



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estratègia Transfusional guiada per Tromboelastograma en el Trasplantament Hepàtic

Marta Caballero Milán

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Estratègia Transfusional guiada per Tromboelastograma en el Trasplantament Hepàtic

Memòria de tesi doctoral **presentada** per **Marta Caballero Milán** per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per **Antoni Sabaté Pes**, professor Agregat de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona i Investigador de l'IDIBELL i **Annabel Blasi Ibañez**, Investigadora de l'IDIBAPS

Programa de **Doctorat de Medicina i Recerca Translacional**

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Gener 2024.

Agraïments

Agrair als meus Directors de tesi, la seva dedicació, capacitat de treball, lideratge i per creure en mi, i particularment al Dr Sabaté, per obrir-me les portes al món del trasplantament hepàtic i ajudar-me a progressar professional i acadèmicament.

Agrair enormement a tot el personal humà implicat a l'Equip de Trasplantament Hepàtic, i particularment a tot l'equip d'anestesiòlegs de l'Hospital Universitari de Bellvitge, amb els quals vaig creixent i sense els quals, tot seria més complicat.

Agrair als donants i a totes les seves famílies que, gràcies al seu acte altruista, donen vida i permeten que existeixin els programes de trasplantament.

Agrair als meus pares els valors que m'han inculcat des de ben petita: esforç, treball i dedicació i per estar sempre al meu costat, recolzant-me i corregint-me sempre que ha estat necessari. Sense ells, no hagués arribat a ser qui sóc.

Agrair al meu marit el seu suport incondicional en tot el que em proposo.

Agrair al meu tiet Jordi a entendre que fer les coses sense posar-hi il·lusió i passió, no té cap sentit.

Agrair al meu "àngel" sobre qui no cal afegir res més aquí.

Finalment agrair a qui ha aportat el seu granet de sorra al llarg de la meva etapa formativa passant per escola, universitat, especialització i professió.

Finançament

Els fons per a la realització de la investigació realitzada, provenen d'una beca de l'Institut Carlos III, FIS (Nº Expedient: PI17/00743, 18FIS009), de la qual pengen les despeses de consecució del protocol assistencial, plataforma electrònica i anàlisi estadístic.

Suport de la SCReN-Spanish Clinical Research Network-UICEC- the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Platform SCReN PT17/0017/0010, PT20/000008, State Plan 2020-2017 and EECTI 2021-2027).

Índex

AUTORITZACIÓ DE LA PRESENTACIÓ DE LA TESI	1
DECLARACIÓ DE LA PERSONA DOCTORANDA I LES PERSONES QUE DIRIGEIXEN LA ORIGINALITAT I BONES PRÀCTIQUES DE LA TESI.....	2
DECLARACIÓ D'AUTORIA DE LA TESI	3
AGRAÏMENTS	4
FINANÇAMENT	5
ÍNDEX.....	6
ÍNDEX DE TAULES I FIGURES	8
ABREVIATURES I ACRÒNIMS.....	9
ENUMERACIÓ ARTICLES DE LA TESI.....	13
RESUM	15
TÍTOL.....	15
INTRODUCCIÓ.....	15
HIPÒTESI	16
OBJECTIUS	16
MÈTODES.....	17
PRINCIPALS RESULTATS.....	18
CONCLUSIONS	18
INTRODUCCIÓ	19
CONTEXTUALITZACIÓ DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC.....	19
CONCEPTES BÀSICS SOBRE HEMOSTÀSIA	20
<i>Iniciació.....</i>	21
<i>Amplificació.....</i>	22
<i>Consolidació i dissolució.....</i>	23
ALTERACIONS HEMOSTÀSIA EN EL PACIENT AMB MALALTIA HEPÀTICA CRÒNICA	24
CONSIDERACIONS HEMOSTÀSIA EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC.....	25
<i>Factors preoperatoris.....</i>	31
<i>Factors intraoperatoris o quirúrgics.....</i>	32
EINES PER A LA VALORACIÓ DE L'HEMOSTÀSIA EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC	34
<i>Tests de laboratori convencionals.....</i>	34
<i>Tests viscoelàstics: tromboelastografia i tromboelastometria.....</i>	36
<i>Aplicació de la tromboelastometria en el trasplantament hepàtic.....</i>	42
HIPÒTESI	48
OBJECTIUS.....	49

OBJECTIU PRINCIPAL.....	49
OBJECTIUS SECUNDARIS	49
MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	50
RESUM ARTICLE 1.....	50
RESUM ARTICLE 2.....	61
RESUM ARTICLE 3.....	70
DISCUSSIÓ	86
TRANSFUSIÓ.....	86
HORES DE VENTILACIÓ MECÀNICA INVASIVA	89
COMPLICACIONS I MORTALITAT	91
FORTALESES I LIMITACIONS DE L'ESTUDI	94
<i>Fortaleses</i>	94
<i>Limitacions</i>	95
PERSPECTIVES FUTURES	96
CONCLUSIONS.....	97
BIBLIOGRAFIA	98

Índex de taules i figures

Figura 1: Representació de la via intrínseca i extrínseca de la coagulació.....	20
Figura 2: Representació esquemàtica del model cel·lular de la coagulació.....	21
Figura 3: Esquema de la fibrinòlisi.....	24
Figura 4: Diagrama esquemàtic funcions rellevants del fetge.....	25
Figura 5: Balanç entre antihemostàtics i prohemostàtics.....	28
Taula 1: Processos que afecten a la hemostàsia en la fase de reperfusió.....	30
Taula 2: Riscos associats a la transfusió d'hemoderivats.....	35
Taula 3: Nomenclatura utilitzada en TEG i ROTEM i equivalències.....	36
Figura 6: Traçat del ROTEM (temograma).....	38
Taula 4: Rang de normalitat dels principals paràmetres de la tromboelastometria.....	38
Figura 7: Traçats de la tromboelastometria en diferents contextos clínics.....	41
Figura 8: Algoritme transfusional en base a la tromboelastometria.....	43
Taula 5: Cronograma de la recollida de dades de l'estudi.....	82
Figura 9: Esquema resum material i mètodes.....	83
Figura 10: Diagrama de flux.....	84
Taula 6: Classificació de Clavien Dindo.....	85
Taula 7: Nomenclatura actual KDIGO.....	85

Abreviatures i acrònims

AEMPS: Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris

A10: Amplitud del coàgul en el ROTEM als 10 minuts

AAS: Àcid Acetilsalicílic

APTEM: variant del test ROTEM que analitza la presència de fibrinòlisi

ASA: Societat Americana d'Anestesiòlegs (American Society of Anesthesiologists)

ATIII: Antitrombina III

Ca⁺⁺: calci

CDC: Classificació de Clavien i Dindo

CEIC: Comitè d'Ètica i Investigació Clínica

CFT: Temps de Formació del Coàgul (Coagulation Formation Time)

CH: Concentrat d'Hematies

CIT: Temps d'Isquèmia Freda (Cold Ischemia Time)

CRD: Quadern de Recollida de Dades (Cuaderno Recogida Datos)

CT: Temps d'inici de formació del Coàgul (clotting time)

DBD: Donants en Mort Encefàlica (Donor Brain Death)

DCD: Donants en Mort Cardíaca (Donor Cardiac Death)

DE: Desviació Estàndard

EPO: Eritropoetina

EXTEM: variant del test ROTEM que analitza la via Extrínseca de la coagulació

FIBTEM: variant del test ROTEM que analitza l'activitat del fibrinogen i la formació de fibrina

FRA: Fracàs Renal Agut

FT: Factor Tissular

FvW: Factor de von Willebrand

FIIa: trombina

FVa: factor V activat

FVIIa: factor VII activat

FVIIIa: factor VIII activat

FIXa: factor IX activat

FXa: factor X activat

FXIIIa: factor XIII activat

g: grams

g/dL: grams/decilitre

g/L: grams/litre

h: hora

Hb: Hemoglobina

HEPTEM: variant del test ROTEM que analitza la presència d'heparina

HLE: Heparinoides Endògens (Heparine Like Effect)

HTP: Hipertensió Portal

IMC: Índex de Massa Corporal

INR: Rati Internacional Normalitzat (International Normalized Ratio)

INTEM: variant del test ROTEM que analitza la via intrínseca de la coagulació

IQR: Rang Interquartílic

Kg/m²: kilograms/metre quadrat

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LDL: Lipoproteïnes de Baixa Densitat (Low Density Lipoproteins)

MCF: Màxima Fermesa del Coàgul (Maximum Clott Firmness)

MELD: Model per a Malaltia Hepàtica en Etapa Terminal (Model for End Stage Liver Disease)

mEq/L: mil·liequivalents/litre

mg/dL: mil·ligrams/decilitre

ml/kg: mil·lilitres/kilogram

ml/kg/h: mil·lilitres/kilogram/hora

ml/min: mil·lilitres/minut

min: minuts

ML: Màxima Lisi del coàgul (Maximum Lysis)

mm: mil·límetre

MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

OMS: Organització Mundial de la Salut

PAI: Inhibidor de l'Activador tissular del Plasminogen (Plasminogen Activator Inhibitor)

PAM: Pressió Arterial Mitja

PBM: Maneig Sanguini del Pacient (Patient Blood Management)

PC: Proteïna C

PFC: Plasma Fresc Congelat

PF3: fosfolípid plaquetar 3

PS: Proteïna S

PVC: Pressió Venosa Central

rVIIa: factor VII activat recombinant

ROTEM: Tromboelastometria Rotacional (ROtational TromboElastoMetry)

RR: Risc Relatiu

s: segons

SHR: Síndrome Hepatorrenal

SPR: Síndrome Post Reperfusió

TACO: Sobrecàrrega Circulatòria Associat a Transfusió (Transfusion Associated Circulatory Overload)

TAFI: Inhibidor de la Fibrinòlisi Activable per Trombina (Trombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

TEG: Tromboelastografia

TEM: Tromboelastometria

TFPI: Inhibidor de la Via del Factor Tissular (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

THO: Trasplantament Hepàtic Ortotòpic

TLC: Tests de Laboratori Convencionals

T-M: Trombomodulina

TM: Transfusió Massiva

TP: Temps de Protrombina

t-PA: Activador tissular del Plasminogen (tissular Plasminogen Activator)

TRALI: Lesió Pulmonar Aguda per Transfusió (Transfusion Related Acute Lung Injury)

TTPa: Temps de Tromboplastina Parcial activat

u-PA: uroquinasa (urokinase Plasminogen Activator)

UCI: Unitat de Cures Intensives

UI: Unitats Internacionals

VCI: Vena Cava Inferior

VMI: Ventilació Mecànica Invasiva

VP: Vena Porta

VSH: Venes SupraHepàtiques

vs: versus

WIT: temps d'isquèmia calenta (warm ischemia time)

°C: graus centígrads

Enumeració Articles de la Tesi

Tesi en format de compendi de publicacions amb 3 articles annexats. La tesi consta de “7” objectius i 3 articles:

Article 1

Autors: **Marta Caballero**; Antoni Sabaté, Rosa Gutierrez, Joan Beltran, Lourdes Pérez, Roger Pujol, Laura Viguera, Marta Costa, Raquel Reyes, Alberto Martinez, Gorka Ojinaga, Ariadna León, Antonio Navarro, Marta Barquero, Guillermo Alonso, Guillermo Puig, Annabel Blasi

Títol: Blood component requirements in liver transplantation: effect of 2 thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion- the TROMBOFIB randomized trial

Revista: Journal of Thrombosis and Haemostasis.

Any: 2023

Volum i pàgines: 21: 37–46

Factor d'impacte: 10.4 Journal Citation Report (JCR)

Quartil: Primer (5/79) en Hematologia, Primer (3/68) en Malalties vasculars perifèriques

Article 2

Autors: **Marta Caballero**; Antoni Sabaté, Lourdes Pérez, Júlia Vidal, Enric Reverter, Rosa Gutierrez, Gonzalo Crespo, Judith Penafiel, Annabel Blasi, Crespo G, Penafiel J

Títol: Factors associated with mechanical ventilation longer than 24 h after liver transplantation in patients at risk for bleeding

Revista: BMC Anesthesiology

Any: 2023

Volum i pàgines: 23: 356-363

Factor d'impacte: 2.2 Journal Citation Report (JCR)

Quartil: Tercer (25/35) en Anestesiologia.

Article 3

Autors: Antoni Sabaté, Marta Caballero, Rosa Gutierrez, Lourdes Pérez, Roger Pujol, Julia Vidal, Judith Peñafiel, Annabel Blasi.

Títol: Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation.

Revista: Journal of Sugery (no indexada)

Any: 2023

Volum i pàgines: 8: 1803-1813

Resum

Títol

Estratègia Transfusional guiada per Tromboelastograma en el Trasplantament Hepàtic.

Introducció

El fetge té un paper primordial en la síntesi dels factors de coagulació. Les malalties hepàtiques tenen un gran impacte sobre el sistema hemostàtic. En individus sans, l'hemostàsia es manté gràcies a un sòlid equilibri entre factors pro i anticoagulants, però en pacients amb hepatopatia crònica aquest equilibri és làbil, fent-los més proclius a episodis de trombosi i hemorràgia, suposant un repte important en el Trasplantament Hepàtic Ortotòpic (THO).

La tromboelastometria (TEM) mesura les propietats viscoelàstiques del coàgul a partir d'una mostra de sang fresca, reflectint la interacció de tots els factors de la coagulació, plaquetes i altres cèl·lules sanguínies. Aquesta tècnica es realitza a la capçalera del pacient, proporciona informació sobre la formació i qualitat del coàgul, i permet prendre decisions terapèutiques en 10 minuts. Actualment és el mètode d'elecció per monitoritzar la coagulació durant el THO.

El paràmetre de la TEM més útil és la màxima amplitud del coàgul (MCF), que es correlaciona amb l'amplitud del coàgul als 10 minuts de l'inici de la seva formació en el test EXTEM. Representa la fermesa del coàgul i depèn de les plaquetes i del fibrinogen. Quan disminueix per sota de 35 mm, la decisió de transfondre fibrinogen o plaquetes s'indica pel test FIBTEM que informa exclusivament del fibrinogen.

Un nivell de fibrinogen preoperatori baix, es relaciona amb una transfusió de Concentrat d'Hematies (CH) significativament major, però, l'administració profilàctica de fibrinogen no ha demostrat millors resultats. Un A10EXTEM 35-40 mm i un A10FIBTEM 8-11 mm, són els rangs més adequats per reduir la transfusió de CH, i són les referències actuals per a la reposició de fibrinogen i/o plaquetes en el THO. A10FIBTEM ha demostrat ser un paràmetre útil per predir la transfusió de CH. Per tant, prevenir la caiguda de

fibrinogen per sota del nivell crític al llarg del THO, podria associar-se a una disminució del risc de sagnat. Seria de gran interès demostrar que la trombopènia pot ser compensada per l'administració de fibrinogen, mantenint A10EXTEM en el rang de la normalitat, permetent substituir, en certa mesura, l'administració de plaquetes per fibrinogen, que ofereix un millor perfil de seguretat.

Hipòtesi

Com A10EXTEM representa el nivell de fibrinogen i plaquetes, nivells de fibrinogen fins un valor A10FIBTEM 11 mm, podrien compensar la trombopènia mantenint A10EXTEM en rangs normals; substituint parcialment l'administració de plaquetes per fibrinogen.

Mantenir valors A10FIBTEM 11 mm, s'associa a reducció del sagnat, i per tant, reducció de transfusió d'hemoderivats, en comparació a nivells A10FIBTEM 8 mm.

Objectius

Administrar fibrinogen per obtenir A10FIBTEM 11 mm versus (vs) A10FIBTEM 8 mm:

1. Redueix l'administració de CH durant el THO i primeres 24 hores (objectiu principal).
2. Redueix l'administració addicional de tots els hemoderivats: plaquetes, plasma, fibrinogen, àcid tranexàmic i complex protrombínic.
3. Disminueix el Fracàs Renal Agut (FRA) segons *criteris KDIGO* a la setmana i 90 dies del THO.
4. Disminueix les hores de ventilació mecànica invasiva (VMI) en el postoperatori.
5. Disminueix les complicacions postoperatòries valorades segons la *classificació de Clavien-Dindo (CDC)* a la setmana i 90 dies del THO.
6. No incrementa els esdeveniments trombòtics en l'empelt ni pacient en els primers 90 dies del THO.
7. Disminueix les reintervencions per hemorràgia, retrasplantament i mortalitat en els primers 90 dies del THO.

Mètodes

Assaig clínic fase IV multicèntric nacional, de superioritat, aleatoritzat 1:1, grups paral·lels, controlat i emmascarat a simple cec, en pacients sotmesos a THO, de juny de 2019 a octubre de 2021, en 3 hospitals espanyols: Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Clínic de Barcelona i Hospital Universitari Cruces de Bilbao. Assignació aleatòria estratificada pel valor d'hemoglobina (Hb), punt de tall 95 g/L, i centres. El fàrmac administrat ha estat Fibrinogen. Maneig intraoperatori protocol·litzat per unificar criteris i evitar biaixos.

Monitorització externa i independent, finançada pel projecte. Maneig d'acord a les normes de Bona Pràctica Clínica i legislació vigent aplicable.

Anàlisi descriptiu mitjançant els estadístics habituals i de dispersió, pels grups estudiats. Test de Chi-quadrat per comparar la variable principal en els 2 grups d'estudi. Per la resta de variables i comparat per grups, tests paramètrics o no paramètrics per les variables contínues segons normalitat de les mateixes i tests Chi-quadrat per la resta de variables categòriques. Proves bilaterals amb un nivell de significació del 5%.

Principals resultats

182 pacients aleatoritzats: 85 grup FIBTEM \geq 8mm (control) i 91 grup FIBTEM \geq 11mm (intervenció). No hi ha hagut diferències en les característiques basals dels pacients, incloent estratificació de l'Hb i entre centres.

1. No hi ha hagut diferències significatives en el percentatge de pacients que ha requerit transfusió de CH durant el procediment i les següents 24 hores. (72.9% control vs 74.7% intervenció).
2. La necessitat de plasma fresc, plaquetes i àcid tranexàmic no ha diferit entre grups. Els requeriments de fibrinogen per mantenir A10FIBTEM han estat majors en el grup intervenció (mitjana 5-7 grams vs 4-5 grams grup control).
3. No hi ha hagut diferències significatives en la incidència de FRA per 100 individus a 90 dies: 17.6 grup control i 13.2 grup intervenció.

4. No hi ha hagut diferències significatives en hores de VMI: mediana de 11.0 [9.00; 15.8] grup control i 13.0 [9.99; 19.5] grup intervenció.
5. No hi ha hagut diferències significatives en la incidència de complicacions postoperatòries valorades segons la CDC a la setmana i als 90 dies del THO.
6. No hi ha hagut diferències significatives en la incidència d'events trombòtics per 100 individus a 90 dies: 4.71 grup control i 4.40 grup intervenció.
7. No hi ha hagut diferències significatives en la incidència de reintervenció per hemorràgia per 100 individus a 90 dies (9.59 grup control i 9.23 grup intervenció), retrasplantament, ni mortalitat per 100 individus a 90 dies (4.71 grup control i 2.20 grup intervenció).

Conclusions

A10FIBTEM 11mm per guiar la substitució del fibrinogen no és superior a l'estàndard de 8mm en termes de reducció dels requeriments de CH. Tot i augmentar els nivells plasmàtics de fibrinogen i MCF sense afectar a la seguretat, no aporta beneficis clínics.

Introducció

Contextualització del trasplantament hepàtic

El THO ha suposat un abans i un després en els pacients amb malaltia hepàtica terminal. Consisteix en la substitució del fetge que ja no és funcional per un altre de competent en la mateixa localització, de donants en mort encefàlica o de donants en assistència.

Els primers programes de THO es van començar a desenvolupar a la dècada de 1960. El 1er trasplantament data de 1963 a la Universitat de Colorado per Thomas Starzl, tot i que va ser infructuós⁽¹⁾. El primer trasplantament amb una supervivència al voltant de l'any, es va assolir al 1967 en una pacient de 19 mesos diagnosticada d'hepatocarcinoma.

Varis aspectes han sigut clau en la supervivència dels receptors, com són avenços en la tècnica quirúrgica, en la preservació d'òrgans, en la immunosupressió, en el maneig mèdic i maneig anestèsic.

El Doctor Jorge Antonio Aldrete va ser l'anestesiòleg pioner en el món del THO⁽²⁾, que defensava que no es tracta d'una cirurgia abdominal major convencional, sinó d'un procediment d'alta complexitat que requeria d'una àmplia formació especialitzada des del punt de vista anestèsic i sense cap mena de dubte, la investigació en aquest camp ha beneficiat a que s'estableixin programes de trasplantament arreu del món degut a:

- Avaluació preoperatoria i optimització dels pacients.
- Coneixement de les alteracions metabòliques per estandarditzar el maneig intraoperatori i postoperatori.
- Monitorització hemodinàmica i maneig de la inestabilitat hemodinàmica durant el THO. Desenvolupament de sistemes d'infusió ràpida.
- Maneig de l'estratègia transfusional en el context de la coagulopatia i paper de la fibrinòlisi durant el THO.

El present treball gira entorn al maneig de la coagulopatia i estratègia transfusional en pacients sotmesos a THO, punts que s'ampliaran a continuació.

Conceptes bàsics sobre Hemostàsia

L'hemostàsia és el conjunt de mecanismes fisiològics que mantenen la sang circulant en estat fluid i que faciliten la reparació de lesions vasculares.

El model clàssic de la coagulació descriu una "cascada" de reaccions que impliquen l'activació de diversos factors de la coagulació per via extrínseca o intrínseca. Segons aquest model, l'estimulació de qualsevol d'aquestes 2 vies pot donar lloc a la introducció d'una gran quantitat de trombina i la conseqüent formació d'un coàgul de fibrina.

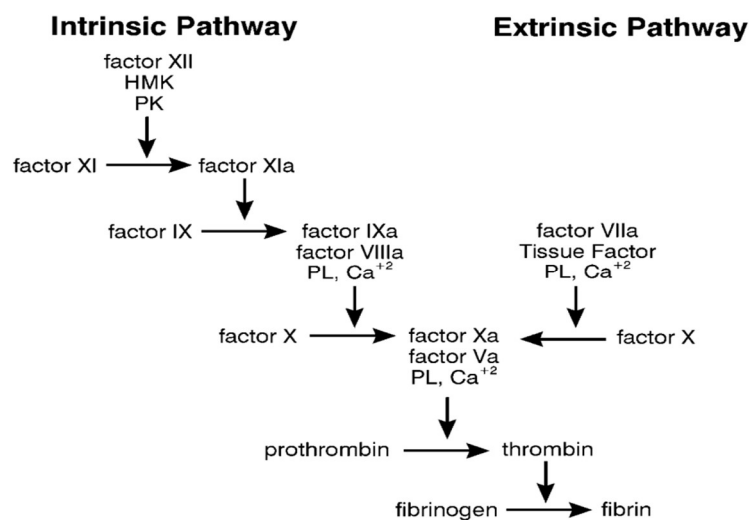


Figura 1: Representació de la via intrínseca i extrínseca de la coagulació⁽³⁾

No obstant, tot i que aquest paradigma recolza l'avaluació al laboratori dels trastorns de la coagulació, demostra les interaccions entre els factors de coagulació i facilita la comprensió i interpretació de les proves bàsiques de laboratori, no explica adequadament els mecanismes que condueixen a l'hemostàsia in vivo. A més, no aporta molta informació sobre la fisiopatologia del sistema hemostàtic.

Adaptant-ho a un model cel·lular⁽⁴⁾, que si s'ajustaria més al que succeeix in vivo, proposa que les cèl·lules desenvolupen un paper molt actiu en el control de la coagulació, ja que certes característiques de la superfície cel·lular dirigeixen el procés hemostàtic. Trobem com a elements essencials, la paret vascular, les plaquetes i els mecanismes de coagulació i mecanismes fibrinolítics de la sang dividit en una seqüència de 4 fases superposades que tenen lloc en diferents superfícies cel·lulars i que són:

La seva capacitat per formar complexos amb el factor VII activat (FVIIa) és el pas fonamental in vivo. El complex FT-FVIIa té llavors 2 funcions: l'activació directa del factor X (FXa), i IX (FIXa) i l'estimulació de l'amplificació en la que el fosfolípid plaquetar (PF3) també desenvoluparà un paper crític.

El FXa, pot activar el factor V del plasma (FVa). Cal tenir en compte que el FXa és ràpidament inactivat per l'inhibidor de la via del factor tissular (TFPI) o l'antitrombina (AT) si abandona la superfície cel·lular. El que roman a la superfície cel·lular es combina amb el FVa per generar petites quantitats de trombina (FIIa) que jugarà un paper important en l'activació de plaquetes i Factor VIII (FVIIIa) en la fase d'amplificació.

Amplificació

Les petites quantitats de trombina generada, amplifiquen la senyal procoagulant inicial potenciant l'adhesió plaquetar, activant per complet les plaquetes i activant els factors V, VIII i XI. Es produirà llavors l'explosió de trombina. En presència del FVIII i de ions calci (Ca^{++}), s'activa el factor X. A continuació, el FXa activa la protrombina en presència del factor V i Ca^{++} , pel que es genera trombina. La trombina formada estimula un bucle de retroalimentació positiva per accelerar l'activitat plaquetària i produir l'explosió de trombina, que depèn en part també del factor XI.

La trombina té una importància crítica en l'activació dels factors de coagulació. Completa l'activació del factor V, que s'allibera de les plaquetes activades i és responsable de l'escissió i posterior activació del FVIII a partir del FvW. A més, els estudis han demostrat que la trombina també pot activar al Factor XI que s'uneix als llocs d'afinitat a la superfície de les plaquetes activades⁽⁵⁾. Això pot explicar per què el Factor XII i altres factors de contacte no sempre són necessaris per a la coagulació.

Es disposa de diferents mecanismes per contenir la formació de coàguls i prevenir la trombosi com per exemple mitjançant l'AT del plasma, TFPI o mitjançant la trombomodulina (TM) a nivell de les cèl·lules endotelials, que neutralitza la trombina que s'escapa a la circulació des del lloc de lesió. A l'unir-se a la TM, es canvia especificitat de la trombina evitant que activi al fibrinogen i les plaquetes de la circulació sistèmica, i

la fa molt més eficaç per activar la proteïna C (PC), que forma un complex amb proteïna S (PS) que inactiva FVa i FVIIIa.

L'objectiu final de generar trombina, és activar al fibrinogen. Aquest s'activa per donar lloc a la fibrina, que és un monòmer actiu que polimeritza formant una "malla" de fibrina. La hipofibrinogenèmia, com és lògic, dóna lloc a una tendència hemorràgica anormal. Tot i així, quantitats bastant petites de fibrinogen, semblen ser suficients per mantenir una hemostàsia raonablement eficaç⁽⁶⁾.

Consolidació i dissolució

El coàgul sanguini està format per glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes, sustentat per aquesta "malla" de fibrina que s'adhereix a la superfície subendotelial. Per consolidar aquesta estructura, hi ha un pas addicional de reticulació de la fibrina que està sota el control del factor XIII, formant una estructura segura. Un cop activat (FXIIIa), forma enllaços covalents entre les fibres de fibrina.

Al mateix temps que es forma i consolida el coàgul sanguini, ja s'ha iniciat el procés de dissolució mitjançant un procés anomenat fibrinòlisi. S'inicia a partir d'un precursor inert, el plasminogen, que passa a plasmina en presència d'un estímul activador, que prové de l'endoteli o d'altres teixits corporals com l'activador tissular del plasminogen (t-PA) o la uroquinasa (u-PA), que és produïda al tracte urinari.

La plasmina és l'encarregada d'iniciar la degradació de la fibrina en fragments (dímer D i fragment E). L'activitat de la plasmina està regulada per la presència d' α_2 antiplasmina. L'inhibidor de la fibrinòlisi activable per trombina (TAFI), és capaç d'inhibir la fibrinòlisi mitjançant la supressió tant de l'activació de la plasmina com de la pròpia plasmina, inhibint la lisi de la fibrina. És lògic doncs, que un increment en l'activitat del sistema fibrinolític predisposi a l'hemorràgia i defectes del sistema fibrinolític, afavoreixi la trombosi⁽⁷⁾.

- Amb excepció del FVIII i FXIII; el FII, FVII, FIX, FX, FXI i el fibrinogen (FI) se sintetitzen a nivell dels hepatòcits. També sintetitza diverses proteïnes anticoagulants com la PC, PS i l'AT.
- Responsable del 10% de producció d'eritropoetina (EPO) i el principal lloc de síntesi de trombopoetina, que és un factor de creixement plaquetar.
- Dipòsit i control del ferro, que afecta directament a l'eritropoesi.
- Aporta els lípids i colesterol necessaris a nivell de la membrana dels eritròcits per contribuir a la seva capacitat de deformar-se.

La patologia hepàtica també influeix en el sistema hematopoètic; permet el segrest de leucòcits, plaquetes i eritròcits a nivell esplènic. En casos d'hipertensió portal (HTP), la fracció de cèl·lules presents a melsa augmenta, i per tant, pot produir citopènies (anèmia, trombocitopènia, leucopènia).

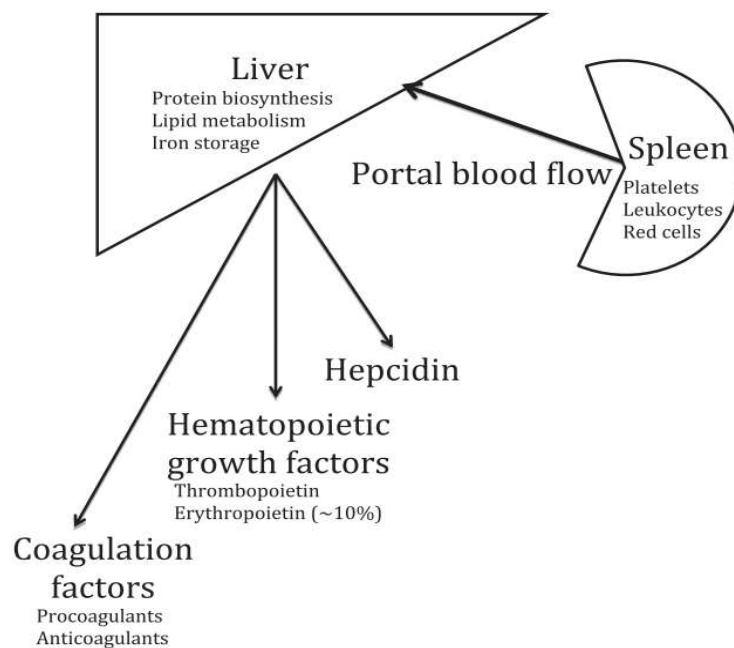


Figura 4: Diagrama esquemàtic de les funcions rellevants del fetge relacionades amb el sistema hematològic⁽⁹⁾

Ens podem trobar doncs amb:

- **ANÈMIA:** l'etiologia de l'anèmia és multifactorial:
 - Pèrdues agudes o cròniques degudes a sagnat gastrointestinal.

- Alteracions de la membrana dels hematies. Inicialment s'augmenta la seva superfície i posteriorment disminueix la seva deformabilitat, donant lloc a eritròcits espiculats o acantòcits, més susceptibles a l'hemòlisi.
- Altres: la teràpia antiviral administrada per l'hepatitis C, per exemple, pot associar-se a citopènia de qualsevol de les 3 sèries.
- TROMBOCITOPÈNIA, degut a:
 - Disminució dels nivells de trombopoetina.
 - Segrest esplènic degut a hiperesplenisme.
- LEUCOPÈNIA:
 - Aparició tardana i normalment en combinació amb altres citopènies que a part de pel comentat, també es deuen a incompetència de la Medul·la Òssia.
 - Atribuït a HTP severa.
- COAGULOPATIA: desequilibri tant de factors procoagulants com de factors anticoagulants.

La falsa creença que els pacients amb hepatopatia crònica estan autoanticoagulats, s'ha descartat al tenir major coneixement de les alteracions dels factors procoagulants i dels factors anticoagulants.

El pacient amb hepatopatia crònica, presenta el que anomenem hemostàsia en equilibri inestable o fràgil, al comparar-la amb la d'individus sans. Aquest fet, predisposa tant a esdeveniments hemorràgics com esdeveniments trombòtics. Les condicions que afavoreixen l'hemorràgia en aquests pacients són la HTP, la disfunció endotelial, la infecció bacteriana i el fracàs renal⁽¹⁰⁾.

Si analitzem quins són els problemes de la coagulació que apareixen, trobem que:

1. Les **plaquetes** en condicions normals, tenen una funció dual:
 - a. Adhesió a la paret dels vasos lesionats, a través de la interacció amb FvW, generant el tap hemostàtic primari.
 - b. Intervé en la producció de trombina, mitjançant l'acoblament de factors de coagulació activats en la seva superfície.

