (ICG), que mide la perfusión hepática y la excreción biliar^{31, 35}. El ICG es un tinte que se une a la albúmina y es activamente absorbido por el parénquima hepático y excretado en la bilis, de manera que cuando más del 15% de la dosis es retenida durante 15 minutos tras la inyección se considera que existe una alteración de la depuración, lo que descartaría una resección de gran tamaño^{31, 36}. Es por tanto un método poco invasivo de valoración de la función hepática, cuyos resultados se obtienen precozmente y puede ser utilizado como parámetro integral de decisión^{31, 35-37}.

Nosotros y la mayoría de los grupos^{220, 221, 237, 239, 258, 259, 313, 337- 341, 385, 386} consideramos como **sincrónicas** a las MH diagnosticadas preoperatoriamente o en el momento de realización de la laparotomía del CCR, si bien otros autores las definen como aquellas MH que aparecen respecto al diagnóstico del CCR en un tiempo ≤ 1 mes^{379, 342}, ≤ 3 meses^{269, 290, 387, 388}, ≤ 6 meses³⁴³, ≤ 12 meses^{249, 336, 321, 344, 389, 390}, ≤ 24 meses³⁸⁷ ó ≤ 30 meses³⁹¹. Autores como Vassiliou et al³⁴⁵ ni siquiera definen en su metodología el criterio seguido para referirse a la variable sincronicidad. En las series analizadas, en general se presenta mayor número de metástasis metacrónicas que sincrónicas^{211, 247- 249, 258}, otras sin embargo presentan un porcentaje muy similar^{212, 214, 255} pero en nuestro trabajo, el porcentaje ha

sido claramente superior (56.7% MH sincrónicas *vs* 43.3% MH metacrónicas). La aparición de MH sincrónicas ha sido un factor desfavorable que conlleva peor pronóstico y que podría contribuir en la obtención de peores resultados postoperatorios y mayor tendencia al sangrado o la transfusión^{6, 212, 214, 237, 246}, como ocurrió en nuestra serie de manera que los pacientes con metástasis sincrónicas sangraron más ($p=0.046$), aunque no tuvieron más riesgo de transfusión ($p=0.344$).

En muchas series, las **MH sincrónicas**^{6, 7, 12, 13, 27, 38, 246, 392-401} y las **MH bilobares**^{27, 214, 258, 385, 387} conllevan peor pronóstico y desde nuestro punto de vista pone otra vez de manifiesto la necesidad de un abordaje multidisciplinar^{13, 211, 212, 247, 248, 249, 255, 393} en este tipo de pacientes, pero no hay ninguna guía clínica basada en la evidencia ni los expertos han llegado a una estrategia de consenso. Además, la mayor parte de los estudios como el nuestro son retrospectivos, poseen un número limitado de pacientes, los datos están recogidos en diferentes intervalos de tiempo y la definición de sincronidad no está unificada en la literatura, lo que dificulta adicionalmente la comparación entre nuestros resultados y los de los demás grupos³⁴⁵.

El manejo de los pacientes con MHCCR sincrónicas es complejo, debido a que hay que considerar tanto la enfermedad metastásica como el tumor primario y, además, el pronóstico del paciente está más relacionado con las propias MH que con el CCR primario^{6, 7, 12, 13}. Aunque la cirugía es el gold standard y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)⁶ son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico, por imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes libres, por limitación funcional hepática o por motivos oncológicos como la presencia de enfermedad extrahepática irresecable. En la actualidad, se admite que la única premisa para la resección de las MHCCR es que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de seguridad adecuado y dejando suficiente parénquima hepático remanente¹³. Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la cantidad de parénquima hepático resecado, actualmente se basa en el remanente hepático que queda tras la resección y su capacidad funcional¹³. Dado que la resección hepática es la única opción con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables^{5, 6}. Con este fin, resulta útil el empleo de QT neoadyuvante para disminuir el tamaño de las lesiones, la realización de técnicas de oclusión portal o bipartición hepática para conseguir la hipertrofia del hígado remanente, la aplicación de métodos de destrucción local o la resección hepática en dos tiempos (two stage hepatectomy) tras un

intervalo que promueva la regeneración hepática, lo que permite rescatar para la resección hasta un 15-30% de los casos irresacables^{6, 7, 12}.

En todo este contexto, es importante ser conscientes de lo importante de definir el tipo de resección, de la complejidad y de las alteraciones del parénquima hepático en las pérdidas sanguíneas durante la cirugía, para poder prevenirlas y conseguir unas menores tasas de transfusión perioperatoria²⁹. Algunos grupos incluso han comparado la transfusión con la **duración de la intervención** al plantear que puede ser un indicador indirecto de la magnitud y la complejidad de la cirugía hepática llevada a cabo^{250, 287}. Así, diversas publicaciones han demostrado como la duración de la cirugía es un predictor significativo de las pérdidas sanguíneas y de la transfusión^{206, 250}. Nuestros resultados indicaron que la duración media de la cirugía fue de 3.6 horas²⁸⁷, dato inferior a los publicados por otros autores en resección de MHCCR^{215, 216, 265}. No obstante, una mayor duración se asoció con la transfusión, así en los pacientes que recibieron CH la cirugía duró 0.8 horas más ($p < 0.001$). Sin embargo aunque detectamos una tendencia hacia un mayor sangrado en cirugías de mayor duración, no hubo significación estadística ($p = 0.062$). Asimismo, la duración de la intervención quirúrgica se ha relacionado para algunos grupos con una mayor morbilidad quirúrgica^{39, 382}, no obstante estas dos variables junto con las pérdidas sanguíneas y las tasas de transfusión están marcadamente asociadas entre sí, haciendo difícil decidir estadísticamente cual es el mejor predictor de complicaciones postoperatorias³⁹.

El **clampaje del pedículo hepático (maniobra de Pringle)** es una maniobra utilizada en cirugía hepática para reducir el sangrado mediante la interrupción del flujo sanguíneo hepático^{62, 63, 322, 364}. Tal y como avalan diferentes publicaciones^{328, 364, 374, 383}, el tiempo de transección puede verse reducido gracias a la maniobra de Pringle, lo que podría disminuir el estrés quirúrgico y las alteraciones hemodinámicas implicadas, y por tanto, mejorar potencialmente los resultados quirúrgicos. Sin embargo, nuestros resultados indicaron que una duración de la resección más prolongada se asoció a un mayor número de clampajes del pedículo ($p < 0.001$, datos no mostrados). Aunque la maniobra de Pringle hace el plano de transección menos hemorrágico, puede requerirse más tiempo para detener el sangrado tras el desclampaje³⁶³ y además una mayor duración de la resección puede estar asociada a más complejidad^{250, 287} y precisar en más ocasiones el apoyo del clampaje del pedículo para reducir las pérdidas sanguíneas³⁶⁴. No obstante, este análisis no fue uno de los objetivos propuestos en nuestro estudio.

Descrita por Pringle en 1908, son numerosos los estudios^{29, 41, 62, 63, 328, 363, 364, 374, 402} que han analizado el impacto que esta maniobra podría tener sobre la morbimortalidad y la supervivencia

tras la resección hepática. Las implicaciones de la maniobra de Pringle como expresión indirecta de una cirugía más compleja y su influencia sobre los resultados postoperatorios ha sido un tema en constante debate a lo largo de los últimos años, con datos contrapuestos en las diferentes publicaciones^{29, 41, 62, 63, 328, 363, 364, 374, 402}. Nuestros resultados, en consonancia con otros autores^{29, 62, 63, 328, 364, 374, 402}, han demostrado la seguridad de la realización de la maniobra de Pringle al no aumentar la morbilidad ($p=0.659$) ni la mortalidad ($p=0.669$) (datos no mostrados). Por contra, determinados estudios muestran como la maniobra de Pringle podría estar asociada a un incremento en las complicaciones quirúrgicas^{41, 363}, incluso con un mayor grado de las mismas según la clasificación de Clavien Dindo²⁹. Además a estas potenciales complicaciones postoperatorias, algunos estudios en modelo murino han sugerido que el daño isquemia-reperfusión podría estimular metástasis hepáticas, y por tanto afectar a la SLE⁶³. Sin embargo, esto no ha podido ser demostrado en la práctica clínica tal y como avalan diferentes autores^{62, 63, 322, 402}.

La maniobra de Pringle se utiliza para minimizar las pérdidas sanguíneas intraoperatorias y en consecuencia las tasas de transfusión, cuya asociación con peores resultados postoperatorios ha sido demostrada en varias publicaciones^{62, 402}. El impacto de la maniobra de Pringle en estas dos variables es controvertido y los resultados han sido contradictorios^{328, 363, 364, 374, 383, 402}. Dos metaanálisis publicados, no mostraron una reducción significativa de la pérdida de sangre ni en las tasas de transfusión con la maniobra de Pringle^{364, 403}. Aunque algunos de los estudios aleatorizados incluidos en el análisis sí mostraron reducción del sangrado³⁶⁴, los autores observaron que estos estudios se llevaron a cabo antes de la utilización de dispositivos hemostáticos de disección modernos^{363, 364}. Nuestros resultados demostraron que la realización de maniobra de Pringle no se relacionó ni con las pérdidas sanguíneas ($p=0.944$) ni con la transfusión de CH ($p=0.168$). Para algunos autores^{228, 363, 364}, algunas de las razones que pueden explicar el que las pérdidas sanguíneas comparables entre la realización o no de maniobra de Pringle es que dichas pérdidas no dependan sólo del clampaje, sino también de otros factores como la mejora en la técnica de transección con dispositivos cada vez más modernos y las mejoras en las habilidades técnicas de los cirujanos al cumplir su curva de aprendizaje y poseer más experiencia en este tipo de intervenciones. Fiel reflejo del adelanto tecnológico en este campo es que en nuestro grupo se utilizan diversos instrumentos para realizar la transección hepática, como el Bisturí ultrasónico-Cavitron[®] CUSA Excel[™] 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®], y sistemas de hemostasia-coagulación monopolar Tissuelink Disecting[®] Sealer Simply Medical[®] Inc. o bipolar Aquamantys[®] System Bipolar Sealers Transcollation[®] Technology Medtronic[®] Inc.^{22, 24}. Además, existen otros métodos con función hemostática como la celulosa, las colas biológicas o hemostáticos de fibrina como Tachosil[®] o

Tissucol[®] que se utilizan tanto para tratamiento de pequeños sangrados como para prevenir el mismo en el postoperatorio²⁴. Con el aumento de experiencia, se ha demostrado como se puede realizar la transección hepática de manera segura con bajas pérdidas sanguíneas sin maniobra de Pringle^{41, 328}. La ventaja de realizar las resecciones hepáticas sin maniobra de Pringle para algunos autores^{328, 364} sería doble, por un lado permitiendo un control adecuado de los pequeños vasos y conductos biliares y por otro poder realizar la transección sin una limitación de tiempo. Sin embargo, siempre se debe tener en cuenta que es preferible la maniobra de Pringle a un sangrado significativo³²⁸.

