

# ARTICULO ESPECIAL

## MANEJO DEL SANGRADO PERIOPEATORIO EN CIRUGIA Y TRASPLANTE HEPATICO BASADO EN OBJETIVOS

William Baptista<sup>1</sup>  
Karina Rando<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático, Hospital de Clínicas y Hospital Militar

<sup>2</sup> Unidad Docente Asistencial (UDA) Centro-Nacional Hepato-Bilio-Pancreático, Hospital Militar

### Resumen:

Los "Point of Care" test (POC) como la Tromboelastografía, tienen como objetivo realizar de forma simple y rápida el diagnóstico del estado de la coagulación y permitir intervenciones profilácticas y terapéuticas rápidas y adaptadas al contexto clínico.

La Tromboelastografía, forma parte integral de los programas que plantean un abordaje multidisciplinario para la aplicación efectiva de medidas basadas en la evidencia, tendientes a optimizar la volemia del paciente, minimizar el sangrado y reducir significativamente o incluso suprimir la transfusión de sangre alogénica.

Se propone un Protocolo, basado en una revisión no sistemática de la literatura, que establece una guía de referencia para la profilaxis y el tratamiento de las alteraciones de la coagulación sanguínea durante perioperatorio en los pacientes sometidos a Cirugía Hepática y Trasplante Hepático.

**Palabras Clave:** Tromboelastometría, Cirugía hepática, Sangrado perioperatorio, Reposición intraoperatoria, Trastornos de la crisis.

### Abstract:

The "Point of Care" (POC) test, such as thromboelastography, aims to perform a simple and quick diagnosis of the condition of coagulation and

allow for rapid prophylactic and therapeutic interventions adapted to the clinical context.

Thromboelastography is an integral part of the programs that propose a multidisciplinary approach for the effective application of measures based on evidence. It intends to optimize the volume of transfusions in the patient, to minimize bleeding, and to reduce significantly – or even to suppress – allogenic blood transfusions.

We propose a protocol, based on a non-systematic review of the literature, that establishes a reference guide for the prophylaxis and treatment of alterations of blood clotting during perioperative patients undergoing liver surgery and liver transplantation.

**Key words:** Thromboelastography, Hepatic surgery, Blood Coagulation time.

**Resumo:**

Os "Point of Care" test (POC) como a Tromboelastografia, têm como objetivo realizar de forma simples e rápida o diagnóstico do estado da coagulação e permitir intervenções profiláticas e terapêuticas rápidas e adaptadas ao contexto clínico.

A Tromboelastografia forma parte integral dos programas que planejam uma abordagem multidisciplinar para a aplicação efetiva de medidas baseadas na evidência, apontando na otimização da volemia do paciente, minimizando o sangramento e reduzindo significativamente ou inclusive não sendo necessária a transfusão de sangue alogénica.

Se propõe um protocolo, baseado em uma revisão não sistemática da literatura, que estabeleceu uma guia de referência para a profilaxia e o tratamento das alterações da coagulação sanguínea durante o perioperatório de pacientes submetidos a Cirurgia Hepática e Transplante Hepático.

**Palavras chave:** Tromboelastografia, Cirurgia hepática, Alterações da coagulação sanguínea. Tempo de coagulação sanguínea.

## **INTRODUCCIÓN**

Los "Point of Care" test (POC) como la Tromboelastografía y específicamente, en el caso del presente trabajo el ROTEM® (Tem International GmbH, Switzerland) tienen como objetivo realizar de forma simple y rápida el diagnóstico del estado de la coagulación y permitir intervenciones profilácticas y terapéuticas específicas, en el menor tiempo posible, interpretándose de acuerdo al contexto clínico del paciente.

Evalúan en forma global de la coagulación brindando mayor información que los test clásicos, permitiendo tener una medida objetiva de la estabilidad mecánica temporal del coagulo.

Permite la detección precoz de hiperfibrinólisis y la deficiencia crítica de fibrinógeno, la diferenciación entre alteraciones plaquetarias o de los factores plasmáticos de la coagulación así como la pesquisa de los efectos de sustancias heparinosímiles endógenas y exógenas.