La trombocitopènia, com hem dit, és habitual en hepatopatia crònica, el que podria contribuir al sagnat. No obstant, l'augment dels nivells de FvW en els pacients amb hepatopatia crònica, contribueixen a l'adhesió plaquetar. A més, ADAMTS13, una metaloproteasa que limita les funcions del FvW sobre les plaquetes, es troba disminuïda en pacients amb cirrosi, el que compensa la trombopènia. Els pacients amb un recompte plaquetar més baix, generen nivells més baixos de trombina. Per tant el recompte plaquetar juga un paper important en la generació de trombina. Tot i així, s'ha vist que un recompte plaquetar de 50×10^9 per litre en pacients amb cirrosi, és suficient per preservar la generació de trombina en nivells equivalents a un individu sa⁽¹¹⁾.

2. ***Fibrinòlisi***: es tracta d'un mecanisme altament regulat en que la fibrina vascular és degradada per plasmina (forma activa del plasminogen). Aquest procés està controlat tant per activadors (t-PA, u-PA, FXIIIa) com inhibidors (PAI, inhibidor de la plasmina, TAFI). Qualsevol pertorbació d'aquest sistema, resultarà en hiperfibrinòlisi (incrementant el risc de sagnat) o hipofibrinòlisi (incrementant el risc de trombosi). Els canvis que podem trobar en hepatopatia crònica són:
 - a. Augment dels valors de t-PA (activador).
 - b. Disminució dels valors de TAFI (inhibidor).
 - c. Disminució dels nivells de plasminogen.
 - d. Augment dels nivells de PAI (inhibidor).

Com s'observa, hi ha canvis tant en profibrinolítics com antifibrinolítics, el que permet un equilibri (fràgil) d'aquest sistema.

3. ***Hipercoagulabilitat mediada per TM***: deguda a 3 alteracions freqüentment trobades en pacients amb hepatopatia crònica:
 - a. Augment dels nivells de FVIII: per disminució de la seva eliminació del plasma degut als nivells incrementats de FvW que, al unir-se-li, el protegeix de ser degradat.
 - b. Disminució del receptor per a lipoproteïnes de baixa densitat (LDL): en condicions normals capta FVIII per a la seva conseqüent degradació.
 - c. Disminució dels nivells de PC: per disminució de la capacitat de síntesi hepàtica.

El grau de desequilibri procoagulant, augmenta amb la gravetat de la cirrosi avaluada per la puntuació de Child Pugh⁽¹²⁾.

Aquest fet explica per què aquests pacients no estan protegits d'events trombòtics com:

- Trombosi Venosa Perifèrica.
- Trombosi Arterial.
- Trombosi Portal: augmenta amb la severitat de la malaltia (1% en cirrosi compensada, 8-25% en candidats a THO), no només degut a alteracions del flux, sinó també a alteracions en la paret dels vasos (triada de Virchow). Empitjora el pronòstic post THO.
- Fibrosi hepàtica i la seva progressió: hi ha una teoria que implica que la formació de microèmbols provoca isquèmia tissular, mort cel·lular i conseqüent fibrosi per extinció del parènquima. Una altra teoria manifesta que l'activació de la coagulació en el sistema vascular hepàtic contribueix a la progressió de la fibrosi.

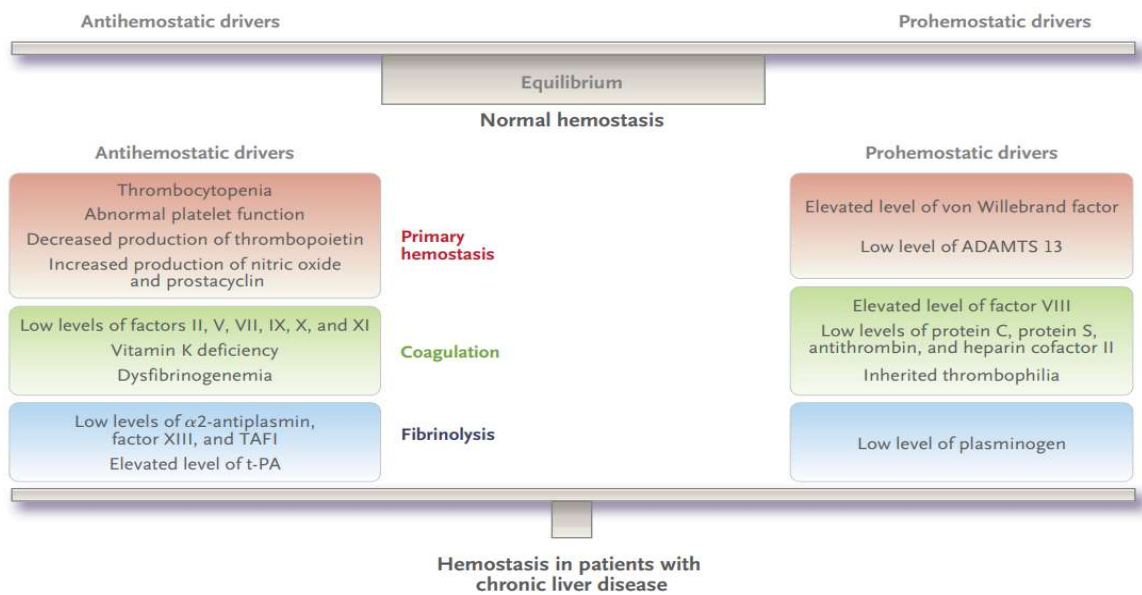


Figura 5: Balanç entre antihemostàtics i prohemostàtics en diferents fases de l'hemostàsia en pacients amb hepatopatia crònica⁽¹²⁾

Per tant, els pacients amb hepatopatia crònica no estan autoanticoagulats. És més, no es troben protegits d'esdeveniments trombòtics sinó que tenen un risc incrementat d'aquests, sobretot a nivell del sistema portal (tot i que no exclusivament).

Consideracions hemostàsia en el Trasplantament Hepàtic

El THO, és l'única opció curativa per a les malalties hepàtiques terminals. És important conèixer les diferents fases del procediment⁽¹³⁾, per entendre la transcendència de la cirurgia i les conseqüències que pot comportar a nivell del sistema hemostàtic⁽¹⁴⁾.

Diferenciem bàsicament 3 fases:

- **Hepatectomia:** o fase de dissecció. Mitjançant una incisió subcostal dreta, accedirem a la cavitat abdominal per a l'extracció del fetge nadiu. La dificultat resideix en que degut a HTP, pot existir abundant circulació col·lateral densa i fràgil. A part, pot haver-hi adherències en casos de cirurgies prèvies o peritonitis prèvies. Per tant, s'ha de ser minuciós per minimitzar les pèrdues sanguínies en aquesta fase. Cal seccionar el cístic, l'artèria hepàtica, la vena porta (VP) i finalment les venes suprahepàtiques (VSH), que es fa mitjançant interrupció del flux de la Vena Cava Inferior (VCI), o amb preservació d'aquesta mitjançant la tècnica "piggyback" (tècnica més utilitzada actualment). Això permet alliberar el fetge de la VCI i continuar la dissecció fins lligar les VSH, mantenint l'estabilitat hemodinàmica al mantenir permeable la VCI.
- **Fase anhepàtica:** es procedeix a hemostàsia del llit de la hepatectomia i es procedeix a la incorporació del nou fetge (que roman en sistemes de preservació estàtic o dinàmic) i es confeccionen les anastomosis venoses (VSH i VP) i arterial (artèria hepàtica). Durant aquesta fase, la síntesi i aclarament hepàtics estan absents i la hiperfibrinòlisi pot augmentar ràpidament amb l'acumulació de t-PA. A més, hi ha una aturada en la producció de fibrinogen i es promou el consum de fibrina, bloquejant la formació de coàguls i afavorint el sagnat.
- **Fase neohepàtica o de reperfusió:** es procedeix al desclampatge vascular. És un moment crucial i on cal una bona comunicació amb l'equip d'anestesiòlegs per anticipar-se i prevenir el síndrome post reperfusió (SPR) i alteracions metabòliques. El SPR consisteix en una disminució de la Pressió Arterial Mitja (PAM) superior al 30% per sota del valor basal, que dura al menys 1 minut i es produeix durant els 5 minuts després de la reperfusió de l'empelt hepàtic⁽¹⁵⁾. Quedaria per completar la reconstrucció biliar i hemostàsia abans del tancament de la cavitat. En aquesta fase, la fibrinòlisi és estimulada per l'alliberació del t-PA

de l'endoteli isquèmic de l'empelt hepàtic. A més, hi ha una disminució del recompte plaquetar degut al segrest per sinusoides de l'empelt hepàtic, extravasació cap a espais dissecats i fagocitosi per cèl·lules de Kupffer.

Processes that may affect Hemostatic Function after Graft Reperfusion

Disseminated intravascular coagulation (DIC)
 Increased fibrinolysis
 Trapping of platelets in the graft
 Release of heparin or heparin-like factors
 Dilutional effect of preservation fluid
 Humoral and metabolic factors
 Graft preservation damage

Taula 1. Processos que afecten a l'hemostàsia en la fase de reperfusió⁽¹⁶⁾

El THO suposa, per tant, una agressió important per l'organisme, el que pot posar de manifest la inestabilitat de l'equilibri hemostàtic dels pacients amb hepatopatia crònica, desembocant tant en fenòmens hemorràgics com trombòtics.

Tradicionalment, el THO s'ha associat a una pèrdua sanguínia significativa, repercutint negativament tant en la supervivència del pacient com de l'empelt hepàtic, ja que la transfusió de sang i hemoderivats, són un factor predictor important de supervivència després del THO⁽¹⁷⁾. S'ha vist que requeriments de >3CH, augmenten l'estada hospitalària i requeriments de >6CH, disminueixen la supervivència⁽¹⁸⁾.

Si bé és cert que la transfusió s'ha anat reduint des dels seus inicis i actualment molts procediments transcorren sense la necessitat d'aquesta, la transfusió de sang i derivats segueix sent un problema clínic important. Encara més de la meitat dels pacients receptors d'un empelt hepàtic són transfosos i l'hemorràgia massiva succeeix en un 10% de casos^(14,19).

És important centrar esforços en reduir aquests percentatges, sobretot la transfusió massiva (T-M), degut a les seves conseqüències clíniques negatives sobre pacient i empelt hepàtic (afecta a la supervivència a 1 any).

Identificar els factors de risc associats a la transfusió en el THO per intentar anticipar-nos és bàsic⁽¹⁹⁾. Els dividim bàsicament en 2 grans grups: factors preoperatoris i factors intraoperatoris o quirúrgics⁽²⁰⁾.

Factors preoperatoris

- **Factors relacionats amb el pacient:** l'Hb preoperatoria és el factor predictor més important de transfusió, tot i que el punt de tall no està del tot definit. Cal tenir en compte que la transfusió no només depèn de l'Hb basal i de les pèrdues sinó del llindar al qual s'inicien les transfusions.

L'augment de l'edat del receptor és un predictor de T-M, així com la severitat de la malaltia hepàtica, ponderada per l'escala Child-Pugh (que té en compte el nivell de bilirubina, d'albumina, TP i presència d'ascitis i encefalopatia) i MELD. Tot i que hi ha controvèrsia a la bibliografia, un MELD elevat (>30) s'ha relacionat com a predictor estadísticament significatiu de T-M. Els trastorns previs de la coagulació i baix recompte plaquetar, també s'han trobat com predictors estadísticament significatius de major consum d'hemoderivats a nivell intraoperatori en alguns estudis.

La presència d'ascites també s'ha relacionat com a factor de sagnat i transfusió, ja que no deixa de ser un marcador de HTP que promou la presència de circulació col·lateral, amb vasos dilatats i fràgils.

- **Etiologia de la malaltia hepàtica:** les alteracions de l'hemostàsia que precipiten a coagulopatia i risc de sagnat, difereixen segons la causa de l'hepatopatia. Per exemple, en la cirrosi biliar primària, la generació de trombina està preservada i hi ha menys activació fibrinolítica durant la fase anhepàtica, comparat amb altres estats cirròtics.
- **Factors que dificulten la tècnica quirúrgica o augmenten els temps quirúrgics:** la cirurgia abdominal prèvia s'ha associat de manera independent amb la T-M intraoperatoria. El retrasplantament i la trombosi portal prèvia també augmenten la dificultat i els temps quirúrgics i per tant el consum d'hemoderivats.

Mc Cluskey et al⁽²¹⁾, van voler analitzar quins factors podien predir T-M, validant un índex de risc basat en 7 paràmetres (manca de validació externa) que inclou: edat (> 40 anys; 1 punt), Hb basal (<10 g/L; 1 punt), INR (1.2-2; 1 punt i >2; 2 punts), plaquetes (</=70.000x10⁹; 1 punt), creatinina (>110 mg/dl en dones; 1 punt i >120 mg/dl en homes; 1 punt), albúmina (</= 24 g/L; 1 punt) i retrasplantament (1 punt). La puntuació obtinguda varia de 0 a 8 punts. Un valor de >/= 3 presentava una sensibilitat del 58%, especificitat de 87%, valor predictiu positiu de 76% i valor predictiu negatiu del 73% de T-M.

Factors intraoperatoris o quirúrgics

Els avenços en la tècnica quirúrgica han estat crucials per a la reducció de la pèrdua hemàtica. El coneixement i experiència de l'equip quirúrgic és un predictor independent de transfusió⁽¹⁴⁾.

La tècnica clàssica comporta el clampatge de VP i VCI. En canvi, la tècnica "piggyback" o preservació de cava evita el clampatge de la cava, mantenint el flux d'hemicós inferior al cor durant el THO. Mantenir la precàrrega, preserva l'estabilitat hemodinàmica i evita grans infusions de volum, vasopressors i necessitat de bypass veno-venós necessaris en la tècnica clàssica. La duració total del temps d'isquèmia calenta (WIT) es redueix significativament (es requereix una anastomosi menys), temps que també s'ha relacionat com un factor predictor de transfusió.

A més, la preservació de la cava del receptor, disminueix la resecció extensa a nivell retroperitoneal al comparar-ho amb la tècnica clàssica disminuint el risc de sagnat.

Per tant, la tècnica "piggyback" o preservació de cava, comporta una reducció de la transfusió comparat amb la tècnica clàssica o bypass veno-venós. El bypass a més, és un factor independent d'increment de pèrdua hemàtica i transfusió, probablement degut a que el contacte amb les cànules predisposi a fibrinòlisi, hemòlisi i activació plaquetar, empitjorant l'hemostàsia.

Milliores en els dispositius quirúrgics també ajuden a minimitzar les pèrdues hemàtiques al permetre un millor abordatge i dissecció de plans i estructures. La preservació de l'empelt hepàtic, també ha comportat una millora en els resultats postoperatoris.

En paral·lel, millores en el maneig anestèsic i un millor coneixement de la fisiopatologia, també ha permès millorar la supervivència i reduir els requeriments transfusionals:

- Maneig fluïdoteràpia: polítiques restrictives de fluïdoteràpia i hemoderivats, disminueixen els requeriments transfusionals perioperatoris, a l'evitar la sobrecàrrega de volum i és que els pacients amb malaltia hepàtica terminal presenten HTP i col·laterals. A l'augmentar el volum plasmàtic circulant hi ha redistribució cap a territori esplàncnic, el que sumat a la funció cardíaca i vasodilatació perifèrica, provoca que els fluids i hemoderivats administrats, augmentin encara més la pressió portal, resultant en sagnat secundari al trauma quirúrgic (probablement degut a congestió venosa).
- Antifibrinolítics: la fibrinòlisi com hem comentat, juga un paper molt important en els pacients sotmesos a THO, sobretot en la fase anhepàtica i de reperfusió. A part de l'alliberació de t-PA per part de l'endoteli de l'empelt hepàtic i disminució del "clearance" hepàtic, també s'ha associat a un consum d' α 2antiplasmina (principal inhibidor de l'activitat de la plasmina) i PAI-1⁽¹⁶⁾.
- Tècniques de recuperació de sang intraoperatoria: si bé és cert que en pacients adults sotmesos a cirurgia electiva es va concloure que era una tècnica eficaç per reduir la necessitat de transfusió al·logènica⁽²²⁾, segueix sent un tema de controvèrsia en el THO, ja que no es disposen de dades que indiquin si l'ús de tècniques de recuperació es tradueix en una reducció de la necessitat de transfusió. A més, s'ha relacionat amb una major pèrdua de sang a causa de fibrinòlisi, probablement degut a que productes de degradació de la fibrinòlisi de la sang recuperada no s'eliminen mitjançant el rentat. Si s'ha vist que no augmenta la recurrència d'hepatocarcinoma ni afecta a la mortalitat⁽²³⁾.
- Llindar transfusional: la majoria de centres segueixen les directrius de pràctica de la Societat Americana d'Anestesiòlegs (ASA) per a transfusió de productes sanguinis

durant el THO, tot i que hi ha grups en la que el llindar transfusional és més baix, el que genera variabilitat en els resultats⁽²⁴⁾.

- Eines per a la valoració de l'hemostàsia i coagulació: els tests de laboratori convencionals (TLC) i monitors de coagulació a peu de llit.

Eines per a la valoració de l'hemostàsia en el trasplantament hepàtic

Tests de laboratori convencionals

Degut a totes les alteracions hemostàtiques comentades, és habitual trobar alteracions en el TP, TTPa, INR, recompte plaquetar i fibrinogen en els pacients amb malaltia hepàtica crònica. Tot i indicar la tendència hemorràgica, s'ha comprovat que en els pacients amb malaltia hepàtica, les proves rutinàries de coagulació anormals no indiquen necessàriament una major tendència hemorràgica⁽²⁵⁾, perquè són insensibles als nivells plasmàtics de proteïnes anticoagulants com PC i PS.

El TP informa sobre la via extrínseca (que inclou activació dels factors VII, X i V) i TTPa informa sobre la via intrínseca. Ambdós informen sobre la cascada de la coagulació fins la formació de la fibrina i són incapaços d'informar sobre la contribució del fibrinogen i les plaquetes a la fermesa del coàgul⁽²⁶⁾.

L'Índex Internacional Normalitzat (INR) permet estandarditzar els resultats del temps de protrombina sense importar el mètode d'anàlisi. És utilitzat dins l'escala MELD (Model for End-stage Liver Disease) junt amb la bilirubina i la creatinina, per predir la mortalitat, ajudant a estratificar i prioritzar els pacients pel THO, però no es pot utilitzar per avaluar la generació de trombina i risc de sagnat en pacients amb cirrosi, pels mateixos motius que el TP. A més, recordem que aquests pacients també tenen risc de complicacions tromboembòliques i TP, TTPA, INR i recompte plaquetar preoperatoris no són aptes per predir esdeveniments tromboembòlics postoperatoris⁽²⁷⁾.

El recompte plaquetar és quantitatiu, i per tant, no informa de la seva funció o disfunció. La determinació de la concentració de fibrinogen a plasma ve influenciada per diversos factors, com el mètode de mesura (la determinació foto-òptica de Clauss sobreestima el

valor de fibrinogen respecte al mètode mecànic derivat del TP) i la dilució causada pels fluids de reposició (sent major la provocada pels expandors plasmàtics que pels cristal·loides).

L'alteració dels TLC, no justifica l'ús rutinari de transfusió d'hemoderivats profilàctica en pacients amb malaltia hepàtica crònica sotmesos a procediments invasius, al no representar de forma clara el balanç de coagulació in vivo. No hi ha evidència científica que aquests proporcionin dades fiables per predir el sagnat i són per tant inadequats en aquestes condicions adquirides^(28,29). A més, la transfusió profilàctica no només genera uns costos innecessaris, sinó que a més suposa un risc injustificat pels seus efectes secundaris (hemodilució, increment HTP, risc d'infecció, TACO, TRALI...).

A més, els TLC no són útils per guiar la teràpia hemostàtica en hemorràgies greus degut al seu temps de processament i resposta.

General risks	
Transfusion related immunomodulation	Accumulation of immune mediators in stored blood
Transfusion associated circulatory overload	Acute left ventricular failure or congestive cardiac failure
Transfusion related acute lung injury	Capillary leak and neutrophil extravasation and activation caused by: Immune mediated: Donor antibodies react with recipient white blood cells, forming leukoagglutinate that become trapped in the lung Non-immune mediated: Endothelium suffers initial insult (e.g., sepsis, surgery or trauma), attracting neutrophils that are activated by biologically active compounds in stored blood
Haemolytic transfusion reactions	Immediate: Donor membrane antigens react with antibodies against these present in recipient plasma Delayed: Alloimmunised recipient with specific antibodies respond to re-exposure to antigen positive red blood cells
Acute non haemolytic transfusion reactions	Febrile: Donor leucocyte antigens react with recipient white cell antibodies Allergic: Soluble donor antigens react in an already sensitised recipient
Post-transfusion purpura	Previous sensitisation produces antibodies which attach donor platelet antigens and additionally destroy their own platelets
Transfusion associated graft vs host disease	Donor lymphocytes proliferate within immunocompromised recipient, attacking host cells as "foreign"
Infection	Bacterial 1:2000-1:500000 Viral: hepatitis B 1:450000; hepatitis C 1:32000000; HIV 1:5000000; human T-cell leukaemia virus 1:12500000

Taula 2: Riscos associats a la transfusió d'hemoderivats⁽³⁰⁾

En el THO, està demostrat que una política restrictiva en quant a la transfusió és possible i resulta en una reducció important de pacients que es trasplanten sense necessitat d'hemoderivats⁽³¹⁾. És per això que ens basem en d'altres eines per valorar l'estat hemostàtic d'aquests pacients com és el cas de la tromboelastometria o tromboelastograma.

Tests viscoelàstics: tromboelastografia i tromboelastometria

La tromboelastografia va ser descrita per primer cop al 1948. Permet una representació gràfica de les propietats viscoelàstiques del coàgul. Actualment, i en funció de la casa comercial, es disposa de 2 variants: la tromboelastografia (TEG) o la tromboelastometria rotacional (ROTEM). Aquesta última és la que s'ha utilitzat en l'estudi del present treball i per tant, s'explicarà el seu funcionament de forma més detallada.

Instrumentation	TEG®	ROTEM®
Measurement period	–	RT
Clot time (period to 2 mm amplitude)	<i>r</i>	CT
Period from 2 to 20 mm amplitude	<i>k</i>	CFT
Alpha angle	α (slope between <i>r</i> and <i>k</i>)	α (angle of tangent at 2 mm amplitude)
Maximum angle	–	CFR
Maximum strength	MA	MCF
Time to maximum strength	TMA	MCF-t
Amplitude (at set time)	A (A30, A60)	(A5, A10...)
Clot elasticity	G	MCE
Maximum lysis	–	ML
Lysis at a fixed time	CL30, CL60	LY30, LY45, LY60
Time to lysis	TTL (2 mm drop from MA)	CLT (10% from MCF)
Maximum lysis	–	CLR (maximum tangent post-MCF)

Taula 3: Nomenclatura utilitzada en TEG i ROTEM i equivalències⁽³²⁾

La tromboelastometria rotacional (ROTEM), es tracta d'un mètode d'estudi que permet analitzar la formació, fortalesa i lisi del coàgul, analitzant les propietats viscoelàstiques del coàgul en les diferents fases. L'avantatge principal és que permet prendre decisions a peu de llit, disminuint el temps de resposta, donat que en 10 minuts, es pot disposar de resultats i iniciar el tractament de forma precoç. Això fa que sigui molt útil en el diagnòstic i tractament de les alteracions de la coagulació en fase aguda. Comparat amb els TLC, té l'avantatge de reflectir al mateix temps la funció del plasma, cèl·lules sanguínies i les plaquetes. Ara bé, tot i proporcionar-nos una visió més completa, no ens ajuda a valorar l'estat dels factors anticoagulants⁽³³⁾.

Per al seu ús es necessita únicament una mostra de sang fresca completa, activant-se el procés de coagulació tant per via extrínseca (mitjançant FT) com per via intrínseca

(mitjançant àcid elàgic). A mesura que es forma el coàgul, aquest genera una resistència (impedància mecànica), que és processada mitjançant un processador de dades (o software) i es representa en forma de figura. La figura obtinguda es mostrarà com EXTEM, si resulta de l'activació inicial de la via extrínseca o INTEM, si prové de la via intrínseca. Però a part d'aquests 2 tests, podem obtenir més variants:

- **FIBTEM**: conté un reactiu anomenat citocalasina D que es tracta d'un inhibidor de la funció plaquetar. Ens permet analitzar la contribució exclusiva del fibrinogen a la formació del coàgul.
- **APTEM**: conté un reactiu anomenat aprotinina que es tracta d'un inhibidor de la plasmina (responsable de la fibrinòlisi). Ens permet confirmar la fibrinòlisi.
- **HEPTEM**: conté un reactiu anomenat heparinasa que inhibeix la heparina. Ens permet analitzar si una eventual prolongació en el test INTEM, és deguda a un efecte d'heparina o a substàncies heparinoides circulants.

En funció dels valors i morfologia de les diferents variants del test, podem orientar la causa del sagnat i realitzar una teràpia dirigida. Les variables més importants són:

- **CT**: "clotting time" o temps de coagulació. Es defineix com el temps d'inici de formació del coàgul. Representa la formació inicial del coàgul que depèn de la petita quantitat de trombina alliberada inicialment. Si està incrementat, reflexa un dèficit de trombina (equival a dèficit de factors de la coagulació). EL CT EXTEM és superior per assessorar el sagnat en pacients cirròtics comparat amb INR, el que pot reduir l'administració de plasma fresc congelat (PFC) i complex protrombínic significativament, ajudant a evitar el sobretractament i l'augment d'esdeveniments tromboembòlics⁽³³⁾.
- **MCF**: "maximum clott firmness" o fermesa màxima del coàgul. Es defineix com l'amplitud màxima de formació del coàgul. Representa la fortalesa de la malla de fibrina que depèn de la interacció de plaquetes activades i fibrinogen funcionant. Si està disminuït, el pacient precisa plaquetes o fibrinogen. S'acostuma a utilitzar l'A10 (amplitud del coàgul als 10 minuts d'inici de formació del mateix) per tenir una molt bona correlació amb el MCF i ser més precoç.

- **ML:** “maximum lysis” o lisi màxima. Representa l'estabilitat del coàgul; un coàgul poc estable, es lisa precoçment. El valor normal és de 15% als 60 minuts. Quan està augmentat, informa d'hiperfibrinòlisi o lisi patològica. Si és menor del 3% representa situació d'hipercoagulabilitat.

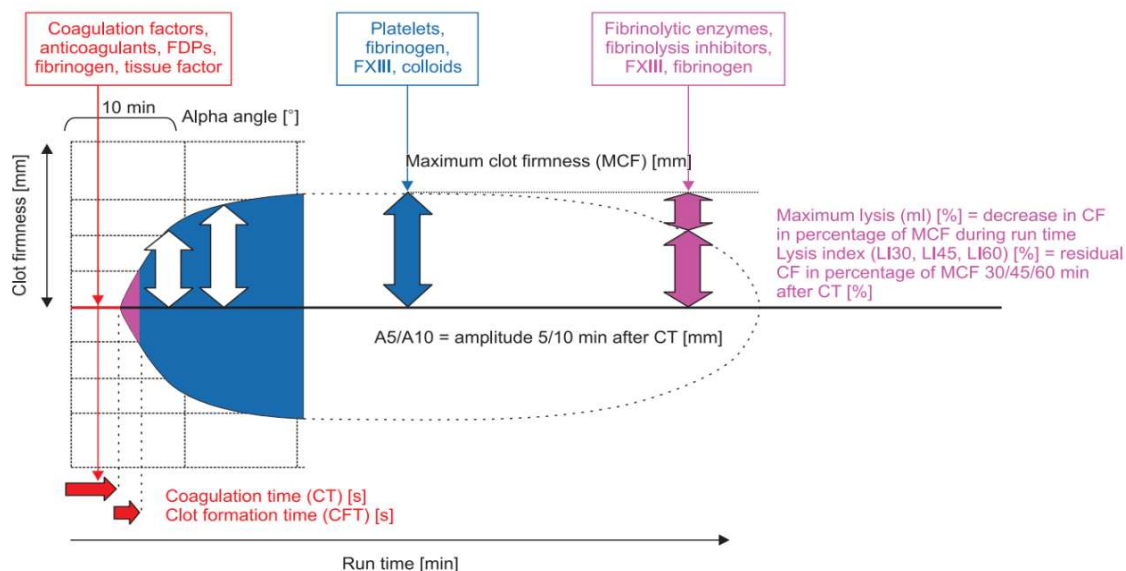


Figura 6: Traçat del ROTEM (temograma) que mostra els paràmetres clínicament més importants i el seu valor informatiu. FDPs: productes de divisió de la fibrina⁽³³⁾

	coagulation time CT [s]	clot formation time CFT [s]	amplitude after CT [mm]		maximum clot firmness MCF* [mm]	clot lysis index [%]	
			10 min A10	20 min A20		30 min CLI30	60 min CLI60
INTEM	100–240	30–110	44–66	50–71	50–72	94–100	85–100
EXTEM	38–79	34–159	43–65	50–71	50–72	94–100	85–100
HEPTEM	100–240**	30–110			50–72		
FIBTEM			7–23	8–24	9–25***		
APTEM	38–79	34–159			50–72		

*usually available after 20–40 min; **A markedly reduced CT in HEPTEM compared to INTEM indicates a heparin effect.

***MCF < 9 mm indicates reduced fibrinogen plasma concentration (<100 mg/dl) or fibrin polymerization disorders. MCF > 25 mm increased fibrinogen plasma concentration (≥300 mg/dl). Therefore, analyses possibly show normal MCF in INTEM and EXTEM despite thrombocytopenia.

Taula 4: Rang de normalitat dels principals paràmetres de la tromboelastometria⁽³⁴⁾

L'administració d'hemoderivats guiada per ROTEM s'ha convertit en una part essencial del Patient Blood Management (PBM), concepte important per millorar la seguretat del pacient. En aquest context, les intervencions hemostàtiques guiades per ROTEM han de vincular-se a algorismes basats en l'evidència i específics de l'entorn, adaptats a la població específica de pacients.

Una reducció en la transfusió d'hemoderivats, està associada a disminució de la mortalitat en pacients amb cirrosi i sagnat gastrointestinal. Així doncs, la reducció de transfusió de plaquetes durant el THO està associat amb reducció de la mortalitat a 1 any⁽³⁵⁾. A més, la transfusió de plasma està associada a infeccions nosocomials, intoxicació per citrat, TRALI, TACO i HTP que promou el sagnat i està associat amb l'augment de la mortalitat hospitalària, pel que és important reduir-ne el consum⁽¹⁹⁾.

En conseqüència, els algoritmes guiats per ROTEM implementen el concepte de medicina personalitzada en el tractament perioperatori de les hemorràgies. Han demostrat ser eficaços per reduir la necessitat de transfusions, les tasses de complicacions i els costos sanitaris. Així doncs, millora la seguretat dels pacients i els resultats, inclosa la morbiditat i la mortalitat perioperatòries.

La tromboelastometria disposa de marca CE, certificació ISO i aprovació per la FDA. Per tant, ha superat la validació i s'ha verificat adequat pel seu ús previst. A més, en un estudi multicèntric de validació⁽³⁶⁾, s'ha demostrat que presenta valors coherents entre centres, proporcionant rangs de referència.

Els primers algoritmes basats en TEG daten de 1985, evolucionant des de llavors. Els algoritmes basats en TEG/ROTEM redueixen la necessitat de transfusió i els costos, optimitzant el maneig del sagnat, permetent que la teràpia hemostàtica sigui dirigida. També assessora sobre la fibrinòlisi i guia la teràpia antifibrinolítica⁽³⁷⁾. Per tant, la tromboelastometria ens ajuda a discernir la causa probable i evitar el sobretractament, disminuint la transfusió liberal d'hemoderivats.

A l'igual que amb els TLC, la tromboelastometria té les seves limitacions.

No es poden detectar alteracions de l'hemostàsia *in vivo*, a causa de condicions prèvies alterades com la hipocalcèmia i/o acidosi degut a que la mostra de sang utilitzada és citrada i recalificada. Tampoc les alteracions degudes a la hipotèrmia, si l'anàlisi es realitza a 37°C. Tot i així, aquestes condicions causants de deteriorament de l'hemostàsia es poden detectar, mitjançant la mesura de la temperatura corporal o amb la realització de gasometries seriades, permetent la seva optimització al llarg del procediment quirúrgic.

És un mètode in vitro i no permet analitzar la contribució endotelial de l'hemostàsia. No diagnostica alteracions de l'hemostàsia degudes a dèficit de factor de von Willebrand o de l'adhesió plaquetària a l'endoteli. Així doncs, el deterior de l'hemostàsia primària a causa de la malaltia de von Willebrand o fàrmacs antiagregants (AAS, clopidogrel, Prasugrel, ticagrelol...) no es poden detectar mitjançant ROTEM⁽³⁸⁾.