Aunque nuestros resultados indicaron que la realización de maniobra de Pringle no se relacionó con las pérdidas sanguíneas o la transfusión, estas dos variables sí se relacionaron con el número de veces que se llevó a cabo el clampaje, de manera que el realizar 3 o más maniobras de Pringle durante la hepatectomía, implicó que los pacientes sangraran más ($p=0.007$) y tuvieran mayores tasas de transfusión de CH ($p=0.001$). La asociación del número de clampajes con mayores pérdidas sanguíneas y transfusión podría estar relacionada como hemos comentado anteriormente con una mayor complejidad de la intervención³⁶⁴. En nuestro hospital, la realización de 3 o más maniobras de Pringle no es frecuente (46 pacientes de un total de 194 en los que se registró la realización o no del clampaje) llevándose a cabo únicamente cuando no hay otra posibilidad y en estas situaciones habría más pérdidas sanguíneas y consecuentemente más transfusión. Otro factor adicional a tener en cuenta es que además una hemorragia profusa durante la hepatectomía puede originarse en las venas hepáticas o sus ramas, y la maniobra de Pringle puede no siempre ofrecer mucha ayuda en el control del sangrado³⁶³. Además, es preciso tener en cuenta la limitación de tiempo total que el hígado puede tolerar la maniobra de Pringle y que en ocasiones puede puntualmente conducir a una transección apresurada y por tanto más sangrado^{41, 364}. Estos argumentos también podrían ser la base de un análisis más profundo a desarrollar en próximos estudios de nuestro grupo.

El control del sangrado continúa siendo uno de los pilares básicos de la cirugía de resección hepática, y son numerosas las estrategias, materiales y dispositivos propuestos para reducir los requerimientos transfusionales²⁷⁴. Sin embargo, algunos de estos recursos implican también desventajas, dado que en ocasiones resultan complejos y difíciles de llevar a cabo, comportando a menudo costes elevados²⁷⁴. El uso de **ácido tranexámico**, un fármaco antifibrinolítico, podría reducir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias, disminuyendo la tasa de transfusión y mejorando los resultados postoperatorios así como los costes sanitarios derivados²⁷⁴.

En nuestro centro, el uso del ácido tranexámico como profilaxis del sangrado en cirugía hepática no está protocolizado, y generalmente se administra en situaciones de hemorragia aguda intraoperatoria⁴⁰⁴, administrada a un 9.8% de los pacientes.

El ácido tranexámico ha sido usado con éxito en el trasplante hepático para disminuir las pérdidas sanguíneas y los requerimientos transfusionales^{142, 143, 405-407} sin un aumento significativo de eventos tromboembólicos asociados¹⁴². Sin embargo, sólo un estudio prospectivo examinó la eficacia del ácido tranexámico en pacientes sometidos a resecciones hepáticas²⁷⁴ encontrando que su administración perioperatoria redujo las pérdidas de sangre hasta el punto de permitir realizar las hepatectomías sin transfusión²⁷⁴. Asimismo, debido a su efecto antifibrinolítico, se disminuyeron también los tiempos quirúrgicos²⁷⁴. En nuestro trabajo, no hubo asociación entre el ácido tranexámico y las tasas de transfusión. Además, los pacientes con mayores pérdidas sanguíneas tuvieron más probabilidades de recibir ácido tranexámico (sangrado <750 mL el 2% de pacientes frente a ≥ 750 mL el 12% de pacientes; $p=0.044$). Este resultado puede explicarse en nuestro caso por una administración del fármaco como tratamiento en los pacientes con hemorragia intraoperatoria, y no a modo de profilaxis perioperatoria del sangrado como analizan la mayoría de las publicaciones.

Varios esquemas de dosis se han utilizado en los diferentes trabajos publicados, con unas cantidades de fármaco total administrado heterogéneas, desde 2 a 40 mg/kg/h^{142, 408, 409}. La dosis intravenosa sugerida en la mayoría de estudios de cirugía cardíaca, aórtica, ortopédica y de trasplante hepático es de 10 mg/kg/h^{274, 405, 409}, sin embargo en el trabajo de Wu et al²⁷⁴ basado en la administración de ácido tranexámico en resecciones hepáticas utilizaron dosis inferiores, de 500 mg antes del inicio de la intervención y 250 mg cada 6 horas. En nuestro caso, las dosis de AT administradas estuvieron dentro del rango establecido para cirugía hepática, de 2-18 mg/kg/h, en dependencia del sangrado intraoperatorio, con una media de 1.5 gr. totales.

En el futuro, nos hemos propuesto plantear como un nuevo objetivo el identificar las dosis efectivas más bajas y que por tanto, tuvieran los mínimos efectos adversos y reacciones secundarias^{142, 410}. Asimismo, sería más adecuado si en vez de antifibrinolíticos como profilaxis de rutina, pudiéramos identificar preoperatoriamente a los pacientes que más se beneficiarían de un fármaco antifibrinolítico, evitando así costes adicionales y efectos secundarios en los pacientes que realmente no necesitan el fármaco¹⁴².

No obstante, nuestro estudio, al igual que los de otros autores^{63, 68, 77, 206, 242, 287, 315, 322, 331}, tiene varias limitaciones por lo que los resultados aportados hay que interpretarlos con cierta cautela por varias razones. Primero, al realizar un análisis retrospectivo aunque haya sido sobre una base de datos completada prospectiva, ha sido un estudio no randomizado-no aleatorizado, y es posible que se hayan producido algunas limitaciones o sesgos de selección^{29, 63, 68, 285, 322, 331}, explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no fueron comparadas entre sí al mismo tiempo. Dado el carácter retrospectivo y observacional de nuestro análisis, es difícil evaluar si la administración de productos sanguíneos se podría haber evitado en algunos pacientes de nuestro estudio²⁰⁶.

Segundo, nuestro estudio como el de otros^{39, 40, 41, 77, 315, 364, 331} ha sido unicéntrico, con un número limitado de pacientes, con un seguimiento inferior a otras series publicadas^{40, 41, 119, 206, 265, 315} y la variación en cuanto a la ampliación de criterios de resección hepática en los pacientes con MHCCR en nuestro hospital durante el periodo de duración del estudio (7 años), pueden haber sesgado alguno de los resultados²⁰⁹. Para minimizar estos sesgos, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios.

Tercero, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía hepática como el nuestro, tiene que cobrar cada vez más importancia porque todavía existe un grupo no cuantificado de pacientes con lesiones sincrónicas, múltiples, bilobares o poco diferenciadas que no se derivan a los centros de referencia y se orientan hacia una QT paliativa⁴¹¹.

Cuarto, como se ha señalado anteriormente las diferencias en cuanto a la estructura sanitaria propia de cada país, la selección de pacientes y la definición muchas veces arbitraria de los puntos de corte para transfundir productos sanguíneos y cuantificar las pérdidas sanguíneas, hacen que los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo^{104, 232}.

Quinto, nuestro estudio impide la identificación de factores clínicos y patológicos relacionados con la morbimortalidad, la supervivencia y la recurrencia a largo plazo dado que el dentro del diseño de las cohortes no se realizó una nueva subdivisión en función de dichas variables^{253, 254}.

Sexto, no hemos estudiado la influencia sobre los resultados de nuestros pacientes del factor cirujano²⁸⁷, ni el número de ciclos aplicados, ni los protocolos seguidos en nuestro centro. Tampoco las complicaciones intraoperatorias de origen anestésico o el abordaje laparoscópico del

CCR en la cirugía de las MH sincrónicas^{289, 318, 384}.

Séptimo, no hemos abordado los aspectos económicos ni de gestión sanitaria implicados en el manejo anestésico-quirúrgico de los pacientes con MHCCR intervenidos en nuestro centro.

Octavo, existe un grupo residual de pacientes que no se intervinieron de su CCR en nuestro centro con las implicaciones que ello puede tener respecto a los protocolos seguidos en el seguimiento oncológico. En este sentido, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias clínicas no siempre se han podido obtener, por lo que lógicamente algunas de las variables analizadas no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que ese dato se había podido recoger. Al igual que otros autores reflejan en sus trabajos⁴¹², hemos tenido dificultades puntuales para conseguir los datos de algunos pacientes en seguimiento por el servicio de Oncología de otros centros hospitalarios, sobre todo respecto a los datos del tratamiento con QT adyuvante a la colectomía y a la hepatectomía. A pesar de la recientemente instaurada historia clínica digital^{413, 414} en nuestra Comunidad Autónoma^{8, 253, 254, 372, 415}, su uso continúa siendo limitado y en muchas ocasiones los datos de seguimiento no son anotados en la misma. La utilidad de una historia clínica digital versátil (Etreros et al⁴¹³ y Vigal Brey et al⁴¹⁴) que permita poder cribar las búsquedas en base a diferentes parámetros como por ejemplo la edad o la patología según su código ICD-10[‡], cobra también en este punto especial importancia.

Noveno, como ya se ha comentado anteriormente se han excluido del análisis estadístico a largo plazo en relación a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad, los 11 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{29, 119, 209, 210}), en consonancia con otros autores^{210, 213-216}. Sin embargo, estos 11 pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie y a la hora de valorar la influencia de los factores analizados sobre los resultados a corto plazo tanto de morbilidad como de mortalidad postoperatoria^{210, 213-216}.

Décimo, dado que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo ni de curación en los pacientes con MHCCR sincrónicas, estamos de acuerdo con otros autores^{8, 253, 254} en la necesidad de hallar marcadores biológicos que complementen a los clínico-patológicos (incluido el margen de resección) y que permitan dar una orientación respecto a la agresividad biológica tumoral (Muratore et al⁴¹⁶, 2010).

[‡] Clasificación ICD-10 de 2010 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Version for 2010). Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/XI>

VI. CONCLUSIONES

1.- En nuestra serie de pacientes intervenidos por MHCCR la tasa de transfusión, así como las de los diferentes productos sanguíneos por separado y las cifras de pérdidas sanguíneas, están en consonancia con algunos estudios de la literatura médica actual. Aunque nuestro grupo multidisciplinar realiza un abordaje cada vez más agresivo en este tipo de pacientes, podemos considerar que las tasas de transfusión y de pérdidas sanguíneas han sido elevadas.