La Tromboelastografía, forma parte integral de los programas conocidos como Patient Blood Management (PBM). Estos programas consisten en un abordaje multidisciplinario para la aplicación efectiva de medidas basadas en la evidencia, tendientes a optimizar la volemia del paciente, minimizar el sangrado y reducir significativamente o incluso suprimir la transfusión de sangre allogénica. Esta estrategia fue destacada por la World Health Assembly de la OMS en 2010 (WHA63.12) como un concepto importante para mejorar la seguridad del paciente.

Se propone un Protocolo, que establece una guía de referencia para la profilaxis y el tratamiento de las alteraciones de la coagulación sanguínea, durante perioperatorio en los pacientes sometidos a cirugía hepática y trasplante hepático.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura. Se utilizó PubMed como principal fuente, utilizando en una primera etapa una búsqueda amplia con las palabras clave "anesthesia" y "surgery" combinada con las palabras clave "bleeding" y "blood loss".

En una segunda etapa se realizó una búsqueda más específica utilizando palabras claves como "liver" "transplantation" "hepat\*" "perioperative" "intraoperative" "massive hemorrhage" "massive transfusión" "thrombelastography", "blood coagulation test".

Los artículos incluidos en la revisión bibliográfica fueron seleccionados según el criterio de los autores.

## **DISCUSION**

### **Problemas de los métodos clásicos de evaluación de la coagulación.**

Los test clásicos utilizados en la evaluación de la coagulación sanguínea para el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones de la crisis durante el perioperatorio, tienen algunas limitaciones que pueden resumirse en <sup>(1)</sup>:

- No son capaces de detectar hiperfibrinólisis.
- En estados de hipofibrinogenemia subestiman el TP y el aPTT.
- La determinación de los tiempos de coagulación a través de TP, aPTT y TT, se correlacionan únicamente con la velocidad de formación.

de Trombina pero no con la estabilidad del coágulo.

- El recuento de Plaquetas del hemograma por si mismo, tiene un bajo valor predictivo de sangrado.
- Los resultados de estos test tienen una demora de entre 30 y 60 min. en promedio.

Los recientes avances en el estudio de la coagulopatía en la hepatopatía, han derivado en el desarrollo de la teoría del rebalance de la hemostasis en estos pacientes, donde la alteración de ambos factores antagónicos, anti y procoagulantes, llevan a un nuevo equilibrio clínico.<sup>(2)</sup>

### **Tromboelastografía**

La implementación de algoritmos de manejo del sangrado perioperatorio basados en Tromboelastografía, han demostrado reducir el sangrado y los requerimientos de transfusión, en varios escenarios clínicos tales como la cirugía cardiovascular, el trauma severo, la cirugía mayor pediátrica y el Trasplante Hepático.<sup>(3)(6)(8)</sup>

Como consecuencia de la reducción del requerimiento de transfusión de grandes volúmenes de hemoderivados y de la necesidad de transfusión masiva, varios estudios han demostrado una reducción de la incidencia de complicaciones pulmonares, necesidad de ARM postoperatoria, IRA y necesidad de Diálisis, eventos tromboembólicos, infección intrahospitalaria y falla multiorgánica, estadía en CTI y mortalidad global.<sup>(9)(16)</sup>

De acuerdo a la evidencia disponible actualmente, la implementación de un algoritmo basado en ROTEM es altamente recomendada (Grado 1C) por las guías para el manejo del sangrado perioperatorio severo de la ESA y de la ASA.<sup>(17)(18)</sup>

### **Puntos temporales de muestreo**

La toma de muestras se realizará por parte del Ayudante de Anestesia

designado, en puntos temporales definidos durante el trasplante hepático:<sup>(1)</sup>

- a. Basal: Post inducción anestésica.
- b. Fase Preanhepática (FPAH): a los 120 min del inicio de la cirugía o en cualquier momento si presenta sangrado difuso activo (SDA).
- c. Fase Anhepática (FAH):
  - 15 min luego del clampeo Cava (FAH precoz).
- d. Fase Reperfusión (FRH):
  - 15 min después de la perfusión.
- e. Final de la cirugía: al inicio del cierre de la pared abdominal.
- f. 10 min luego de cada intervención con reposición de hemoderivados, factores de la coagulación o tratamiento farmacológico.
- g. Durante el postoperatorio de acuerdo a la evolución clínica del paciente.