Tampoc considera el dèficit d'anticoagulants ni replica les condicions de flux que es donen in vivo.

Per tant, donat el desequilibri entre factors procoagulants i anticoagulants, l'avaluació del risc real d'hemorràgia en pacients amb hepatopatia, requereix d'un enfoc sistemàtic que incorpori, a part de l'avaluació de l'estat clínic i TLC (recompte complet de cèl·lules sanguínies, fibrinogen i TP/INR, TTPa) que permeten orientar sobre el grau de disfunció hepàtica, altres proves de coagulació més específiques, com el tromboelastograma.

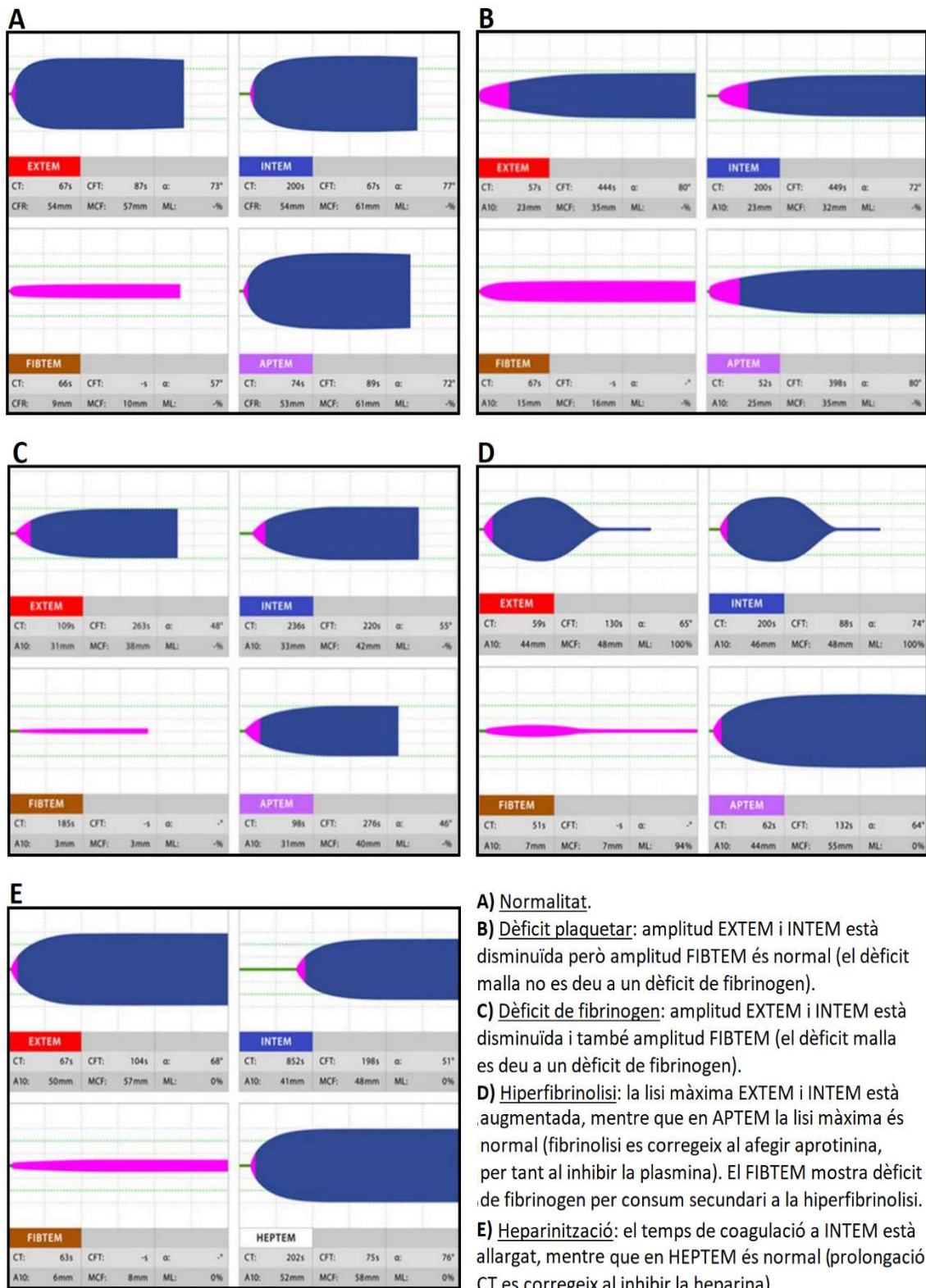


Figura 7: Traçats de la tromboelastometria en diferents contextos clínics. Modificat de la font original⁽³⁹⁾

Aplicació de la tromboelastometria en el trasplantament hepàtic

En el maneig de l'hemostàsia i coagulació, a banda de la tromboelastometria, no ens hem d'oblidar d'aspectes lligats a la coagulació i que hem d'incloure en el maneig intraoperatori del THO, ja que poden agreujar els trastorns de la coagulació i, per tant, agreujar o perpetuar l'hemorràgia. Aquests són:

- **Hipotèrmia**: Cal monitoritzar la temperatura corporal durant tot el procediment quirúrgic i assegurar la normotèrmia, mitjançant l'ús de mantes tèrmiques i administració de fluïdoteràpia amb control de temperatura.
- **Acidosi**: Cal anar realitzant gasometries seriades en les diferents fases del procediment quirúrgic i valorar la necessitat de bicarbonat sòdic.
- **Ca⁺⁺**: cal evitar la hipocalcèmia, pel que caldrà anar realitzant gasometries seriades en les diferents fases del procediment quirúrgic per assegurar els seus nivells i ajustar els valors mitjançant l'administració de clorur càlcic.
- **Hipòxia**: caldrà evitar la hipòxia tissular, pel que cal assegurar uns nivells d'oxigenació correctes, optimitzant els paràmetres respiratoris i assegurant un correcte transport d'oxigen, mantenint uns nivells mínims d'Hb al llarg del THO. Basant-nos en les recomanacions del PBM, el llindar terapèutic per a indicar transfusió serà una Hb < 80 g/L.
- **Fluïdoteràpia**: grans volums de cristal·loides, col·loides i/o hemoderivats, empitjoren la coagulopatia (hemodilució). La fluïdoteràpia s'ha de considerar un tractament més. Per tant, no ens podem basar en teràpies liberals de fluids. Si bé és cert que una teràpia molt restrictiva de fluids pot comportar efectes secundaris no desitjables, com fracàs renal en el postoperatori, hem de basar-nos en un model restrictiu que assegurï la reposició de les pèrdues amb col·loides i/o cristal·loides, mantenint una diüresi horària de 0.5ml/kg/h. A més, hem de tenir en compte la fase del THO en la que ens trobem i el context clínic, com ja hem comentat en punts anteriors, per adequar la fluïdoteràpia.

El maneig de la fibrinòlisi, juga un paper molt important en el THO comparat amb altres escenaris clínics.

Aproximadament un 60-80% de pacients sotmesos a THO presenten fibrinòlisi, sobretot a la fase de reperfusió. Tot i així, la majoria són autolimitades (15-20 min) i per tant, sense necessitat de tractament addicional. Cal diferenciar la fase del trasplantament en la que apareix: durant la fase d'hepatectomia (dissecció), s'associa a augment de la mortalitat a 30 dies; la que apareix post reperfusió, s'associa a trombosi portal i de l'artèria hepàtica.

Tot i la falta de proves clares de risc d'hipercoagulabilitat associat a l'ús d'antifibrinolítics durant el THO, un nombre no despreciable de casos han descrit esdeveniments trombòtics dramàtics on no es pot descartar la contribució de l'administració de fàrmacs, sobretot a nivell de l'artèria hepàtica. Això fa que l'administració de fàrmacs antifibrinolítics s'hagi de considerar curosament, pel que actualment no es pot recomanar l'administració profilàctica rutinària en pacients sotmesos a THO⁽⁴⁰⁾, pel que caldria reservar-ho dins l'algoritme terapèutic guiat per tromboelastometria.

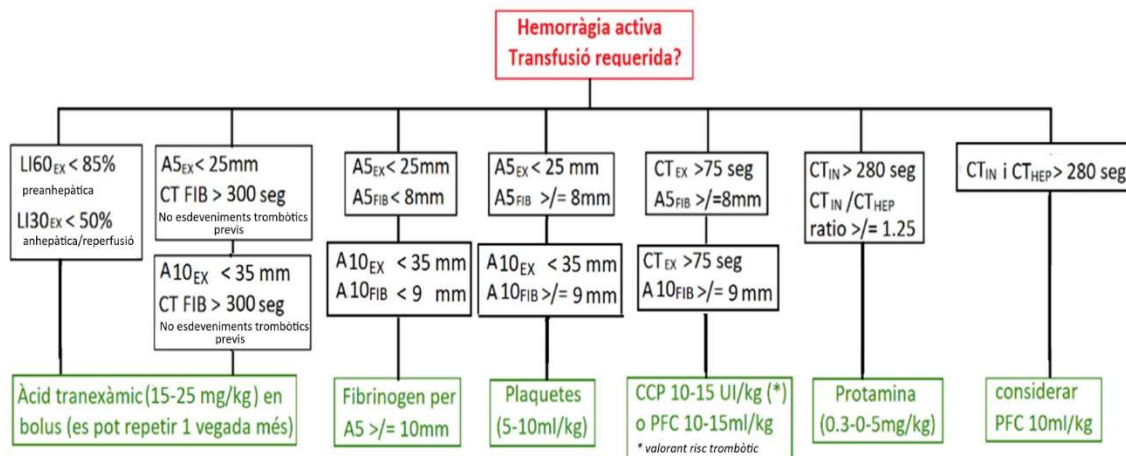


Figura 8: Algoritme transfusional en base a la tromboelastometria utilitzant l'A5 o A10 com a punt de tall en el context d'hemorràgia en el trasplantament hepàtic. Esquema propi

El paràmetre de la tromboelastometria més útil és l'amplitud del coàgul als 10 minuts de la seva formació en el test EXTEM (A10 EXTEM), ja que permet reposar derivats sanguinis de manera precoç. Està estretament correlacionada amb l'amplitud màxima

del coàgul (MCF) i s'estableix en 40-45 mm⁽⁴¹⁾. Aquest paràmetre representa la fermesa del coàgul i depèn de les plaquetes i del fibrinogen.

En quant a les plaquetes, els valors considerats normals oscil·len entre 150-400 x 10⁹ per litre, però com ja hem comentat en punts anteriors, els pacients amb hepatopatia poden presentar trombopènia, més pronunciada a major severitat de malaltia. Tot i així, nivells de 50 x 10⁹ per litre són suficients per assegurar nivells de trombina correctes en aquest col·lectiu de pacients.

En quant al fibrinogen, s'assumeixen com normals xifres de fibrinogen plasmàtic entre 2-4 g/L, considerant-se crítics valors per sota 1 g/L⁽⁴²⁾. La determinació de fibrinogen a plasma ve influenciada pel mètode de mesura (la determinació foto-òptica de Clauss sobreestima el valor de fibrinogen respecte el mètode mecànic derivat del temps de protrombina). Cal tenir en compte que el fibrinogen és el primer factor procoagulant en disminuir per sota del nivell crític i requereix substitució en hemorràgies greus.

L'augment de la concentració plasmàtica de fibrinogen després de l'administració de concentrat de fibrinogen ha estat demostrada per varis autors. S'ha observat un increment mig de fibrinogen de 0.2-0.3 g/L per 1 g de concentrat de fibrinogen administrat (en pacients amb un pes corporal mig d'uns 80 kg). Aquest increment, també pot calcular-se a partir del volum plasmàtic dels pacients. Un increment de la concentració plasmàtica de fibrinogen de 0.25 g/L correspon a un augment de l'A10FIBTEM (MCF) d'aproximadament 2 mm. Per suposat, l'increment en la concentració plasmàtica de fibrinogen i A10 FIBTEM (MCF) depèn del volum plasmàtic dels pacients, la dinàmica de l'hemorràgia i de la teràpia de volum simultània amb expandors plasmàtics i cristal·loides⁽³⁴⁾.

Quan l'A10EXTEM disminueix per sota del rang normal, la decisió de transfondre fibrinogen o plaquetes ve indicada per una variant del mateix test (FIBTEM) que al contenir citocalasina, inhibeix la contribució al coàgul de les plaquetes i informa exclusivament del fibrinogen. De manera similar com succeeix amb l'amplitud màxima del coàgul en l'EXTEM, el paràmetre més útil en el FIBTEM és l'amplitud màxima als 10 minuts (A10FIBTEM).

L'equivalència entre FIBTEM i els nivells plasmàtics de fibrinogen, varia en les diferents sèries. Pel general, valors plasmàtics de 1 g/L es corresponen amb FIBTEM 8 mm^(43,44). El FIBTEM, que a més de la quantitat de fibrinogen, informa de la polimerització del mateix, s'afecta en major mesura per l'administració de col·loides⁽⁴⁵⁾. El FIBTEM tendeix a sobreestimar el fibrinogen a nivells baixos (1-1.5 g/L) i a subestimar-lo en nivells alts (>2.5 g/L). Pel que en situacions de nivells baixos de fibrinogen, s'haurien d'aconseguir nivells superior de FIBTEM.

Mentre no es posa en dubte que la tromboelastometria és l'eina més adequada per valorar l'estat de l'hemostàsia i coagulació en el THO, el punt crític d'A10EXTEM a partir del qual s'ha d'iniciar la reposició de fibrinogen i/o plaquetes, és encara font d'estudi. D'altra banda, donat que l'amplitud del coàgul (A10EXTEM) informa de la fermesa global del mateix, els dèficits de fibrinogen i/o plaquetes poden compensar-se entre si. Aquest concepte té implicacions molt interessants ja que existeix una gran diferència respecte als efectes secundaris de la transfusió d'ambdós hemoderivats. S'han reportat efectes adversos a nivell pulmonar, increment de la lesió per isquèmia en la reperfusió hepàtica i augment de la mortalitat amb l'administració de plaquetes⁽³⁶⁾, mentre que l'administració de fibrinogen sembla ser bastant segura a la llum de les dades reportades fins la data⁽⁴⁶⁾.

Un estudi que comparava dos cohorts de pacients de THO, va demostrar que la reducció en un 35% dels valors estàndard d'A10EXTEM, no va comportar un increment del sagnat⁽⁴⁷⁾. També s'han reportat casos aïllats de pacients que tot i valors d'A10EXTEM per sota del límit inferior de la normalitat al llarg de tot el trasplantament, no han requerit administració de cap tipus d'hemoderivat⁽⁴⁸⁾.

Pel contrari, l'administració de fibrinogen per sobre de valors crítics s'ha associat a resultats variables en la reducció dels requeriments transfusionals en aquest context. En una sèrie de pacients, la introducció de fibrinogen en l'algoritme transfusional, va disminuir l'administració de CH, plasma i plaquetes⁽⁴⁹⁾. En una altra sèrie, el manteniment de valors de FIBTEM > 8mm va incrementar el consum de fibrinogen significativament i va reduir el consum de tots els hemoderivats, el percentatge de pacients transfosos i el percentatge de pacients que van presentar hemorràgia massiva, respecte a una cohort retrospectiva⁽⁵⁰⁾.

No obstant, un estudi que va avaluar l'impacte sobre el sagnat i la transfusió de l'ús del tromboelastograma en el THO, va evidenciar un increment no significatiu del consum de fibrinogen sense que això comportés una reducció en el consum de CH⁽⁵¹⁾. En dit estudi el valor A10EXTEM utilitzat com a criteri transfusional es va establir en 30 mm, el qual està notablement per sota del considerat límit inferior de la normalitat (40-45 mm).

La principal limitació dels estudis que defensen tant per incrementar com per reduir el valor crítics d'A10EXTEM-A10FIBTEM és que són retrospectius i per això no concloents.

Un altre estudi, va mostrar que els pacients sotmesos a THO que preoperatòriament presentaven un nivell de fibrinogen plasmàtic < 2 g/L rebien una quantitat significativament major de CH, i que el 39% d'aquests pacients disminuïen per sota del que es considera nivell crític (1 g/L)⁽⁵²⁾. Un posterior estudi aleatoritzat, va evidenciar la futilitat de l'administració profilàctica de fibrinogen, tot i que en ambdós grups, estudi i control, no es van administrar quantitats diferents de fibrinogen intraoperatòriament, sent aquesta una limitació en la valoració dels resultats⁽⁵³⁾. En l'anàlisi post-hoc d'aquest mateix estudi controlat, un A10EXTEM 35-40mm i un A10FIBTEM entre 8-10mm, van resultar ser el rang més adequat per reduir la transfusió de CH, sent A10FIBTEM el paràmetre que millor va predir la transfusió de CH, amb un àrea sota la corba de 0.788. El mateix estudi va mostrar que dels 86 pacients candidats a THO inclosos, 56 presentaven preoperatòriament un A10EXTEM ≤ 40 mm; el 79% van requerir transfusió de CH, mentre que només el 46% dels que presentaven preoperatòriament un A10EXTEM > 40 mm ho van requerir. Entre els 56 que van ser transfosos, 36 d'ells tenia un A10FIBTEM ≤ 8 mm i 20 un A10FIBTEM > 8 mm. La transfusió de CH va ser del 88% i del 69% en ambdós grups respectivament.

En resum, els pacients amb FIBTEM basal < 8 mm tenien el doble de possibilitats de rebre CH, que els pacients amb FIBTEM basal > 8 mm. De manera similar, s'objectivava que valors de FIBTEM > 11 mm no aportaven un benefici addicional.

Aquests resultats condueixen a pensar que més que l'administració profilàctica de fibrinogen plasmàtic (supraòptim), és la prevenció de la caiguda per sota del nivell crític al llarg del mateix, el que s'associaria a una reducció del risc de sagnat.

De manera que, els pacients sotmesos a THO poden estar exposats a ambdues situacions: una infracorrecció dels dèficits de fibrinogen i/o plaquetes i a una sobre administració de fibrinogen i/o plaquetes. D'altra banda seria de molt interès demostrar que nivells subòptims de plaquetes poden ser compensats mitjançant l'administració de fibrinogen, de manera que A10EXTEM romanguí en el rang de la normalitat. Això significaria substituir l'administració de plaquetes per la de fibrinogen, que ofereix un millor perfil de seguretat.

Hipòtesi

Un A10EXTEM de 35-40 mm i un A10FIBTEM entre 8-11 mm són els rangs més adequats per reduir la transfusió de CH.

Els pacients amb FIBTEM basal < 8mm tenen el doble de possibilitats de rebre CH, que els pacients amb FIBTEM basal > 8 mm. De manera similar s'objectiva que valors de FIBTEM > 11 mm no aporten un benefici addicional.

La nostra hipòtesi és que mantenir valors d'A10FIBTEM de 11mm, s'associaria a una reducció del sagnat, i per tant de transfusió d'hemoderivats, en comparació a nivells d'A10FIBTEM de 8 mm.

Atès que A10EXTEM representa el nivell de fibrinogen i plaquetes, nivells de fibrinogen supraòptims fins un valor A10FIBTEM de 11mm podrien compensar la trombopènia mantenint l'A10EXTEM en el rang de la normalitat; substituint parcialment l'administració de plaquetes per la de fibrinogen, que ofereix un millor perfil de seguretat.

Per tant, més que l'administració profilàctica de fibrinogen a l'inici del procediment quirúrgic, (que porta a nivells de FIBTEM i/o fibrinogen plasmàtic supra-òptims), podria ser la prevenció de la caiguda per sota del nivell crític al llarg del mateix el que s'associaria a una reducció del risc de sagnat. D'altra banda, seria de molt d'interès demostrar que nivells subòptims de plaquetes poden ser compensats mitjançant l'administració de fibrinogen.

Objectius

Objectiu Principal

Demostrar que la correcció de valors d'A10FIBTEM mitjançant l'administració de fibrinogen fins a obtenir un valor A10FIBTEM de 11mm, redueix l'administració de CH durant el procediment del trasplantament i en les primeres 24 hores posteriors, en comparació amb l'administració de fibrinogen fins obtenir un valor A10FIBTEM de 8mm (considerat aquest valor com el valor mínim requerit en la pràctica estàndard).

Objectius Secundaris

Demostrar que la correcció de valors d'A10FIBTEM mitjançant l'administració de fibrinogen fins obtenir un valor A10FIBTEM de 11mm en comparació amb l'administració de fibrinogen fins obtenir un valor A10FIBTEM de 8 mm:

1. Redueix l'administració addicional de tots els derivats sanguinis: plasma, fibrinogen, complex protrombínic, àcid tranexàmic.
2. Disminueix el fracàs renal agut (FRA) segons criteris KDIGO a la setmana i als 90 dies post trasplantament.
3. Disminueix les hores de Ventilació Mecànica Invasiva (VMI) en el període postoperatori.
4. Disminueix les complicacions postoperatòries valorades segons la classificació de Clavien-Dindo (CDC).
5. No incrementa els esdeveniments trombòtics en l'empelt hepàtic o en el pacients en els primers 90 dies del trasplantament.
6. Disminueix les reintervencions per hemorràgia, retrasplantament, i la mortalitat en els primers 90 dies del trasplantament.

Material, mètodes i resultats

Resum Article 1

Un nivell baix de fibrinogen plasmàtic, influeix en la transfusió de components sanguinis. La tromboelastometria és una eina per guiar la substitució de fibrinogen en el trasplantament hepàtic. S'ha plantejat la hipòtesi que les infusions de concentrat de fibrinogen per assolir un valor A10FIBTEM de 11 mm durant el trasplantament hepàtic, podrien reduir les necessitats de concentrats d'hematies i altres components i fluids en comparació amb la pràctica habitual (A10FIBTEM de 8 mm).

S'ha realitzat un assaig clínic fase IV multicèntric nacional, de superioritat, aleatoritzat 1:1, de grups paral·lels, controlat i emmascarat a simple cec, en pacients als que s'ha realitzat un trasplantament hepàtic ortotòpic. S'han reclutat un total de 189 pacients programats per a Trasplantament Hepàtic, finalment 176 pacients s'han sotmès a trasplantament hepàtic i han estat assignats al grup intervenció (A10FIBTEM 11 mm) o al grup control (A10FIBTEM 8 mm). Les dades s'han analitzat per intenció de tractar, obtenint 91 pacients al grup intervenció i 85 pacients al grup control.

S'han realitzat determinacions analítiques al llarg del trasplantament hepàtic (inici del trasplantament, després del pinçament de la vena porta, després de la reperfusió de l'empelt i al final del procediment) i s'han preparat kits de fibrinogen per augmentar el nivell de fibrinogen de cada pacient al nivell assignat per tromboelastometria.

El resultat principal ha estat la proporció de pacients que han requerit transfusió de concentrat d'hematies durant el trasplantament hepàtic o les 24 hores següents.

La proporció de pacients que han requerit de concentrat d'hematies, no ha diferit entre grups: 74,7% al grup intervenció (65,5% - 83,3%, IC 95%) i 72,9% al grup control (62,2% - 82,0%, IC 95%), amb una diferència absoluta del 1,8% (-11,1% - 14,78%, IC 95%) ($p = 0.922$). Els episodis trombòtics han succeït en el 4% dels pacients en ambdós grups; les tasses de reintervenció, retrasplantament i mortalitat no han diferit entre grups. Aproximadament el 70% dels pacients en ambdós grups ha requerit de fibrinogen per assolir l'objectiu. Utilitzar un objectiu A10FIBTEM de 11 mm, augmenta la màxima fermesa del coàgul sense afectar a la seguretat, però no aporta un benefici clínic.



Received: 12 August 2022 | Revised: 28 September 2022 | Accepted: 18 October 2022

<https://doi.org/10.1016/j.jth.2022.10.025>

ORIGINAL ARTICLE

Blood component requirements in liver transplantation: effect of 2 thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion—the TROMBOFIB randomized trial

Marta Caballero¹ | Antoni Sabate¹ | Rosa Gutierrez² | Joan Beltran³ | Lourdes Pérez¹ | Roger Pujol³ | Laura Viguera¹ | Marta Costa¹ | Raquel Reyes¹ | Alberto Martinez² | Gorka Ojinaga² | Ariadna Leon¹ | Antonio Navarro¹ | Marta Barquero¹ | Guillermo Alonso¹ | Guillermo Puig¹ | Annabel Blasi³

¹Department of Anesthesiology, University Hospital of Bellvitge, University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Barcelona, Spain

²Department of Anesthesiology, University Hospital of Cruces, Bilbao, Spain

³Department of Anesthesiology, Clinic Hospital, University of Barcelona Health Campus, IDIBAPS, Barcelona, Spain

Correspondence

Antoni Sabate, Department of Anesthesiology, University Hospital of Bellvitge, University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Feixa Llarga s/n, Hospitalet, Barcelona 08 907, Spain.
Email: asabatep@bellvitgehospital.cat and asabatep@ub.edu

Funding information

This study was funded by the Instituto de Salud Carlos III through the project PI17/00743. CSL Behring provided the fibrinogen concentrate. The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. Data quality monitoring was funded by Spanish Clinical Research Network (SCReN)-UICEC, the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), SCReN Platform (PT17/0017/0010, PT20/000008), State Plan 2020-2017, and EECTI 2021-2027).

Abstract

Background: A low plasma fibrinogen level influences blood component transfusion. Thromboelastometry provides clinical guidance for fibrinogen replacement in liver transplantation (LT).

Objectives: We hypothesized that infusions of fibrinogen concentrate to reach an $A10_{FibTEM}$ value of 11 mm during LT could reduce red blood cell (RBC) and other component and fluid requirements in comparison to standard care.

Methods: This randomized, blinded, multicenter trial in 3 hospitals enrolled 189 LT-scheduled patients allocated to an intervention target ($A10_{FibTEM}$, 11 mm) or a standard target ($A10_{FibTEM}$, 8 mm); 176 patients underwent LT with fibrinogen replacement. Data were analyzed by intention-to-treat (intervention group, 91; control group, 85). Blood was extracted, and fibrinogen kits were prepared to bring each patient's fibrinogen level to the assigned target at the start of LT, after portal vein clamping, and after graft reperfusion. The main outcome was the proportion of patients requiring RBC transfusion during LT or within 24 hours.

Results: The proportion of patients requiring RBCs did not differ between the groups: intervention, 74.7% (95% CI, 65.5%-83.3%); control, 72.9% (95% CI, 62.2%-82.0%); absolute difference, 1.8% (95% CI, -11.1% to 14.78%) ($P = .922$). Thrombotic events occurred in 4% of the patients in both groups; reoperation and retransplantation rates and mortality did not differ. Nearly 70% of the patients in both groups required fibrinogen concentrate to reach the target. Using an 11-mm $A10_{FibTEM}$ target increased the maximum clot firmness without affecting safety. However, this change provided no clinical benefits.

Conclusion: The similar low plasma fibrinogen concentrations could explain the lack of significant between-group outcomes.

Manuscript handled by: Alan Mast

Final decision: Alan Mast, 18 October 2022

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society on Thrombosis and Haemostasis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

blood component transfusion, fibrinogen, hemostasis, liver transplantation, thromboelastography

1 | INTRODUCTION

Hemostatic and coagulation disorders related to severe liver disease are known to cause massive bleeding in liver transplantation (LT), and packed red blood cells (RBCs) are commonly transfused. For example, in a recent large case series, 19% of patients received more than 6 units [1], an amount approaching massive transfusion. Although the altered hemostasis of end-stage liver disease is multifactorial, a low plasma fibrinogen level plays a part and influences blood component transfusion [2,3]. Fluid resuscitation after surgical bleeding may aggravate the problem by decreasing the concentration of fibrinogen [4].

In a previous randomized, multicenter, double-blinded, placebo controlled trial of a single dose of preemptive fibrinogen concentrate administered just before surgery, our group found that the intervention did not influence transfusion requirements [5]. That strategy gave a mean increase in the fibrinogen level of only 0.32 g/L per gram of the concentrate infused and failed to maintain average levels within the targeted range over the course of the procedure. Therefore, it seemed that further study of a strategy to maintain plasma fibrinogen levels throughout the course of an LT procedure would be required.

Fibrinogen infusion guided by thromboelastometry is strongly recommended as a way to tailor management [6–10]. There is a correlation between plasma concentration and maximum clot firmness (MCF), demonstrated by thromboelastometry for fibrin function (F_{IBTEM}), and an MCF of 6 mm has been reported to predict a plasma concentration of 1 g/L in children undergoing LT [11]. We found that a value of 8 mm for the MCF amplitude at 10 minutes by F_{IBTEM} ($A10_{F_{IBTEM}}$) predicts blood product requirements and hypothesized that $A10_{F_{IBTEM}}$ might also provide clinical guidance for fibrinogen replacement in LT [12]. We found no studies exploring the utility of values higher than 8 mm in this scenario and currently use that target for guidance in clinical practice.

For this randomized trial, we hypothesized that, assuming comparable patient risk factors for RBC transfusion, bolus infusions of fibrinogen concentrate to reach and then maintain a high $A10_{F_{IBTEM}}$ value of 11 mm at critical phases of LT could reduce RBC and other blood product requirements more effectively than our standard management approach of maintaining an $A10_{F_{IBTEM}}$ of 8 mm.

2 | MATERIALS AND METHODS**2.1 | Study design**

This randomized, blinded, multicenter trial was conducted in 3 teaching hospitals in Spain after approval was obtained from the institutional review board (IRB) of the lead hospital (University Hospital of Bellvitge, approval number AC 033/18), the IRBs of the other participating

Essentials

- Low plasma fibrinogen influences blood component requirements in liver transplantation.
- Patients were randomized to fibrinogen replacement guided by thromboelastometric readings of 11 or 8 mm.
- The proportion of patients requiring red blood cell transfusion did not differ between the groups.
- Similar plasma fibrinogen concentrations in both groups could explain the lack of significant differences.

centers, and the Spanish Ministry of Health and Science. The trial was registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT 2018-002510-13) and at [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (NCT01539057).

2.2 | Patients

Adults aged 18 to 80 years scheduled for LT were eligible. From August 2, 2019, to November 2, 2021, we assessed patients for eligibility. The exclusion criteria were as follows: a preoperative hemoglobin level of >130 g/L; a history of allergic reaction to fibrinogen concentrate; receiving aspirin, warfarin, or other anticoagulation therapy; a known history of thromboembolic events in the last 30 days; known or suspected pregnancy; retransplantation in a patient previously randomized in this trial; and known presence of a congenital bleeding disorder. We also excluded patients whose indication for LT was familial polyneuropathy, who were receiving a graft from living donors, because of variability in surgical techniques. Similarly, patients undergoing LT for reasons associated with a high risk of hypercoagulation (acute liver failure or complete portal vein thrombosis) were excluded.

The trial was explained to all patients, who were also given printed information. Patients were enrolled if they gave their written informed consent. Recruitment took place at 2 university teaching hospitals in Barcelona (University Hospital of Bellvitge and the Hospital Clinic of Barcelona) and 1 in Bilbao (University Hospital of Cruces). No center could enroll more than 40% of the patients.

2.3 | Donor procurement, anesthesia, and surgical management

Liver allografts from brain-dead organ donors were preserved in University of Wisconsin solution. Organ recovery from controlled cardiac-death donors met the acceptance criteria established by the Spanish Liver Transplantation Society [13]. Normothermic regional perfusion

was performed in the recovery of organs from nonliving donors in all centers. In brief, a bolus of heparin was administered and cannulation was established before withdrawal of ventilatory support and after obtaining consent. After cannulation of 1 femoral artery, the contralateral femoral artery was cannulated with a deflated aortic occlusion balloon catheter, which was advanced into the supraceliac aorta under radiologic control. With cannulation complete, the endotracheal tube was disconnected from the ventilator, marking the start of warm ischemia. Death was declared after 5 minutes of complete absence of spontaneous circulation and respiration. The aortic occlusion balloon was then inflated, the normothermic regional perfusion circuit was opened, and *in situ* cold perfusion with preservation fluid was started.

The anesthesia protocols were monitored to ensure consistency and compliance across all of the research centers. All patients were placed on a convective air blanket (WarmTouch, Mallinckrodt Medical). Oxygen was given for 5 minutes before standard anesthesia management was started. Arterial and central venous cannulas were placed, and crystalloid fluid replacement (2 mL/kg/h) was performed to maintain volume; 8 g of albumin 20% was infused per liter of ascites evacuated. Sodium bicarbonate (1/6 M) was administered to maintain a pH of 7.3. Intravenous calcium was administered to keep the plasma calcium ion concentration within the reference ranges stipulated by each hospital's laboratory. Normothermia was maintained. Vena cava preservation was attempted in all patients. The surgical technique was recorded in the patient's electronic case record form (CRF).

Before reperfusion of the graft, it was flushed with 1000 mL of Hartmann's solution at 38 °C to remove air and detritus from the wall of the graft's inferior vena cava. Next, the distal end of the donor's vena cava was closed with a vascular stapler. Vasoconstrictor drugs were administered to compensate for reperfusion syndrome. At the end of surgery, all patients remained mechanically ventilated on transfer to a surgical intensive care unit.