2.- En el análisis univariante, los pacientes sometidos a transfusión de CH respecto a los no transfundidos fueron con mayor frecuencia ASA-score 3-4, fueron más mujeres, se les administró con mayor frecuencia QT neoadyuvante y neoadyuvancia basada en ciclos de oxaliplatino. Estos pacientes presentaron cifras de hemoglobina prequirúrgica más bajas, sus intervenciones quirúrgicas fueron más largas, tuvieron mayores pérdidas sanguíneas con un mayor índice de resecciones hepáticas mayores, tres o más maniobras de Pringle y también se les administró con mayor frecuencia QT adyuvante posthepatectomía basada en ciclos con terapias diana y fármacos antiangiogénicos. En el análisis multivariante, el sexo femenino, la presencia de QT neoadyuvante, la neoadyuvancia basada en oxaliplatino, las pérdidas sanguíneas y la realización de hepatectomías mayores, se comportaron como factores de mal pronóstico independientes asociados a la transfusión de CH. Los factores pronósticos perioperatorios que, según nuestro punto de corte de 750 mL respecto al sangrado, se relacionaron con unas mayores pérdidas sanguíneas fueron la sincronidad del tumor primario colorrectal con las MH, la administración de QT neoadyuvante, la neoadyuvancia basada en oxaliplatino, las resecciones hepáticas mayores, la realización de tres o más clampajes del pedículo hepático, la transfusión de CH, la administración de ácido tranexámico y la presencia de QT adyuvante posthepatectomía. En el análisis multivariante, la realización de hepatectomías mayores fue el único factor de mal pronóstico independiente asociado a unas pérdidas sanguíneas superiores a 750 mL.

3.- La transfusión de CH ha sido en el análisis univariante un factor de mal pronóstico de morbimortalidad con impacto negativo sobre la supervivencia global. Además, se asoció con una mayor estancia hospitalaria y con la aparición de complicaciones mayores postoperatorias. El análisis multivariante no confirmó los resultados obtenidos en el análisis univariante en cuanto a morbimortalidad, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Ni en el análisis univariante ni en el multivariante, las pérdidas sanguíneas, tomando como referencia la cifra de 750 mL, se relacionaron ni con la morbimortalidad postoperatoria ni con la supervivencia global y libre de enfermedad.

4.- Adicionalmente, en nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR la transfusión de plaquetas fue un factor de mal pronóstico sobre la morbilidad postoperatoria en el análisis univariante. Tanto en el análisis univariante como multivariante, la transfusión de plaquetas se comportó como un factor de mal pronóstico independiente asociado a una mayor estancia media hospitalaria y a una mayor mortalidad postoperatoria. La transfusión de plaquetas no se relacionó ni con la supervivencia global ni con la supervivencia libre de enfermedad. En cuanto a la transfusión de plasma fresco congelado, en el análisis univariante fue un factor de mal pronóstico sobre la morbimortalidad postoperatoria, la estancia media y la supervivencia global. En el análisis multivariante fue un factor de mal pronóstico independiente asociado a una mayor morbimortalidad postoperatoria.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Dilly MP, Ettori F, Marty J, Samain E. *Anestesia y cuidados intensivos en cirugía hepática y portal (incluido el trasplante de hígado)*. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Anestesia y Reanimación*. 1ª ed. París: Elsevier Masson. 2004. p. 1-22. E-36-562-A-10. ISBN: 978-28-4299-123-4.
2. van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch OR, Gouma DJ. *Vascular occlusion techniques during liver resection*. *Dig Surg*. 2007; 24: 274-81.
3. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade*. *Ann Surg*. 2002; 236: 397-406.
4. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases*. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33: 174-82.
5. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis*. *Worl J Gastroenterol*. 2009; 15: 2587-94.
6. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. *Cir Esp*. 2011; 89: 10-9.
7. Primrose JN. *Surgery for colorrectal liver metastases*. *Br J Cancer*. 2010; 102: 1313-8.
8. Molinos Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0170-3. ISBN-13: 978-84-697-0170-6.
9. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Agosto 2014]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
10. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
11. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario*. *Rev Cancer*. 2011; 25: 91-99.
12. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. *Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour*. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33: 76-83.
13. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. *The Oncologist*. 2008; 13: 51-64.
14. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, Schmidt CR. *Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective*. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 2224-9.

15. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA., Curley SA, Vauthey JN. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate*. HBP. 2011; 13: 774-82.
16. Capussotti L et al. *Extrabepatic disease*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 139-51. ISBN: 978-88-470-1808-2.
17. Couniaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales*. París: Masson, 1957. Citado por: McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. *Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress*. World J Surg 1997; 21: 330-42.
18. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 25-42.
19. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. *Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects*. Br J Surg. 2001; 88: 165-75.
20. Madoff D, Hicks M, Abdalla E, Morris J, Vauthey J. *Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness study in 26 patients*. Radiology. 2003; 277: 251-60.
21. Baumgart J, Lang S, Lang H. *A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases*. HPB. 2011; 13: 71-2.
22. Martínez-Serrano MA, Grande L, Burdío F, Berjano E, Poves I, Quesada R. *Transección hepática sin suturas mediante un nuevo instrumento asistido por radiofrecuencia. Modelado teórico, estudio experimental y ensayo clínico*. Cir Esp 2011; 89: 145-51.
23. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. *Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática*. Cir Esp. 2002; 71: 201-6.
24. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía instrumental en cirugía hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 326-336.
25. Figueras J, Planellas P, Albiol. M, López-Ben S, Soriano J. *Papel de la ecografía intraoperatoria y la tomografía computarizada con multidetectores en la cirugía de las metástasis hepáticas: estudio prospectivo*. Cir Esp. 2008; 83: 134-8.
26. Capussotti L et al. *Surgical strategy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 35-54. ISBN: 978-88-470-1808-2.
27. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?* Ann Surg. 2012; 255: 237-47.
28. Gómez-Ramírez J, Martín-Pérez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodríguez A, Larrañaga E. *Influencia de la quimioterapia preoperatoria en el parénquima hepático y en la evolución postquirúrgica de pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2010; 88: 404-12.

29. Gruttadauria S, Saint Georges Chaumet M, Pagano D, Marsh JW, Bartoccelli C, Cintonino D, Arcadipane A, Vizzini G, Spada M, Gridelli B. *Impact of blood transfusion on early outcome of liver resection for colorectal hepatic metastases*. J Surg Oncol. 2011; 103: 140-7.
30. Guías Clínicas, Estándares y Recomendaciones. Guía de Práctica Clínica en Anestesiología y Reanimación de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) [Consultado en Mayo 2014]. Disponible en: <https://www.sedar.es/es/guias.html>
31. Hartog A, Mills G. *Anaesthesia for hepatic resection surgery*. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2009; 1: 1-5.
32. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ. *Anestesiología clínica*. 5ª ed. Ossio-Vela R, editor; México: Manual Moderno. 2014. ISBN: 978-60-7448-411-3.
33. So SKS, Oberhelman HA, Lemmens HJM. *Cirugía hepática*. En: *Anestesia en procedimientos en el quirófano*. 1ª ed. Jaffe RA, Samuels SI, editors; Madrid: Marbán. 2006. p. 439-44. ISBN: 978-84-7101-500-6.
34. Rothenberg DM, O'Connor CJ, Tuman KJ. *Anestesia y el sistema hepatobiliar*. En: *Miller Anestesia*. 7ª ed. Miller RD, editor; Barcelona: Elsevier. 2010. p. 1901-19. ISBN: 978-84-8086-713-9.
35. de Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu AV. *Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 957-62.
36. Poon RT, Fan ST. *Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12: 31-7.
37. Scheingraber S, Richter S, Igna D, Flesch S, Kopp B, Schilling MK. *Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection*. Hepatogastroenterology. 2008; 55: 1394-9.
38. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies*. Br J Cancer. 2006; 94: 982-99.
39. Mutsaerts E, Zoetmulder F, Hart A, van Coevorden F. *Perioperative morbidity in hepatic surgery*. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 458-62.
40. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. *Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg. 2003; 237: 860-9.
41. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. *Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database*. Ann Surg. 2004; 240: 698-708.
42. Aldrighetti L, Arru M, Calori G, Caterini R, Comotti L, Torri G, Ferla G. *Impact of age on the outcome of liver resections*. Am Surg. 2004; 70: 453-60.
43. Hofer CK, Ganter MT, Zollinger A. *What technique should I use to measure cardiac output?* Curr Opin Crit Care. 2007; 13: 308-17.

44. Marik PE. *Noninvasive cardiac output monitors: a state-of-the-art review*. J Cardiothorac Vas Anesth. 2013; 27: 121-34.
45. Cholley BP, Payen D. *Noninvasive techniques for measurements of cardiac output*. Curr Opin Crit Care. 2005; 11: 424-9.
46. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, Jochum W, Spahn DR, Graf R, Clavien PA. *A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic*. Ann Surg. 2008; 248: 909-18.
47. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini JM, Lesurtel M, Ganter M, Weber A, Puhan MA, Clavien A. *Protection of pharmacological preconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial*. Ann Surg. 2012; 256: 837-44.
48. Renedo Fernández A, Aguilera Celorrio L, Alonso Álvarez J, Arízaga Maguregui A, Olmos Rodríguez M. *Fisiología y metabolismo hepático. Circulación y flujo hepático y esplácnico*. En: *Fisiología aplicada a la Anestesiología*. 3ª ed. Renedo Fernández A, Aguilera Celorrio L, Alonso Álvarez J, Arízaga Maguregui A, Olmos Rodríguez M, editores; Madrid: Ergon; 2012. ISBN: 978-84-8473-997-5.
49. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. *Pharmacokinetics of opioids in liver disease*. Clin Pharmacokinet. 1999; 37: 17-40.
50. Dixon E, Vollmer CM Jr, Bathe OF, Sutherland F. *Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection*. Am J Surg. 2005; 190: 75-86.
51. Chaib E, Saad WA, Fujimura I, Saad WA Jr, Gama-Rodrigues J. *The main indications and techniques for vascular exclusion of the liver*. Arq Gastroenterol. 2003; 40: 131-6.
52. Belguiti J, Marty J, Farges O. *Techniques, hemodynamic monitoring, and indications for vascular clamping during liver resections*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 1998; 5: 69-76.
53. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. *Methods of vascular occlusion for elective liver resections*. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 1: CD007632.
54. Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J et al. *Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial*. Ann of Surg. 2005; 241: 582-90.
55. Belguiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. *Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study*. Ann Surg. 1996; 224: 155-61.
56. Lentschener C, Franco D, Bouaziz H, Mercier FJ, Fouqueray B, Landault C, Mazoit JX, Benhamou D. *Haemodynamic changes associated with portal triad clamping are suppressed by prior hepatic pedicle infiltration with lidocaine in humans*. Br J Anaesth. 1999; 82: 691-7.
57. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. *Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy*. World J Gastroenterol. 2006; 12: 935-9.
58. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. *Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction*. J Am Coll Surg. 1998; 187: 620-5.