### **Test y Parámetros de medida a utilizar**

- a. Test estándares de ROTEM<sup>(19)</sup>:
  - **EXTEM**
  - **INTEM**
  - **FIBTEM**
  - **APTEM**
- b. HEPTM solo en pacientes con  $CT_{INTEM} > 240$  s
- c. Parámetros a monitorizar.
  - CT: Tiempo de Coagulación.
  - CFT: Tiempo de Formación del Coágulo.
  - MCF: Firmeza Máxima del Coágulo.
  - A5: Amplitud de la Firmeza del Coágulo a los 5 min.

- CLI30 y CLI60: Índice de Lisis del Coágulo (medidos a los 30 y 60 min).

La Amplitud de la Firmeza del Coágulo a los 5 min, para cualquiera de los test estándares de ROTEM, tiene una excelente correlación con el MCF ( $r > 0.93$ ) y permite tomar decisiones terapéuticas en menor tiempo <sup>(19)(20)</sup>

### **Limitaciones de ROTEM**

Si bien ROTEM permite una evaluación global de la coagulación, existen algunas limitaciones en la utilización de este método:<sup>(1)</sup>

- a.  $CT_{EXTM}$  No tiene una buena correlación con el TP y éste parámetro es necesario para el cálculo de la dosis de CCP
- b. No detecta la actividad de los inhibidores de la coagulación, por lo que se requiere la dosificación de la actividad de Antitrombina para calcular la dosis de antitrombínico a utilizar en el caso de estar indicado su uso.
- c. No detecta el efecto de los fármacos Antiagregantes Plaquetarios sobre la funcionalidad plaquetaria por lo que siempre se debe tener en cuenta los antecedentes del paciente a este respecto.

### **Manejo de la coagulación guiada por objetivos con ROTEM**

#### **Condiciones previas para mantener la hemostasis**

La acidosis, hipotermia, hipocalcemia y la anemia severa, son condiciones que pueden alterar la generación de trombina y la hemostasis primaria, por lo que el objetivo será mantener los siguientes parámetros estables durante todo el perioperatorio:<sup>(21)</sup>

- PH > 7.20
- Normotermia
- Ca<sub>i</sub> > 1 mmol/l
- Hb >= 8

Se debe obtener una gasometría arterial junto con la muestra a ser analizada con ROTEM, sobre todo en la FAH y en la FRH y corregir estas alteraciones previo a la administración de hemoderivados.

## **Medidas para el tratamiento/profilaxis de la hiperfibrinólisis**

Varios estudios han demostrado que la terapia con Antifibrinolíticos guiada por ROTEM, es tan efectiva como la administración profiláctica generalizada en el trasplante hepático, con la ventaja de que disminuye la potencial aparición de complicaciones tromboembólicas.<sup>(22)</sup>

Se ha demostrado que los pacientes con falla hepática aguda presentan una tendencia a un descenso de la fibrinólisis en lugar de hiperfibrinólisis, por lo que la administración de antifibrinolíticos puede ser perjudicial en estos pacientes.<sup>(23)(24)</sup>

Serán tratados con Antifibrinolíticos en forma profiláctica, únicamente aquellos pacientes con elevado riesgo de desarrollar hiperfibrinólisis y que no tengan contraindicaciones, asumiendo que se realizará un monitoreo estrecho con la finalidad de detectar rápidamente la presencia de este estado e intervenir con la terapéutica específica.