2.4 | Intraoperative and postoperative transfusion management

The protocols for blood component transfusions were monitored to ensure consistency and compliance across the 3 hospitals. The infusion criteria were as follows: RBCs to maintain a hemoglobin level of >80 g/L, platelet concentrates if a count fell below 30 000/mm³, and intravenous tranexamic acid boluses of 500 mg if fibrinolysis (ie, >15% lysis at 60 minutes) was detected by FIBTEM. Cell saver devices were not used. Hemostatic surgical management followed a standard protocol. In case of massive bleeding (>150 mL/min), we also monitored MCF by extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation (ExTEM) (A10_{ExTEM}). If we detected a value of <15 mm or a clotting time of >300 seconds by FIBTEM, we simultaneously transfused 4 units of RBCs, 1 g of tranexamic acid, 2 g of fibrinogen concentrate, 1 unit of apheresis platelets, and 15 mL/kg of fresh frozen plasma.

Thromboelastometry was performed with a ROTEM device (Tem International GmbH) at all of the centers. Fibrinogen plasma concentration was measured fully by the automated Clauss method at each center.

2.5 | Randomization and masking

All trial data were collected and anonymously stored in each patient's electronic CRF; each patient was assigned a unique study number and a unique randomization number. The randomization sequence was created using a computer-generated random list, which was then stratified according to whether the baseline hemoglobin concentration was <95 g/L or not and by center (1:1 ratio, in blocks of multiples of 2 units). Just before surgery, patients were allocated to 1 of 2 parallel groups to receive human fibrinogen concentrate (1 g in 50 mL of water, RiaSTAP, CSL Behring) according to whether an A10_{FIBTEM} value of 8 mm or 11 mm would guide fibrinogen replacement.

The anesthesia nurse was responsible for obtaining blood samples for thromboelastometry readings and preparing the fibrinogen infusion kit appropriate for each patient's group assignment. The nurse extracted blood samples for the analysis of A10_{FIBTEM} and A10_{ExTEM} at successive stages of LT as follows: T1, before anesthesia induction; T2, 10 minutes after portal clamp; T3, 10 minutes after graft reperfusion; and T4, end of surgery. At T1, the nurse prepared a fibrinogen kit to bring the patient's A10_{FIBTEM} value to 11 mm (intervention group) or 8 mm (control group). At T2 and T3, the nurse again prepared a kit to bring the A10_{FIBTEM} value to the level assigned to each patient. At T4, the A10_{FIBTEM} value was recorded in the CRF. To calculate the dose for an intervention-group patient, the nurse subtracted the A10_{FIBTEM} value from 11 mm and multiplied by 1.1 g (ie, [11 mm - A10_{FIBTEM}] × 1.1 g), according to the mean increase of 0.32 g/L per gram of concentrate infused, which was determined in our previous study.⁵ For the control group, the formula was as follows: (8 mm - A10_{FIBTEM}) × 1.1 g. Once a kit was prepared, the nurse brought it into the operating room. The surgeon and anesthesiologist remained masked, as did patient and outcome assessors.

A data quality monitoring procedure was established to ensure that all the aforementioned fibrinogen level checks were performed at the stipulated times in each hospital and that the results were recorded and reported in accordance with the trial protocol and good clinical practice. The fibrinogen and blood component amounts provided by the pharmacy and blood bank were also recorded and checked against the amounts used according to the CRFs. Members of the IRBs and the public health funding agency had access to patient data throughout the study period. Outcome assessments were performed regularly at preset follow-up intervals as patients were included in the trial. The protocol, informed consent sheets, statistical analysis plan, CRFs, and datasets were stored by the IRB of the lead hospital and the IDIBELL Foundation.

2.6 | Outcomes

The primary outcome measures were the proportion of patients requiring RBC transfusion during LT and within the next 24 hours in each group and the number of units required.

The secondary outcome measures included requirements in each group for the infusion of apheresis platelets, fresh frozen plasma and other blood components, and tranexamic acid in each group during LT

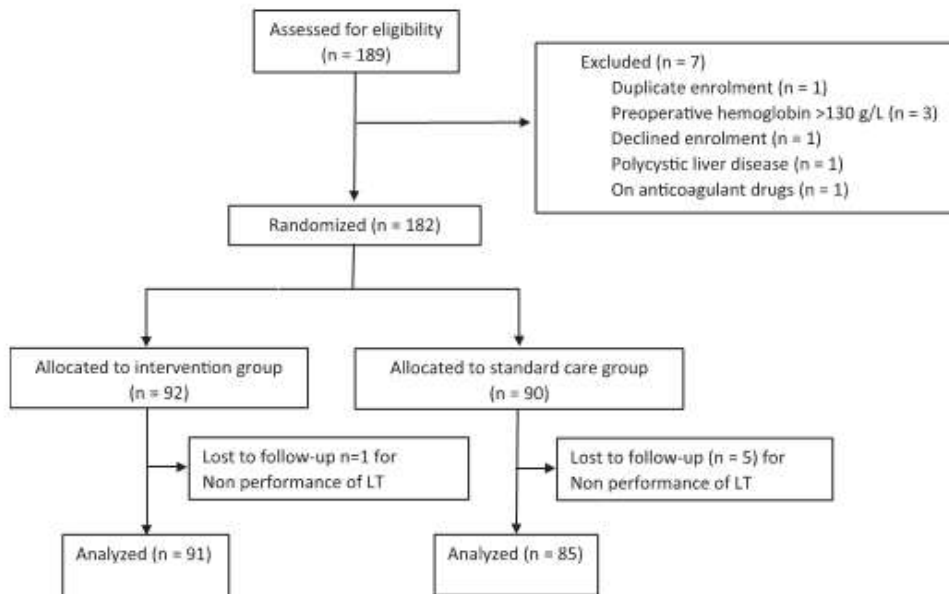


FIGURE 1 Flowchart showing patient enrolment, exclusions, and losses for nonperformance of surgery. LT, liver transplantation.

and within the next 24 hours. The amounts administered were also recorded. During LT and for the following 90 days, we also evaluated the incidence of acute kidney injury according to the scale recommended in guidelines [14]. Other outcomes that were analyzed up to 90 days were the duration of mechanical ventilation in hours in each group, thrombotic events in the graft or legs (assessed via Doppler ultrasound), and thrombotic events in the lung (by computed tomography). Reoperations for any cause, retransplantations, and deaths were also recorded.

All adverse events related to fibrinogen administration were recorded in the CRF, and the principal investigator (A.S.) was notified immediately. The data monitoring committee also reviewed all adverse events, and an annual safety report was sent to the Spanish Agency for Drugs and Medical Products and the IRBs that approved the protocol.

2.7 | Statistical analysis

We estimated a sample size of 176 patients (88 per group); the statistical power would be 80% for detecting an absolute reduction of 30% in the proportion of patients requiring transfusion. We assumed that 80% of patients would receive RBCs in the standard-care arm, a 2-sided α level of 0.0294 adjusted for the interim analysis sample size (overall two-sided α , 5%), and a 10% drop-out rate. The interim analysis by the independent data monitoring committee was planned to take place when data were available for 90 patients in case early termination was necessary because the null hypothesis was rejected using the Pocock group's sequential method or because of futility in using a conditional power cut-off point of 30%.

Intention-to-treat (ITT) analysis was used to assess the main endpoint, secondary endpoints, and safety variables. Thus, all randomized patients who underwent LT as scheduled were included,

regardless of protocol adherence, to control for bias. Only patients who did not undergo the LT procedure were excluded from the analysis. Patient characteristics and hemoglobin, coagulation, and fibrinogen baseline profiles were calculated according to the nature of each variable. The absolute between-group difference (and 95% CI) in the proportion of patients requiring RBC transfusion during LT or within 24 hours (the primary outcome) was also calculated. To compare primary and secondary outcomes according to group assignment, parametric or nonparametric tests were used for continuous variables (according to normality or nonnormality of distribution). For categorical variables, chi-square tests or Fisher exact tests were used. The relative risk (RR) and its 95% CI were also calculated.

We compared median (IQR) plasma fibrinogen levels and ExTEM and FIBTEM MCF measurements during LT between groups using the Kruskal-Wallis test. We also compared the changes in these variables before and after infusions at the time of each measurement corresponding to an LT phase using this test. All criteria for the application of the test were checked. The statistical package used for the analyses was R, version 4.1.0 (2021-05-18) for Windows (R Foundation for Statistical Computing) [15].

3 | RESULTS

A total of 189 patients were recruited; 7 patients were excluded before randomization for various reasons, leaving 182 to be randomized (Figure 1). Ninety-two patients were initially assigned to the intervention group (A10_{FIBTEM} target, 11 mm) and 90 patients were assigned to the control group (standard-care target, 8 mm). However, 5 patients assigned to the intervention group and 1 patient assigned to the control group were excluded owing to cancelation of their LT

TABLE 1 Patient characteristics and hemoglobin, coagulation, and fibrinogen baseline values.

Patients	Intervention group	Control group
	FibTEM \geq 11 mm (n = 91)	FibTEM \geq 8 mm (n = 85)
Age (y)	58 (8.83)	58.7 (8.43)
Male	80.2%	77.6%
Female	19.8%	22.4%
Weight (kg)	78.4 (14.3)	77.9 (15.9)
Height (cm)	169 (8.7)	170 (9.19)
BMI (kg/m ²)	27.4 (4.39)	26.1 (5.0)
Alcoholic cirrhosis	54.9%	61.2%
NASH	8.7%	9.4%
Tumor	9.9%	9.4%
Other	26.5%	20%
Prior abdominal surgery	28.6%	36.5%
Diabetes	35%	30.6%
Partial portal thrombosis	9.89%	3.53%
Altered echocardiogram	13.2%	20%
Pulmonary disease	18.7%	16.5%
Ascites	46%	55.3%
Sodium (mEq/L)	134 (5.4)	135 (5.24)
Creatinine (mg/dL)	1.06 (0.76)	1.13 (0.49)
MELD score	18.5 (6.7)	18.8 (7)
Child-Pugh score		
A	15.3%	15.3%
B	37.4%	30.4%
C	47.2%	54.1%
Hemoglobin (g/L)	94 (84.5-110)	91 (83-108)
<95 g/L	61.5%	60%
\geq 95 g/L	38.5%	40%
Platelet count (10 ³ /mm ³)	75.0 (52.5-98.5)	71.5 (52.8-101)
PTT	1.23 (1.06-1.36)	1.20 (1.04-1.38)
INR	1.55 (1.34-1.77)	1.55 (1.33-1.92)
Fibrinogen (g/L)	2.00 (1.35-3.05)	1.92 (1.30-3.02)
ExTEM		
Coagulation time (s)	64 (58-76)	66 (60-74.2)
MCF (mm)	51 (42.5-60)	50 (43-59)
Lysis (%)	0 (0-0)	0 (0-0)
FibTEM MCF (mm)	11 (7-17)	12 (6-18)

Data are presented as mean (SD), median (IQR), or percentage.

BMI, body mass index; ExTEM, extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation; FibTEM, thromboelastometry for fibrin tissue factor activation and platelet inhibition; INR, international normalized ratio; MCF, maximum clot firmness; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; PTT, partial thromboplastin ratio.

procedures and were, therefore, never treated with replacement fibrinogen concentrate. Two major protocol violations occurred in the intervention group when data quality monitoring detected that the wrong fibrinogen replacement dose formula had been used for kit preparation; these patients were included in the analysis (ITT). The independent data monitoring committee released their report on March 2, 2021. Their analysis of both the primary endpoint and secondary endpoints using data for the first 90 patients enrolled indicated that the trial should continue.

No significant differences emerged in patient baseline characteristics between the 2 groups, including hemoglobin stratification (Table 1). Similarly, patient characteristics were distributed similarly across the 3 centers, with no significant differences. However, brain-dead donor grafts were used more often in the intervention group (69 patients [75.8%] vs 51 [60.0%] in the control group, $P = .037$).

Platelet counts, plasma fibrinogen and hemoglobin levels at the 4 measurement times, and ExTEM and FibTEM MCF measurements are shown in Table 2 and illustrated in Figure 2. Baseline (T1) values of plasma fibrinogen of <1 g/L and MCF of <6 mm were detected in 8 (8.9%) patients and 23(25.3%) patients, respectively, in the intervention group; the same findings were recorded in 7 (8.4%) patients and 24(28.9%) patients, respectively, in the control group. The amounts of fibrinogen concentrate administered were similar, and the highest amounts of fibrinogen were given after graft reperfusion (T3) in both groups. Patients in the intervention group required significantly larger infusions of fibrinogen concentrate (median, 5 to 7 g, vs 4 to 5 g in the control group at the different times) to reach the target. In spite of fibrinogen bolus doses during LT in the majority of patients in both groups, plasma fibrinogen concentrations remained <1g/L in 2 (2.25%) patients at T2, in 3 (3.33%) patients at T3, and in no patients at T4 in the intervention group (vs in 2 [2.41%] patients at T2, 10 [11.9%] patients at T3, and 5 [6.02%] patients at T4 in the control group). Platelet counts and ExTEM MCF values increased during LT in both groups. In contrast, hemoglobin levels, which were lowest at reperfusion (T3), decreased in both groups and remained lower than baseline at the end of LT.

The ITT analysis revealed no significant between-group differences in the percentage of patients requiring RBC transfusions during LT and within the next 24 hours (primary outcome): intervention group, 74.7% (95% CI, 65.5%-83.3%); control group, 72.9% (95% CI, 62.2%-82.0%). The absolute difference was 1.8% (95% CI, -11.1 to 14.78) ($P = .0922$). In addition, the number of RBC units required did not differ. The RR for RBC transfusion overall was 0.95 (95% CI, 0.77-1.18) (Table 3). Although a slightly higher percentage of patients in the intervention group required massive RBC transfusions (>6 units), the difference was not significant. All activations of the massive bleeding (>150 mL/min) protocol happened at graft reperfusion (T3). This event occurred in 10 patients in the intervention group and 9 patients in the control group (around 10% of the series overall). Five (5.49%) patients in the intervention group and 10 (11.8%) patients in the control group required apheresis platelets during liver resection (T2). Even so, the need for fresh frozen plasma, platelets, and tranexamic acid infusion did not differ between the groups (Table 3).

TABLE 2 Hemoglobin, platelet count, and fibrinogen values and extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation and thromboelastometry for fibrin tissue factor activation and platelet inhibition maximum clot firmness measurements at each stage of liver transplantation.

Patients	Intervention group	Control group	P value ^{C,d}
	FibTEM ≥ 11 mm (n = 91)	FibTEM ≥ 8 mm (n = 85)	
Hemoglobin (g/L)			
T1	94.0 (84.5 to 110.0)	91.0 (83.0 to 108.0)	.484
T2	94.0 (82.5 to 110.0)	93.0 (80.0 to 109.0)	.532
T3	91.0 (76.5 to 100.0)	86.0 (76.0 to 101.0)	.644
T4	89.0 (81.5 to 96.5)	88.0 (83.0 to 100.0)	.908
Platelet counts (10 ³ /mm ³)			
T1	75 (52.5 to 98.5)	71.5 (52.8 to 101)	.774
T2	88 (65.5 to 117)	97 (72 to 138)	.290
T3	80 (62 to 126)	87 (64 to 120)	.565
T4	91 (67 to 133)	94 (67 to 126)	.613
Plasma fibrinogen (g/L)			
T1	2 (1.35 to 3.05)	1.92 (1.3 to 3.02)	.833
T2	2.24 (1.62 to 2.87)	2.03 (1.40 to 2.66)	.113
T3	1.88 (1.43 to 2.34)	1.62 (1.36 to 2.20)	.077
T4	1.97 (1.5 to 2.48)	1.69 (1.35 to 2.05)	.010
ExTEM MCF (mm)			
T1	51 (42.5 to 60)	50 (43 to 59)	.598
T2	55.5 (50 to 62.8)	54 (48 to 60.9)	.238
T3	54 (51 to 59)	52 (49 to 60)	.169
T4	56 (51 to 61.5)	53 (49 to 60)	.065
FibTEM MCF (mm)			
T1	11 (7 to 17)	12 (6 to 18)	.793
T2	12 (10 to 16)	10 (8 to 15)	.002
T3	12 (10 to 14)	10 (8 to 13)	.005
T4	14 (12 to 16)	10.5 (8 to 15)	.001
Fibrinogen administered (g)			
T1 to T2 ^{a,b}	51.6%; 5 (2 to 6.5)	41.2%; 4 (2 to 5)	.215 ^c ; .341 ^d
T2 to T3 ^{a,b}	64.8%; 5 (3 to 7)	52.9%; 4 (3 to 7)	.147 ^c ; .305 ^d
T3 to T4 ^{a,b}	70.3%; 7 (4 to 10)	64.7%; 5 (4 to 7)	.525 ^c ; .033 ^d
Differences after fibrinogen boluses			
ExTEM MCF (mm)			
T1 vs T2	5.1 (3.6 to 6.5)	4.9 (3.2 to 6.6)	.407
T1 vs T3	2.8 (0.7 to 4.8)	2.1 (-0.5 to 4.6)	.354
T1 vs T4	5.5 (3.5 to 7.4)	4.8 (2.2 to 7.5)	.323
Plasma fibrinogen (g/L)			
T1 vs T2	0.1 (-0.1 to -0.2)	0.1 (-0.2 to -0)	.109
T1 vs T3	-0.3 (-0.5 to -0.1)	-0.5 (-0.6 to -0.3)	.518
T1 vs T4	-0.3 (-0.5 to -0.1)	0.5 (-0.7 to -0.3)	.155

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Patients	Intervention group	Control group	P value ^{c,d}
	FIBTEM \geq 11 mm (n = 91)	FIBTEM \geq 8 mm (n = 85)	
FIBTEM MCF (mm)			
T1 vs T2	1.2 (-2.5 to 2.6)	-0.1 (-1.42 to 1.2)	.020
T1 vs T3	-0.5 (-1.7 to 0.7)	-1.5 (-2.5 to -0.5)	.122
T1 vs T4	1.5 (0.1 to 2.8)	-1 (-2.6 to 0.6)	.001

Data are presented as median (IQR) and percentage.

ExTEM, extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation; FIBTEM, thromboelastometry for fibrin tissue factor activation and platelet inhibition; MCF, maximum clot firmness; T1, baseline; T2, 10 minutes after portal clamp; T3, 10 minutes after reperfusion of the liver graft; T4, end of the procedure.

^a The percentage refers to patients who received fibrinogen concentrate.

^b The median (IQR) refers to the amount of fibrinogen concentrate infused in grams.

^c The P value referring to percentage comparison.

^d The P value referring to median comparison.

Similarly, there were no between-group differences in the rates of LT-related adverse events (Table 3). Although hepatic artery, portal vein, and other systemic thromboses were present in 4 patients in each group, 3 of the 8 patients (2 in the intervention group and 1 in

the control group) had received no fibrinogen concentrate infusions. Acute renal failure was present in similar percentages of patients in both groups. Furthermore, the median hours of postoperative mechanical ventilation did not differ between the groups.

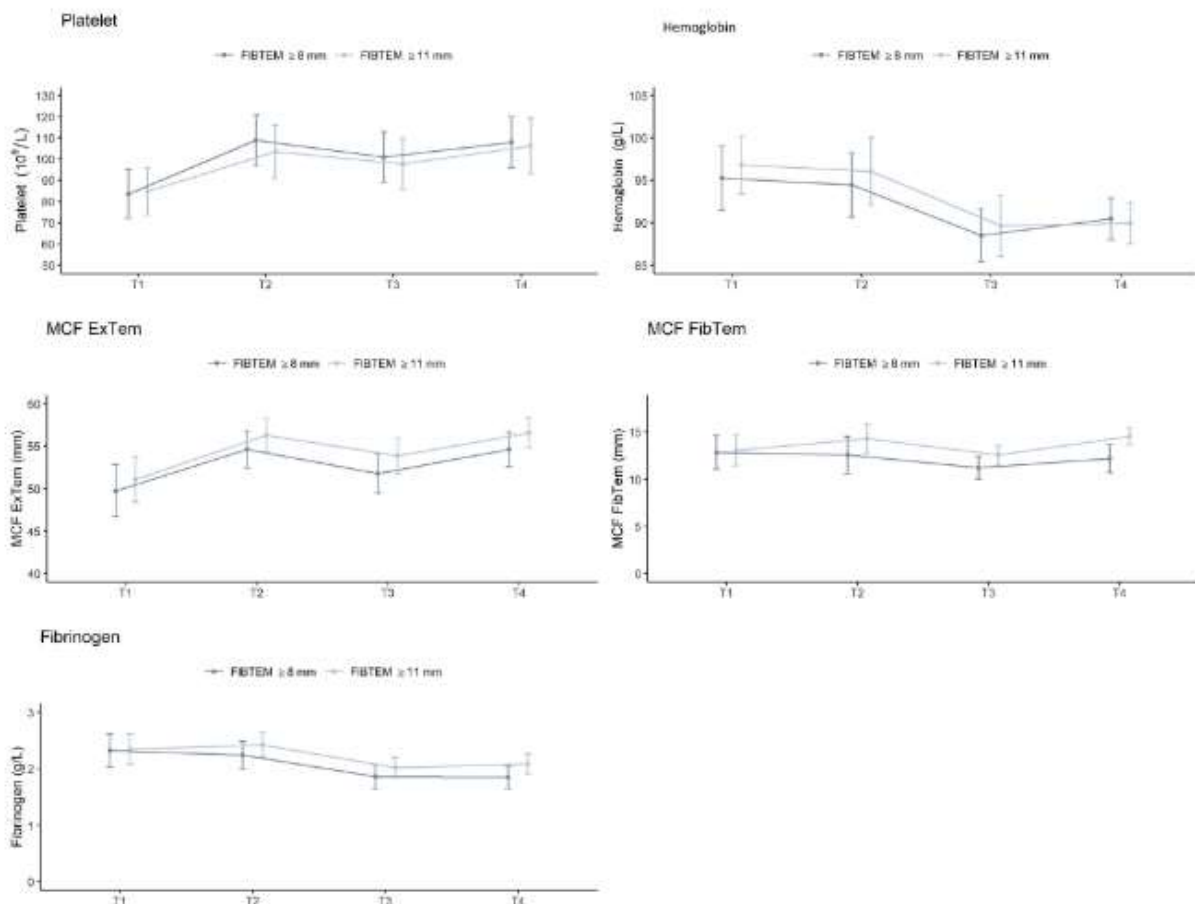


FIGURE 2 Graphs illustrating how similar platelet and hemoglobin requirements, measurements of maximum clot firmness (MCF) by extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation (ExTEM) and thromboelastometry for fibrin tissue factor activation and platelet inhibition (FIBTEM), and fibrinogen plasma concentrations were in the intervention group (blue lines) and control group (black lines).

TABLE 3 Red blood cell, blood component and fluid therapy requirements, surgical events, and outcomes.

Patients	Intervention group	Control group	P value ^{d,e}	RR value
	FibTEM \geq 11 mm (n = 91)	FibTEM \geq 8 mm (n = 85)		
Length of surgery (min)	380 (302 to 1422)	390 (305 to 1457)	. ^d ; .916 ^e	-
Cold ischemia (min)	380 (279 to 437)	365 (286 to 400)	. ^d ; .986 ^e	-
Warm ischemia (min)	40 (26 to 53)	37 (29 to 52)	. ^d ; .956 ^e	-
Reperfusion syndrome	44%	49.4%	.566	0.89 (0.64 to 1.22)
During LT				
RBCs ^{a,b} (units)	64.8%; 3 (2 to 6)	68.2%; 3 (2 to 4.75)	.75 ^d ; .32 ^e	0.95 (0.77 to 1.18)
FFP ^{a,b} (units)	11.1%; 2 (2 to 3.5)	14.1%; 2 (2 to 4)	.90 ^d ; .90 ^e	0.78 (0.35 to 1.71)
Platelets ^{a,b} (units)	9.89%; 1 (1 to 1)	17.6%; 1 (1 to 2)	.21 ^d ; .31 ^e	0.56 (0.25 to 1.19)
Tranexamic acid (n)	36 (39.6%)	31 (36.5%)	.79	1.08 (0.7 to 1.6)
During and 24 h after surgery				
RBCs ^{a,b} (units)	74.7%; 4 (2 to 7.25)	72.9%; 3.5 (2 to 5)	.72 ^d ; .74 ^e	1.02 (0.86 to 1.23)
>6 units RBCs (n)	11 (12.1%)	5 (5.9%)	.243	2.05 (0.75 to 6.3)
>10 units RBCs (n)	4 (4.40%)	2 (2.35%)	.683	1.87 (0.37 to 13.23)
FFP ^{a,b} (units)	18.7%; 2 (2 to 4)	17.9%; 2 (2 to 4)	.91 ^d ; 1 ^e	1.05 (0.56 to -1.99)
Platelets ^{a,b} (mL)	20.9; 1 (1 to 2)	25.9%; 2 (1 to 3)	.54 ^d ; .078 ^e	0.81 (0.46 to 1.38)
Fibrinogen ^{a,b} (g)	72.5%; 7.5 (4 to 10)	65.9%; 6 (4 to 9)	.429 ^d ; .153 ^e	1.1 (0.9 to 1.35)
Fluid therapy ^c (mL)	5334 (4131 to 7184)	5198 (4200 to 7099)	.88	-
Reoperations (n)	10 (11%)	11 (12.9%)	.868	0.85 (0.37 to 1.91)
Thrombotic complications (n)	4 (4.40%)	4 (4.71%)	1.0	0.93 (0.23 to 3.84)
Acute renal failure (n)	12 (13.2%)	15 (17.6%)	.541	0.75 (0.36 to 1.5)
Mechanic ventilation (hours)	13 (9 to 19.5)	11 (9 to 15.8)	.118	-
Retransplantation or death (n)	1 (1.1%)	4 (4.71%)	.198	0.23 (0.01 to 1.54)

Data are presented as n (%) of patients, followed by median (IQR) where shown.

FFP, fresh frozen plasma; LT, liver transplantation; RBCs, red blood cells; RR, relative risk; T1, baseline; T2, 10 min after portal clamp; T3, 10 min after reperfusion of the liver graft; T4, end of procedure.

^a The percentage refers to patients who received RBC.

^b The median (IQR) value refers to the amount of fluid infused.

^c Fluid therapy refers to nonblood products (colloids, crystalloids).

^d P value referring to percentage comparison.

^e P value referring to median comparison.

4 | DISCUSSION

Bolus fibrinogen infusions to maintain an A10_{FibTEM} of 11 mm during LT were associated with intraoperative and 24-hour RBC transfusion and fresh frozen plasma and platelet requirements, which were similar to those in the standard-practice group (target A10_{FibTEM} reading, 8 mm). Blood product infusions were needed the most after graft reperfusion, when bleeding and hemodilution led to a clear decrease in hemoglobin levels and instability. These events, even though temporary, contributed to high RBC transfusion requirements in both groups.

Nearly 73% of our patients in both groups required RBC correction during LT and in the following 24 hours. This figure is consistent with the low baseline hemoglobin concentrations of 95 g/L or less in approximately 60% of patients in both groups, indicating a

high risk for RBC transfusion. Hemoglobin levels further decreased during LT, as indicated by a median concentration of approximately 88 g/L in both groups at the end of surgery. A post hoc analysis of our data showed that nearly all patients with baseline hemoglobin levels lower than 110 g/L required RBCs (92.85% in the intervention group and 94.34% in the control group). In contrast, only approximately 40% of patients with hemoglobin concentrations higher than 110 g/L required transfusions.

In parallel, we observed that the plasma fibrinogen level and MCF F_{IBTEM} values decreased in both groups, indicating consumption of fibrinogen in spite of bolus infusions that met the randomly assigned A10_{FibTEM} targets. The more pronounced decrease after graft reperfusion is probably the effect of hemodilution and is expected at this stage of LT. As a result, nearly 70% of our patients in both groups

required fibrinogen replacement at this time. Even so, MCF F_{IBTEM} values were significantly different between the groups after the first fibrinogen infusion (during liver resection), during reperfusion of the graft, and at the end of the procedure. There were no inconsistencies between the planned fibrinogen replacement targets and the actual MCF results achieved during the procedure. On the contrary, both groups showed decreases in plasma fibrinogen in all phases of LT, even though 10 patients in the control group (11.9%) reached a plasma fibrinogen concentration of 1g/L or lower at reperfusion and only 3 patients (3.33%) did so in the intervention group. A lack of correlation between plasma fibrinogen concentration and F_{IBTEM} values after reperfusion has been reported previously [12] and could explain why the differences in MCF F_{IBTEM} findings between the groups did not translate to higher plasma fibrinogen concentrations. The randomization sequence ensured that variations affected both groups in all centers. Therefore, the coefficient of variation for fibrinogen measurements by the Clauss method used would have influenced the plasma fibrinogen concentration values similarly across the groups and centers. Functional fibrinogen can also be calculated automatically on the basis of clot firmness by eliminating the platelet contribution in viscoelastic tests; however, in bleeding patients during surgery and after graft reperfusion, the calculated values seem to be overestimated compared with the values measured using the conventional Clauss method [7]. The similar low plasma fibrinogen concentrations we observed could explain the lack of significant between-group outcomes.

Few patients required fresh frozen plasma and apheresis platelets, consistent with successful management of blood component infusion guided by thromboelastometry [9]. We also found that MCF measured by $ExTEM$ stayed above the baseline during the whole procedure. The intervention group had higher median $ExTEM$ MCF readings in all phases of LT, even when a lower platelet count was registered. The higher MCF values could conceivably be explained by the greater amount of fibrinogen concentrate these patients were given to meet the 11-mm $A10_{F_{IBTEM}}$ target. We noted a slight tendency to administer more apheresis platelets in the control group during liver resection, a time at which increased bleeding is expected; however, the difference was not significant.

Continuous blood oozing, a result of fibrinolysis that can be detected by thromboelastometry and requires tranexamic acid administration, was also similar in both groups, consistent with previous reports [5,9]. However, a post hoc analysis of the data showed that, after adjustment for the Model for End-Stage Liver Disease score, the RRs for tranexamic acid infusion in relation to baseline $A10_{F_{IBTEM}}$ and baseline fibrinogen concentration were 0.77 (95% CI, 0.60-0.97) and 0.59 (95% CI, 0.43-0.78), respectively, indicating the advantage of correcting low $A10_{F_{IBTEM}}$ and fibrinogen concentration values.

Significantly fewer patients in the intervention group received grafts from controlled cardiac-death donors, which might have contributed to bias in our results. However, a recent study of a consecutive retrospective series demonstrated the noninferiority of cardiac-death donation with respect to RBC transfusion requirements and the occurrence of reperfusion syndrome [16]. Liver graft quality

has also been linked to ischemia times [17]. However, ischemia times were similar in our study groups and would not have influenced the interpretation of results.

Fibrinogen supplementation to maintain the $A10_{F_{IBTEM}}$ at 11 mm increased the substrate available for fibrin generation over that provided by our hospitals' standard use of an 8-mm target, potentially increasing the risk of vascular thrombosis in the intervention group. However, we did not observe more thromboembolic events in the intervention group, supporting the safety of the 11-mm target. The proportion of such events stayed at approximately 4% in both groups, consistent with previous studies [5,8] and a large surveillance program [18].

The main principles of patient blood management in surgical settings are to minimize blood loss and optimize blood hemostasis, as we attempted in our trial. We did not take steps to improve the hemoglobin concentration before surgery. Hemoglobin optimization in patients with liver disease is clinically challenging. However, given the impact of baseline hemoglobin concentration on RBC requirements that we and others have observed, this principle merits attention in future research.

Our study is the only completed randomized trial to assess the efficacy of a fibrinogen replacement strategy carried out during the entire LT procedure. The strengths of our trial include the participation of 3 high-volume LT hospitals, on-time recruitment of patients even in the context of the COVID-19 pandemic, high adherence to protocols, and monitoring of data quality by an independent committee. A limitation of our trial was that the fibrinogen infusion kits were not prepared and masked in the pharmacy departments of our participating hospitals. However, this was a necessary aspect of providing fibrinogen replacement on the basis of the $A10_{F_{IBTEM}}$ values just before and at 2 points during LT. To maintain masking in our study, the surgical nurse responsible for reading the $A10_{F_{IBTEM}}$ values and preparing the kits worked in an adjacent room away from the operating area, where the surgeon and anesthesiologist were present. Thus, these caregivers could remain blinded to group assignment during LT and in the next 24 hours as well as during data analysis. In addition, there were no inconsistencies between the targets guiding fibrinogen replacement and the actual MCF values and plasma fibrinogen concentrations achieved during the procedure.