59. Gurusamy KS, Kumar Y, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. *Ischaemic pre-conditioning for elective liver resections performed under vascular occlusion*. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 1: CD007629.
60. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebah M et al. *Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study*. J Am Coll Surg. 2006; 202: 203-11.
61. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA. *Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery*. HBP. 2009; 11: 290-5.
62. Ferrero A, Russolillo N, Viganò L, Lo Tesoriere R, Muratore A, Capussotti L. *Does pringle maneuver affect survival in patients with colorectal liver metastases?* World J Surg. 2010; 34: 2418-25.
63. Wong KH, Hamady ZZ, Malik HZ, Prasad R, Lodge JP, Toogood GJ. *Intermittent Pringle manoeuvre is not associated with adverse long-term prognosis after resection for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2008; 95: 985-9.
64. Eyraud D, Richard O, Borie DC, Schaup B, Carayon A, Vézinet C, Movschin M, Vaillant JC, Coriat P, Hannoun L. *Hemodynamic and hormonal responses to the sudden interruption of caval flow: insights from a prospective study of hepatic vascular exclusion during major liver resections*. Anesth Analg. 2002; 95: 1173-8.
65. Acosta F, Rodríguez MA, Sansano T, Palenciano CG, Roques V, Clavel N, González P, Robles R, Bueno FS, Ramírez P, Parrilla P. *Influence of the basal cardiovascular state on the need for venovenous bypass during liver transplantation*. Transplant Proc. 2002; 34: 273-4.
66. Moug SJ, Smith D, Leen E, Angerson WJ, Horgan PG. *Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 1036-41.
67. Joshi GP. *Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery*. Anesth Analg. 2005; 101: 601-5.
68. McNally SJ, Revie EJ, Massie LJ, McKeown DW, Parks RW, Garden OJ, Wigmore SJ. *Factors in perioperative care that determine blood loss in liver surgery*. HPB (Oxford). 2012; 14: 236-41.
69. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. *The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections*. Am J Surg. 2004; 187: 398-402.
70. Eid EA, Sheta SA, Mansour E. *Low central venous pressure anesthesia in major hepatic resection*. Middle East J Anesthesiol. 2005; 18: 367-77.
71. Chen H, Merchant NB, Didolkar MS. *Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality*. J Gastrointest Surg. 2000; 4: 162-7.
72. Niemann CU, Feiner J, Behrends M, Eilers H, Ascher NL, Roberts JP. *Central venous pressure monitoring during living right donor hepatectomy*. Liver Transpl. 2007; 13: 266-71.

73. Chhibber A, Dziak J, Kolano J, Norton JR, Lustik S. *Anesthesia care for adult live donor hepatectomy: our experiences with 100 cases*. Liver Transpl. 2007; 13: 537-42.
74. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. *Stroke volume variation in hepatic resection: a replacement for standard central venous pressure monitoring*. Ann Surg Oncol. 2014; 21: 473-8.
75. Li C, Lin FQ, Fu SK, Chen GQ, Yang XH, Zhu CY, Zhang LJ, Li Q. *Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery*. Int J Med Sci. 2013; 10: 148-55.
76. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B. *Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery*. Br J Anaesth. 2009; 103: 678-84.
77. Kim YK, Chin JH, Kang SJ, Jun IG, Song JG, Jeong SM, Park JY, Hwang GS. *Association between central venous pressure and blood loss during hepatic resection in 984 living donors*. Acta Anaesthesiol Scand. 2009; 53: 601-6.
78. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. *Nonthrombotic pulmonary embolism*. Eur Respir J. 2009; 34: 452-74.
79. King MB, Harmon KR. *Unusual forms of pulmonary embolism*. Clin Chest Med. 1994; 15: 561-80.
80. Desciak MC, Martin DE. *Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management*. J Clin Anesth. 2011; 23: 153-65.
81. Redai I, Emond J, Brentjens T. *Anesthetic considerations during liver surgery*. Surg Clin North Am. 2004; 84: 401-11.
82. Tzimas P, Prout J, Papadopoulos G, Mallett SV. *Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection*. Anaesthesia. 2013; 68: 628-35.
83. Siniscalchi A, Begliomini B, De Pietri L, Braglia V, Gazzi M, Masetti M, Di Benedetto F, Pinna AD, Miller CM, Pasetto A. *Increased prothrombin time and platelet counts in living donor right hepatectomy: implications for epidural anesthesia*. Liver Transpl. 2004; 10: 1144-9.
84. Page A, Rostad B, Staley CA, Levy JH, Park J, Goodman M, Sarmiento JM, Galloway J, Delman KA, Kooby DA. *Epidural analgesia in hepatic resection*. J Am Coll Surg. 2008; 206: 1184-92.
85. Revie EJ, Massie LJ, McNally SJ, McKweon DW, Garden OJ, Wigmore SJ. *Effectiveness of epidural analgesia following open liver resection*. HPB (Oxford). 2011; 13: 206-11.
86. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Serra E, Milevoj M, Ori C. *Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy*. Transplant Proc. 2008; 40: 1165-8.
87. De Pietri L, Siniscalchi A, Reggiani A, Masetti M, Begliomini B, Gazzi M, Gerunda GE, Pasetto A. *The use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after liver resection: a comparison with epidural analgesia*. Anesth Analg. 2006; 102: 1157-63.

88. Sakowska M, Docherty E, Linscott D, Connor S. *A change in practice from epidural to intrathecal morphine analgesia for hepato-pancreato-biliary surgery*. World J Surg. 2009; 33: 1802-8.
89. Fazakas J, Tóth S, Füle B, Smudla A, Mándli T, Radnai M, Doros A, Nemes B, Kóbori L. *Epidural anesthesia? No of course*. Transplant Proc. 2008; 40: 1216-7.
90. Roy JD, Massicotte L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. *A comparison of intrathecal morphine/fentanyl and patient-controlled analgesia with patient-controlled analgesia alone for analgesia after liver resection*. Anesth Analg. 2006; 103: 990-4.
91. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. *Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials*. Br J Anaesth. 2009; 102: 156-67.
92. Gehling M, Tryba M. *Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis*. Anaesthesia. 2009; 64: 643-51.
93. Dubost C, Blot RM, Héliche C. *Bloqueo del planotransverso del abdomen (bloqueo TAP)*. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Anestesia y Reanimación*. 1ª ed. París: Elsevier Masson. 2004. p. 1-6. E-36-562-A-10. ISBN: 978-28-4299-123-4.
94. Finnerty O, Carney J, McDonnell JG. *Trunk blocks for abdominal surgery*. Anaesthesia. 2010; 65: 76-83.
95. Abdallah FW, Chan VW, Brull R. *Transversus abdominis plane block: a systematic review*. Reg Anesth Pain Med. 2012; 37: 193-209.
96. Johns N, O'Neill S, Ventham NT, Barron F, Brady RR, Daniel T. *Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis*. Colorectal Dis. 2012; 14: 635-42.
97. Niraj G, Kelkar A, Jeyapalan I, Graff-Baker P, Williams O, Darbar A, Maheshwaran A, Powell R. *Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery*. Anaesthesia. 2011; 66: 465-71.
98. Kadam RV, Field JB. *Ultrasound-guided continuous transverse abdominis plane block for abdominal surgery*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011; 27: 333-6.
99. Sabaté A, Acosta Villegas F, Dalmau A, Koo M, Sansano Sánchez T, García Palenciano C. *Anesthesia in the patient with impaired liver function*. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2011; 58: 574-81.
100. Liu H, Lee SS. *Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jun; 14: 600-8.
101. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Elefsiniotis I, Thanelas S, Theodossiades G, Moulakakis A, Archimandritis AJ. *Prophylactic and therapeutic use of recombinant activated factor VII in patients with cirrhosis and coagulation impairment*. Dig Liver Dis. 2007; 39: 490-4.

102. Papatheodoridis GV, Chung S, Keshav S, Pasi J, Burroughs AK. *Correction of both prothrombin time and primary haemostasis by recombinant factor VII during therapeutic alcohol injection of hepatocellular cancer in liver cirrhosis*. J Hepatol. 1999; 31: 747-50.
103. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS). *Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos*. 4ª ed. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS), editores; Barcelona: Texto y color 65 S.L. 2010. Depósito Legal: B.27061-2010.
104. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. *Concepts of blood transfusion in adults*. Lancet. 2013; 381: 1845-54.
105. Sistema de Información del Sistema Nacional para la Seguridad Transfusional (SNST). *Plan Nacional de Hemoterapia*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Consultado en Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/indicadores/indicadores.htm>
106. Hardy JF. *Should we reconsider triggers for red blood cell transfusion?* Acta Anaesthesiol Belg. 2003; 54: 287-95.
107. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4: CD002042.
108. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 2: CD002042.
109. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies*. Anesthesiology. 2006; 105: 198-208.
110. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shader A, Tobian AA, Winstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. *Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Ann Intern Med. 2012; 157: 49-58.
111. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. *Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding*. N Engl J Med. 2013; 368: 11-21.
112. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pmerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. *Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial*. JAMA. 2010; 304: 1559-67.
113. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J; FOCUS Investigators. *Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery*. N Engl J Med. 2011; 365: 2453-62.

114. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. N Engl J Med. 1999; 340: 409-17.
115. Madjpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. *Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance*. Crit Care Med. 2006; 34: 102-8.
116. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, Chapman CE, Davison K, Gerrard R, Gray A, Knowles S, Love EM, Milkins C, McClelland DB, Norfolk DR, Soldan K, Taylor C, Revill J, Williamson LM, Cohen H; SHOT Steering Group. *Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK*. Transfus Med Rev. 2006; 20: 273-82.
117. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi AJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR. *Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors*. Blood. 2003; 101: 454-62.
118. de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. *Impact of blood loss on outcome after liver resection*. Dig Surg. 2007; 24: 259-64.
119. Cannon RM, Brown RE, St Hill CR, Dunki-Jacobs E, Martin RC 2nd, McMasters KM, Scoggins CR. *Negative effects of transfused blood components after hepatectomy for metastatic colorectal cancer*. Am Surg. 2013; 79: 35-9.
120. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL et al. *Liver resection without blood transfusion*. Br J Surg 1995; 82: 1105-10.
121. Alfieri S, Carriero C, Caprino P et al. *Avoiding early postoperative complications in liver surgery. A multivariate analysis of 254 patients consecutively observed*. Dig Liver Dis 2001; 33: 341-6.
122. Kostov DV, Kobakov GL. *Segmental liver resection for colorectal metastases*. J Gastrointest Liver Dis 2009; 18: 447-53.
123. Kubo S, Takemura S, Yamamoto S, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Hiroji S, Shuto T, Hirohashi K, Tanaka H. *Risk factors for massive blood loss during liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 830-3.
124. Opelz G, Terasaki PI. *Dominant effect of transfusions on kidney graft survival*. Transplantation. 1980; 29: 153-8.
125. Ghio M, Contini P, Mazzei C, Brenci S, Barberis G, Filaci G, Indiveri F, Puppo F. *Soluble HLA class I, HLA class II, and Fas ligand in blood components: a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions*. Blood. 1999; 93: 1770-7.
126. Vignon D. *Leukodepletion of labile blood products*. Ann Pharm Fr. 1999; 57: 61-7.
127. Gantt CL. *Red blood cells for cancer patients*. Lancet. 1981; 2: 363.
128. Burrows L, Tartter P. *Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate*. Lancet. 1982; 2: 662.

129. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. *Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg. 2012; 256: 235-44.
130. Amato A, Pescatori M. *Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 1: CD005033.
131. Nosotti M, Rebullà P, Riccardi D, Baisi A, Bellaviti N, Rosso L, Santambrogio L. *Correlation between perioperative blood transfusion and prognosis of patients subjected to surgery for stage I lung cancer*. Chest. 2003; 124: 102-7.
132. Piantadosi S, Moores DW, McKneally MF. *The adverse effect of perioperative blood transfusion in lung cancer*. Chest. 1994; 106: 382-4.
133. Pysz M. *Blood transfusions in breast cancer patients undergoing mastectomy: possible importance of timing*. J Surg Oncol. 2000; 75: 258-63.
134. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh J, Huh BJ, Choi SH, Min JS. *Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer*. Ann Surg Oncol. 2002; 9: 5-12.
135. Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, Biffi R, Luca F, Crotti C, Testori A, Lazzaro G, De Pas T, Pace U, Andreoni B. *Primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: prognostic factors affecting survival*. J Surg Oncol. 2006; 93: 456-63.
136. Asahara T, Katayama K, Itamoto T, Yano M, Hino H, Okamoto Y, Nakahara H, Dohi K, Moriwaki K, Yuge O. *Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma*. World J Surg. 1999; 23: 676-80.
137. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH, Chang AE. *Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 1988; 208: 679-87.
138. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. *The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases*. Ann Surg. 1991; 214: 107-13.
139. Cole DJ, Ferguson CM. *Complications of hepatic resection for colorectal carcinoma metastasis*. Am Surg. 1992; 58: 88-91.
140. Konopke R, Kersting S, Bunk A, Dietrich J, Denz A, Gastmeier J, Saeger HD. *Colorectal liver metastasis surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection*. Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 687-97.
141. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. *Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival*. Transplantation. 2011; 91: 1273-8.
142. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. *Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Am J Transplant. 2007; 7: 185-94.

143. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. *Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection*. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 4: CD008085.
144. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota informativa: *Riesgos asociados al uso de Aprotinina en cirugía extracorpórea: nuevos datos de seguridad y medidas adoptadas*. Ref: 2007/14. 25 de Octubre de 2007 [Consultados en Mayo 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-14_aprotinina.htm
145. Ginesta V, Pombo MV, Caruezo V. *Interacción corazón-pulmón*. En: *Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos*. Belda FJ, editor; Madrid: Ediciones Arán. 2009. ISBN: 978-84-9688-181-5.
146. Pinsky MR. *Cardiovascular issues in respiratory care*. Chest. 2005; 128: 592-7.
147. Gurusamy KS, Li J, Vaughan J, Sharma D, Davidson BR. *Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection*. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5: CD007338.
148. Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, Kubota K, Makuuchi M. *Effect of hypoventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial*. Arch Surg. 2002; 137: 311-5.
149. Hedenstierna G. *Fisiología respiratoria*. En: *Miller Anestesia*. 7ª ed. Miller RD, editor; Barcelona: Elsevier. 2010. p. 127-58. ISBN: 978-84-8086-713-9.
150. Sand L, Rizell M, Houltz E, Karlsen K, Wilklund J, Odenstedt Hergès H, Stengvist O, Lundin S. *Effect of patient position and PEEP on hepatic, portal and central venous pressures during liver resection*. Acta Anaesthesiol Scand. 2011; 55: 1106-12.
151. Pape A, Meier J, Kertscho H, Steche M, Laout M, Schwerdel F, Wedel M, Zwissler B, Habler O. *Hyperoxic ventilation increases the tolerance of acute normovolemic anemia in anesthetized pigs*. Crit Care Med. 2006; 34: 1475-82.
152. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler O. *Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration*. Anesthesiology. 2004; 100: 70-6.
153. Degoute CS. *Controlled hypotension: a guide to drug choice*. Drugs. 2007; 67: 1053-76.
154. Marik PE, Baram M, Vahid B. *Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares*. Chest. 2008; 134: 172-8.
155. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. *Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection*. Br J Surg. 1998; 85: 1058-60.
156. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, Fergusson D. *Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogenic blood transfusion*. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 2: CD003602.

157. Conseiller C, Ozier Y, Rosencher N. *Compensación de las pérdidas de los glóbulos rojos en cirugía*. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Anestesia y Reanimación*. 1ª ed. París: Elsevier Masson. 2004. p. 1-12. E-36-735-B-10. ISBN: 978-28-4299-123-4.
158. Goodnough LT. *Autologous blood donation*. *Anesthesiol Clin North America*. 2005; 23: 263-70.
159. Park JO, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Wuest D, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Autologous versus allogeneic transfusions: no difference in perioperative outcome after partial hepatectomy. Autologous transfusion on hepatectomy outcome*. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11: 1286-93.
160. Chan AC, Blumgart LH, Wuest DL, Melendez JA, Fong Y. *Use of preoperative autologous blood donation in liver resections for colorectal metastases*. *Am J Surg*. 1998; 175: 461-5.
161. Cunningham J, Fong Y, Shriver C, Melendez J, Marx WL, Blumgart LH. *One hundred consecutive hepatic resections: Blood loss, transfusion, and operative technique*. *Arch Surg*. 1994; 129: 1050-6.
162. Shinozuka N, Koyama I, Arai T, Numajiri Y, Watanabe T, Nagashima N, Matsumoto T, Ohata M, Anzai H, Omoto R. *Autologous blood transfusion in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy*. *Am J Surg*. 2000; 179: 42-5.
163. Kajikawa M, Nonami T, Kurokawa T, Hashimoto S, Harada A, Nakao A, Takagi H. *Autologous blood transfusion for hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: use of recombinant human erythropoietin*. *Surgery*. 1994; 115: 727-34.
164. Goodnough LT, Shander A. *Patient blood management*. *Anesthesiology*. 2012; 116: 1367-76.
165. Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, Fong Y, D'Angelica MI, Dematteo RP, Grant F, Wuest D, Kundu K, Blumgart LH, Fischer M. *A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection*. *Ann Surg*. 2008; 248: 360-9.
166. Domen RE. *Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital*. *Transfusion*. 1998; 38: 296-300.
167. Obayashi T, Taniguchi H, Mugitani T, Koh T, Kitagawa K, Kunishima S, Yamaguchi A, Yamagishi H. *Safety and utility of autologous blood transfusion for resection of metastatic liver tumor*. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 812-7.
168. Kitagawa K, Taniguchi H, Mugitani T, Koh T, Obayashi T, Kunishima S, Yamaguchi A, Yamagishi H. *Safety and advantage of perioperative autologous blood transfusion in hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. *Anticancer Res*. 2001; 21: 3663-7.
169. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn DR. *Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17: 747-54.
170. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A. *Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogenic blood transfusion in major liver resections*. *Anesthesiology*. 2002; 97: 794-800.
171. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. *Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis*. *Transfusion*. 2004; 44: 632-44.

172. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL, Chamieh F, Smadja C, Grange D, Franco D. *Effect of hemodilution on transfusion requirements in liver resection*. Lancet. 1989; 2: 1380-2
173. Johnson LB, Plotkin JS, Kuo PC. *Reduced transfusion requirements during major hepatic resection with use of intraoperative isovolemic hemodilution*. Am J Surg. 1998; 176: 608-11.
174. Ashworth A, Klein A. *Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia*. Br J Anaesth. 2010; 105: 401-6.
175. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Brown T, Fergusson DA. *Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion*. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 4: CD001888.
176. Martin RC, Wellhausen SR, Moehle DA, Martin AW, McMasters KM. *Evaluation of intraoperative autotransfusion filtration for hepatectomy and pancreatectomy*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 1017-24.
177. Domen RE. *Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital*. Transfusion. 1998; 38: 296-300.
178. Elias D, Lapierre V, Billard V. *Perioperative autotransfusión with salvage blood in cancer surgery*. Ann Fr Anesth Reanim. 2000; 19: 739-44.
179. Liang TB, Li DL, Liang L, Li JJ, Bai XL, Yu W, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Zheng SS. *Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells*. Transplantation. 2008; 85: 863-9.
180. Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE, Smith GJ, Krag DN, Schneider PD. *Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. Is it safe?* Arch Surg. 1993; 128: 206-11.
181. Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N, Oriyama T, Furikawa E, Kawamura E, Tanaka T, Tomoda F. *Efficacy of autotransfusion in hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Arch Surg. 1993; 128: 1065-9.
182. Benoist S, Nordlinger B. *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2385-90.
183. Capussotti L et al. *Adjuvant chemotherapy and follow-up*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 153-58. ISBN: 978-88-470-1808-2.
184. No authors listed. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators*. J Clin Oncol. 1999; 17: 1356-63.
185. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y. *Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 753-61.

186. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthe F, Bedenne L. *Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial.* J Clin Oncol. 2006; 24: 4976-82.
187. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. *Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2008; 26: 1830-5.
188. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases.* BMC Cancer. 2008; 8: 120.
189. Power DG, Kemeny NE. *Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases.* J Clin Oncol. 2010; 28: 2300-9.
190. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB 3rd. *Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study.* J Clin Oncol. 2002; 20: 1499-505.
191. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, Raptis S, Safioleas M, Boura P, Kountouras J, Alamani M. *Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study.* Hepatogastroenterology. 2001; 48: 1685-91.
192. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, Hauss J, Stieger R, Jauch KW, Bechstein WO, Encke A. *Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen).* Ann Surg. 1998; 228: 756-62.
193. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. *Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study.* HPB. 2010; 12: 31-6.
194. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. *Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases.* Lancet Oncol. 2009; 10: 278-86.
195. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.* Lancet. 2008; 371: 1007-16.

196. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-72.
197. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection*. J Gastrointest Surg. 2003; 7: 1034-44.
198. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. *Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases*. J Am Coll Surg. 2005; 200: 845-53.
199. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4983-90.
200. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. *Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy*. Ann Surg. 2008; 247: 118-24.
201. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. *Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab*. J Surg Oncol. 2005; 91: 173-80.
202. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Curley SA, Feig BW. *Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5254-60.
203. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. *Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases*. Cancer. 2007; 110: 2761-7.
204. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 515-20.
205. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. *Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4593-602.
206. Schiergens TS, Rentsch M, Kasparek MS, Frenes K, Jauch KW, Thasler WE. *Impact of perioperative allogenic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases*. Dis Colon Rectum. 2015; 58: 74-82.