En aquellos pacientes que muestran una reducción significativa de la firmeza del coágulo al inicio de la cirugía, el desarrollo de Hiperfibrinólisis en la fase anhepática ocurrirá en el 90% de los casos, por lo que se justifica la administración profiláctica de Ac Tranexámico (TXA).<sup>(25)</sup>

La administración de TXA se realizará en forma de bolo único. No se



realizará infusión continua de mantenimiento ya que la recurrencia de la Hiperfibrinólisis luego de tratamiento exitoso es extremadamente infrecuente. Aunque puede administrarse un segundo bolo si se presenta recurrencia.<sup>(1)</sup>

#### a. Indicaciones de Antifibrinolíticos Profilácticos

Se administrará TXA en el caso de que no existan contraindicaciones y se cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:<sup>(26)</sup>

- $A5_{\text{EXTEM}} < 25$  mm.
- $CT_{\text{FIBTEM}} > 600$  (línea plana en el FIBTEM).
- $CT_{\text{EXTEM}} + CFT_{\text{EXTEM}} > 280$  s.

#### b. Contraindicaciones de Antifibrinolíticos Profilácticos

Las siguientes condiciones se asocian con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos perioperatorios por lo que no deben recibir TXA en forma profiláctica:<sup>(27)(28)</sup>

- Antecedente de enfermedad trombótica.
- Tumor Hepático maligno.
- Enfermedad Inflamatoria Crónica de vía biliar.
- CID en estadio I.
- $MCF_{\text{EXTEM}} > 60$  mm en la muestra basal.

#### a. Indicaciones de Antifibrinolíticos Terapéuticos

La administración de TXA una vez detectada la presencia de Hiperfibrinólisis deberá hacerse teniendo en cuenta la fase temporal, si se trata de una lisis precoz (CLI 30) o tardía (CLI60), la entidad de la misma y el momento de la cirugía (Fase preanhepática FPAH, anhepática FAH y de reperfusión FRH)

- FPAH y FAH precoz: CLI60 < 85%
- FAH tardía y FRH: CLI30 < 50%

En las FPAH y FAH precoz se realizará tratamiento con TXA siempre que el CLI60 < 85% ya que de lo contrario ocurrirá un incremento de la hiperfibrinólisis durante la FAH tardía.

En la FRH, si la función del injerto es buena, en el caso de detectarse hiperfibrinólisis, generalmente esta es autolimitada y no requiere tratamiento.<sup>(1)(29)(30)</sup>

Sólo deberá administrarse TXA en esta etapa en el caso de que se detecte Hiperfibrinólisis fulminante (CLI30 < 50% con sangrado activo) o si esta aumenta durante el resto de la cirugía.

Se deberá reevaluar ROTEM hasta que ML alcance el 15% y no administrar TXA.<sup>(1)</sup>

b. Dosis de Antifibrinolíticos a administrar:

- Ácido Tranexámico 25 mg/kg peso (2 g para paciente de 60 a 80 kg) en bolo único en 15 min.
- Puede repetirse la dosis si es necesario.

### **Medidas para mejorar la firmeza del coágulo**

Sólo indicadas cuando existe un SDA, clínicamente relevante o cuando se obtienen valores borderline de los parámetros de ROTEM y se prevee, la posibilidad de que el sangrado requiera en el corto plazo, la sustitución con volumen.

Las causas de la disminución de la Firmeza del Coágulo son:

- Déficit de Fibrinógeno.
- Déficit de polimerización de la Fibrina.

- Déficit de Plaquetas.
- Disfunción Plaquetaria (no es detectable por ROTEM).

Excepto para la disfunción plaquetaria, estas alteraciones producirán un patrón característico en los diferentes parámetros de ROTEM.<sup>(5)</sup>

La estimación de la firmeza del coágulo en Fibtem y Extem, no sólo reflejan los valores plasmáticos de Fibrinógeno y Plaquetas con una sensibilidad y especificidad mayor al 80%, sino que brindan información adicional sobre alteraciones de la polimerización de la fibrina, asociada a la cirrosis hepática, el efecto de los coloides y la deficiencia de Factor XIII. Los valores de A5 en Fibtem y Extem han demostrado una mejor predicción del riesgo de sangrado que el conteo de Plaquetas o la concentración plasmática de Fibrinógeno por lo tanto, debe considerarse como el mejor predictor de sangrado y necesidad de transfusión en el trasplante hepático.<sup>(31)(34)</sup>

a. Indicaciones de administración de Fibrinógeno:

I. Con SDA en curso:

-  $A5_{EXTEM} < 25 \text{ mm} + A5_{FIBTEM} < 8 \text{ mm}$

II. Sin SDA en curso, pero previéndose sangrado importante en el corto plazo:

-  $A5_{EXTEM} < 20 \text{ mm} + A5_{FIBTEM} < 8 \text{ mm}$

En el caso de detectarse Hiperfibrinólisis en curso:

- Se debe usar  $A5_{APTEM}$  como parámetro para evaluar la firmeza del coágulo.
- Se debe tratar primero la Hiperfibrinólisis y luego administrar el Fibrinógeno utilizando las dosis máximas.

b. Dosis de Fibrinógeno a administrar en forma de Crioprecipitado (1g Fibrinógeno / 5 Unidades de Crioprecipitados / 200 ml):<sup>(35)</sup>

I.  $A5_{FIBTEM}$  4 a 8 mm:

25 mg/kg peso Fibrinógeno (2 g para paciente de 80 kg).

II.  $A5_{FIBTEM} < 4$  mm:

50 mg/kg peso Fibrinógeno (4 g para paciente de 80 kg).

Si bien la dosificación del Fibrinógeno, es más fácil de realizar y requiere menor cantidad de volumen, con la administración de concentrado de Fibrinógeno, éste es de alto costo y no hay estudios que demuestren superioridad con respecto a los Crioprecipitados, por lo que utilizaremos este último como primera línea de tratamiento.

Como alternativa, se puede administrar Plasma Fresco Congelado (PFC) (1.5 g Fibrinógeno/ litro de PFC, 4 U de PFC), considerando la posible sobrecarga de volumen.

El target, será obtener un  $A5_{FIBTEM} \geq 10$  mm.

Para calcular la dosis de Fibrinógeno, necesaria para alcanzar determinado valor de incremento de  $A5_{FIBTEM}$ , se puede utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis de Fibrinógeno (g)} = \frac{\text{Target de aumento en el } A5_{FIBTEM} \text{ (mm)} \times \text{Peso corporal (Kg)}}{160}^{(36)}$$

c. Indicaciones de administración de Plaquetas:

1. Con SDA en curso:

$$- A5_{EXTEM} < 25 \text{ mm} + A5_{FIBTEM} \geq 8 \text{ mm}$$

2. Sin SDA en curso, pero previéndose sangrado importante en el corto plazo

$$- A5_{EXTEM} < 20 \text{ mm} + A5_{FIBTEM} \geq 8 \text{ mm}$$

3. Siempre que se sospeche disfunción plaquetaria como causa del SDA.

La administración de concentrados plaquetarios guiadas por ROTEM,

en trasplante hepático, ha demostrado una reducción del 75% en la transfusión de este hemoderivado sin aumento del sangrado, comparada con la estrategia tradicional de transfundir profilácticamente cuando el conteo es inferior a 50 mil/mm<sup>3</sup>.<sup>(37)</sup>

La transfusión de Plaquetas, se asocia a un aumento de la mortalidad y una disminución significativa de la supervivencia al año del trasplante, por lo que se deberá procurar limitar su uso sólo cuando la indicación sea clara.<sup>(38)</sup>

En la fase post reperfusión FRH, cuando se presenta SDA, se debe considerar pasar a tomar valores de target mas alto para calcular la administración de fibrinógeno ( $A5_{FIBTEM} \geq 13/14$ ), para evitar el potencial efecto deletéreo de la transfusión de plaquetas, dado que ésta es en general la intervención hemostática con la mayor tasa de complicaciones en esta fase y se ha asociado a una disminución significativa de la sobrevida en trasplantados hepáticos.<sup>(38)</sup>