Our study confirms that using an $A10_{F_{IBTEM}}$ target of 11 mm to guide fibrinogen replacement was not superior to the standard 8-mm target in terms of reducing RBC requirements. Secondly, we also confirmed the marked and similar loss of plasma fibrinogen during LT in both groups, possibly explaining the lack of a significant between-group difference in outcomes. Although raising the target to 11 mm increased plasma levels of fibrinogen and MCF without affecting safety, this change provided no clinical benefits in this randomized multicenter trial.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Mary Ellen Kerans for editing some versions of the manuscript. We acknowledge Cristian Tebe and Judith Peñafiel for the statistical plan and analysis. Funding for both these services was

covered by the grant. We acknowledge the help of Mireia Sanllorente and Pilar Hereu, who were project managers for the study; funding for their work was covered by the Spanish Clinical Research Network Platform. We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

A.S., M.C., and A.B. designed the study. A.S., M.C., A.B., R.G., J.B., L.P., R.P., L.V., M.C., R.R., A.M., G.O., A.L., A.N., M.B., G.A., and G.P. performed the literature search and data collection. A.S., M.C., and A.B. performed the data analysis. A.S., M.C., A.B., R.G., J.B., L.P., R.P., L.V., M.C., R.R., A.M., G.O., A.L., A.N., M.B., G.A., and G.P. performed the data interpretation. A.S., M.C., and A.B. produced the figures. A.S. acquired the funding. A.S., M.C., and A.B. wrote the original draft; A.S. made subsequent revisions; and M.C. and A.B. reviewed the subsequent revisions. R.G., J.B., L.P., R.P., L.V., M.C., R.R., A.M., G.O., A.L., A.N., M.B., G.A., and G.P. approved the manuscript.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

A.S. received an honorarium from CSL Behring for a scientific lecture. A.B. received an honorarium from Octapharma for a scientific lecture. All other authors have no competing interests to disclose.

REFERENCES

- [1] Viguera L, Blasi A, Reverter E, Arjona B, Caballero M, Chocron I, García-López JA, Gutierrez R, Martin MJ, Pérez-Peña J, Pitera J, Zarragoikotxea I, Sabaté A. Baseline haemoglobin and thromboelastometry are predictive of red blood cell requirements and one-year mortality in liver transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2021;60:103259.
- [2] Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, Contreras L. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80:568-73.
- [3] Milan Z, Cirkovic A, Macmillan J, Zaky M, Pereira JFHB. Hemostatic markers as predictors of massive blood transfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2022;54:734-7.
- [4] Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010;113:1205-19.
- [5] Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, Costa M, Reyes R, Torres F. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2016;16:2421-9.
- [6] Blasi A, Beltran J, Pereira A, Martinez-Palli G, Torrents A, Balust J, Zavala E, Taura P, Garcia-Valdecasas JC. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion.* 2012;52:1989-98.
- [7] Yang Lu S, Tanaka KA, Abuelkasem E, Planinsic RM, Sakai T. Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:1097-105.
- [8] Sabate A, Blasi A, Costa M, Reyes R, Beltran J, Torres F. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84:447-54.
- [9] Bonnet A, Gilquin N, Steer N, Gazon M, Quattrone D, Pradat P, Maynard M, Mabrut JY, Aubrun F. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: a randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36:825-33.
- [10] Yoon U, Bartoszko J, Bezinover D, Biancofiore G, Forkin KT, Rahman S, Spiro M, Raptis DA, Kang Y. ERAS4OLT.org Working Group. Intraoperative transfusion management, antifibrinolytic therapy, coagulation monitoring and the impact on short-term outcomes after liver transplantation—a systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022;6:e14637.
- [11] Cho JK, Moon YJ, Song IK, Kang EJ, Shin WJ, Hwang GS. A look into hemostatic characteristics during pediatric liver transplantation using the thromboelastometry (ROTEM®) test. *Liver Transpl.* 2022;28:1628-39.
- [12] Blasi A, Sabate A, Beltran J, Costa M, Reyes R, Torres F. Correlation between plasma fibrinogen and FIBTEM thromboelastometry during liver transplantation: a comprehensive assessment. *Vox Sang.* 2017;112:788-95.
- [13] Hesseimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C, in representation of the SETH Working Group on DCD. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int.* 2020;33:902-16.
- [14] KDIGO. Acute kidney injury (AKI) 2021. <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>; [Accessed 29 June 2022]
- [15] R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021, <https://www.r-project.org/>; 1 April 2022
- [16] Viguera L, Blasi A, Reverter E, Arjona B, Caballero M, Chocron I, García-López JA, Gutierrez R, Martin MJ, Pérez-Peña J, Pitera J, Zarragoikotxea I, Sabaté A, Sociedad Española de Transplante Hepático (SETH) Study Group. Liver transplant with controlled donors after circulatory death with normothermic regional perfusion and brain dead donors: a multicenter cohort study of transfusion, one-year graft survival and mortality. *Int J Surg.* 2021;96:106169.
- [17] Paterno F, Guarrera JV, Wima K, Diwan T, Cuffy MC, Anwar N, Woodle ES, Shah S. Clinical implications of donor warm and cold ischemia time in donor after circulatory death liver transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25:1342-52.
- [18] Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20:535-40.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1016/j.jth.2022.10.025>.

Resum Article 2

Es tracta d'un anàlisi de risc que té com objectiu explorar tots els factors modificables associats a la ventilació mecànica perllongada (de duració > 24h) després d'un trasplantament hepàtic, basat en dades recollides prospectivament d'un assaig clínic. S'han avaluat 306 candidats, però s'han exclòs 93 pacients per baix risc de transfusió (hemoglobina preoperatòria > 130 g/L) i 31 pacients per tractament anticoagulant, trastorns hemorràgics, polineuropatia familiar o casos urgents. Els factors de risc s'han identificat inicialment amb un model de regressió log-binomial i posteriorment s'ha calculat el risc relatiu i s'han ajustat per edat, sexe i gravetat de la malaltia hepàtica avaluada per l'escala MELD.

En 149 pacients (84,7%) s'ha aconseguit una extubació precoç i en 27 pacients (15,3%) s'ha requerit de ventilació mecànica perllongada. El 6,04% dels pacients extubats precoçment i el 44% dels pacients sotmesos a ventilació mecànica perllongada han precisat de reintervenció ($p = 0,001$). La puntuació MELD > 23 ha estat el principal factor de risc de ventilació mecànica perllongada. Un cop ajustats els factors de risc modificables per la puntuació MELD, sexe i edat, 3 factors s'han associat de forma significativa amb la ventilació mecànica perllongada: la infusió d'àcid tranexàmic ($p = 0,007$), la transfusió de concentrat d'hematies ($p = 0,001$) i l'aparició de la síndrome de post reperfusió ($p = 0,004$). La mediana (IQR) d'estància a la UCI ha estat de 3 dies (2 - 4 dies) en el grup d'extubació precoç i de 14 dies (10 - 24 dies) en el grup de ventilació mecànica perllongada ($p = 0,001$). 8 pacients del grup d'extubació precoç (5,52%) han requerit de reingrés a la UCI (quasi bé tots per reintervenció), però no hi ha hagut diferències entre els grups en quants al reingrés (3,7% en el grup de ventilació mecànica perllongada).

Es conclou que l'hemorràgia i la síndrome post reperfusió són els principals factors modificables associats a la ventilació mecànica perllongada i la duració de l'estància a UCI, el que suggereix que s'han d'explorar estratègies de suport vasopressor i altres intervencions prèvies a la reperfusió de l'empelt que puguin prevenir una possible fibrinòlisi.

RESEARCH

Open Access



Factors associated with mechanical ventilation longer than 24 h after liver transplantation in patients at risk for bleeding

Marta Caballero¹, Antoni Sabate^{1*}, Lourdes Perez¹, Julia Vidal², Enric Reverter³, Rosa Gutierrez⁴, Gonzalo Crespo⁵, Judith Penafiel⁶ and Annabel Blasi²

Abstract

Background This risk analysis aimed to explore all modifiable factors associated with prolonged mechanical ventilation (lasting > 24 h) after liver transplantation, based on prospectively collected data from a clinical trial.

Methods We evaluated 306 candidates. Ninety-three patients were excluded for low risk for transfusion (preoperative haemoglobin > 130 g.l⁻¹), and 31 patients were excluded for anticoagulation therapy, bleeding disorders, familial polyneuropathy, or emergency status. Risk factors were initially identified with a log-binomial regression model. Relative risk was then calculated and adjusted for age, sex, and disease severity (Model for End-Stage Liver Disease [MELD] score).

Results Early tracheal extubation was performed in 149 patients (84.7%), and 27 patients (15.3%) required prolonged mechanical ventilation. Reoperations were required for 6.04% of the early extubated patients and 44% of patients who underwent prolonged ventilation ($p=0.001$). A MELD score > 23 was the main risk factor for prolonged ventilation. Once modifiable risk factors were adjusted for MELD score, sex, and age, three factors were significantly associated with prolonged ventilation: tranexamic acid ($p=0.007$) and red blood cell ($p=0.001$) infusion and the occurrence of postreperfusion syndrome ($p=0.004$). The median (IQR) ICU stay was 3 (2–4) days in the early extubation group vs. 5 (3–10) days in the prolonged ventilation group ($p=0.001$). The median hospital stay was also significantly shorter after early extubation, at 14 (10–24) days, vs. 25 (14–55) days in the prolonged ventilation group ($p=0.001$). Eight patients in the early-extubation group (5.52%) were readmitted to the ICU, nearly all for reoperations, with no between-group differences in ICU readmissions (prolonged ventilation group, 3.7%). Conclusion:

We conclude that bleeding and postreperfusion syndrome are the main modifiable factors associated with prolonged mechanical ventilation and length of ICU stay, suggesting that trials should explore vasopressor support strategies and other interventions prior to graft reperfusion that might prevent potential fibrinolysis.

Trial Registration.

European Clinical Trials Database (EudraCT 2018–002510-13,) and on ClinicalTrials.gov (NCT01539057).

Keywords Blood components, Liver transplantation, Mechanical ventilation, Patient outcome, Surgical Intensive care unit

*Correspondence:

Antoni Sabate
asabatep@ub.edu

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Early tracheal extubation in liver transplantation implies a shorter stay in a postoperative ICU [1] and the avoidance of the side effects of mechanical ventilation on splanchnic blood flow, which is detrimental to the liver graft. However, adequate liver function and the absence of bleeding or other adverse conditions that may require a return to the operating theatre cannot always be ascertained at the end of surgery [2]. Furthermore, most gross haemodynamic and respiratory disturbances, bleeding or hepatic artery thrombosis can appear in the first 24 h after a liver transplant [2]. Among retrospective series from the early 2000s, immediate reintubation was necessary in 11.7% of cases [3]. That rate would be unacceptable today. In some series fast-track extubation was performed in patients with low Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores (around 12) [4, 5], but as waiting lists have come to include older and more overweight patients, average MELD scores have risen in recent series [6]. In this scenario, anaesthesiologists have developed an interest in finely tuning fast-track protocols in keeping with risk for reintubation and ICU readmission and, if possible, reducing that risk.

We aimed to explore all modifiable preoperative and intraoperative risk factors associated with a need to maintain mechanical ventilation for more than 24 h after liver transplantation in a multicentre series of recipients registered prospectively for a randomised clinical trial.

Methods

Data from a multicentre, haemoglobin-stratified, randomised controlled trial on fibrinogen infusion and blood product requirements by our group [7] were used for this secondary analysis, which was foreseen in the initial protocol registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT 2018–002510-13,) and on ClinicalTrials.gov (NCT01539057). The protocol was approved by the institutional review board (IRB) of the lead hospital (University Hospital of Bellvitge, approval number AC 033/18) as well as the IRBs of the other participating centres (University Hospital of Cruces and Clinic Hospital of Barcelona). Patients were enrolled if they gave their written informed consent.

Patients

All adults who were scheduled for liver transplantation were assessed for eligibility from 2 August 2019 to 2 November 2021. Exclusion criteria were low risk for intraoperative transfusion (preoperative haemoglobin $> 130 \text{ g.l}^{-1}$) or high risk for intraoperative transfusion (patients on anticoagulation therapy and with bleeding disorders). Also excluded were patients whose indication

for transplantation was familial polyneuropathy or who were undergoing an emergency procedure.

Graft and anaesthesia management, surgery, and transfusion protocols

Organ recovery from controlled cardiac-death donors met the acceptance criteria established by the Spanish Liver Transplantation Society in all centres [8]. Those criteria stipulate normothermic regional perfusion in the recovery of organs from non-living donors.

The anaesthesia protocol was monitored to ensure consistency and compliance across all the research centres. Swan-Ganz catheterization was used for in-procedure monitoring, and patients with echocardiographic abnormalities at baseline additionally underwent transesophageal echocardiography. Vena cava preservation, with or without a portacaval shunt depending on the surgeon's preference, was attempted in all patients. Crystalloid fluid replacement (2 mL/kg/h) was used to maintain blood volume. Sodium bicarbonate $1/6 \text{ M}$ was given to maintain pH 7.3. Intravenous calcium was administered to keep the plasma calcium ion concentration within the ranges of reference stipulated by each hospital's laboratory. Normothermia was maintained. The liver allograft was preserved in University of Wisconsin solution.

Prior to reperfusion, the graft was flushed with 1000 mL Hartmann's solution at 38°C to remove air and detritus from the wall of the graft's inferior vena cava. Patients were placed in the Trendelenburg position. Next, the distal end of the donor's vena cava was closed with a vascular stapler. We used a modified definition of post-reperfusion syndrome as outlined by Aggarwal et al., [9] namely, a 30% or more decrease in blood pressure or heart rate from baseline for more than 1 min within 5 min of reperfusion of the liver graft that required additional compensatory measures such as vasoconstrictor drugs or rapid fluid infusion.

Blood product infusion criteria were as follows: red blood cells (RBCs) to maintain a haemoglobin level of $> 80 \text{ g.l}^{-1}$, platelet concentrates if a count fell to $< [30,000 \times 10^{-9}]^{-1}$, and intravenous tranexamic acid boluses of 500 mg if fibrinolysis ($> 15\%$ lysis at 60 min) was detected by thromboelastometry for fibrin tissue. Cell saver devices were not used. Haemostatic management was also guided by thromboelastometry. In case of massive bleeding ($> 150 \text{ mL.min}^{-1}$), we monitored maximum clot firmness by extrinsic thromboelastometry amplitude at 10 min. If we detected a value of $< 15 \text{ mm}$ or a clotting time $> 300 \text{ s}$, we simultaneously transfused 4 units of RBCs, 1 g of tranexamic acid, 2 g of fibrinogen concentrate, 1 unit of apheresis platelets, and 15 mL.kg^{-1} of fresh frozen plasma.

Weaning process and tracheal extubation

At the end of surgery, a propofol infusion was started to ensure sufficient sedation for patients to tolerate the tracheal tube. On arrival to the ICU, the patients were connected to mechanical ventilation with a starting fraction of inspired oxygen (FiO₂) of 50%, a driving pressure of 15 cmH₂O, and a positive-end expiratory pressure of 5 cmH₂O. Haemodynamic stability was checked by assessing systolic blood pressure (>110 mm Hg) and heart rate (<100 beats per minute), and when favourable respiratory values (oxygen saturation >95% with FiO₂ <50%) were achieved, the propofol infusion was stopped. Once patients regained full consciousness and spontaneous ventilation was maintained with a respiratory rate <25 breaths per minute, normocapnia without acidosis, oxygen saturation >95% with FiO₂ <50%, and absence of bleeding, tracheal extubation was performed.

Primary outcome, other outcomes of interest, and risk factors

The primary outcome was the need for mechanical ventilation for more than 24 h, used as a definition of extubation failure. Although postoperative respiratory failure has been defined as the need for mechanical ventilation for longer than 48 h in a large study of patients undergoing non-cardiac surgery, the study did not include liver transplant recipients [10].

Variables considered as possible risk factors included recipient and donor characteristics and data collected during surgery. Recipient characteristics were age, sex, BMI, diabetes mellitus, hypertension, cardiac disease, respiratory disease, indication for transplantation, MELD score, Child score, hospitalization when the procedure was scheduled, haemoglobin and creatinine levels, glomerular filtration rate, plasma fibrinogen levels, prothrombin time and the international normalised ratio, platelet count, and baseline thromboelastometry profile. Donor characteristics were type of donor (after brain or cardiac death) and cold ischaemia time. Intraoperative data were surgical time; warm ischaemia time; infusions of blood components, fibrinogen concentrate, tranexamic acid, crystalloid, and albumin; and the development of postreperfusion syndrome.

During liver transplantation and in the following 90 days, we recorded the incidence of intra- and postoperative thrombotic events in the graft or legs (assessed by Doppler ultrasound), and in the lung (assessed by computed tomography). Reoperations after 24 h or admission to the ICU for any cause were also recorded.

The data monitoring committee reviewed all adverse events, and an annual safety report was sent to the Spanish Agency for Medicines and Medical Products and the IRBs that approved the protocol.

Statistical analysis

Descriptive statistics for patients and surgeries were expressed as mean (SD) for discrete variables and median (IQR) for continuous variables. Categorical variables were expressed as number of cases and percentage. Statistics related to actuarial patient mortality and graft survival were also compiled.

We used a log-binomial regression model to evaluate the associations between the risk factors and prolonged mechanical ventilation (>24 h). Risk was adjusted for age, sex, and MELD score based on their positive association not only with the outcome (dependent) variable but also with other modifiable variables because we detected that there was substantial interaction when analysing the data. Relative risk and 95% CIs were also calculated. All analyses were performed with the statistical software package R, version 4.1.0 for Windows (<http://www.R-project.org>, The R Foundation).

Results

During the period of the trial, 306 candidates were evaluated, and 93 patients were excluded because their baseline haemoglobin was >130 g.l⁻¹. Thirty-one patients were excluded for the other criteria listed above. A total of 182 patients were enrolled. After 6 procedures were cancelled, 176 patients were finally included in the analysis.

In 149 patients (84.7%), the trachea was extubated early (<24 h). The remaining 27 patients (15.3%) required >24 h of mechanical ventilation. Nine patients in the early extubation group (6.04%) required reoperation. Twelve patients who underwent prolonged mechanical ventilation (44.4% of the 27 patients in that group) also required reoperation ($p=0.001$).

Patient's characteristics for all patients and in the two assigned groups are shown in Table 1. Diagnoses of cirrhosis, partial portal vein thrombosis, plasma sodium and creatinine values, MELD scores, and haemoglobin and coagulation and thromboelastometry profiles were different between the groups. Echocardiographic abnormalities were observed in 16.50% of patients, but there were no between-group differences. The preoperative echocardiogram indicated some degree of pulmonary hypertension in 44% of patients with early extubation vs. 22% of those requiring prolonged mechanical ventilation. Angiography confirmed the presence of pulmonary hypertension in two patients in the early extubation group and one patient in longer mechanical ventilation group. Baseline PO₂ ≤80 mm Hg, was found in 11.4% of patients in the early extubation group vs. 15% in the prolonged mechanical ventilation group. Some degree of pulmonary dysfunction was found in the preoperative computerized tomography scans in both groups, with normal function

Table 1 Patient characteristics Data are number (%) or percentage of patients, unless otherwise indicated as mean (SD)^a, median (IQR)^b, or median (range)^c

	All (n = 176, 100%)	MV > 24 h (n = 27, 15.3%)	MV < 24 h (n = 149, 84.7%)	
Patient characteristics				
Age (years) ^b	59.0 (55.0–64.2)	60.00 (57.00–65.50)	59.00 (53.0–64.0)	0.403
Male	79.00%	85.20%	77.85%	0.546
Female	21.00%	14.80%	22.15	
Weight (kg) ^a	78.20 (15.0)	78.55 (12.89)	78.11 (15.44)	0.876
Height (cm) ^a	169.00 (8.92)	168.81 (8.37)	169.32 (9.05)	0.776
BMI (kg·m ⁻²) ^a	27.30 (4.68)	27.48 (3.83)	27.22 (4.83)	0.757
Diagnoses and preoperative data				
Indications for LT				
Alcoholic cirrhosis	58.00%	77.78%	54.36%	0.040
NASH	9.06%	7.41%	9.40%	1
Hepatocarcinome	9.66%	7.41%	10.70%	> 0.999
Biliary cirrhosis	7.39%	0%	8.72%	0.223
Other	15.89%	14.81%	17.45%	> 0.999
Prior abdominal surgery	32.40%	33.33%	32.21%	> 0.999
Diabetes	33.00%	22.22%	34.90%	0.286
Partial portal thrombosis	6.82%	18.52%	4.70%	0.022
Altered echocardiogram	16.50%	14.81%	16.78%	> 0.999
Pulmonary disease	17.6%	29.63%	15.44%	0.097
Ascites/pleural effusion	54.00%	66.67%	51.68%	0.219
Ascites volume (l) ^b	3400.00 [1500.00–6925.00]	3350.00 [1500.00–6550.00]	3400.00 [1450.00–6925.00]	
Preoperative kidney dysfunction	26.10%	40.74%	23.49%	0.107
Sodium (mmol·l ⁻¹) ^b	136.00 (131.00–139.00)	132.00 (129.00–136.00)	136.00 (131.00–139.00)	0.042
Creatinine (mg·kg ⁻¹) ^b	0.94 (0.76–1.22)	1.09 (0.83–1.40)	0.92 (0.75–1.20)	0.063
MELD score ^b	19.0 (13.0–23.0)	21.00 (17.50–26.50)	18.0 (13–22.0)	0.007
Child–Pugh score				0.216
A	15.50%	11.11%	16.33%	
B	33.90%	22.22%	36.05%	
C	50.60%	66.67%	47.62%	
UNOS classification				0.007
At home	56.25%	37.04%	59.73%	
On ward	34.09%	37.04%	33.56%	
ICU	9.66%	25.93%	6.71%	
Haemoglobin (g·l ⁻¹) ^b	93.00 (84.00–108.00)	92.00 (81.00–109.00)	103.00 (89.00–118.00)	0.019
Platelet count (× 10 ⁹) ^{-1b}	74.00 (52.50–101.00)	68.00 (45.50–84.00)	103.00 (89.00–118.00)	0.123
PTT ^b	1.20 (1.06–1.36)	1.30 (1.16–1.53)	1.20 (1.04–1.35)	0.030
PT/INR ^b	1.55 (1.33–1.81)	1.77 (1.52–2.24)	1.52 (1.30–1.73)	0.004
Fibrinogen (g·l ⁻¹) ^b	2.00 (1.31–3.0)	1.54 (1.18–2.01)	2.15 (1.40–3.03)	0.006
ExTEM				
Coagulation time (s) ^b	65.00 (59.00–75.00)	72.00 (62.00–86.50)	64.00 (58.75–73.25)	0.022
MCF (mm) ^b	51.00 (43.00–60.00)	72.00 (62.00–86.50)	72.00 (62.00–86.50)	0.020
Lysis ^b	0 (0–0)	0 (0–2)	0 (0–0)	0.008
A10 FIBTEM MCF (mm) ^b	11.00 (6.00–16.00)	7.00 (4.50–12.50)	11.00 (7.00–16.00)	0.016

ExTEM Extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation, FIBTEM Thromboelastometry for fibrin tissue, LT Liver transplantation, MCF Maxim clot firmness, MELD Model for End-Stage Liver Disease, NASH Nonalcoholic steatohepatitis, PT Prothrombin time, PTT Partial thromboplastin time, PT/INR International normalised ratio of PT, RBC Red blood cells, UNOS United network for organ sharing

observed in 32% of those extubated early vs. 44% of those requiring mechanical ventilation for longer than 24 h.

Vena cava preservation was achieved in 96% of patients in both groups. Intraoperative venovenous bypass was used in four patients (three in the early extubation group and one in the prolonged mechanical ventilation group). A portocaval shunt was used in 65 (35.93%) vs. 12 patients (44.44%) ($p=0.508$).

There were no differences in sociodemographic values or donor characteristics. Between-group differences were also detected in intraoperative data related to cold ischaemia time, postreperfusion syndrome, and use of tranexamic acid and blood products (Table 2). No differences in the use of intraoperative fluid therapy were found. However, more fluid therapy was used in the first 24 h after surgery in the group that required prolongation of mechanical ventilation.

In the regression model, age, sex, and donor type were not significantly related to prolongation of mechanical

ventilation. However, MELD scores >23 were significantly more common in patients who could not be extubated early. Once the model was adjusted for age, sex, MELD score, and donor type, the only variables that were significantly different in patients mechanical ventilated for >24 h were the baseline creatinine value, the presence of postreperfusion syndrome, and the amounts of tranexamic acid and RBCs used (Fig. 1).

The median (IQR) stay in the postoperative ICU was 3 (2–4) days for patients in the extubation group <24 h vs. 5 (3–10) days for those who required prolonged mechanical ventilation ($p=0.001$). Eight patients in the extubation group (5.52%) were readmitted to the ICU. Nearly all of the ICU readmissions were related to reoperations. Only one patient (3.7%) in the prolonged-ventilation group was readmitted. The median length of hospital stay was 14 (10–24) days after early extubation and 25 (14–55) days after prolonged ventilation ($p=0.001$).

Table 2 Patient surgical data. Data are number (%) or percentage of patients, unless otherwise indicated as mean (SD)^a, median (IQR)^b, or median (range)^c

	All (n = 176, 100%)	MV > 24 h (n = 27, 15.3%)	MV < 24 h (n = 149, 84.7%)	p value
Donor and intraoperative data				
Donor type				
Brain death	68.20%	70.37%	67.90%	0.967
Cardiac death	31.80%	29.63%	32.21%	
Donor age (years) ^c	59.00 (18.00–84.00)	58.00 (25.00–84.00)	60.00 (18.00–78.00)	0.89
Length of surgery (min) ^b	390.00 (303.00–1436.00)	426.00 (325.00–1455.00)	380.00 (299.00–1430.00)	0.398
CIT (min) ^b	373.00 (284.00–445.00)	400.00 (359.00–467.00)	356.00 (278.00–430.00)	0.014
WIT (min) ^b	36.00 (26.00–50.00)	35.00 (28.50–45.00)	36.00 (26.00–50.00)	0.738
Postreperfusion syndrome	46.60%	74.07%	41.61%	0.004
Transfusion During LT				
RBC (units) ^b	2.00 (0.00–4.00)	3.00 (1.00–5.00)	1.00 (0.00–3.00)	0.001
RBC infusions				
0 units	33.50%	7.41%	38.26%	0.001
1–6 units	57.40%	70.37%	55.03%	
> 6 units	9.09%	22.22%	6.71%	
Fresh frozen plasma	12.50%	29.63%	9.40%	0.008
Apheresis platelets	13.64%	29.63%	10.74%	0.015
Tranexamic acid	39.20%	62.96%	33.56%	0.007
Crystalloids (ml) ^b	2280 (1228–3424)	2200 (1275–35,072)	2280 (1238–3200)	0.608
Albumin ^b	67.43%	88.89%	63.51%	0.018
Transfusion during and 24 h after LT				
RBC (units)	2.50 (0.00–5.00)	4.00 (2.00–7.00)	2.00 (0.00–4.00)	0.001
RBC infusions				
0 units	26.10%	3.70%	30.20%	0.001
1–6 units	55.70%	37.04%	95.06%	
> 6 units	18.20%	59.26%	10.74%	
Fluid therapy ^a (ml) ^b	5234 (4153–7184)	6550 (4860–9055)	4962 (3951–6833)	0.004

CIT Cold ischaemia time, WIT Warm ischaemia time

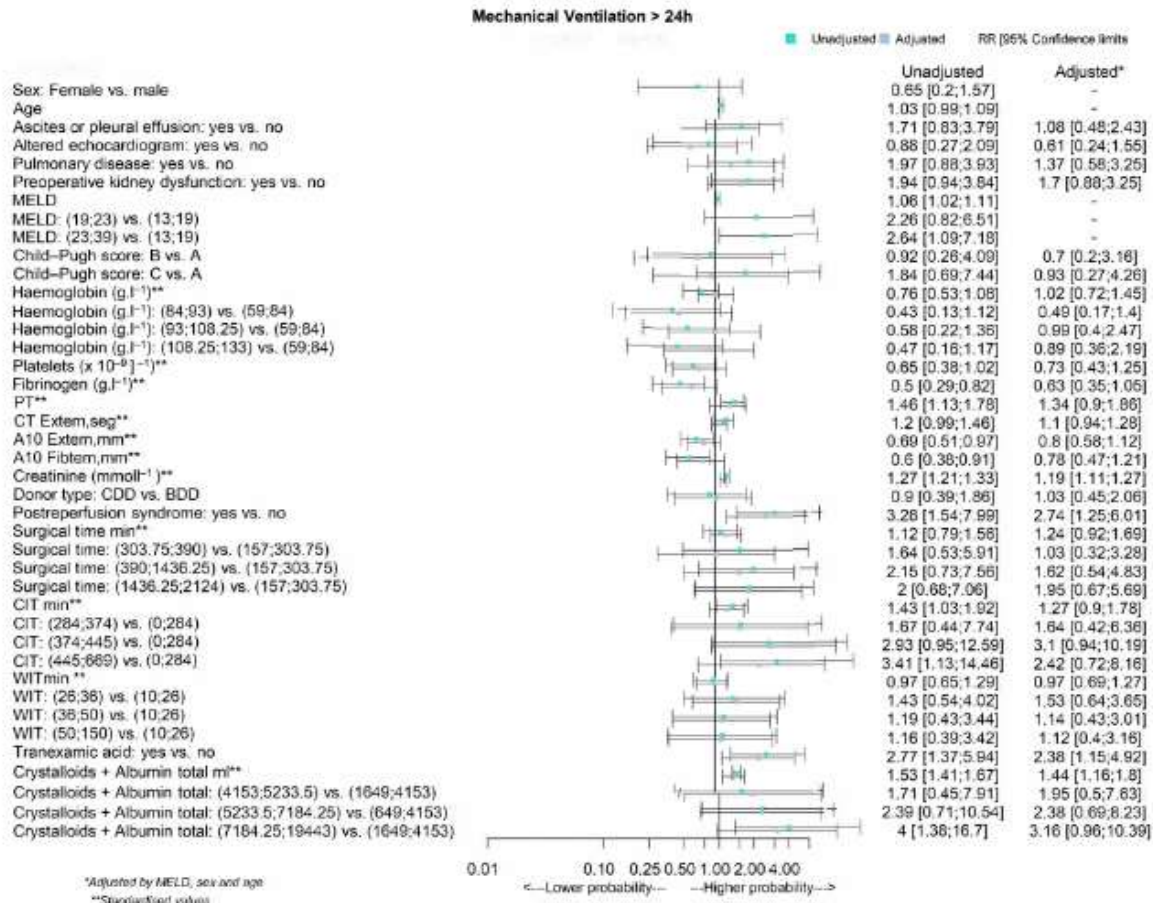


Fig. 1 Relative risk of factors of all factors evaluated for association with prolonged mechanical ventilation (> 24 h) after liver transplantation. Upper and lower cut points for variable stratification are shown in parentheses in the first column. A grey square denotes unadjusted relative risk (RR); a blue square denotes RR adjusted by MELD score, sex and age. The whiskers indicate the 95% CI. BDD, brain-dead donors. CDD, cardiac-death donors. CIT, cold ischaemia time. CT, coagulation time. ExTEx, extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation. FeTEx, thromboelastometry for fibrin tissue. MELD, Model for End-Stage Liver Disease. PT, prothrombin time. WIT, warm ischaemia time

Discussion

Our study to identify modifiable preoperative and intraoperative risk factors associated with prolonged mechanical ventilation (> 24 h) found no relevant pre-surgical respiratory or cardiac risk factors. Associated intraoperative variables included blood product requirements, postreperfusion syndrome, and the use of tranexamic acid. In a recent series, high blood transfusion requirements during liver transplantation were significantly associated with the need for prolonged mechanical ventilation [11]. Even this association, we were unable to include the amount of blood products infused in the relative risk analysis because usage was very low in the early-extubated patients, nearly all of whom received < 2 units of RBCs. After graft

reperfusion, the concurrent return of normal splanchnic circulation and the washout of preservation solution from the transplanted liver can lead to the severe haemodynamic disturbances of postreperfusion syndrome, and these events may in turn lead to major surgical bleeding and high blood product and tranexamic acid usage, which were risk factors for prolonged mechanical ventilation in our study. This observation is consistent with reports from retrospective series. [12, 13] These findings suggest to us the possibility that postreperfusion syndrome might be prevented by using vasopressor support strategies and infusing a bolus dose of 500 mg of tranexamic acid prior to graft reperfusion to cut potential fibrinolysis. A controlled trial, however, would be required to confirm this hypothesis.

Severity of liver disease (the preoperative MELD score) was the main, but non-modifiable, risk factor for late extubation in our series, supporting previously reports [4, 5]. All the patients requiring prolonged mechanical ventilation in our series, however, had much higher MELD scores (>23). This is in concordance with a recent study, where a MELD score of >22 was associated with longer mechanical ventilation [14]. In that study, however, surgical technique (venovenous bypass) was used in 20% of patients and was a risk factor for prolonged mechanical ventilation, whereas in our study, nearly all patients were managed with vena cava preservation, and only in four patients (2.27%) a venovenous bypass was required.