207. Sirichindakul B, Chanwat R, Nonthasoot B, Suphapol J, Niyatyongs S. *Risk factors associated with major intraoperative blood loss in hepatic resection for hepatobiliary tumor.* J Med Assoc Thai. 2005; 88: 54-8.
208. Li CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Hsia CY, Wu CW. *Risk factors associated with intra-operative major blood loss in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection.* J Chin Med Assoc. 2003; 66: 669-75.
209. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection.* Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
210. Correa-Gallego C, Gonen M, Fischer M, Grant F, Kemeny NE, Arslan-Carlon V, Kingham TP, Dematteo RP, Fong Y, Allen PJ, D'Angelica MI, Jarnagin WR. *Perioperative complications influence recurrence and survival after resection of hepatic colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2013; 20: 2477-87.
211. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A et al. *Resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Experiencia del Hospital de Sant Pau.* Cir Esp. 2007; 81: 339-44.
212. López-Andújar R, Montalvá-Orón E, Moya-Herraiz A, Redondo-Cano C et al. *Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2007; 81: 269-75.
213. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. *Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.* J Clin Oncol. 2007; 25: 4575-80.
214. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
215. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, González HD, Rafecas A. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile?* Clin Transl Oncol. 2007; 9: 392-400.
216. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, Metcalfe MS, Garcea G, Dennison AR, Berry DP. *Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients. An aggressive approach is justified.* Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 428-32.
217. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment.* Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.
218. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer. 2009; 45: 228-47.
219. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases.* JAMA. 2009; 302: 2338-44.

220. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. *Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
221. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
222. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation*. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
223. Rando K, Harguindeguy M, Leites A, Ettlin A, González S, Scalone P, Martínez P, Viñoly M, Gerona S. *Quality standards in liver surgery: influence of multidisciplinary team work and patient centralization*. Acta Gastroenterol Latinoam. 2010; 40: 10-21.
224. Hernández-Martínez A. *Anestésicos intravenosos*. En: *Situaciones clínicas en Anestesia y en Cuidados Críticos*. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Hernández-Martínez A, Carmona-García P, Sola-Martín MA, editores; Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2013. p. 48-54. ISBN: 978-84-9835-686-1.
225. Vázquez-Alonso E, Rodríguez-Banqueri M. *Bloqueantes neuromusculares y reversores*. En: *Situaciones clínicas en Anestesia y en Cuidados Críticos*. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Hernández-Martínez A, Carmona-García P, Sola-Martín MA, editores; Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2013. p. 65-67. ISBN: 978-84-9835-686-1.
226. Gross JB. *Estimating allowable blood loss: corrected for dilution*. Anesthesiology. 1983; 58: 277-80.
227. Gao F, Guo W, Sun W, Li Z, Wang W, Wang B, Cheng L, Kush N. *Correlation between the coverage percentage of prosthesis and postoperative hidden blood loss in primary total knee arthroplasty*. Chin Med J (Engl). 2014; 127: 2265-9.
228. Falez F, Meo A, Panegrossi G, Favetti F, La Cava F, Casella F. *Blood loss reduction in cementless total hip replacement with fibrin spray or bipolar sealer: a randomised controlled trial on ninety five patients*. Int Orthop. 2013; 37: 1213-7.
229. Yu XW, Ai ZS, Gao YS, Zhang CQ. *Blood loss closely correlates with body mass index in total hip arthroplasty performed through direct lateral approach*. Saudi Med J. 2013; 34: 709-13.
230. Shen HL, Li Z, Feng ML, Cao GL. *Analysis on hidden blood loss of total knee arthroplasty in treating knee osteoarthritis*. Chin Med J (Engl). 2011; 124: 1653-6.
231. Ertug Z, Celik U, Hadimioglu N, Dinckan A, Ozdem S. *The assessment of PFA-100 test for the estimation of blood loss in renal transplantation operation*. Ann Transplant. 2010; 15: 46-52.
232. McCullough TC, Roth JV, Ginsberg PC, Harkaway RC. *Estimated blood loss underestimates calculated blood loss during radical retropubic prostatectomy*. Urol Int. 2004; 72: 13-6.
233. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. *Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account*. J Bone Joint Surg Br. 2004; 86: 561-5.
234. Vandebussche E, Duranthon LD, Couturier M, Pidhorz L, Augereau B. *The effect of tourniquet use in total knee arthroplasty*. Int Orthop. 2002; 26: 306-9.

235. Poullin P, Lefevre P. *Productos sanguíneos lábiles*. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Anestesia y Reanimación*. 1ª ed. París: Elsevier Masson. 2003. p. 1-10. E-36-730-A-10.
236. Boilart de San Félix Y. *Hemoderivados*. En: *Situaciones clínicas en Anestesia y en Cuidados Críticos*. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Hernández-Martínez A, Carmona-García P, Sola-Martín MA, editores; Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2013. p. 244-9. ISBN: 978-84-9835-686-1.
237. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
238. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-96.
239. Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, Peng J, Lan P, Cui J, Cai S, Wang J. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2010; 14: 1974-80.
240. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1995. ISBN: 978-84-8227-016-6.
241. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat. 1987. ISBN: 0-521-47154-0.
242. Adam R, Frillin A, Elias D, Lauren C, Ramos E, Capussotti L et al. *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients*. Br J Surg. 2010; 97: 366-76.
243. Cox DR. *Regression models and life tables (with discussion)*. J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
244. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
245. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
246. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
247. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseabilidad y supervivencia a largo plazo*. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
248. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
249. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Martí Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
250. Bui LL, Smith AJ, Bercovici M, Szalai JP, Hanna SS. *Minimising blood loss and transfusion requirements in hepatic resection*. HPB (Oxford). 2002; 4: 5-10.

251. Serrablo A, Luis Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management*. En: *Liver tumors*. Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174.
252. Borrego-Estella VM. *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 177-193.
253. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-695-8821-4. ISBN-13: 978-84-695-8821-5.
254. Moya-Andía JL. *Study of clinical-pathological features and its influence on short- and long-term outcomes in elderly patients with surgery for adenocarcinoma colorectal liver metastases in a specialized unit*. University of Zaragoza Editions. 2014, 64. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0847-3. ISBN-13: 978-84-697-0847-7.
255. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. *Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2001; 88: 980-5.
256. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study*. Cancer. 2007; 109: 718-26.
257. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. *Influence of postoperative morbidity on long term survival following liver resection for colorectal metastases*. Br J Surg. 2003; 90: 1131-6.
258. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
259. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
260. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, Van Heerden JA et al. *Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma*. Ann Surg. 1992; 216: 493-504.
261. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer*. [Consultado en Agosto 2014]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
262. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 66-72.
263. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* Ann Surg. 2007; 246: 183-91.
264. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, Tanaka K, Togo S, Ike H, Shimada H. *The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases*. J Am Coll Surg. 2005; 201: 511-6.

265. Shiba H, Ishida Y, Haruki K, Furukawa K, Fujiwara Y, Iwase R, Ohkuma M, Ogawa M, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis after hepatic resection for liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33: 2723-8.
266. Arnoletti JP, Brodsky J. Reduction of transfusion requirements during major hepatic resection for metastatic disease. *Surgery.* 1999; 125: 166-71.
267. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. *Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT.* *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 16964-75.
268. Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. *Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial.* *JAMA.* 2014; 311: 1863-9.
269. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients.* *Ann Surg.* 2008; 247: 125-35.
270. Martin RC 2nd, Jarnagin WR, Fong Y, Biernacki P, Blumgart LH, DeMatteo RP. *The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion?* *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 402-9.
271. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy.* *J Am Coll Surg.* 2007; 204: 854-62.
272. Schiesser M, Chen JW, Maddern GJ, Padbury RT. *Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases.* *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 1054-60.
273. Kwon AH, Matsui Y, Kamiyama Y. *Perioperative blood transfusion in hepatocellular carcinomas: influence of immunologic profile and recurrence free survival.* *Cancer.* 2001; 91: 771-8.
274. Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Yeh DC, Wen MC, Liu TJ, P'eng FK. *Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy.* *Ann Surg.* 2006; 243: 173-80.
275. Torzilli G, Gambetti A, Del Fabbro D, Leoni P, Olivari N, Donadon M, Montorsi M, Makuuchi M. *Techniques for hepatectomies without blood transfusion, focusing on interpretation of postoperative anemia.* *Arch Surg.* 2004; 139: 1061-5.
276. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N. *Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors.* *Dis Colon Rectum.* 1999; 42: 632-9.
277. Jenckins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer.* *Am Surg.* 1999; 63: 605-10.
278. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F, Bonalumi MG. *Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer.* *Br J Surg.* 1995; 82: 377-81.

279. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors*. *Surgery*. 1994; 116: 703-10.
280. Ito H, Are C, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Kemeny NE, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer*. *Ann Surg*. 2008; 247: 994-1002.
281. Wu CC, Kang SM, Ho WM, Tang JS, Yeh DC, Liu TJ, P'eng FK. *Prediction and limitation of hepatic tumor resection without blood transfusion in cirrhotic patients*. *Arch Surg*. 1998; 133: 1007-10.
282. Casanova D, Figueras J, Pardo F. *Guía instrumental en cirugía hepática*. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática*. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 326-336. ISBN-13: 978-84-9591-342-5.
283. Capussotti L et al. *Surgical strategy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 35-54. ISBN: 978-88-470-1808-2.
284. Serrablo A, García-Erce JA, Rasal S, Muñoz Gómez M. *Integrated blood conservation programme to minimise blood loss and transfusion requirements in hepatic resection*. *HPB (Oxford)*. 2002; 4: 199-200.
285. Imamura H, Matsuyama Y, Shimada R, Kubota M, Nakayama A, Kobayashi A, Kitamura H, Ikegami T, Miyagawa SI, Kawasaki S. *A study of factors influencing prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal and gastric carcinoma*. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 3178-84.
286. de Santibañes E, Fernandez D, Vaccaro C, Quintana GO, Bonadeo F, Pekolj J, Bonofiglio C, Molmenti E. *Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases*. *World J Surg*. 2010; 34: 2133-40.
287. Kulik U, Framke T, Grosshenning A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. *Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. *World J Surg*. 2011; 35: 2063-72.
288. Lucas DJ, Schexneider KI, Weiss M, Wolfgang CL, Frank SM, Hirose K, Ahuja N, Makary M, Cameron JL, Pawlik TM. *Trends and risk factors for transfusion in hepatopancreatobiliary surgery*. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18: 719-28.
289. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. *Laparoscopic major hepatectomy for colorectal liver metastases in elderly patients: a single-center, case-matched study*. *Surg Endosc*. 2014. Epub ahead of print.
290. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results*. *Ann Surg*. 2000; 231: 487-99.
291. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer*. *Am Surg*. 1997; 63: 605-10.
292. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. *First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. *Ann Surg*. 2004; 240: 858-65.

293. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Tsujita E, Wakiyama S, Maehara Y. *Risk factors for massive bleeding during major hepatectomy*. World J Surg. 2010; 34: 1555-62.
294. Schiergens TS, Stielow C, Schreiber S, Hornuss C, Jauch KW, Rentsch M, Thasler WE. *Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss*. J Gastrointest Surg. 2014; 18: 1161-70.
295. Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Frank SM, Pawlik TM. *Variation in triggers and use of perioperative blood transfusion in major gastrointestinal surgery*. Br J Surg. 2014; 101: 1424-33.
296. Pham JC, Catlett CL, Berenholtz SM, Haut ER. *Change in use of allogenic red blood cell transfusions among surgical patients*. J Am Coll Surg. 2008; 207: 352-9.
297. Schumer RA, Chae JS, Markert RJ, Sprott D, Crosby LA. *Predicting transfusion in shoulder arthroplasty*. J Shoulder Elbow Surg. 2010; 19: 91-6.
298. Marx RG, Wotherspoon S, Stephens D, Davey JR. *Patient factors affecting autologous and allogeneic blood transfusion rates in total hip arthroplasty*. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2001; 30: 867-71.
299. Basora M, Tió M, Martín N, Lozano L, Salazar F, Sánchez-Etayo G, Raquel B, Pereira A. *Should all patients be optimized to the same preoperative hemoglobin level to avoid transfusion in primary knee arthroplasty?* Vox Sang. 2014; 107: 148-52.
300. Madsen CM, Jørgensen HL, Norgaard A, Riis T, Jantzen C, Pedersen OB, Duus BR, Lauritzen JB. *Preoperative factors associated with red blood cell transfusion in hip fracture patients*. Arch Orthop Trauma Surg. 2014; 134: 375-82.
301. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. *Major liver resection in elderly patients: a multi-institutional analysis*. J Am Coll Surg. 2011; 212: 787-95.
302. Roxburgh CS, Richards CH, Moug SJ, Foulis AK, McMillan DC, Horgan PG. *Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2012; 27: 363-9.
303. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kou PC. *Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection*. Ann Surg. 2006; 243: 373-9.
304. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. J Am Coll Surg. 2000; 191: 38-46.
305. Pol B, Campan P, Hardwigen J, Botti G, Pons J, Le Treut YP. *Morbidity of major hepatic resections: a 100-case prospective study*. Eur J Surg. 1999; 165: 446-53.
306. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH. *Liver resection in the elderly*. Br J Surg. 1997; 84: 1386-90.
307. Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. *Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer*. J Gastrointest Surg. 2002; 6: 88-94.

308. Lordan JT, Worthington TR, Quiney N, Fawcett W, Karanjia ND. *Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients*. HPB (Oxford). 2009; 11: 321-5.
309. Daabis M. *American Society of Anaesthesiologists physical status classification*. Indian J Anaesth. 2011; 55: 111-5.
310. Castillo J, Canet J, Gomar C, Hervás C. *Imprecise status allocation by users of the American Society of Anesthesiologists classification system: survey of Catalan anesthesiologists*. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2007; 54: 394-8.
311. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. *The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency*. American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care. 2002; 30: 633-40.
312. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93: 185-7.
313. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
314. Pang TC, Spiro C, Ramacciotti T, Choi J, Drummond M, Sweeney E, Samra JS, Hugh TJ. *Complications following liver resection for colorectal metastases do not impact on longterm outcome*. HPB (Oxford). 2015; 17: 185-93.
315. Nanashima A, Abo T, Hamasaki K, Wakata K, Kunizaki M, Tou K, Takeshita H, Hidaka S, Sawai T, Tsuchiya T, Nagayasu T. *Predictors of intraoperative blood loss in patients undergoing hepatectomy*. Surg Today. 2013; 43: 485-93.
316. Katz SC, Shia J, Liao KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, Blumgart LH, Dematteo RP. *Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma*. Ann Surg. 2009; 249: 617-23.
317. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. *Which gender is better positioned in the process of liver surgery? Male or female?* Surg Today. 2007; 37: 823-30.
318. Kubota Y, Otsuka Y, Tsuchiya M, Katagiri T, Ishii J, Maeda T, Tamura A, Kaneko H. *Efficacy of laparoscopic liver resection in colorectal liver metastases and the influence of preoperative chemotherapy*. World J Surg Oncol. 2014; 12: 351.
319. Bruce C, Köhne CH, Audisio RA. *Treatment of advanced colorectal cancer in the elderly*. Eur J Surg Oncol. 2007; Suppl 2: S84-7.
320. Anaya DA, Becker NS, Abraham NS. *Global graying, colorectal cancer and liver metastasis: new implications for surgical management*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 77: 100-8.
321. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. *Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience*. Cancer. 2009; 115: 752-9.

322. Weiss MJ, Ito H, Araujo RL, Zabor EC, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. *Hepatic pedicle clamping during hepatic resection for colorectal liver metastases: no impact on survival or hepatic recurrence*. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 285-94.
323. Ribeiro HS, Costa WL Jr, Diniz AL, Godoy AL, Herman P, Coudry RA, Begnami MD, Mello CA, Silva MJ, Zurstrassen CE, Coimbra FJ. *Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastases*. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39: 380-5.
324. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. *Ann Surg*. 2006; 243: 1-7.
325. Woodington GF, Waugh JM. *Results of resection of metastatic tumors of the liver*. *Am J Surg*. 1963; 105: 24.
326. Mentha NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, Wigmore SJ, Mayer AD, Mirza DF. *Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases*. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34: 782-6.
327. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. *Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy of colorectal cancer liver metastases*. *Eur Surg Oncol*. 2008; 34: 1231-6.
328. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. *Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping*. *Br J Surg*. 2006; 93: 685-9.
329. Sahajpal A, Vollmer Jr CM, Dixon E, Cham EK, Wei A, Cattral MS, Taylor BR, Grant DR, Greig PD, Gallinger S. *Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes*. *J Surg Oncol*. 2007; 95: 22-27.
330. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, Zech F, Ceratti A, Gigot JF. *Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases*. *Surgery*. 2010; 147: 185-94.
331. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, Clary BM. *Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases*. *J Am Coll Surg*. 2008; 206: 96-106.
332. Li DB, Ye F, Wu XR, Wu LP, Chen JX, Li B, Zhou YM. *Preoperative administration of bevacizumab is safe for patients with colorectal liver metastases*. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 761-8.
333. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Ángel JM, Esarte-Munía JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2012; 1: 294-301.
334. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer*. *Ann Oncol*. 2004; 15: 460-6.

335. Cho SW, Steel J, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Gamblin TC. *Safety of liver resection in the elderly: how important is age?* Ann Surg Oncol 2011; 18: 1088-95.
336. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.
337. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A et al. *Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1354-62.
338. Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG. *Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 365-70.
339. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1279-89.
340. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. *Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis.* Arch Surg. 2006; 14: 1006-12.
341. Kaibori M, Iwamoto S, Ishizaki M, Matsui K, Saito T, Yoshioka K, Hamada Y, Kwon AH. *Timing of resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer.* Dig Dis Sci. 2010; 55: 3262-70.
342. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes.* J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.
343. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal primary tumor and synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2003; 90: 956-62.
344. Swan PJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, Rees M. *Long-term survival following delayed presentation and resection of colorectal liver metastases.* Br J Surg. 2011; 98: 1309-17.
345. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A et al. *Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations.* World J Gastroenterol. 2007; 13: 1431-4.
346. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P et al. *Liver first approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases.* Dig Surg. 2008; 25: 430-5.
347. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST et al. *The liver first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases.* Dis Colon Rectum. 2009; 52: 23-30.
348. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA et al. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience.* HBP. 2011; 13: 745-52.
349. de Rosa A, Gomez D, Hossaini S, Duke K, Fenwick SW, Brooks A, Poston GJ, Malik HZ, Cameron IC. *Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach.* J Surg Oncol. 2013; 108: 444-9.

350. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. *The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review.* JAMA Surg. 2013; 148: 385-91.
351. Lam VW, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. *A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases.* HPB (Oxford). 2014; 16: 101-8.
352. de Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. *"Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach?* J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 263-70.
353. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. *A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study.* Ann Surg. 2012; 256: 772-9.
354. Pulitanò C, Arru M, Bellio L, Rossini S, Ferla G, Aldrighetti L. *A risk score for predicting perioperative blood transfusion in liver surgery.* Br J Surg. 2007; 94: 860-5.
355. Cucchetti A, Siniscalchi A, Cescon M, Mazzotti F, Ercolani G, Ravaioli M, Faenza S, Pinna AD. *Assessment of perioperative transfusion requirement for cirrhotic patients undergoing elective hepatectomy.* Minerva Anestesiol. 2014; 80: 645-54.
356. Cockbain AJ, Masudi T, Lodge JP, Toodoog GJ, Prasad KR. *Predictors of blood transfusion requirement in elective liver resection.* HPB (Oxford). 2010; 12: 50-5.
357. Sima CS, Jarnagin WR, Fong Y, Elkin E, Fischer M, Wuest D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Blumgart LH, Gönen M. *Predicting the risk of perioperative transfusion for patients undergoing elective hepatectomy.* Ann Surg. 2009; 250: 914-21.
358. Choi SS, Cho SS, Kim SH, Jun IG, Hwang GS, Kim YK. *Factors associated with blood transfusion in donor hepatectomy: results from 2344 donors at a large single center.* Transplantation. 2013; 96: 1000-7.
359. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, Büchler MW, Weitz J. *Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection.* Br J Surg. 2011; 98: 836-44.
360. Shontz R, Karuparth V, Temple R, Brennan TJ. *Prevalence and risk factors predisposing to coagulopathy in patients receiving epidural analgesia for hepatic surgery.* Reg Anesth Pain Med. 2009; 34: 308-11.
361. Tanabe G, Sakamoto M, Akazawa K, Kurita K, Hamanoue M, Ueno S, Kobayashi Y, Mitue S, Ogura Y, Yoshidome N, Baba M, Aikou T. *Intraoperative risk factors associated with hepatic resection.* Br J Surg. 1995; 82: 1262-5.
362. Silva MA, Muralidharan V, Mirza DF. *The management of coagulopathy and blood loss in liver surgery.* Semin Hematol. 2004; 41: 132-9.
363. Lee KF, Cheung YS, Wong J, Chong CC, Wong JS, Lai PB. *Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without intermittent Pringle manoeuvre.* Br J Surg. 2012; 99: 1203-9.