Varios estudios, apoyan el concepto de que elevados niveles de fibrinógeno pueden compensar bajos conteos de plaquetas.<sup>(36)(39)</sup>

d. Dosis de Plaquetas a administrar en forma de Concentrado Plaquetario (1 U 55 10<sup>9</sup> Plaquetas, 50 ml, cada 1U eleva en 4 mil a 8 mil):

d1. 1- 2U/10kg peso (7U para paciente de 70 kg)

Un único pool de concentrado plaquetario alcanza generalmente para elevar el  $A5_{EXTEM}$  hasta un máximo de 8 mm.<sup>(40)</sup>

En el caso de que el  $A5_{EXTEM}$ , esté entre 5 y 15 mm requerirá 2 pool de concentrado plaquetario.

Si el  $A5_{EXTEM}$  es < 5 mm se deberá administrar Crioprecipitados en forma conjunta.

## **Medidas para mejorar la GENERACIÓN DE TROMBINA y tratar el alargamiento de los Tiempos de Coagulación**

Las deficiencias en los Factores responsables de la tasa de generación de Trombina o la presencia de Heparina (o sustancias heparinosímiles) causan la prolongación de los Tiempos de Coagulación ( $CT_{EXTEM}$  y  $CT_{INTEM}$ ), así como del INR.

Sin embargo, mientras el TP y el INR se correlacionan bien con el efecto de los fármacos anticoagulantes (el INR fue diseñado para monitorizar el efecto de los ACO), sobreestiman la coagulopatía en pacientes candidatos a trasplante, por lo que son una mala guía terapéutica para administrar factores de la coagulación.<sup>(8)</sup>

Si bien una prolongación del  $CT_{EXTEM}$ , sólo debería ser considerada como indicador de alteración de la generación de Trombina, en presencia de un  $A5_{FIBTEM}$  normal, ya que la presencia de un déficit de Fibrinógeno, puede alterar aquel parámetro también, valores de  $CT_{EXTEM}$  mayores de 80 s en pacientes con sangrado activo, son indicadores de la necesidad de administración de factores de la coagulación.<sup>(41)</sup>

Los Factores más depleccionados en este contexto, son los vitamina K dependientes (II, V, VII, IX y X)

El factor VIII, habitualmente no se encuentra alterado en pacientes cirróticos.

La administración de CCP, contiene un adecuado balance entre estos factores y anticoagulantes como la Proteína C y S, por lo que puede ser administrado sin aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

(1)(8)(13)(42)

La administración de Antitrombina (AT), podría estar indicada en pacientes que presentan hipercoagulabilidad secundaria a una severa deficiencia de esta enzima, aunque la evidencia que lo sustenta es escasa.

La deficiencia de Factores como el V, VIII y XI prolongan el  $CT_{INTEM}$ , acompañándose de una prolongación similar en el  $CT_{HEPTEM}$ , mientras que el  $CT_{EXTEM}$ , mantiene en valores normales siendo causa de SDA.

La deficiencia de Factor XII, produce un patrón idéntico aunque no se acompaña de aumento del sangrado.

Atento a esto, se debe administrar PFC, para reponer estos factores únicamente en el caso de presencia de SDA.

La administración de grandes volúmenes de PFC (10 a 20 ml/Kg peso), puede ser inefectiva en la corrección de esta coagulopatía, por lo que deben balancearse correctamente los potenciales beneficios de su uso contra los riesgos reales de hipertensión portal, inmunomodulación, injuria pulmonar y sepsis.<sup>(43)(45)</sup>

a. Indicaciones de administración de Factores de la Coagulación

a1.  $CT_{\text{EXTEM}} > 80 \text{ s}$

a2.  $CT_{\text{INTEM}} > 240 \text{ s} + CT_{\text{HEPTEM}} > 240$

b. Dosis de Factores de la Coagulación a administrar en forma de CCP o PFC:

b.1  $CT_{\text{EXTEM}} > 80 \text{ s}$  : CCP 15 – 25 UI/Kg peso  
(1000 a 2000 UI para paciente de 70 kg).