Donor type was not associated with prolonged ventilation, an unsurprising finding given that normothermic and hypothermic oxygenation perfusion machines currently improve graft viability after procurement. [15]

Once the model was adjusted for MELD score, only creatinine level was maintained as a preoperative risk factor for prolonged mechanical ventilation. No other baseline characteristics such as coagulation or thromboelastometry parameters remained relevant. Both, hepatopulmonary syndrome and pulmonary hypertension, were similar distributed in both groups, therefore did not influence early extubation.

One study assessed a large number of preoperative and intraoperative variables to select patients at risk for prolonged mechanical ventilation and developed a risk model that used a MELD cutoff of 12 or less in the equation, [16] indicating a much lower level of severity of liver disease than in our series. That model was applied in a clinical study to stratify patients for very early extubation. [5] However, besides the difference in disease severity between patients in our study and these previous ones, it is important that they were not designed to seek modifiable factors. In contrast, we generated separate relative risk assessments of all factors that could be modified during the surgery.

Early extubation was associated with a shorter ICU stay in our series overall, but it did not protect against ICU readmission. However, second readmissions were mostly related to reoperations, underlining the importance of careful vigilance of graft response to reperfusion and management of complications.

This was a post hoc analysis of a randomised controlled trial, where most of the data related to intraoperative homeostasis and haemostasis management. This is a possible limitation of our study. The main limitation of this study is related to the exclusion of 93 patients who were at low risk for transfusion (baseline haemoglobin levels >130 g.l⁻¹). These exclusions were necessary for the randomised controlled trial which provided the data [7]. However, the excluded patients also had also

low MELD scores, whereas the median MELD score in patients included in our trial was 19, which is common in the majority of patients on waiting for liver grafts in European registries [17]. Strengths of the study are the participation of three hospitals with high volumes of liver transplantation, prospective data collection, on-time compliance with the short patient recruitment period in spite of the SARS-CoV-2 pandemic, high adherence to protocols, and the monitoring of data quality by an independent committee.

We conclude that a MELD score >23, bleeding, and postreperfusion syndrome are the main factors associated with prolonged mechanical ventilation and longer ICU stays. Only intraoperative bleeding and postreperfusion syndrome allow for modifiable interventions. Our hypothesis would therefore be that to improve outcomes we should design trials to explore vasopressor support strategies and interventions to prevent potential fibrinolysis prior to reperfusion.

Abbreviations

CIT	Cold ischaemia time
ExT _{EM}	Extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation
FibT _{EM}	Thromboelastometry for fibrin tissue
LT	Liver transplantation
MCF	Maxim clot firmness
MELD	Model for end-stage liver disease
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
PT	Prothrombin time
PTT	Partial thromboplastin time
PT/INR	International normalised ratio of PT
RBC	Red blood cells
UNOS	United network for organ sharing
WIT	Warm ischaemia time

Acknowledgements

We acknowledge Mary Ellen Kerans for advising on edits for some versions of the manuscript. The trial was registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT 2018-002510-13) and on ClinicalTrials.gov (NCT01539057). We also acknowledge the help of Mireia Sanllorente and Pilar Hereu, who were project managers for the study; funding for their work was covered by the SCReN Platform. We also thank the CERCA Programme of the Autonomous Government of Catalonia (Generalitat de Catalunya) for institutional support.

Authors' contributions

A S, M C, A B: literature search, figures, study design, data collection, data analysis, data interpretation, funding acquisition, writing the original draft, and making subsequent revisions. L P, J V, E R, R G, G C: literature search, data collection, data interpretation, and approval of the manuscript. J P: Statistic Plan, data analysis, data interpretation.

Funding

This study was funded by the Instituto de Salud Carlos III through the project PI17/00743. CSL Behring provided the fibrinogen concentrate. The funders had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. Data quality monitoring was funded by the Spanish Clinical Research Network-UICEC (SCReN) of the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Platform SCReN PT17/0017/0010, PT20/000008, State Plan 2020–2017 and EECTI 2021–2027).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the institutional review board (IRB) of the lead hospital (University Hospital of Bellvitge, approval number AC 033/18) as well as the IRBs of the other participating centres (University Hospital of Cruces and Clinic Hospital of Barcelona). Patients were enrolled if they gave their written informed consent.

Consent for publications

The manuscript does not contain any individual data.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Author details

¹Department of Anaesthesiology, University Hospital of Bellvitge, University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Barcelona, Spain. ²Department of Anaesthesiology, Clinic Hospital, University of Barcelona Health Campus, IDIBAPS, Barcelona, Spain. ³Department of Hepatology, Hospital Clinic, Barcelona, IDIBAPS, Spain. ⁴Department of Anaesthesiology, University Hospital of Cruces, Bilbao, Spain. ⁵Department of Hepatology, Liver Transplant Unit, Hospital Clinic, Barcelona; University of Barcelona; IDIBAPS; CIBERehd, Barcelona, Spain. ⁶Biostatistics Unit (UBIDI), University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Barcelona, Spain.

Received: 31 July 2023 Accepted: 24 October 2023

Published online: 02 November 2023

References

- Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S. Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. *Liver Transpl*. 2002;8:676–81. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34379>.
- Steadman RH. Core: Immediate extubation for liver transplant. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:756–7. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2007.07.003>.
- Findlay JY, Janowski CJ, Vasdev GM, Chantigian RC, Gali B, Kamathet GS, et al. Fast track anesthesia for liver transplantation reduces postoperative ventilation time but not intensive care unit stay. *Liver Transpl*. 2002;8:670–5. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34678>.
- Glanemann M, Hoffmeister R, Neumann U, Langrehr JM, Kaiser set U, et al. Fast tracking in liver transplantation: which patient benefits from this approach? *Transplant Proc*. 2007;39:535–6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.12.013>.
- Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli, Boldrini A, Bisà M, Esposito M, et al. Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:584–590. <https://doi.org/10.1017/s0265021505000980>.
- Haque ME, Badenoch AD, Orlov D, Selzner M, McCluskey SA. Predicting early extubation after liver transplantation: external validation and improved generalizability of a proposed fast-track score. *Transplantation*. 2021;105:2029–36. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003452>.
- Kwong A, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: liver scientific register of transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(s1):193–299. <https://doi.org/10.1111/ajt.15674>.
- Caballero M, Sabate A, Gutiérrez R, Beltran J, Pérez L, Pujol R, et al. Blood component requirements in liver transplantation: effect of two thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion — the TROMBOFIB randomized trial. *J Thrombosis Haemostasis*. 2023;21:37–46. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2022.10.025>.
- Hessheimer AJ, Gastaca M, Mmambres E, Colmenero J, Fondevila C, in representation of the SETH Working Group on DCDet al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int*. 2020;33: 902–916. <https://doi.org/10.1111/TRI.13619>.
- Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19(4 suppl. 319):S4–5.
- Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SK, for the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2000;232: 242–253. <https://doi.org/10.1097/0000658-200008000-00015>.
- Teofili L, Valentini C.G, Aceto P, Bartolo M, Sollazi L, Agnes, et al. High intraoperative blood product requirements in liver transplantation: risk factors and impact on the outcome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2022; 26: 64–75. https://doi.org/10.26355/eurev_202201_27749.
- Hilmi I, Planinsic R, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damien D, Gligor S, et al. The impact of post-reperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 504–508. <https://doi.org/10.1002/lt.21381>.
- Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant*. 2011;16:26–30. <https://doi.org/10.3390/jcm11247381>.
- Avolio AW, Gaspari R, Teofili L, Bianco G, Spinazzola G, Soave PM, et al. Postoperative respiratory failure in liver transplantation: Risk factors and effect on prognosis. *PLoS ONE* 14(2): e0211678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211678>.
- Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MP, Isaac JR, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol*. 2019;70:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.005>.
- Bulatao IG, Heckman MG, Rawal B, Aniskevich S, Shine TS, Keaveny AP, et al. Avoiding stay in the intensive care unit after liver transplantation: a score to assign location of care. *Am J Transplant*. 2014;14:2088–96. <https://doi.org/10.1111/ajt.12796>.
- Müller Ph, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg*. 2020;82S:22–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.062>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Resum Article 3

Les complicacions postoperatòries en el trasplantament hepàtic, s'associen a la pèrdua de l'empelt pel receptor i a mortalitat.

L'objectiu del treball ha estat explorar els factors perioperatoris associats a les complicacions als 90 dies del trasplantament hepàtic mitjançant un anàlisi secundari de les dades de 176 pacients d'un assaig clínic aleatoritzat multicèntric. Els principals criteris d'exclusió han estat pacients amb baix risc de transfusió intraoperatòria (concentració preoperatòria d'hemoglobina de > 130 g/L).

El resultat primari ha estat la incidència de complicacions definides per una classificació Clavien-Dindo de 3 a 5 (CDC 3-5) als 90 dies del trasplantament hepàtic. El resultat secundari ha estat el Fracàs Renal Agut (FRA). Per avaluar les associacions s'ha utilitzat un model de regressió log-binomial.

49 pacients han estat classificats com CDC 3-5, el que representa un 27,8% dels pacients (21,2% - 34,5%, IC 95%). La hemoglobina basal [amb un risc relatiu ajustat de 0,79 (0,62 - 1,00, IC 95%)], un TP/INR elevat [amb un risc relatiu ajustat de 1,62 (1,34 - 1,96, IC 95%)], la transfusió de concentrat d'hematies de $> 2,5$ concentrats [amb un risc relatiu ajustat de 2,02 (1,09 - 3,73, IC 95%)] i un temps quirúrgic de > 390 minuts [amb un risc relatiu ajustat de 2,55 (1,25-6,03, IC 95%)], s'han associat amb CDC 3-5.

La presència de FRA s'ha donat en 27 pacients, el que correspon a un 15,34% dels pacients (10,02% - 20,67%, IC 95%). La concentració d'hemoglobina [amb un risc relatiu ajustat de 0,65 (0,42 - 0,97, IC 95%)], el valor de MELD [amb un risc relatiu ajustat de 2,2 (1,77 - 2,75, IC 95%)] i la transfusió de > 5 concentrats d'hematies [amb un risc relatiu ajustat de 2,64 (1,16 - 6,15, IC 95%)], s'han associat amb FRA.

Sembla doncs que l'anèmia i els trastorns importants de la coagulació expressats per TP/INR s'associen amb la presència de FRA i complicacions catalogades com CDC 3-5. La transfusió de $> 2,5$ concentrats d'hematies implica un risc de complicacions. Donat aquests resultats, val la pena considerar la correcció de l'anèmia preoperatòria.

Journal of Surgery

Sabate A, et al. J Surg 8: 1803

www.doi.org/10.29011/2575-9760.001803www.gavinpublishers.com

OPEN ACCESS



GAVIN PUBLISHERS

Research Article

Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation

Antoni Sabate^{1*}, Marta Caballero¹, Rosa Gutierrez², Lourdes Pérez¹, Roger Pujol³, Julia Vidal³, Judith Penafiel⁴, Annabel Blasi³¹Department of Anesthesiology, University Hospital of Bellvitge, University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Barcelona, Spain²Department of Anesthesiology, University Hospital of Cruces, Bilbao, Spain³Department of Anesthesiology, Clinic Hospital, University of Barcelona Health Campus, IDIBAPS, Barcelona, Spain⁴Biostatistics Unit (UBiDi), University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Barcelona, Spain***Corresponding author:** Antoni Sabate, Department of Anesthesiology, University Hospital of Bellvitge, University of Barcelona Health Campus, IDIBELL, Barcelona, Spain**Citation:** Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. J Surg 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803**Received Date:** 02 May, 2023; **Accepted Date:** 05 May, 2023; **Published Date:** 08 May, 2023**Abstract****Purpose:** Postoperative complications are associated with graft recipient loss or death in Liver Transplantation (LT). We aimed to explore perioperative factors associated with complications at 90 days after LT.**Methods:** Secondary analysis of data for 176 patients from a multicenter randomized trial. Main exclusion criteria was patients at low risk for intraoperative transfusion (preoperative Hemoglobin [Hb] concentration >130 g/L). The primary outcome was the incidence of complications defined by a Clavien-Dindo classification of 3 to 5 (CDC 3-5) at 90 days after LT. The secondary outcome was acute kidney injury (AKI). We used a log-binomial regression model to evaluate associations.**Results:** Forty-nine patients were classified as CDC 3-5 (27.8%, 95% CI 21.2%-34.5%) Baseline Hb concentration (adjusted relative risk [aRR] 0.79, 95% CI 0.62-1.00), high international normalized ratio of prothrombin time (PT/INR) (aRR 1.62, 95% CI 1.34-1.96), red blood cell (RBC) transfusion >2.5 units (aRR 2.02, 95% CI 1.09-3.73), and surgical time >390 minutes (aRR 2.55, 95% CI 1.25-6.03) were associated with CDC 3-5. AKI occurred in 27 patients (15.34%, 95% CI 10.02%-20.67%). Hb concentration (aRR 0.65, 95% CI 0.42-0.97), MELD score >23 (aRR 1.05 95% CI 1.00-1.09), PT/INR (aRR 2.2, 95% CI 1.77-2.75), and RBC transfusion of >5 units (aRR 2.64, 95% CI 1.16-6.15) were associated with AKI.**Conclusions:** Anemia and major coagulation disorders expressed by PT/INR are associated with both AKI and CDC 3-5 grading. RBC transfusion of >2.5 units indicates risk for complications. Given these results, it seems worthwhile to consider the correction of preoperative anemia.

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

Abbreviations: A10_{ExTEM}: MCF amplitude at 10 min by ExTEM; A10_{FibTEM}: MCF amplitude at 10 min by FibTEM; CIT: Cold Ischemia Time; CRF: case record form; ExTEM: Extrinsic Thromboelastometry For Fibrin Tissue Factor Activation; FibTEM: Thromboelastometry For Fibrin Tissue Factor Activation And Platelet Inhibition; INR: International Normalized Ratio; IRB: Institutional Review Board; LT: Liver Transplantation; MCF: Maximum Clot Firmness; MELD: Model For End-Stage Liver Disease; NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis; PT: Prothrombin Time

PT/INR: INR of PT; RBCs: Packed Red Blood Cells; RR/aRR: Unadjusted And Adjusted Relative Risk; UNOS: United Network for Organ Sharing

Keywords: Acute kidney injury; Blood component transfusion; Hemostasis; Liver transplantation; Mean hemoglobin concentration; Morbidity; Mortality

Introduction

Although clear improvements have been made in Liver Transplantation (LT) techniques over time, LT continues to be associated with high risk for postoperative complications, mainly when sicker patients are included in transplantation programs. [1] During the last decade, waiting lists began to incorporate older patients and more overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis.[2,3] Consequently, postoperative complications are present in more than half of patients and are associated with higher risk of graft recipient death or graft loss. [4] LT is also associated with a higher financial burden on survivors who do not achieve an optimal outcome. [5] Models combining age, MELD score (Model for End-Stage Liver Disease), and cold ischemia time (CIT) have been reported to predict complications. [6,7] However, the main factors determining risk in these models are high MELD scores and variability in organ allocation. Graft survival was significantly lower in recipients with MELD scores above 35 in one retrospective study, [8] and mortality after redo transplantations was significantly higher in patients with MELD scores over 30 in a prospective cohort. [9] Besides hepatic, coagulation and neurologic complications, lung and kidney failures are also present in patients with high MELD scores, influencing outcomes. [10,11] These patients are outliers in terms of their use of intraoperative resources during LT and Intensive Care Unit (ICU) requirements afterwards; therefore they should be studied separately. In addition, patients with equivalent MELD scores can have divergent post-transplantation outcomes, depending on severity of preoperative organ failure and graft characteristics [1].

Parallel to advances in surgical techniques, critical organ shortages have prompted greater utilization of higher risk grafts, from donors after brain or cardiac death, yet most outcome studies

and meta-analyses have looked only at type of donor, without taking into consideration the method of preserving the graft. Normothermic and hypothermic oxygenation perfusion machines are increasingly used in most centers to improve graft viability after procurement, and today these validated methods represent the standard process for liver graft procurements [12-15]. Recently, a score for defining surgical difficulty in LT was published [16]; however, the score is based mostly on patients admitted to an ICU prior to surgery and on a donor risk index, although certain marginal cases with specific technical difficulties (e.g., split livers and non-standard arterial reconstruction) were also included. In another risk study, [17] surgical difficulty (defined by a higher percentile of blood loss and longer surgical time until graft reperfusion) was associated with liver disease decompensations prior to LT. In a recent large, multicenter retrospective series of LT, [18] one-year patient and graft survival rates were significantly lower in patients who required more than six units of packed Red Blood Cells (RBCs) during surgery, an amount considered to be a massive transfusion. Patients receiving such transfusions had a higher incidence of postreperfusion syndrome, possibly contributing to higher mortality in this group. Other than the risk factors identified by these studies on short- and long-term outcomes, certain factors such as perioperative hemodynamic instability, blood component requirements, fluid management, and unexpected technical vascular issues have not been extensively analyzed in prospective series set in the context of today's surgical and donor procurement processes. We aimed to explore all modifiable risk factors (preoperative, intraoperative, or postoperative within 24 hours of surgery) associated with major complications within 90 days after LT in a multicenter series of recipients registered prospectively for a randomized controlled trial of two strategies of fibrinogen correction during LT [19].

Methods

Data from a multicenter, hemoglobin-stratified, randomized controlled trial on fibrinogen administration and blood product requirements by our group [19] were used for a secondary analysis foreseen in the initial protocol. That protocol was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the lead hospital (University Hospital of Bellvitge, approval number AC 033/18,) as well as the IRBs of the other participating centers (University Hospital of Cruces and Clinic Hospital of Barcelona). The trial was registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT 2018-002510-13,) and at ClinicalTrials.gov (NCT01539057). Patients were enrolled if they gave their written informed consent.

Patients

All adults aged 18 to 80 years old who were scheduled for LT were assessed for eligibility from August 2, 2019, to November 2, 2021. Exclusion criteria were low risk of intraoperative transfusion

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

(preoperative hemoglobin concentration >130 g/L) or high risk of intraoperative transfusion (patients on aspirin, warfarin, or other anticoagulation therapy, and patients with complete portal vein thrombosis or a known history of thromboembolic events in the last 30 days or bleeding disorders). Also excluded were patients who were undergoing an acute retransplantation, whose indication for LT was familial polyneuropathy, or those who were receiving a graft from living donors given the variability in surgical techniques in those settings. Patients undergoing an emergency LT because of acute liver failure were likewise excluded.

Graft and anesthesia management, surgery, and transfusion protocols

Liver allografts were preserved in University of Wisconsin solution. Organ recovery from controlled cardiac-death donors met the acceptance criteria established by the Spanish Liver Transplantation Society in all centers.¹³ Those criteria stipulate normothermic regional perfusion in the recovery of organs from nonliving donors. The anesthesia protocol was monitored to ensure consistency and compliance across all the research centers. Vena cava preservation was attempted in all patients. If exceptionally such preservation was not feasible, a venovenous bypass or a complete caval clamp was used and the decision registered in the patient's electronic case record form. At the end of surgery, all patients remained mechanically ventilated on transfer to a postoperative ICU. The protocols for blood product transfusions were also monitored to ensure consistency and compliance across the three hospitals. Infusion criteria were as follows: RBCs to maintain hemoglobin above 80 g/L, platelet concentrates if a count fell below 30 000/mm³, and intravenous tranexamic acid boluses of 500 mg if fibrinolysis (>15% lysis at 60 minutes) was detected by thromboelastometry for fibrin function (FIBTEM). Cell saver devices were not used. Hemostatic management was also guided by thromboelastometry. In case of massive bleeding (>150 mL/min), we monitored maximum clot firmness by extrinsic thromboelastometry amplitude at 10 minutes (A10_{EXTIM}). If we detected a value of <15 mm or a clotting time >300 seconds by FIBTEM, we simultaneously transfused 4 units of RBCs, 1 g of tranexamic acid, 2 g of fibrinogen concentrate, 1 unit of apheresis platelets, and 15 mL/kg of fresh frozen plasma.

Primary Outcome, Other Outcomes of Interest, and Risk Factors

The primary outcome was the incidence of a composite of major postoperative complications defined by a Clavien-Dindo Classification [20] of 3 to 5 (CDC 3-5) at 90 days after LT. The main secondary outcome was the specific incidence of acute kidney injury (AKI) classified as grade 2 or 3 according to the guidelines of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes) organization. [21] Other secondary outcomes were

infectious complications (specifically respiratory infection when pneumonia was diagnosed), abdominal infection with signs of wall or organ/space involvement, and other (bladder or catheter-related infection); a need for mechanical ventilation for more than 24 hours; and prolonged length of hospital stay. Variables considered as possible risk factors included recipient and donor characteristics, intraoperative data related to LT, and anesthetic management. Recipient characteristics were age; sex; body mass index; diabetes mellitus; hypertension; cardiac disease; respiratory disease; indication for LT; MELD score; Child score; hospitalization when LT was scheduled; hemoglobin, creatinine, glomerular filtrate, plasma fibrinogen levels; and the international normalized ratio of prothrombin time (PT/INR); platelet count; and baseline thromboelastometry profile. Donor characteristics were type of donor (after brain or cardiac death), donor age, and CIT. Intraoperative data were surgical time; warm ischemia time; infusions of blood components, fibrinogen concentrate, tranexamic acid, crystalloids, and albumin; and the development of postreperfusion syndrome.

During LT and in the following 90 days, we recorded the incidence of intra- and postoperative thrombotic events in the graft or legs (assessed by Doppler ultrasound), and in the lung (assessed by computed tomography). Reoperations for any cause and retransplantations were also recorded. The following specific adverse events were registered: cardiac arrest, cardiac arrhythmia, pneumothorax, hepatic artery and portal vein anastomosis reconstruction, biliary reconstruction and reoperation for bleeding, and actuarial graft and patient survival rates.

All adverse events were recorded in the patient's electronic case record form, and the principal investigator (A.S.) was notified immediately. The data monitoring committee also reviewed all adverse events, and an annual safety report was sent to the Spanish Agency for Medicines and Medical Products and the IRBs that approved the protocol.

Statistical Analysis

Descriptive statistics for patients and surgeries were expressed as means (SD) for discrete variables and medians (interquartile range [IQR] or range) for continuous variables. Categorical variables were expressed as numbers of cases and percentages. Statistics related to actuarial graft and patient survival were also compiled. We used a log-binomial regression model to evaluate the associations between the risk factors and CDC 3-5 status. Associations between variables and AKI were also estimated. Risk was adjusted for age, sex, and MELD score based on their positive associations with the dependent outcome variables in most of the predictive models, indicating that these variables had substantial effects on associations between other modifiable variables and the outcome of interest. Relative risk

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

(RR) and adjusted RR (aRR) and 95% CIs were also calculated. Regression coefficients, standard errors and any constants were calculated for inclusion in supplementary data. All analyses were performed with the statistical software package R, version 4.1.0 for Windows (<http://www.R-project.org>, The R Foundation).

Data access statement: The protocol, informed consent sheets, statistical analysis plan, CRFs and datasets are stored by the IRB of the lead hospital and the IDIBELL Foundation.

The work has been reported in line with the STROBE Statement.

Results

A total of 306 LTs were performed during the period of analysis, and 93 of the operated patients were excluded because their hemoglobin indicated they would be at low risk for transfusion (>130 g/L). Thirty-one patients were excluded for other reasons listed above. A total of 182 patients were enrolled in the trial. [19] After 6 procedures were cancelled, 176 patients were finally included in the analysis. The primary composite outcome of major postoperative complications indicated by CDC 3-5 status was present in 49 patients (27.8%, 95% CI, 21.2%-34.5%). Twenty-two patients required reintervention, 11 of them for postoperative bleeding, three for biliary complications, 6 for organ/space infection, and one for vascular thrombosis; one required a redo LT within 90 days of the first. Thrombotic complications (hepatic artery, portal vein, and other systemic thromboses) developed in 8 patients. Infective complications that required specific treatment occurred in 21 patients; 8 of these patients had pneumonia, 6 had abdominal organ/space infections, and 7 had catheter infections. Two pneumothoraxes occurred related to central venous line placement. Four patients required cardioversion for arrhythmias. The median (IQR) length of hospital stay in the full cohort was 15 days (11-27 days), and 27 patients (15.3%) required mechanical ventilation for more than 24 hours. Four patients died within 90 days of the LT; another patient died after 90 days but during hospitalization for the surgery and was therefore classified as CDC 5. Later, four patients were readmitted and died within one year of the LT, all of them from multiorgan failure and previously graded CDC 3-5. Two additional patients died after the one-year follow-up period; neither of them experienced CDC 3-5 complications during the trial period.

Patient, donor, and surgical characteristics and blood product requirements were similar for patients in the two CDC grade ranges shown in Table 1. Donor age and transplantation of a graft from a cardiac death donor were also similar in the two CDC grade ranges. Only PT/INR and RBC requirements during LT and up to 24 hours afterwards were significantly associated in the bivariate analysis. RRs and aRRs for CDC 3-5 status are shown in Figure 1. A low baseline hemoglobin concentration was associated with this outcome in the bivariate analysis, whereas a concentration over 94.86 g/L conferred protection. That threshold had a sensitivity of 0.65 (95% CI, 0.5-0.78) a specificity of 0.54 (95% CI, 0.44-0.62), a negative predictive value of 0.8 (95% CI, 0.7-0.88), and a positive predictive value of 0.35 (95% CI, 0.25-0.46). High PT/INR values were associated with CDC 3-5 status. Intraoperative RBC transfusion volume during LT and up to 24 hours afterwards was likewise associated with these major complications, and the association was strongest in the higher quartiles (> 2.5 units): aRR 2.02 (95% CI, 1.09-3.73). A surgical time >390 minutes was also associated with CDC 3-5 grading. However, we found no associations between CDC 3-5 and CIT, intra- and postoperative fluid administration, reperfusion syndrome, tranexamic acid infusion, donor type or age, warm ischemia time, or initial patient diagnoses. AKI occurred in 27 patients (15.34%, 95% CI, 10.02%-20.67%), and renal replacement therapy was required by 4 patients (2.27%). Body mass index was higher in AKI patients (mean [SD] 29.8 [4.01] kg/m² vs. 26.8 [4.66] kg/m², p=0.001), and the MELD score was also higher (median [IQR] 21 [15-25-5] vs. 18 [13-22], p= 0.039). RRs and aRRs for AKI are shown in Figure 2. Higher median baseline hemoglobin concentrations, baseline platelet counts, and higher baseline A10 EXT_{EM} values protected against AKI. In contrast, a MELD score higher than 23, a higher baseline PT/INR, and plasma sodium levels at the high end of the normal range were associated with risk for AKI. RBC transfusion of ≥5 units was likewise associated with AKI. On the other hand, baseline plasma creatinine concentration, age and type of donor, and tranexamic acid infusion were not associated with risk. Reperfusion syndrome occurred in 17 patients with AKI (63% of the 27 patients with that complication) and 65 patients without AKI (43.6% of 149 patients). This difference, however, did not reach statistical significance (p= 0.1 and aRR 1.95, (95% CI 0.96-4.19).

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

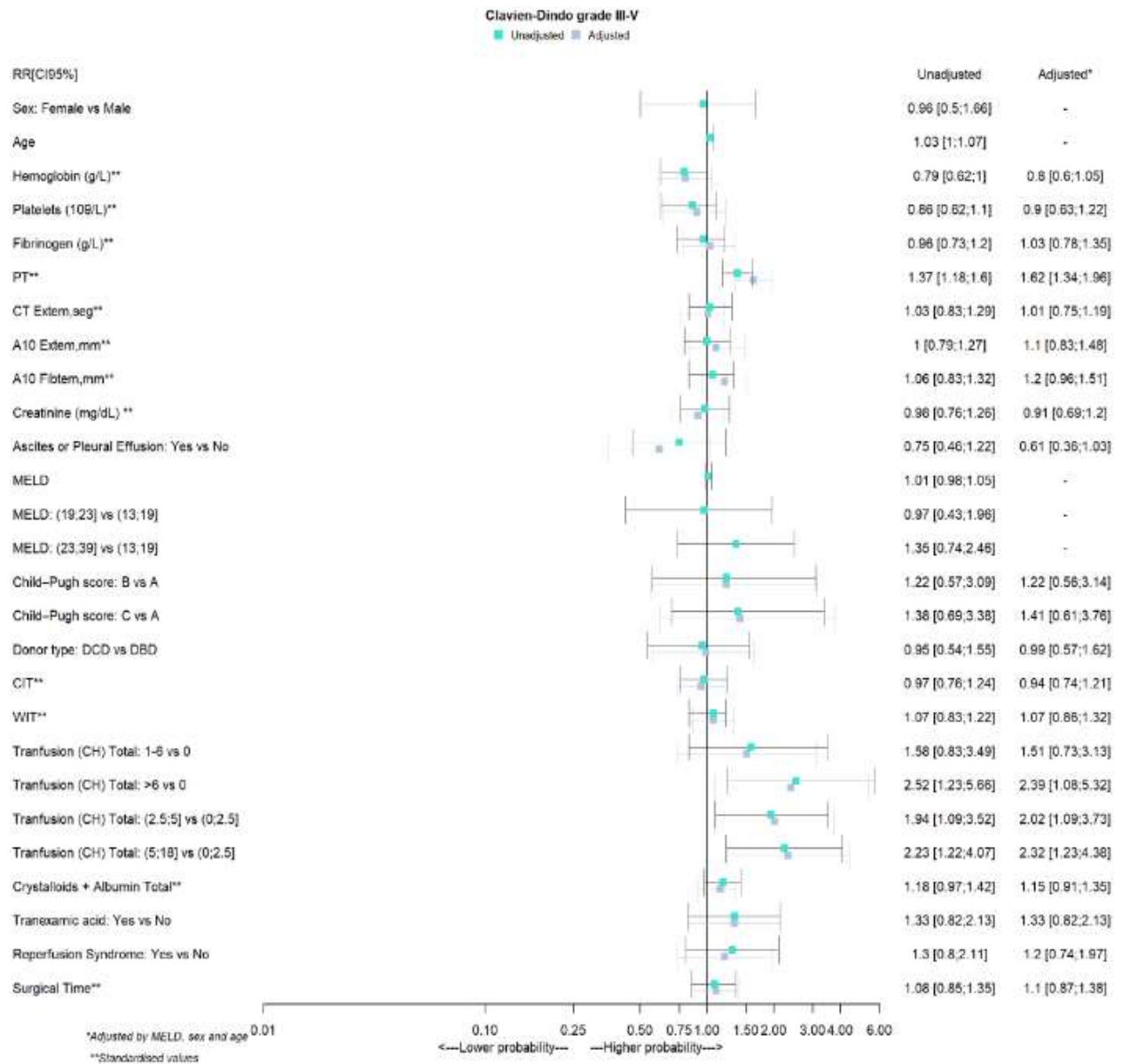


Figure 1: RRs and aRRs for CDC 3-5 status.