364. Sanjay P, Ong I, Barlett A, Powell JJ, Wigmore SJ. *Meta-analysis of intermittent Pringle manoeuvre versus no Pringle manoeuvre in elective liver surgery*. ANZ J Surg. 2013; 83: 719-23.
365. Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. *Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy*. World J Gastroenterol. 2014; 20: 303-9.
366. Lutz JT, Valentín-Gamazo C, Görlinger K, Malagó M, Peters J. *Blood-transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation*. Anesth Analg. 2003; 96: 351-5.
367. Gal R, Cundrle I, Seidlova J, Kala Z, Prochazka V. *Anaesthesia management of major hepatic resections without application of allogenic blood*. Bratisl Lek Listy. 2003; 104: 243-6.
368. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. *Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials*. Transfusion. 2012; 52: 1673-86.
369. Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. *Negative impact of surgical site infection on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases*. Anticancer Res. 2013; 33: 1697-703.
370. Tomimaru Y, Wada H, Marubashi S, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Noda T, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. *Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol. 2010; 16: 5603-10.
371. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, Drew MJ, Eder A, Fung M, Hamilton M, Hess JR, Luban N, Perkins JG, Sachais BS, Shander A, Silverman T, Snyder E, Tormey C, Waters J, Djulbegovic B; American Association for the Study of Liver; American Academy of Pediatrics; United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. *Evidence-based practice guidelines from plasma transfusion*. Transfusion. 2010; 50: 1227-39.
372. Inaraja-Pérez GC. *Peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: epidemiologic, morphologic and microbiologic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 99. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-616-9968-8. ISBN-13: 978-84-616-9968-1.
373. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. *One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years*. Arch Surg. 2003; 138: 1198-206.
374. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. *Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study*. Ann Surg. 1997; 226: 704-11.
375. Eipe N, Ponniah M. *Perioperative blood loss assessment-how accurate?* Indian J Anaesth. 2006; 50: 35-8.
376. Laglera Trébol S. *Shock hemorrágico*. En: *Formación continuada en Anestesiología y Reanimación*. Committee for European Education in Anaesthesiology (CEEAA). European Society of Anaesthesiology (ESA) y World Federation of Societies of Anesthesiology (WFSA). Gomar-Sancho C, Villalonga-Morales A, Castillo-Monsegur J, Carrero-Cardenal E, Tercero-Machín FJ, editores. 1ª ed. Majadahonda (Madrid) y Barcelona: Ergon. 2013. p. 395-410. ISBN: 978-84-15351-73-3.

377. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. *Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity*. Lancet. 1996; 348: 1055-60.
378. Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, Morita K, Harimoto N, Tsujita E, Sugimachi K, Yamashita Y, Gion T, Maehara Y. *Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis*. Surg Today. 2012; 42: 435-40.
379. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fischer M, DeMatteo R, Leung D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. *Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality*. J Am Coll Surg. 2001; 192: 47-53.
380. Stewart GD, O'Suilleabháin CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. *The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2004; 30: 370-6.
381. Fan ST, Ng IO, Poon RT, Lo CM, Liu CL, Wong J. *Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival*. Arch Surg. 1999; 134: 1124-30.
382. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH. *Liver resection in the elderly*. Br J Surg. 1997; 84: 1386-90.
383. Man K, Lo CM, Liu CL, Zhang ZW, Lee TK, Ng IO, Fan ST, Wong J. *Effects of the intermittent Pringle manoeuvre on hepatic gene expression and ultrastructure in a randomized clinical study*. Br J Surg. 2003; 90: 183-9.
384. Doughtie CA, Egger ME, Cannon RM, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. *Laparoscopic hepatectomy is a safe and effective approach for resecting large colorectal liver metastases*. Am Surg. 2013; 79: 566-71.
385. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR et al. *A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases*. Am J Surg. 1997; 173: 467-71.
386. Roxburgh CS, Richards CH, Moug SJ, Foulis AK, McMillan DC, Horgan PG. *Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2012; 27: 363-9.
387. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. Association Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
388. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients*. Arch Surg. 1997; 132: 505-11.
389. Malik HZ, Prasad R, Halazun KJ et al. *Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2007; 246: 806-14.
390. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. *Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 668-76.

391. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system*. J Am Coll Surg. 1999; 189: 291-9.
392. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. Ann Surg. 2004; 240: 644-58.
393. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
394. Abdalla E. *Surgical management of colorectal liver metastases*. Commun Oncol. 2009; 6: 349-57.
395. Penna C, Nordlinger B. *Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: How to improve results*. Scand J Surg. 2003; 92: 90-6.
396. Adam R, Lucidi V, Bishmuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
397. Renchan AG, Egger M, Saunders MP et al. *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and metanalysis of randomised trials*. BMJ. 2002; 324: 1-8.
398. Capussotti L et al. *Synchronous colorectal liver metastases*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 101-20. ISBN: 978-88-470-1808-2.
399. Adam R. *Colorectal cancer with synchronoys liver metastases*. Br J Surg. 2007; 94: 129-31.
400. Moug SJ, Horgan PG. *The role of synchronous procedures in the treatment of colorectal liver metastases*. Surg Oncol. 2007; 16: 53-58.
401. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. *Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 1044-6.
402. Giuliante F, Ardito F, Pulitanò C, Vellone M, Giovannini I, Aldrighetti L, Ferla G, Nuzzo G. *Does hepatic pedicle clamping affect disease-free survival following liver resection for colorectal metastases?* Ann Surg. 2010; 252: 1020-6.
403. Rahbari NN, Wente MN, Schemmer P, Diener MK, Hoffmann K, Motschall E, Schmidt J, Weitz J, Büchler MW. *Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection*. Br J Surg. 2008; 95: 424-32.
404. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. *Bleeding in liver surgery: prevention and treatment*. Clin Liver Dis. 2009; 13: 145-54.
405. Dalmau A, Sabaté A, Koo M, Bartolomé C, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E. *The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study*. Liver Transpl. 2004; 10: 279-84.
406. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, Roger SL, Glynn MF. *Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation*. Anesthesiology. 1996; 85: 1043-8.

407. Kaspar M, Ramsay MA, Nguyen AT, Cogswell M, Hurst G, Ramsay KJ. *Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation.* Anesth Analg. 1997; 85: 281-5.
408. Groenland TH, Porte RJ. *Antifibrinolytics in liver transplantation.* Int Anesthesiol Clin. 2006; 44: 83-97.
409. Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, García-Huete L, Koo M, Sansano T, Rafecas A, Figueras J, Jaurrieta E, Parrilla P. *Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation.* Anesth Analg. 2000; 91: 29-34.
410. Ickx BE, van der Linden PJ, Melot C, Wijns W, de Pauw L, Vandestadt J, Hut F, Pradier O. *Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation.* Transfusion. 2006; 46: 595-605.
411. Chua HK, Sondena L, Tsiotos GG et al. *Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases.* Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.
413. House MG, Ito H, Gönen M et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution.* J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-754.
413. Etreros J, Alonso C, Marco G, Cabronero M, Alfaro M. *El sistema de historia clínica digital en el sistema nacional de salud. Accesibilidad y protección de la información como elementos clave.* Derecho y Salud. 2009; 18: 99-110.
414. Vigal Brey G, Trelles Martín A. *Two years experience of computerised medical records in a regional hospital.* Cir Esp. 2012; 90: 490-4.
415. Pérez Sánchez-Cuadrado M. *Analysis of the care process and clinicopathological characteristics of elderly patients with acute abdominal pain in a Continuous Point Rural Care.* University of Zaragoza Editions. 2014, 103. ISSN: 2254-7606.
416. Muratore A, Ribero D, ZimmittiG, Mellano A et al. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.

ANEXO

CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y DEL RIESGO ANESTÉSICO

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas‡.

GRADOS	DEFINICIÓN
Grado I	Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio
Grado II	Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para las complicaciones de grado I
Grado III	Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas o/y radiológicas
Grado IIIa	Intervención sin anestesia general
Grado IIIb	Intervención con anestesia general
Grado IV	Complicaciones con riesgo vital (incluyendo SNC complicaciones)* y manejo en UCI
Grado IVa	Disfunción de órganos únicos (incluyendo diálisis)
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente
Subfijo “d”	Si el paciente sufre una complicación durante la recuperación (ver ejemplos en Tabla 2) el subfijo “d” (por disability o incapacidad), se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación

* Hemorragia/Isquemia cerebral, Hemorragia subaracnoidea pero se excluyen AITs

‡ Fuente: Modificado de Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 196.

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación[¶].

GRADOS	SISTEMA	EJEMPLOS
GRADO I	Cardíaco	Fibrilación auricular revertida
	Respiratorio	Atelectasias que requieren fisioterapia
	Neurológico	AIT que no requiere tratamiento
	Gastrointestinal	Diarrea no infecciosa, Ileo postoperatorio
	Renal	Aumento transitorio de creatinina sérica
	Otro	Fiebre postoperatoria (incluida FOD), Infección de herida quirúrgica
GRADO II	Cardíaco	Taquicardia que precisa Betabloqueantes
	Respiratorio	Neumonía tratada con antibióticos
	Neurológico	AIT que requiere anticoagulantes
	Gastrointestinal	Diarrea infecciosa tratada con antibióticos
	Renal	Infección urinaria tratada con antibióticos
	Otro	Tratamiento antibiótico por cambios en esputo
GRADO IIIa	Cardíaco	Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Biloma o/y absceso intrabdominal que precisa drenaje percutáneo
	Renal	Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con stent
	Otro	Cierre dehiscencias heridas no infectadas en quirófano con anestesia local
GRADO IIIb	Cardíaco	Taponamiento cardíaco tras cirugía torácica que precisa drenaje
	Respiratorio	Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre
	Neurológico	Ver grado IV
	Gastrointestinal	Fuga de anastomosis que precisa reintervención
	Renal	Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con cirugía
	Otro	Herida infectada que produce eventración de intestino
GRADO IVa	Cardíaco	Fallo cardíaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática
	Respiratorio	Fallo pulmonar que requiere intubación
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral
	Gastrointestinal	Pancreatitis necrotizante
	Renal	Insuficiencia renal en diálisis
GRADO IVb	Cardíaco	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Respiratorio	Algo de IVa pero en combinación con fallo renal
	Gastrointestinal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
	Neurológico	Accidente isquémico/hemorragia cerebral con fallo respiratorio
	Renal	Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
Subfijo "d"	Cardíaco	Insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio (IVa-d)
	Respiratorio	Disnea tras neumonectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax
	Neurológico	Accidente con hemisíndrome sensitivomotor (IVa-d)
	Gastrointestinal	Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente(IIIb-d)
	Renal	Insuficiencia renal residual tras sepsis con fallo multiorgánico (IVb-d)
	Otro	Disfonía tras cirugía de tiroides (I-d)

[¶] Fuente: Modificado de Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-196.

TABLA 3.- Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente[§].

CLASES	DEFINICIÓN
Clase I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
Clase IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
Clase V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.

[§] Fuente: Modificado de Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93:186.