El target, será aumentar un 20% el TP luego de la administración de CCP. Se puede considerar la reposición con Antitrombina (AT) en pacientes con alto riesgo de trombosis y/o si se utilizan altas dosis de CCP.

En el caso de reponer con AT, ésta debe administrarse primero, luego el Fibrinógeno y finalmente CCP, para minimizar el riesgo de eventos tromboembólicos.

b.2  $CT_{\text{INTEM}} > 240 \text{ s}$ : PFC 10 – 15 ml /Kg peso (700 a 1000 ml para paciente de 70 kg).

Se administra PFC en caso de  $CT_{\text{INTEM}}$  prolongado ya que el CCP no contiene Factor VIII.

## **Medidas para tratar la heparinización endógena**

La liberación de sustancias heparinosímiles frecuentemente ocurre durante la FRH como respuesta al daño producido en el endotelio del injerto y se asocia a con una prolongación del  $CT_{INTEM}$ . Se confirma cuando se acompaña con un  $CT_{HEPTEM}$  prolongado pero de menor entidad que el  $CT_{INTEM}$ .<sup>(1)(46)</sup>

Debido a que generalmente se trata de un efecto auto limitado y a que su sobre tratamiento con Protamina puede de por sí, aumentar el sangrado, únicamente debe ser tratado con pequeñas cantidades de este fármaco en presencia de sangrado severo.<sup>(47)(48)</sup>

a. Indicaciones de administración de Protamina:

- $CT_{INTEM} > 240 \text{ s} + CT_{HEPTEM} < 240 \text{ s}$   
con  $CT_{HEPTEM}/CT_{INTEM} < 0.75$
- SDA severo

b. Dosis de a administrar:

- 25 a 50 mg i/v en 10 min

## **Tratamiento de salvataje con Factor VII activado**

El déficit de Factor VIIa, no tiene una buena correlación con los parámetros medidos en ROTEM, por lo que este método no se puede utilizar para el diagnóstico y monitoreo de este factor.

No existe evidencia del beneficio de su uso en trasplante hepático para el tratamiento del sangrado, en cambio se ha visto un aumento de los eventos tromboembólicos.<sup>(49)(50)</sup>

El Factor VIIa, se utiliza como último recurso (off label), frente a la persistencia de un SDA masivo refractario a todas las medidas hemostáticas con todos los parámetros normalizados:

- PH > 7.20
- Normotermia



- $Ca_i > 1 \text{ mmol/l}$
- $Hb \geq 8$
- $CT_{HEPTEM} = CT_{INTEM}$
- $CLI30_{EXTEM} > 85\%$
- $MCF_{FIBTEM} > 16 + \text{Fibrinógeno} > 300$
- $MCF_{EXTEM} > 55 + \text{Plaquetas} > 80000$
- $CT_{EXTEM} < 80 \text{ s} + TP > 50\%$

Su uso debe considerarse sobre todo si a estas condiciones mencionadas se agrega la no disponibilidad de CCP.<sup>(51)</sup>

Dosis: 90 gamas ó 4.5 mil U / Kg peso

## **CONCLUSIONES**

Describimos un protocolo, fundamentado en la mejor evidencia disponible y basado en el uso de la tromboelastografía como POC, tendiente a optimizar la volemia del paciente, minimizar el sangrado y reducir significativamente o incluso suprimir la transfusión de sangre alogénica, en el marco de una estrategia para obtener mejores outcomes y mejorar la seguridad del paciente durante el perioperatorio de la Cirugía y el Trasplante Hepático.

### **Bibliografía:**

1. Gorlinger K. Coagulation management during liver transplantation. Hamostaseologie. 2006;26(3 Suppl 1):S64-76.
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood. 2010;116.
3. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK.

Effect of thromboelastography (TEG(R)) and rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review.

Crit Care. 2014;18(5):518

4. Schchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. Crit Care 2010;14(2):R55..

5. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM(R)) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2016;24(1):114.

6. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2013;26(2):230-43.

7. Haas T, Gorlinger K, Grassetto A, Agostini V, Simioni P, Nardi G, et al. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. Minerva Anesthesiol 2014;80(12):1320-35.

8. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, Paul A, Hartmann M, Saner FH, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. Transfusion 2014;54(10 Pt 2):2760-8.

9. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. Anesthesiology 2015;122(3):560-70.

10. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E,

Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115(6):1179-91.

11. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;114(1):91-102.

12. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schochl H, Attal R, Breitkopf R, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 2011;42(7):697-701.

13. Gorlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schochl H. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemother* 2012;39(2):104-13.

14. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(6):1052-7.

15. Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MF, et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res* 2011 31;11:135

16. Campbell HE, Stokes EA, Bargo DN, Curry N, Lecky FE, Edwards A, et al. Quantifying the healthcare costs of treating severely bleeding major trauma patients: a national study for England. *Crit care* 2015;19:276.

17. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J*

Anaesthesiol 2013;30(6):270-382.

18. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015;122(2):241-75.

19. Gorlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth.* 2013;110(2):222-30.

20. Olde Engberink RH, Kuiper GJ, Wetzels RJ, Nelemans PJ, Lance MD, Beckers EA, et al. Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):210-6.

21. De Robertis E, Kozek-Langenecker SA, Tufano R, Romano GM, Piazza O, Zito Marinosci G. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva anesthesiologica.* 2015;81(1):65-75.

22. Schofield N, Sugavanam A, Thompson K, Mallett SV. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014;20(5):584-90.

23. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology.* 2001;121.

24. Lisman T, Caldwell SH, Leebeek FW, Porte RJ. Is chronic liver disease associated with a bleeding diathesis?. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):2059-60.

25. Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1994;73(5):645-8.

26. Kim EH, Song SH, Kim GS, Ko JS, Gwak MS, Lee SK. Evaluation of "flat-line" thromboelastography after reperfusion during liver

transplantation. *Transplant Proc* 2015;47(2):457-9.

27. Pihusch R, Rank A, Gohring P, Pihusch M, Hiller E, Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2002;37(5):548-55.

28. Segal H, Cottam S, Potter D, Hunt BJ. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997;25(3):683-8.

29. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67(1):125-31.

30. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(6):961-7; discussion 7.

31. Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2014;166(4):592-600.

32. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;124(11):1727-36.

33. Fayed N, Mourad W, Yassen K, Gorlinger K. Preoperative Thromboelastometry as a Predictor of Transfusion Requirements during Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transfus Med Hemother* 2015;42(2):99-108.

34. 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(9):1989-98.

35. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br*

J Anaesth. 2014;113(6):922-34.

36. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118(1):40-50.

37. Fayed NA, Abdallah AR, Khalil MK, Marwan IK. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets*. 2014;25(8):576-86.

38. Pereboom IT, de-Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg* 2009;108(4):1083-91.

39. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e002066.

40. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulli P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013 Mar;33(3):362-7.

41. Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(6):1220-9.

42. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet*. 2013;381(9880):1855-65.

43. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M. Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy: comment. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1941-3.

44. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, et al. Thrombin generation in plasma from patients with

cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Int Emerg Med* 2012;7(2):139-44.

45. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;163(3):303-14.

46. Smalberg JH, Leebeek FW. Superimposed coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous heparinoids, renal failure, and endothelial dysfunction. *Clin Liver Dis* 2009;13(1):33-42.

47. Gouvea G, Toledo R, Diaz R, Auler L, Enne M, Martinho JM. Protamine sulphate for treatment of severe post-reperfusion coagulopathy in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009 Dec;13(8):1053-7.

48. Bayly PJ, Thick M. Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1994;73(6):840-2.

49. Pandit TN, Sarode R. Blood component support in acquired coagulopathic conditions: is there a method to the madness? *Am J Hematol* 2012;87 (Suppl 1):S56-62.

50. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD005011.

51. Lau P, Ong V, Tan WT, Koh PL, Hartman M. Use of Activated recombinant factor VII in severe bleeding - evidence for efficacy and safety in trauma, postpartum hemorrhage, cardiac surgery, and gastrointestinal bleeding. *Transfus Med Hemother* 2012;39(2):139-50.