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

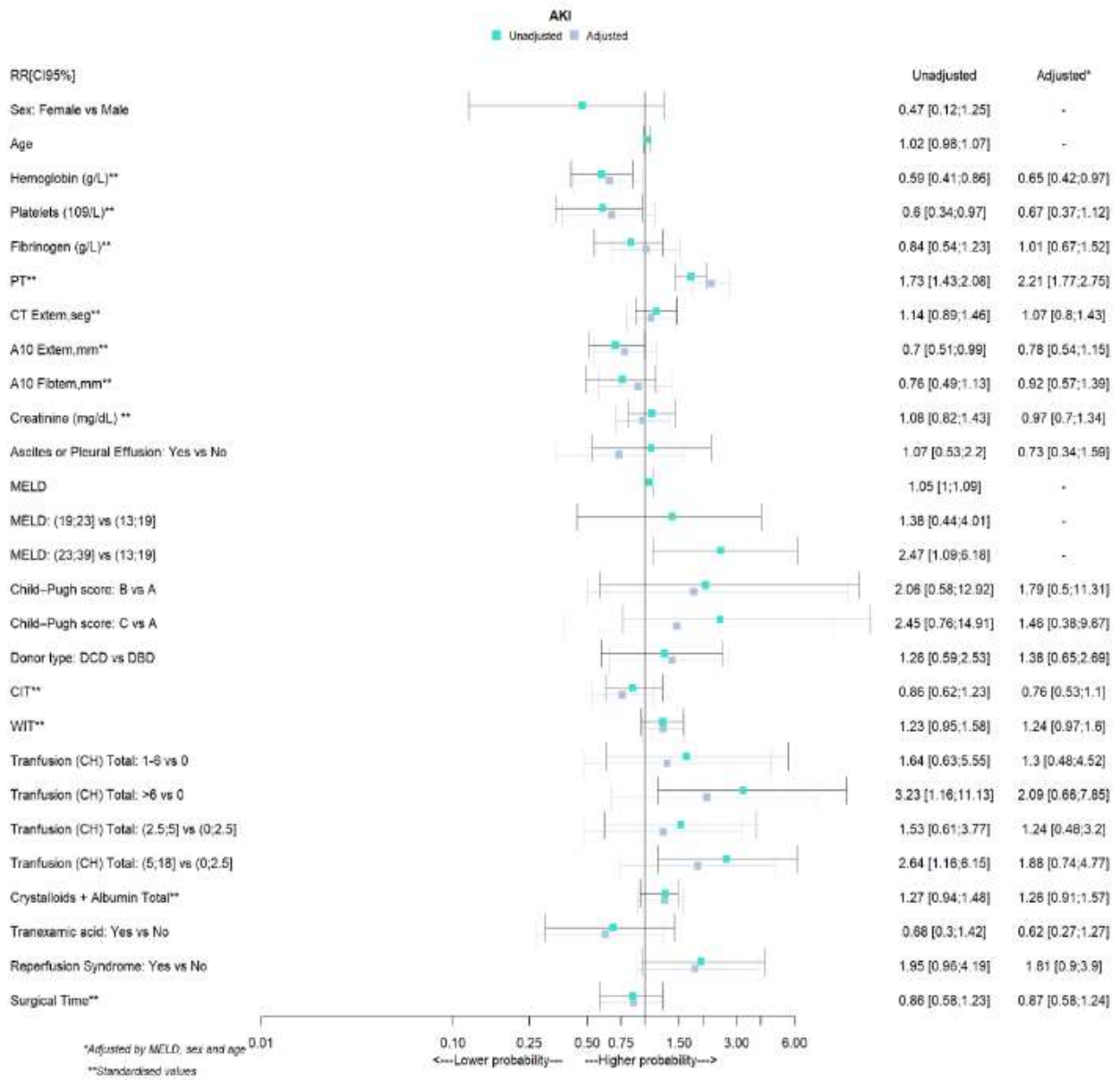


Figure 2: RRs and aRRs for AKI.

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

Variables	Patients		
	All (n=176, 100.%)	CDC grade, 3-5 (n= 49, 27.8.%)	CDC grade, 0-2 (n=127, 72.2%)
Patient characteristics			
Age (years)†	59.0 (55.0-64.2)	61.0 (56.0-65.0)	59.0 (53.0-64.0)
Male	79%	79.6%	78.7%
Female	21%	20.4%	21.3%
Weight (kg)*	78.2 (15.0)	79.64 (14.67)	77.61 (15.20)
Height (cm)*	169 (8.92)	168.88 (8.71)	169.39 (9.04)
BMI (kg·m ²)*	27.3 (4.68)	27.88 (4.36)	27.02 (4.80)
Diagnoses, preoperative data			
Indications for LT			
Alcoholic cirrhosis	58%	55%	59%
NASH	9.06%	10.2%	8.66%
Hepatocarcinoma	9.66%	8.16%	10.3%
Biliary cirrhosis	7.39%	8.16%	7.0%
Other	15.89%	18.84%	15.04%
Prior abdominal surgery	32.4%	42.86%	28.35%
Diabetes	33%	38.78%	30.71%
Partial portal thrombosis	6.82%	4.08%	7.87%
Abnormal echocardiogram	16.5%	12.24%	18.11%
Pulmonary disease	17.6%	16.32%	18.11%
Ascites/pleural effusion	54%	46.93%	56.69%
Preoperative kidney dysfunction	26.1%	22.45%	27.56%
Sodium (mEq/L)†	136 (131-139)	136 (131-140)	136 (131-139)
Creatinine (mg/dL)†	0.94 (0.76-1.22)	0.98 (0.76-1.26)	0.94 (0.75-1.22)
MELD score†	19.0 (13.0-23.0)	19.0 (14-24)	19.0 (13-22.5)
Child–Pugh score			
A	15.5%	12.25%	16.53%
B	33.9%	32.65%	35.4%
C	50.6%	55.1%	48.03%

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

Location on UNOS classification	56.25%		
At home	34.09%	59.18%	55.12%
On ward	9.66%	34.69%	33.86%
ICU		6.12%	11.02%
Hemoglobin (g/L)†	93 (84-108)	89.0 (84-104)	96.0 (84-110)
Platelet count (10 ³ /mm ³)†	74.0 (52.5 -101)	66.5 (47.2-101)	75.0 (53.5-101)
PT (sec)†	1.20 (1.06-1.36)	1.21 (1.01-1.41)	1.20 (1.06-1.35)
PT/INR†	1.55 (1.33-1.81)	1.62 (1.41-2.08)	1.54 (1.30-1.77)
Fibrinogen (g/L)†	2.00 (1.31-3.0)	2.00 (1.44-2.799)	2.00 (1.30-3.07)
ExTEM†			
Coagulation time (s)	65 (59-75)	64 (59-74.8)	65 (60-75)
MCF (mm)	51 (43-60)	52 (43.8-60.2)	50 (42.5-59.5)
Lysis (%)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
A10 FIBTEM MCF (mm)	11 (6-16)	12 (7-16)	10 (6-15.8)
Donor type			
Brain death	68.2%	69.4%	67.72%
Cardiac death	31.8%	30.6%	32.28%
Donor age (years)*	59 (18-84)	58 (25-84)	60 (18-78)
Length of surgery (min)†	380 (302-1422)	435 (330-1420)	380 (295-1448)
Cold ischemia time (min)†	374 (284-445)	357 (272-445)	380 (287-444)
Warm ischemia time (min)†	37.0 (26.8-52.0)	35 (26-52)	40 (27-52)
Reperfusion syndrome	46.6%	53%	44%
Transfusion during LT			
RBC (units) †	2 (0-4)	3 (1-5)	1 (0-3)
Patient RBC needs, by volume			
0 units	33.5%	24.48%	37%
1-6 units	57.4%	65.3%	54.33%
>6 units	9.09%	10.2%	8.66%
Fresh frozen plasma	12.50%	16.33%	11.02%
Apheresis platelets	13.64%	20.41%	11.02%
Tranexamic acid administration	39.2%	44.9%	35.5%
Crystalloids (ml)†	2280 (1228-3424)	2300 (1600-3583)	2100 (1200-3242.75)
Albumin	67.43%	61.22%	69.84%

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

Total transfusion during LT and 24 h after			
RBC (units)†	2.5 (0-5)	4 (2-7)	2 (0-4)
Patient RBC needs, by volume			
0 units	26.1%	16.3%	29.9%
1-6 units	55.7%	55.1%	55.9%
>6 units	18.2%	28.57%	14.17%
Fluid therapy including albumin (mL)‡	5234 (4153-7184)	5511 (4125-8400)	5184 (4153-6766)

Data are percentages of patients, unless otherwise indicated as mean (SD)*, or median (interquartile range)[†], or median (range)[‡]. Donor age expressed as median and range. ExTEM, extrinsic thromboelastometry for fibrin tissue factor activation; FIBTEM=thromboelastometry for fibrin tissue factor activation and platelet inhibition; ICU, intensive care unit; MCF, maxim clot firmness; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; PT, prothrombin time; PT/INR, international normalized ratio of PT; UNOS, United Network for Organ Sharing.

Table 1: Patient characteristics and surgical data.

Discussion

Because 90-day mortality was low (2.8%) in our patients at intermediate risk for complications enrolled in the trial, [19] we chose CDC 3-5 status as the primary outcome, as that grading system includes mortality. The incidences of this outcome (27.8%) and AKI (15.34%), the main secondary outcome, were similar to findings in other series [4,14,21,22] and gave us sufficient data to explore relative risk. Both CDC 3-5 grades and AKI were associated with a low baseline hemoglobin concentration (<95 g/L). Thus, our findings confirm the relevance of preoperative anemia, consistent with two retrospective series in which anemia was linked to major complications and 90-day and one-year mortality. [23,24] Both series applied the World Health Organization's criteria for anemia (e.g., <130 g/L for men). [25] However, we excluded all patients with hemoglobin levels above that mark because we sought to identify the critical level associated with complications. Our entire cohort was at least at intermediate risk for transfusion, with a median hemoglobin concentration of 93 g/L, allowing us to identify 95 g/L as the cut-point at which patients might benefit from a preoperative optimization strategy. Hemoglobin optimization in patients with liver disease is clinically challenging, [26] but we concur with others who suggest that it merits further consideration. [27] Our findings suggest a starting point for testing the feasibility of strategies before possibly moving on to a randomized trial.

Likewise, both CDC 3-5 status and AKI were associated with high PT/INR values, but with none of the variables derived from ExTEM or FIBTEM. Those findings indicate that a major deficit of liver-produced coagulation factors is influencing the development of complications, and that PT/INR is more sensitive than the

thromboelastometry data. So far, however, efforts to improve baseline hemostasis and coagulation before LT by preventive administration of coagulation factors has been considered contraindicated based on consensus, [28] and our group recently showed it offered no benefit in a randomized trial. [19] Longer duration of surgery and RBC requirements were associated only with CDC 3-5 status, confirming previous studies on surgical difficulty. [16,17] Diagnoses leading to LT, comorbidities, CIT, and thromboelastometry readings during LT, however, did not emerge as risk factors for either the primary or secondary outcomes. Nor were donor type or age risk factors for the primary outcome; this is unsurprising given that normothermic and hypothermic oxygenation perfusion machines currently improve graft viability after procurement. [12-15] AKI was associated with both MELD score and body mass index in our prospective cohort, consistent with findings from a retrospective study. [29] Preoperative plasma sodium level in the upper range of normal was associated with AKI, an observation that is consistent with the findings of another retrospective series. [30] Sodium concentration may reflect systemic vascular filling status, influenced by the use of diuretic drugs, which lead to higher sodium values. [31] In contrast, creatinine level and preoperative ascites were not associated with AKI. The prevalence of hepatorenal syndrome in LT candidates is currently low, related to early albumin replacement in patients with ascites; this treatment is also recommended during LT [32].

Intraoperative variables associated with AKI in the unadjusted analysis were mainly recorded during graft reperfusion (e.g., the occurrence of reperfusion syndrome and massive bleeding requiring tranexamic acid); however, after adjustment for the MELD score, the association was not significant. The

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

importance of such intraoperative events has been reported in a large systematic review of modifiable risk factors for AKI. [31] A small patient sample size, the main limitation of this study, was related to the necessary exclusions during the trial. [19] From all the LT procedures in the three hospitals during the trial period, we excluded 31 (around 10% of the 306 LTs performed during the period of the trial) because the patients presented acute-on-chronic liver failure or were on coagulation therapies. Five of these excluded patients died (16.1%), due to acute decompensation related to neurologic, respiratory, and kidney failure already present before LT. The relevance of such complications are the main causes of mortality, depending on the grade of liver failure. [33] We also excluded 93 patients with hemoglobin levels >130 g/L, who were at low risk for transfusion and complications. In these excluded patients, 90-day mortality was 2.15%, and the two deaths were related to donor graft viability and major surgical events. With these exclusions of both high- and low-risk patients, our cohort represented patients at intermediate risk. Such patients account for the majority of those waiting for liver grafts in European registries, where the mean MELD score is 18.7 and only 10% are classified as urgent. [34,35] Strengths of the study are the participation of three high-volume LT hospitals, on-time compliance with the short patient recruitment period in spite of the SARS-CoV-2 pandemic, prospective data collection, high adherence to protocols, and the monitoring of data quality by an independent committee. We conclude that major coagulation disorders expressed by a high PT/INR plus preoperative anemia and the volume of RBCs transfused are the factors that influence major complications as reflected in CDC 3-5 status and the development of AKI after LT. We hypothesize that in spite of the challenges of correcting preoperative anemia, intravenous iron infusion in patients on waiting lists may be feasible. If so, blood component consumption could possibly be reduced and improved outcomes could possibly be demonstrated in a randomized controlled trial.

Financial Support

This study was funded by the Instituto de Salud Carlos III through the project PI17/00743. CSL Behring provided the fibrinogen concentrate. Funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. Data quality monitoring was funded by SCReN-Spanish Clinical Research Network-UICEC- the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Platform SCReN PT17/0017/0010, PT20/000008, State Plan 2020-2017 and EECTI 2021-2027).

Acknowledgment

We acknowledge Mary Ellen Kerans for editing some versions of the manuscript. We acknowledge Cristian Tebe for the statistical plan and analysis. Funding for both these services was

covered by the Instituto de Salud Carlos III through the project PI17/00743. We acknowledge the help of Mireia Sanllorente and Pilar Hereu, who were project managers for the study; funding for their work was covered by the SCReN Platform. We thank the CERCA Programme of the Autonomous Government of Catalonia (Generalitat de Catalunya) for institutional support.

This trial was registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT 2018-002510-13,) and ClinicalTrials.gov (NCT01539057).

References

- Asrani SK, Saracino G, O'Leary JC (2018) Recipient characteristics and morbidity and mortality after liver transplantation. *J Hepatol* 69: 43-50.
- Kwong A, Kim WR, Lake JR (2020) OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. Scientific Register of Transplant Recipients. *Am J Transplant* 21: 193-299.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R (2015) Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology* 148: 547-555.
- Daugaard RT, Pommergaard HC, Rostved AA, Rasmussen A (2018) Postoperative complications as a predictor for survival after liver transplantation - proposition of a prognostic score. *HPB* 20: 815-822.
- Moris D, Shaw BI, Gloria J (2020) Textbook Outcomes in Liver Transplantation. *World Journal of Surgery* 44: 3470-3477.
- Peralta C, Jimenez-Castro MB, Gracia-Sancho J (2013) Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 59: 1094-1106.
- Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira MJ, Müllhaupt B, Clavien PA (2015) Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 148: 307-323.
- Bleszynski MS, Punnen S, Desai S (2022) Outcomes of liver transplant recipients with high MELD scores: an experience from a Canadian centre. *Can J Surg* 65: E425-E439.
- Abbassi F, Gero D, Muller X (2022) Novel Benchmark Values for Redo Liver Transplantation. Does the outcome justify the effort? *Ann Surg* 276: 860-867.
- Parikh A, Washburn KW, Matsuoka L (2015) Multicenter Study of 30 Days Complications after Deceased Donor Liver Transplantation in the Model for End-Stage Liver Disease Score Era. *Liver Transplantation* 21: 1160-1168.
- Karvellas CJ, Francoz CL, Weiss E (2021) Liver Transplantation in Acute-on-chronic Liver Failure. *Transplantation* 105: 1471-1481.
- Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M (2019) Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol* 70: 50-57.
- Hessheimer AJ, Gastaca M, Minambres E, Colmenero J, Fondevila C, et al. (2020) Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int* 33: 902-916.
- Patrono D, Cussa D, Sciannameo V (2022) Outcome of liver transplantation with grafts from brain-dead donors treated with dual

Citation: Sabate A, Caballero M, Gutierrez R, Pérez L, Pujol R, et al. (2023) Factors Associated with Major Complications at 90-Days after Liver Transplantation. *J Surg* 8: 1803 DOI: 10.29011/2575-9760.001803

- hypothermic oxygenated machine perfusion, with particular reference to elderly donors]. *Am J Transplant* 22: 1382-1395.
15. Brüggewirth I, Mueller M, Lantinga VA (2022) Prolonged preservation by hypothermic machine perfusion facilitates logistics in liver transplantation: A European observational cohort study. *Am J Transplant* 22: 1842-1851.
 16. Azoulay D, Salloum C, Llado L (2021) Defining surgical difficulty of liver transplantation. *Ann Surg* 277: 144-150.
 17. Ausania F, Borin A, Martinez-Perez A (2022) Development of a preoperative score to predict surgical difficulty in liver transplantation. *Surgery* 172: 1529-1536.
 18. Viguera L, Blasi A, Reverter E (2021) Baseline haemoglobin and thromboelastometry are predictive of red blood cell requirements and one-year mortality in liver transplantation. *Transfus Apher Sci* 60: 103259.
 19. Caballero M, Sabate A, Gutierrez R (2023) Blood component requirements in liver transplantation: effect of two thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion the TROMBOFIB randomized trial. *JTH* 21: 37-46.
 20. Dindo N, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of Surgical Complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240: 205.
 21. McElroy L, Daud A, Davis AE, Lapin B, Baker T, et al. (2014) A meta-analysis of complications following deceased donor liver transplant. *Am J Surg* 208: 605-618.
 22. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW (2009) Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation: Definition and Outcome. *Liver Transplantation* 15: 475-483.
 23. Collas O, Robertson FP, Fuller BJ, Davidson BR (2018) Anaemia in patients with chronic liver disease and its association with morbidity and mortality following liver transplantation. *Int J Surg* 53: 48-52.
 24. Lichtenegger A, Graf A, Berlakovich G, Faybik P, Baron M, et al. (2020) The association of pre-operative anaemia with survival after orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 75: 472-478.
 25. (1968) Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ TechRep Ser* 405: 5-37.
 26. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D (2017) Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Annals of Gastroenterology* 30: 405-413.
 27. Hare GMT, Mazer CD (2021) Anemia: Perioperative Risk and Treatment Opportunity. *Anesthesiology* 135: 520-530.
 28. Erdoes G, Koster A, Ortmann E (2021) A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 76: 381-392.
 29. Tan L, Yang Y, Ma G (2019) Early acute kidney injury after liver transplantation in patients with normal preoperative renal function. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 43: 475-482.
 30. Berkowitz RJ, Engoren MC, Mentz G (2022) Intraoperative risk factors of acute kidney injury after liver transplantation *Liver Transplantation* 28: 1207-1223.
 31. Zhou J, Zhang X, Liu L, Ma X, Miao G, et al. (2021) Modifiable risk factors of acute kidney injury after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 22: 149.
 32. Juanola A, Solé C, Toapanta D, Ginés P, Solà E (2021) Monitoring Renal Function and Therapy of Hepatorenal Syndrome Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 25: 441-460.
 33. Artru F, Louvet A, Ruiz I (2017) Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 67: 708-715.
 34. Müller Ph, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H (2020) Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg* 82S: 22-29.
 35. Ashwat E, Kaltenmeier C, Liu H, Reddy D, Thompson A, et al. (2022) Validation of the Liver Transplant Risk Score in Europe. *Br J Surg* 304: 1-4.

Procediments		Visita de selecció	Dia de la cirurgia	Temps 1 (T1)	T2	T3	T4	Dia +1	Dia +90
Reclutament i avaluació anestèsica		X							
Consentiment Informat		X							
Mostra de sang inicial per ROTEM			X						
Inclusió final pacient			X						
Intervenció			X						
Mostres de sang durant procediment i 24h post cirurgia				X	X	X	X	X	X
Mesures d'eficàcia				X	X	X	X	X	
Mesures de resultats							X	X	X
Seguiment efectes adversos			X	X	X	X	X	X	X

Taula 5: Cronograma de la recollida de dades de l'estudi

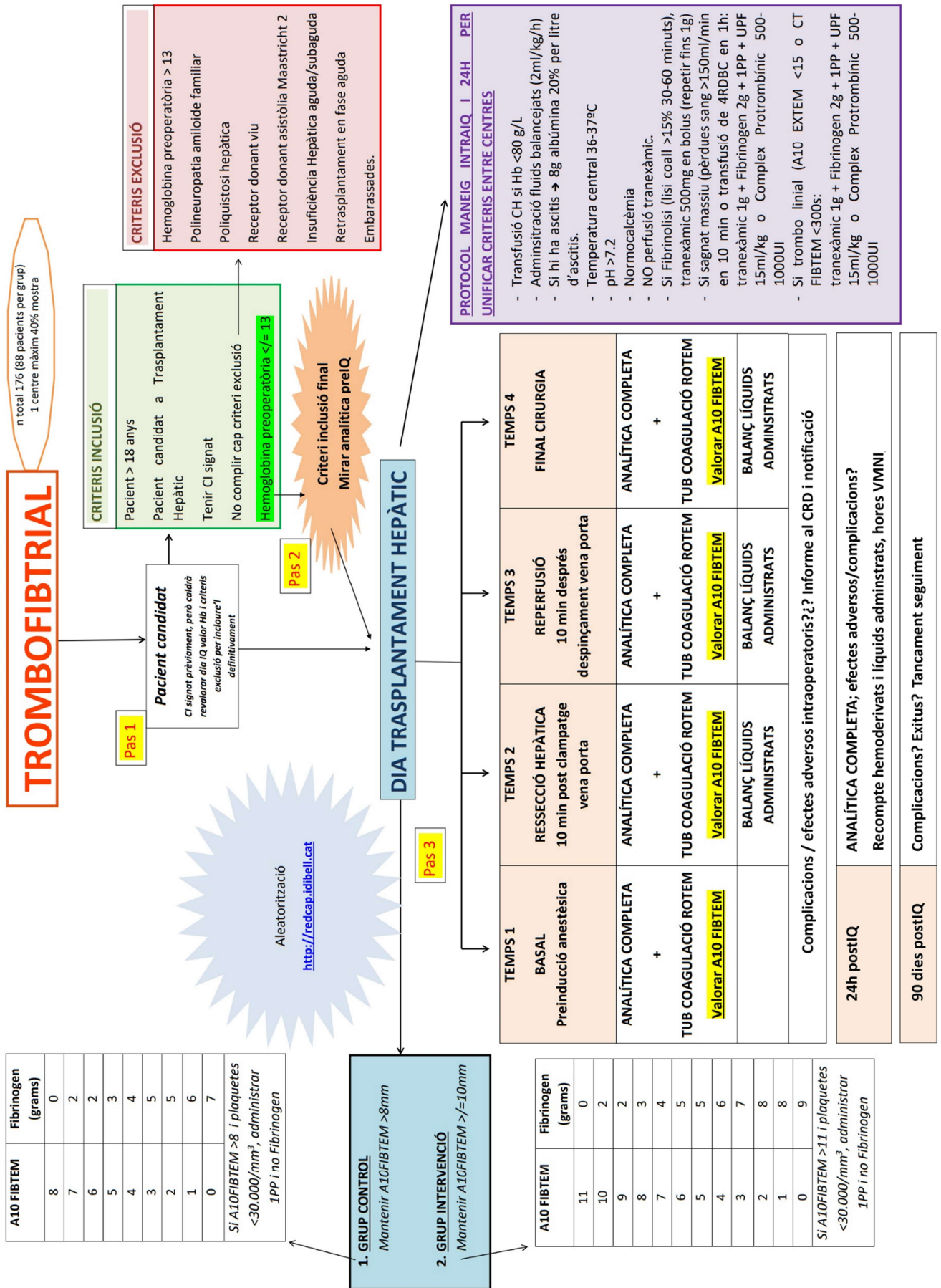


Figura 9: Esquema resum material i mètodes

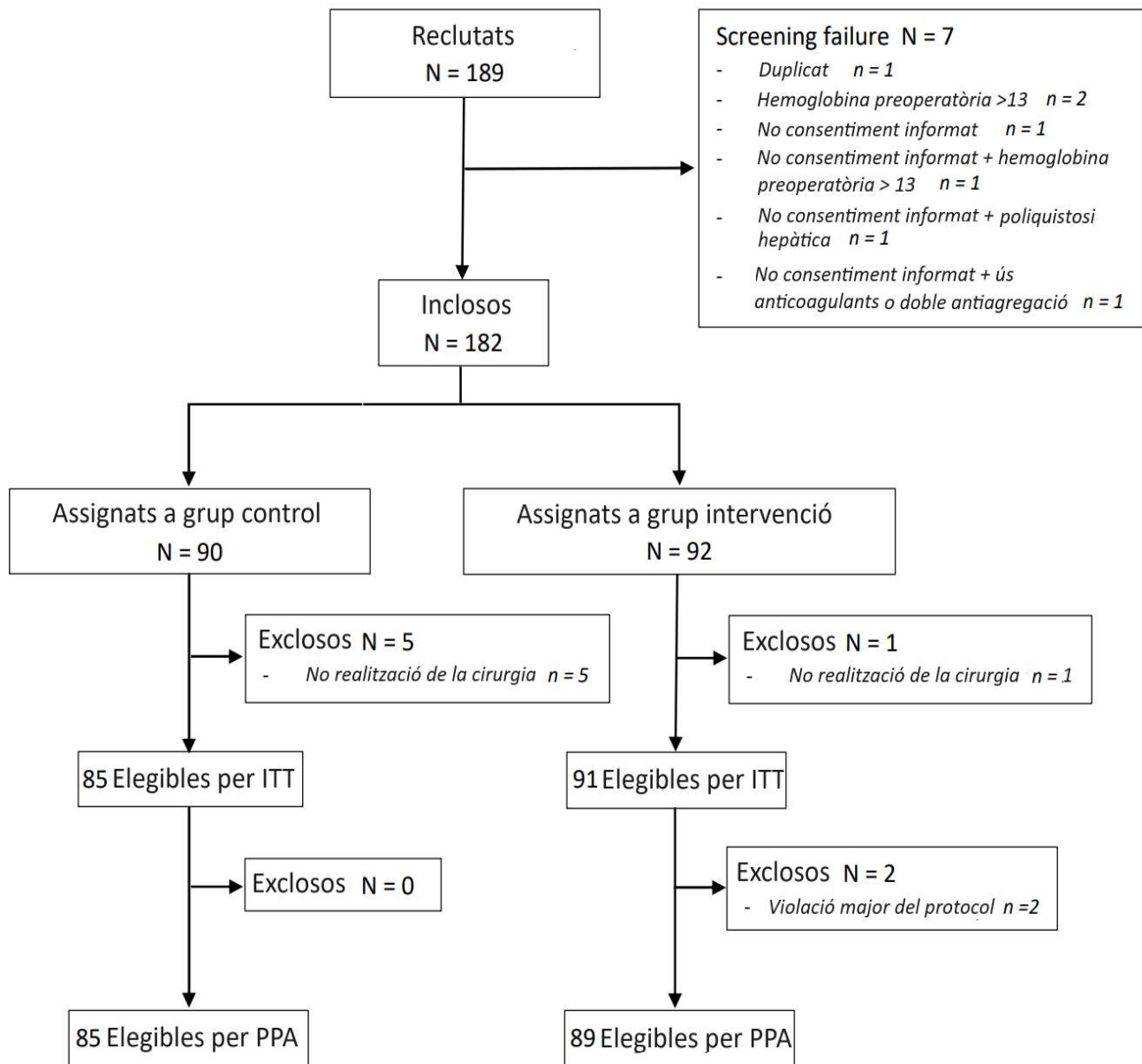


Figura 10: Diagrama de flux que mostra el total de pacients reclutats, les exclusions i les pèrdues (ITT: anàlisi per intenció de tractar; PPA: anàlisi per protocol)

<i>Grau</i>		<i>Definició</i>
<i>I</i>		<i>Qualsevol desviació del postoperatori normal que NO requereixi reintervenció (oberta ni endoscòpica). Es considera incloure l'ús de solucions electrolítiques, antiemètiques, antipirètics, analgèsics i fisioteràpies. Inclou infecció superficial tractada al llit del pacient.</i>
<i>II</i>		<i>Es requereix tractament farmacològic diferent als anteriors. Ús de transfusions sanguínies o d'hemoderivats i nutrició parenteral.</i>
<i>III</i>		<i>Requereix reintervenció quirúrgica endoscòpica o radiològica.</i>
	<i>a</i>	<i>Sense anestèsia general.</i>
	<i>b</i>	<i>Amb anestèsia general.</i>
<i>IV</i>		<i>Complicacions que amenacen la vida del pacient i requereixen tractament en cures intermèdies o intensives.</i>
	<i>a</i>	<i>Disfunció orgànica única (inclou la diàlisi).</i>
	<i>b</i>	<i>Disfunció orgànica múltiple.</i>
<i>V</i>		<i>Mort del pacient.</i>

Taula 6: Classificació de Clavien Dindo que diferencia les complicacions segons la gravetat

<i>FILTRAT GLOMERULAR Categoria, descripció i rang (ml/min/1.73m²)</i>			<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>
			<i>Normal lleument augmentada</i>	<i>Moderadament augmentada</i>	<i>Severament augmentada</i>
			<i>< 30 mg/g < 3 mg/mmol</i>	<i>30-300 mg/g 3-30 mg/mmol</i>	<i>> 300 mg/g > 30 mg/mmol</i>
<i>G1</i>	<i>Normal o alta</i>	<i>> 90</i>			
<i>G2</i>	<i>Lleument disminuïda</i>	<i>60-89</i>			
<i>G3a</i>	<i>Lleu a moderadament disminuïda</i>	<i>45-59</i>			
<i>G3b</i>	<i>Moderada a severament disminuïda</i>	<i>30-44</i>			
<i>G4</i>	<i>Severament disminuïda</i>	<i>15-28</i>			
<i>G5</i>	<i>Fracàs Renal</i>	<i>< 15</i>			

Taula 7: Nomenclatura actual KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) per al Fracàs Renal

Discussió

Transfusió

L'administració de fibrinogen per mantenir un A10FIBTEM de 11 mm durant el THO, s'ha associat a taxes de transfusió de CH, plasma fresc i plaquetes a l'intraoperatori i a les 24 hores, similars a la pràctica habitual (objectiu A10FIBTEM 8 mm).

L'administració d'hemoderivats ha estat més necessària després de la reperfusió de l'empelt, donat que el sagnat i l'hemodilució provoquen una clara disminució dels nivells d'Hb i inestabilitat. Aquests esdeveniments, tot i que temporals, expliquen l'elevada necessitat de transfusió de CH en ambdós grups.

Gairebé el 73% de pacients en ambdós grups, ha requerit de CH durant el THO i a les 24 hores següents. Això és consistent amb les baixes concentracions inicials d'Hb de 95 g/L o menys en aproximadament el 60% de pacients dels dos grups, indicant un alt risc de transfusió de CH. Els nivells d'Hb han disminuït encara més durant el THO, tal com indica una concentració mitjana de 88 g/L en ambdós grups al final de la cirurgia.

Un anàlisi post hoc de les dades revela que gairebé tots els pacients amb nivells d'Hb per sota de 110 g/L, han requerit de transfusió de CH (92.85% en el grup intervenció i 94.34% en el grup control). En canvi, només aproximadament el 40% de pacients amb nivells d'Hb superiors a 110 g/L han requerit de transfusió de CH.

Paral·lelament, s'ha observat que el nivell de fibrinogen plasmàtic i el valor de MCF del test FIBTEM, han disminuït en ambdós grups. Aquest fet indica un consum de fibrinogen malgrat la reposició de fibrinogen complint l'objectiu A10FIBTEM assignat de forma aleatòria. La disminució més pronunciada s'ha produït a la fase de reperfusió. Cal recordar que en la fase de reperfusió es produeixen diversos esdeveniments: retorn a la normalitat de la circulació esplàncnica, alliberació del líquid de rentat i de substàncies del nou empelt, alteracions de la coagulació o l'hemodilució, que podria explicar aquesta disminució en aquest punt del THO. Com a resultat, gairebé el 70% dels nostres pacients en ambdós grups han requerit de reemplaçament de fibrinogen en aquest punt.

Tot i així, els valors de MCF FIBTEM han estat significativament diferents entre grups després de la primera administració de fibrinogen (durant la resecció hepàtica), durant

la reperfusió de l'empelt i al final del procediment. No hi ha hagut incoherències entre els objectius de substitució de fibrinogen planificats i els resultats de MCF assolits durant el procediment. Al contrari, tots dos grups han mostrat disminucions del fibrinogen plasmàtic en totes les fases del THO, fins i tot, 10 pacients del grup control (11,9%) han arribat a una concentració de fibrinogen plasmàtic de 1 g/L o inferior a la reperfusió i només 3 pacients (3,33%) ho han fet en el grup intervenció.

La falta de correlació entre la concentració de fibrinogen plasmàtic i els valors de MCF FIBTEM després de la reperfusió s'ha informat anteriorment⁽⁵⁴⁾, el que podria explicar per què les diferències en les troballes del MCF FIBTEM entre els grups no s'han traduït en concentracions plasmàtiques més elevades de fibrinogen.

La seqüència d'aleatorització ha assegurat que les variacions hagin afectat a tots dos grups en tots els centres de forma similar. Així doncs, el coeficient de variació per a les mesures de fibrinogen pel mètode de Clauss utilitzat ha influït en els valors de la concentració de fibrinogen plasmàtic de forma similar a tots els grups i centres. Si bé és cert que el fibrinogen funcional també es pot calcular automàticament sobre la base de la fermesa del coàgul eliminant l'aportació de les plaquetes en les proves viscoelàstiques (test FIBTEM), en pacients que sagnen durant el THO i després de la reperfusió de l'empelt, sembla que sobreestima els valors de fibrinogen en comparació amb els valors calculats amb el mètode convencional de Clauss⁽⁵⁵⁾. Les baixes concentracions plasmàtiques de fibrinogen similars, podria explicar la manca de significació dels resultats entre grups.

Pocs pacients han requerit de plasma fresc i plaquetes, d'acord amb la gestió exitosa de l'administració d'hemoderivats guiada per tromboelastometria. També hem trobat que MCF EXTEM, s'ha mantingut per sobre de la línia basal durant tot el procediment. El grup intervenció ha mostrat uns valors de mitja de MCF EXTEM més alts en totes les fases del THO, fins i tot quan s'ha registrat un recompte de plaquetes més baix.

Els valors més alts de MCF es podrien explicar per la major quantitat de concentrat de fibrinogen administrat en aquests pacients per assolir l'objectiu A10FIBTEM 11 mm. Hem observat una lleugera tendència a administrar més plaquetes al grup control

durant la fase de resecció hepàtica, moment en què és esperable un augment del sagnat; tanmateix, la diferència no ha estat significativa.

El sagnat difús continu, resultat de la fibrinòlisi que pot ser detectat per tromboelastometria i requereix de l'administració d'àcid tranexàmic, també ha estat similar en ambdós grups, d'acord a informes anteriors^(53,56). Tanmateix, un anàlisi post hoc de les dades ha mostrat que, després de l'ajust per a la puntuació MELD, el RR per a la infusió d'àcid tranexàmic en relació amb la línia basal d'A10FIBTEM i la concentració basal de fibrinogen, ha estat de 0.77 (IC 95%, 0.60 – 0.97) i de 0.59 (IC 95%, 0.43 – 0.78) en grup control i grup intervenció respectivament, indicant l'avantatge de corregir els valors d'A10FIBTEM i concentració de fibrinogen baixos.

La suplementació de fibrinogen per mantenir A10FIBTEM a 11 mm, ha augmentat el substrat disponible per a la generació de fibrina respecte al que ofereix l'ús estàndard dels nostres hospitals (A10FIBTEM objectiu de 8 mm). Si bé és cert que podria augmentar potencialment el risc de trombosi vascular en el grup intervenció, no hem observat més esdeveniments tromboembòlics al grup intervenció, donant suport a la seguretat de l'objectiu de 11 mm. La proporció d'aquests esdeveniments s'ha mantingut al voltant del 4% en ambdós grups, coherent amb estudis anteriors i un gran programa de vigilància^(53, 57, 58).

En quant a la procedència de l'empelt, significativament menys pacients del grup intervenció han rebut empelts de donants de mort cardíaca controlada (cDCD), el que podria contribuir al biaix dels nostres resultats. No obstant això, un estudi recent d'unes sèries retrospectives consecutives, han demostrat la no inferioritat de donació en mort cardíaca pel que fa als requisits de transfusió de CH i a l'aparició de la SPR⁽⁵⁹⁾.

La qualitat de l'empelt hepàtic també s'ha relacionat amb els temps d'isquèmia⁽⁶⁰⁾. No obstant això, els temps d'isquèmia han estat similars en els nostres grups d'estudi i no haurien influït en la interpretació dels resultats.

Hores de Ventilació Mecànica Invasiva

Fruit dels resultats del present treball, també s'ha tractat d'identificar factors de risc modificables a nivell preoperatori, intraoperatori i postoperatori, relacionats amb la VMI perllongada. A nivell preoperatori, no s'han trobat factors de risc respiratoris o cardíacs rellevants. En un estudi previ, que ha avaluat factors de risc per predir la insuficiència respiratòria postoperatòria en cirurgia no cardíaca, s'ha associat a una VMI perllongada alguns factors preoperatoris com l'edat (>60 anys), un baix nivell d'albumina, fracàs renal previ i història prèvia de Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC), tot i que no incloïa pacients sotmesos a THO⁽⁶¹⁾.

La gravetat de la malaltia hepàtica, basada en la puntuació MELD preoperatòria, ha estat el principal factor de risc associat a VMI perllongada i per tant, d'extubació tardana. Es tracta però, d'un factor de risc no modificable que es corrobora amb informes anteriors^(62,63). Tots els pacients que han precisat de VMI perllongada en la nostra sèrie, tenien puntuacions de MELD > 23. Això concorda amb un estudi recent en el que una puntuació de MELD > 22 s'ha associat a VMI perllongada⁽⁶⁴⁾. No obstant, en aquest estudi, el bypass veno-venós, s'ha utilitzat en el 20% dels pacients i ha estat un factor de risc de VMI perllongada, mentre que en el nostre estudi, els pacients s'han tractat amb preservació de vena cava, i només 4 pacients (2.27%) han requerit de la utilització de bypass veno-venós.

Un estudi que ha avaluat un gran nombre de variables preoperatòries i intraoperatòries, per tal de seleccionar factors de risc de VMI perllongada, ha determinat que pacients amb un patró respiratori restrictiu, un MELD pre THO elevat i l'ús de bypass veno-venós són factors de risc de VMI perllongada⁽⁶⁵⁾.

En un estudi previ, s'ha desenvolupat una fórmula per predir els pacients que es beneficiarien d'una extubació precoç⁽⁶³⁾. Dins d'aquesta, s'estableix un valor de MELD ≤ 12 en l'equació, i s'ha utilitzat per estratificar als pacients per a una extubació molt precoç (< 3h post THO). Al igual que en un altre estudi, on s'ha generat una fórmula per decidir el destí del pacient a la finalització del THO, també s'ha inclòs un MELD baix en els ítems a tenir en compte, a part d'altres factors com per exemple l'edat, IMC, diagnòstic primari de la cirrosi hepàtica, estada hospitalària pre THO, transfusió o temps

quirúrgic⁽⁶⁶⁾. Si un MELD elevat és factor de risc de VMI perllongada, s'entén que si es busquen factors que permetin una extubació precoç dels pacients o criteris d'alta a la planta quirúrgica en comptes de la UCI, com en aquests estudis, hi tingui influència un MELD baix.

La puntuació mitja de MELD dels pacients inclosos en el present treball ha estat de 19, que és comú en la majoria dels pacients en espera d'empelts hepàtics en registres europeus⁽⁶⁷⁾. Cal tenir en compte, que a més de la diferència en la gravetat de la malaltia hepàtica entre els pacients del present treball i els d'aquests, no s'han dissenyat per buscar factors modificables. El present treball, en canvi, ha generat riscos relatius separats de tots els factors que podrien ser modificables durant la cirurgia.

Un cop ajustat el model per la puntuació de MELD; només el nivell de creatinina s'ha mantingut com a factor de risc preoperatori de VMI perllongada. Cap altra característica basal, com els paràmetres de la coagulació o de la tromboelastometria, han estat rellevants. A més, tant la síndrome hepatopulmonar com la HTP, han tingut una distribució similar en ambdós grups, pel que no han influenciat en l'extubació tardana dels pacients.

El tipus de donant no s'ha associat a VMI perllongada, el que no és sorprenent, ja que les màquines d'oxigenació normotèrmica i hipotèrmica milloren la viabilitat de l'empelt després de la obtenció⁽⁶⁸⁾.

A nivell intraoperatori, sí que s'ha trobat associació amb alguns factors com l'ús d'hemoderivats, la SPR i l'ús d'àcid tranexàmic. Cal tenir en compte que després de la reperfusió de l'empelt, el retorn de la circulació esplàncnica a la normalitat i el rentat de la solució de preservació del fetge trasplantat, poden donar lloc a greus alteracions hemodinàmiques característiques de la SPR que, a la vegada, poden provocar una hemorràgia quirúrgica greu i un consum elevat d'hemoderivats i àcid tranexàmic. Tot i l'associació entre l'elevada transfusió sanguínia durant el THO i la necessitat de VMI perllongada, no s'ha pogut incloure la quantitat d'hemoderivats infosos en l'anàlisi de risc relatiu, perquè l'ús d'aquests ha estat molt baix en els pacients que s'han pogut extubar de manera precoç; gairebé tots ells han rebut menys de 2CH.

Aquestes observacions, concorden amb els informes d'altres sèries retrospectives^(69,70). Aquestes troballes suggereixen la possibilitat que la SPR es pugui prevenir mitjançant estratègies de suport vasopressor i infonent una dosi en bolus de 500 mg d'àcid tranexàmic abans de la reperfusió de l'empelt per reduir la possible fibrinòlisi. No obstant això, es necessitaria un assaig controlat per confirmar aquesta hipòtesi.

A nivell postoperatori, l'extubació precoç s'ha associat a una estància més curta a la UCI en el present treball, però no ha modificat el risc de reingrés a la UCI. No obstant, els segons reingressos han estat per reintervencions, el que subratlla la importància d'una vigilància curosa de la resposta de l'empelt a la reperfusió i de les complicacions.

Es conclou que la puntuació MELD > 23, l'hemorràgia i la SPR són els principals factors associats a VMI perllongada i a estàncies més perllongades a la UCI. Només l'hemorràgia intraoperatòria i la SPR, són potencialment modificables.

Complicacions i mortalitat

Donat que la mortalitat a 90 dies ha estat baixa (aquest esdeveniment s'ha produït en un 2.8% dels casos), s'ha ampliat la forquilla a les complicacions catalogades com CDC 3-5, on l'estat 5, inclou la mortalitat (taula 12). En aquest estudi, les incidències de complicacions greus i de FRA han estat del 27.8% i del 15.34%, respectivament. Aquests resultats, són similars a les troballes d'altres sèries⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾, i han proporcionat dades suficients per explorar el RR. Si bé és cert que a la bibliografia, la incidència de FRA és variable (17-95%), aquesta probablement és deguda a una falta de consens en la definició de FRA (augment de la creatinina plasmàtica ≥ 0.3 mg/dl 48h post THO, augment de la creatinina plasmàtica ≥ 1.5 vegades el valor basal o diüresi < 0.5 ml/kg/h durant al menys 6 hores). En el present treball s'ha optat per utilitzar els criteris KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ja que combina criteris tant de la RIFLE (Risk Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease) i la AKIN (Acute Kidney Injury Network).

Tant els graus CDC 3-5 com el FRA s'han associat a una concentració basal baixa d'Hb (valor < 95 g/L). Així doncs, aquestes troballes confirmen la importància de l'anèmia preoperatòria, en consonància amb dues sèries retrospectives en què l'anèmia s'ha associat a mortalitat a 90 dies i a l'any després d'haver ajustat per les puntuacions de MELD^(75,76). Ambdues sèries han aplicat els criteris de la Organització Mundial de la Salut (OMS) per a l'anèmia (< 130 g/L per als homes)⁽⁷⁷⁾. No obstant, en el present treball, s'han exclòs tots els pacients amb nivells d'Hb superiors a 13 g/L perquè el que es buscava era identificar el nivell crític associat amb les complicacions. Tota la cohort presentava almenys un risc intermedi de transfusió, amb una concentració mitjana d'Hb de 93 g/L, cosa que ens ha permès identificar el valor de 95 g/L com el punt de tall en què els pacients podrien beneficiar-se d'una estratègia d'optimització preoperatòria. La optimització de l'Hb en pacients amb malaltia hepàtica és un repte clínic⁽⁷⁸⁾, però va alineat amb altres autors que suggereixen que el maneig de l'anèmia preoperatòria mereix una major consideració⁽⁷⁹⁾.

Tant els estats CDC 3-5 com el FRA, s'han associat a valors elevats de TP/INR. Per contra, no s'han associat amb cap de les variables derivades del test EXTEM o test FIBTEM. Aquests resultats indiquen que un dèficit important de síntesi hepàtica, influeix en l'aparició de complicacions, i que el TP/INR són més sensibles que les dades de tromboelastometria. Fins ara, però, els esforços per millorar l'hemostàsia i la coagulació basals abans del THO mitjançant l'administració preventiva de factors de coagulació s'han considerat contraindicat en base al consens⁽⁸⁰⁾, i el present treball ha demostrat recentment que no ofereix cap benefici⁽⁸¹⁾.

Només la major durada de la intervenció quirúrgica i les necessitats de CH, s'han associat amb els graus CDC 3-5, el que confirma les troballes d'estudis previs sobre la dificultat quirúrgica^(82,83). El diagnòstic de malaltia hepàtica, les comorbiditats basals del pacient, el CIT i les lectures de la tromboelastometria durant el THO, no s'han associat als graus CDC 3-5. Tampoc ho han fet el tipus de donant ni l'edat, el que no és sorprenent atès que les màquines de perfusió d'oxigenació normotèrmica i hipotèrmica milloren actualment la viabilitat de l'empelt després de la seva obtenció^(68,72,84,85), al reduir les complicacions relacionades amb la lesió per isquèmia-reperfusió (hi ha menor dany oxidatiu i mitocondrial el que genera menor resposta inflamatòria).

El FRA, s'ha associat tant a la puntuació de MELD (a major MELD major incidència de FRA), com amb l'IMC, fet que concorda amb les troballes d'un estudi retrospectiu previ⁽⁸⁶⁾. Cal tenir en compte que la obesitat no només comporta un augment del risc potencial de síndrome metabòlica, sinó que a més, indueix canvis a nivell renal (síndrome d'hiperfiltració, hipertròfia glomerular i hiperplàsia mesangial) que pot afectar potencialment a la funció renal en el postoperatori, tot i que prèviament el pacient presentés una funció renal normal.

Els nivells en el rang superior de la normalitat de sodi plasmàtic preoperatori, també s'ha associat a FRA, una observació que concorda amb les troballes d'una altra sèrie retrospectiva⁽⁸⁷⁾. Aquesta troballa podria ser deguda a que la concentració de sodi pot reflectir l'estat d'ompliment vascular sistèmic, influenciat per l'ús de fàrmacs diürètics, que conduïrien a valors de sodi més elevats⁽⁸⁸⁾. En canvi, el nivell de creatinina i l'ascites preoperatoria no s'han associat amb FRA. Cal tenir en compte que el valor de creatinina pot veure's influenciat per la dieta, sobrecàrrega de volum, massa muscular corporal i funció hepàtica. Els pacients cirròtics, a diferència dels individus sans, poden presentar acumulació de líquid que podria emascarar l'augment de la creatinina, subestimant la gravetat del FRA. La creatinina basal preoperatoria també s'ha de tenir en compte. Per exemple, si es selecciona el valor de creatinina immediatament post administració de líquids o si es compara la creatinina del període postoperatori, on s'ha produït l'administració massiva de líquids, amb la basal, podria conduir a infradiagnòstics.

La prevalença de la síndrome hepatorenal (SHR) en candidats a THO és actualment baixa (les principals causes de FRA són la hipovolèmia i la necrosi tubular aguda), en relació amb la instauració de tractament precoç amb vasoconstrictors i a la reposició amb albúmina en pacients amb ascites; la qual també està recomanada durant el THO⁽⁸⁹⁾.

Les variables intraoperatories associades a FRA en l'anàlisi no ajustat per MELD, s'han registrat principalment durant la reperfusió de l'empelt (per exemple, l'aparició de SPR i hemorràgia massiva que ha requerit àcid tranexàmic). No obstant això, després d'ajustar-ho, l'associació no ha estat significativa. La importància d'aquests esdeveniments intraoperatoris, s'ha reportat en una gran revisió sistemàtica de factors de risc modificables de FRA. Factors com la hipotensió, el sagnat, l'ús de vasopressors,

la transfusió de CH massiva i la SPR, s'han associat a augment del risc de FRA, probablement degut a que tots aquests factors comporten una disminució del flux sanguini renal amb hipòxia tissular renal associada⁽⁸⁸⁾.

S'arriba a la conclusió que el dèficit de síntesi hepàtica, l'anèmia preoperatòria i el volum de CH transfosos, són els factors que influeixen en les principals complicacions reflectides a l'estat CDC 3-5 i en el desenvolupament de FRA després del THO.

Fortaleses i limitacions de l'estudi

Fortaleses

El present treball és l'únic assaig clínic aleatoritzat complet que avalua l'eficàcia d'una estratègia de reposició de fibrinogen duta a terme durant tot el procediment del THO.

A més, la participació de 3 hospitals amb un alt volum de THO, comporta que tinguin gran experiència en el camp i permet que sigui un estudi multicèntric, el que ajuda a que els resultats obtinguts tinguin un major impacte, major qualitat i rellevància científica.

S'ha complert el reclutament de pacients en el període de temps establert, tenint en compte el context de la pandèmia de COVID-19 i l'impacte que va tenir amb els programes de trasplantament.

L'elevat compliment dels protocols establerts, ha permès aportar fortalesa als resultats i evitar el biaix de tractament entre centres.

La supervisió de la qualitat de les dades per un comitè extern independent ha permès assegurar que l'estudi, es dugui a terme d'acord a les normes de Bona Pràctica Clínica, assegurar que la recollida de dades sigui precisa, completa i verificable a partir dels documents font, assegurar que s'hagin obtingut els consentiments informats de tots els pacients participants abans de la seva inclusió a l'assaig, revisar que els esdeveniments adversos s'hagin recollit correctament al CRD i que s'hagin notificat els esdeveniments adversos greus en els temps requerits.

Limitacions

La mida de la mostra de pacients, ha pogut ser una limitació, però està relacionada amb les exclusions necessàries durant l'estudi⁽⁸¹⁾.

De tots els procediments de THO realitzats als 3 hospitals durant el període de l'assaig, s'han exclòs 31 pacients (al voltant del 10% de tots els THO realitzats durant el període de l'assaig) perquè els pacients presentaven insuficiència hepàtica aguda sobre crònica o estaven en tractament amb anticoagulació. 5 d'aquests pacients exclosos han mort (16.1%), a causa d'una descompensació aguda de causa neurològica, respiratòria o renal ja present abans del THO. La importància d'aquestes complicacions és que, depenent del grau d'insuficiència hepàtica, són la principal causa de mortalitat en els pacients d'alt risc que es troben en llista d'espera de THO⁽⁹⁰⁾.

També s'han exclòs 93 pacients amb nivells d'hemoglobina > 130 g/L, per tal d'evitar incloure una cohort amb baix risc de requerir transfusions i que, en conseqüència, representés un baix risc de mortalitat i de complicacions. En aquests pacients exclosos, la mortalitat a 90 dies ha estat del 2.15%; les 2 morts s'han relacionat amb la viabilitat de l'empelt del donant i amb esdeveniments quirúrgics importants.

Amb aquestes exclusions (pacients de baix i d'alt risc), la sèrie recopilada es compon de pacients de risc intermedi i per tant, representen la majoria dels pacients que esperen empelts hepàtics en els registres europeus, on la puntuació de MELD mitjana és de 18.7 i només el 10% es classifiquen com a urgents^(67,91).

Una altra possible limitació del treball ha estat que els "kits" d'infusió de fibrinogen no han estat emmascarats en els departaments de farmàcia dels hospitals participants. Però aquest era un aspecte necessari per a la reposició de fibrinogen en base als valors d'A10FIBTEM al llarg del THO. Per mantenir l'emascarament, la infermera quirúrgica responsable de llegir els valors d'A10FIBTEM i preparar els "kits", ha treballat en una sala adjacent allunyada del quiròfan, on estaven presents el cirurgià i l'anestesiòleg. Així, aquests podien romandre cecs a l'assignació de grup durant el THO i en les 24 hores següents, així com durant l'anàlisi de les dades. A més, no hi ha hagut incoherències entre els objectius que han guiat la reposició de fibrinogen i els valors reals de MCF i les concentracions plasmàtiques de fibrinogen plasmàtic assolits durant el procediment.

Perspectives futures

Els pilars bàsics del programa PBM són:

1. Optimització del volum sanguini.
2. Minimització de l'hemorràgia.
3. Optimització de la tolerància a l'anèmia.

En aquest estudi, s'ha intentat minimitzar la pèrdua sanguínia optimitzant l'hemostàsia, objectius que anirien alineats amb els del programa PBM. És cert que faltaria haver pres mesures per millorar la concentració d'Hb abans del THO, però s'ha de tenir en compte que la optimització de l'Hb en pacients amb malaltia hepàtica és clínicament difícil. Tanmateix, donat l'impacte de la concentració inicial d'Hb en els requisits de CH que s'ha observat tant en el present treball com en d'altres, mereix atenció en investigacions futures i suggereixen un punt de partida per provar la viabilitat de les estratègies abans de passar possiblement a un assaig aleatoritzat.

L'anèmia s'ha relacionat en el present treball com a factor de risc de complicacions perioperatories tals com la necessitat de major transfusió d'hemoderivats a l'intraoperatori, augment del FRA en el postoperatori i d'altres complicacions catalogades com a CDC 3-5. Això posa de manifest, que tot i les dificultats per corregir l'anèmia preoperatoria dels pacients en llista de THO (la causa sovint és multifactorial), identificar i tractar aquells que es podrien beneficiar de l'optimització preoperatoria de l'Hb, podria reduir el consum de components sanguinis i millorar els resultats del trasplantament en un assaig controlat aleatoritzat.

També hem relacionat que el SPR pot tenir impacte en els resultats a curt termini en pacients sotmesos a THO. Per tal d'intentar millorar els resultats, hauríem de dissenyar assaigs per explorar estratègies de suport amb vasopressors per prevenir la inestabilitat hemodinàmica i intervencions per prevenir la fibrinòlisi abans de la reperfusió.

Conclusions

1. La utilització d'un objectiu A10FIBTEM 11 mm per guiar la substitució de fibrinogen no ha estat superior a l'objectiu estàndard de 8 mm en quant a la reducció de les necessitats de Concentrat d'Hematies.
2. Tot i que l'augment de l'objectiu a 11mm ha augmentat els nivells plasmàtics de fibrinogen i del "Maximum Clot Firmness" sense afectar a la seguretat, aquest canvi no ha aportat beneficis clínics en aquest assaig aleatoritzat i multicèntric.
3. La pèrdua marcada i similar de fibrinogen plasmàtic durant el Trasplantament Hepàtic Ortotòpic en ambdós grups, podria explicar l'absència de diferències significatives en els resultats entre els grups.
4. L'anèmia s'ha relacionat com el factor de risc de major transfusió d'hemoderivats a l'intraoperatori.
5. L'anèmia s'ha relacionat com el factor de risc de complicacions perioperatòries.
6. Les variables intraoperatòries durant la reperfusió de l'empelt, com l'aparició de la Síndrome Post Reperfusió i l'hemorràgia massiva que ha requerit l'administració d'àcid tranexàmic, han determinat les complicacions postoperatòries.
7. La prevenció de la Síndrome Post Reperfusió de l'empelt, podria tenir impacte no només en la transfusió intraoperatòria i postoperatòria, sinó també en els resultats a curt i llarg termini dels pacients sotmesos a Trasplantament Hepàtic Ortotòpic.
8. La correcció de l'anèmia preoperatòria dels pacients en llista de THO, podria reduir el consum de components sanguinis i millorar els resultats del Trasplantament Hepàtic. Això requereix d'un assaig clínic controlat i aleatoritzat per a la seva validació.

Bibliografia

1. Sharma S, Saner FH, Bezinover D. A brief history of liver transplantation and transplant anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2022;22:363-375.
2. Aldrete JA, LeVine DS, Gingrich TF. Experience in anesthesia for liver transplantation. *Anesth Analg.* 1969;48:802–814.
3. Hoffman M, Monroe III D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958–65.
4. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17:S1–S5.
5. Oliver JA, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Thrombin Activates Factor XI on Activated Platelets in the Absence of Factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:170-177.
6. Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sanguinis.* 2004;87:S43-S46.
7. Espinosa G, Reverter JC. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Medicina Integr.* 2001;38:156-166.
8. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27:R1147–R1151.
9. Marks PW. Hematologic Manifestations of Liver Disease. *Semin Hematol.* 2013 Jul;50:216–221.
10. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44:1039–1046.
11. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell’Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology.* 2006;44:440–445.

12. Tripodi A, Mannucci P, Bonomi Hemophilia B. The coagulopathy of chronic liver disease. *N engl j med*. 2011;365:147-156.
13. Jeddou H, Tzedakis S, Robin F, Merdrignac A, Houssel P, Rayar M, et al. Técnicas de trasplante hepático en el adulto. *EMC*. 2022;38:1–23.
14. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, Srinivas C, McCluskey SA. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J Transplant*. 2016;6:291-305.
15. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol*. 2016;22:1551–1569.
16. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19:191–196.
17. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg*. 2013;216:902–907.
18. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl*. 2003;9:1320–1327.
19. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi LS. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:789–791.
20. Pandey CK, Singh A, Kajal K, Dhankhar M, Tandon M, Pandey VK, et al. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7:86-93.
21. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1584–1593.

22. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4:CD001888.
23. Yoon U, Bartoszko J, Bezinover D, Biancofiore G, Forkin KT, Rahman S, et al. Intraoperative transfusion management, antifibrinolytic therapy, coagulation monitoring and the impact on short-term outcomes after liver transplantation-A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022;36:e14637.
24. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85:956–962.
25. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatology.* 2007;46:727–733.
26. Thai C, Oben C, Wagener G. Coagulation, hemostasis and transfusion during liver transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34:79–87.
27. Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care.* 2014;18:549.
28. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *J Hepatol.* 2010;53:362–371.
29. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: Is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114:217–224.
30. Clevenger B, Mallett S V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6146–6158.

31. Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. How to minimize blood loss during liver surgery in patient with cirrhosis. *HPB*. 2009;11:453–458.
32. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haem*. 2005;27:81–90.
33. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72:297–322.
34. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. *Essener Runde algorithm*. 2013;33:51–61.
35. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:301–10.
36. Pereboom ITA, De Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HGD, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108:1083–1091.
37. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth*. 2008;100:792–797.
38. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfus Med Rev*. 2011;26:1–13.
39. Duque P. Tromboelastometria. *AnestesiAR* [Internet]. 19 de Diciembre 2016. [Citada amb data 19 de Desembre de 2023]. Recuperat a partir de <https://anestesiAR.org/2016/tromboelastoemtria/>
40. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, Koo M, Mendez E, Sabate A. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72:795–812.

41. Blasi A, Beltran J, Pereira A, Martinez-Palli G, Torrents A, Balust J, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion*. 2012;52:1989–1998.
42. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006;135:634–641.
43. Jeong SM, Song JG, Seo H, Choi JH, Jang DM, Hwang GS. Quantification of both platelet count and fibrinogen concentration using maximal clot firmness of thromboelastometry during liver transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47:1890–1895.
44. Blasi A, Muñoz G, de Soto I, Mellado R, Taura P, Rios J, et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res* . 2015;136:669–672.
45. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion*. 2010;50:2571-2576.
46. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008864.
47. Wang SC, Lin HT, Chang KY, Mandell MS, Ting CK, Chu YC, et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transpl*. 2012;18:1253–1257.
48. Wang CH, Cheng KW, Chen CL, Wu SC, Shih TS, Jawan B, et al. Should abnormal coagulation data found in thromboelastography be corrected during liver transplantation? Experience of two cases. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014;52:43–45.
49. De Pietri L, Ragusa F, Deleuterio A, Begliomini B, Serra V. Reduced transfusion during OLT by POC coagulation management and TEG functional fibrinogen. *Transplant Direct*. 2016;2:e49.

50. Leon-Justel AL, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, Mellado P, Gomez-Bravo MA, Álamo JM, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta*. 2015;446:277–283.
51. Rouillet S, Freyburger, Cruc M, Quinart A, Stecken L, Audy M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transplantation*. 2015;21:169–179.
52. Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, Contreras L. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80:568–573.
53. Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, et al. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:2421–2429.
54. Blasi A, Sabate A, Beltran J, Costa M, Reyes R, Torres F. Correlation between plasma fibrinogen and FIBTEM thromboelastometry during liver transplantation: a comprehensive assessment. *Vox Sang*. 2017;112:788–795.
55. Yang Lu S, Tanaka KA, Abuelkasem E, Planinsic RM, Sakai T. Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014; 20:1097–1105.
56. Bonnet A, Gilquin N, Steer N, Gazon M, Quattrone D, Pradat P, et al. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: A randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36:825–833.
57. Sabate A, Blasi A, Costa M, Reyes R, Beltran J, Torres F. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84:447–454.

58. Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20:535–540.
59. Viguera L, Blasi A, Reverter E, Arjona B, Caballero M, Chocron I, et al. Liver transplant with controlled donors after circulatory death with normothermic regional perfusion and brain dead donors: A multicenter cohort study of transfusion, one-year graft survival and mortality. *Int J Surg*. 2021;96:106169.
60. Paterno F, Guarrera J V, Wima K, Diwan T, Cuffy MC, Anwar N, et al. Clinical implications of donor warm and cold ischemia time in donor after circulatory death liver transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25:1342–1352.
61. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2000;232:242-253.
62. Glanemann M, Hoffmeister R, Neumann U, Spinelli A, Langrehr JM, Kaisers U, et al. Fast tracking in liver transplantation: Which patient benefits from this approach? *Transplant Proc*. 2007;39:535–536.
63. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Bisà M, Esposito M, et al. Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:584–590.
64. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant*. 2011;16:26–30.
65. Avolio AW, Gaspari R, Teofili L, Bianco G, Spinazzola G, Soave PM, et al. Postoperative respiratory failure in liver transplantation: Risk factors and effect on prognosis. *PLoS One*. 2019;14:e0211678.
66. Bulatao IG, Heckman MG, Rawal B, Aniskevich S, Shine TS, Keaveny AP, et al. Avoiding stay in the intensive care unit after liver transplantation: A score to assign location of care. *Am J Transpl*. 2014;14:2088–2096.

67. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg.* 2020;82:22–29.
68. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol.* 2019;70:50–57.
69. Teofili L, Valentini CG, Aceto P, Bartolo M, Sollazzi L, Agnes S, et al. High intraoperative blood product requirements in liver transplantation: risk factors and impact on the outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:64–75.
70. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;4:504–508.
71. Daugaard TR, Pommergaard HC, Rostved AA, Rasmussen A. Postoperative complications as a predictor for survival after liver transplantation – proposition of a prognostic score. *HPB.* 2018;20:815–822.
72. Patrono D, Cussa D, Sciannameo V, Montanari E, Panconesi R, Berchialla P, et al. Outcome of liver transplantation with grafts from brain-dead donors treated with dual hypothermic oxygenated machine perfusion, with particular reference to elderly donors. *Am J Transplant.* 2022;22:1382–1395.
73. McElroy LM, Daud A, Davis AE, Lapin B, Baker T, Abecassis MM, et al. A meta-analysis of complications following deceased donor liver transplant. *Am J Surg.* 2014;208:605–618.
74. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: Definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15:475–483.
75. Collas O, Robertson FP, Fuller BJ, Davidson BR. Anaemia in patients with chronic liver disease and its association with morbidity and mortality following liver transplantation. *Int J Surg.* 2018;53:48–52.

76. Lichtenegger P, Schiefer J, Graf A, Berlakovich G, Faybik P, Baron DM, et al. The association of pre-operative anaemia with survival after orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia*. 2020;75:472–478.
77. Nutritional anaemias. Report of a WHO groups of experts. World Health Organ Tech Rep Ser. 1972;503:1-29.
78. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:405–413.
79. Hare GMT, Mazer CD. Anemia: Perioperative Risk and Treatment Opportunity. Vol. 135, *Anesthesiology*. 2021;135:520–530.
80. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, Meesters MI, Bolliger D, Baryshnikova E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia*. 2021;76:381–392.
81. Caballero M, Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Pérez L, Pujol R, et al. Blood component requirements in liver transplantation: effect of 2 thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion—the TROMBOFIB randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2023;21:37–46.
82. Azoulay D, Salloum C, Llado L, Ramos E, Lopez-Dominguez J, Cachero A, et al. Defining surgical difficulty of liver transplantation. *Ann Surg*. 2023;277:144–50.
83. Ausania F, Borin A, Martinez-Perez, Blasi A, Landi F, Colmenero J, et al. Development of a preoperative score to predict surgical difficulty in liver transplantation. *Surgery*. 2022;172:1529-1536.
84. Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C, Briceño J, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int*. 2020;33:902–916.
85. Brüggewirth IMA, Mueller M, Lantinga VA, Camagni S, De Carlis R, De Carlis L, et al. Prolonged preservation by hypothermic machine perfusion facilitates logistics

- in liver transplantation: A European observational cohort study. *Am J Transplant.* 2022;22:1842–1851.
86. Tan L, Yang Y, Ma G, Zhu T, Yang J, Liu H, et al. Early acute kidney injury after liver transplantation in patients with normal preoperative renal function. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43:475–482.
 87. Berkowitz RJ, Engoren MC, Mentz G, Sharma P, Kumar SS, Davis R, et al. Intraoperative risk factors of acute kidney injury following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2022;28:1399–1499.
 88. Zhou J, Zhang X, Lyu L, Ma X, Miao G, Chu H. Modifiable risk factors of acute kidney injury after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2021;22:149.
 89. Juanola A, Solé C, Toapanta D, Ginès P, Solà E. Monitoring renal function and therapy of hepatorenal syndrome patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2021;25:441–60.
 90. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol.* 2017;67:708–715.
 91. Ashwat E, Kaltenmeier C, Liu H, Reddy D, Thompson A, Dharmayan S, et al. Validation of the liver transplant risk score in Europe. *Br J Surg.* 2023;110:302–305.