



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# El tipo de donante, la hemoglobina basal y la amplitud máxima del coágulo del tromboelastograma basal: cofactores determinantes de la transfusión de concentrados de hematíes en el trasplante hepático

Laura Viguera Fernández

**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](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://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.

Salut/



Bellvitge

Hospital Universitari



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## TESIS DOCTORAL

---

**El tipo de donante, la hemoglobina basal y la amplitud máxima del coágulo del tromboelastograma basal: cofactores determinantes de la transfusión de concentrados de hematíes en el trasplante hepático.**

---

**Laura Viguera Fernández**  
**Julio 2022**

Salut/  **Bellvitge**  
Hospital Universitari



**UNIVERSITAT DE  
BARCELONA**

**El tipo de donante, la hemoglobina basal y la amplitud máxima del coágulo del tromboelastograma basal: cofactores determinantes de la transfusión de concentrados de hematíes en el trasplante hepático.**

**Doctorando:**

Laura Viguera Fernández.

**Directores de Tesis:**

Profesor Dr. Antoni Sabaté Pes.

Dra. Annabel Blasi Ibáñez.

**Línea de investigación:**

Hígado, Sistema Digestivo y Metabolismo.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores y tutores de tesis, el Dr. Antoni Sabaté Pes y la Dra. Annabel Blasi Ibáñez, por la oportunidad y la confianza que han depositado en mí para embarcarme en esta aventura, y por el impulso necesario y la motivación para llevarla a cabo.

Gracias a mis padres y a mi hermano, que desde bien pequeña me han apoyado en todo lo que he decidido hacer, y al mismo tiempo han sabido ayudarme a moderar las revoluciones si a veces se pasaban un poco).

Gracias a todos los profesores, adjuntos y compañeros que han influido en mi pasión y motivación por la medicina y en concreto por la anestesia. Desde Zaragoza hasta Barcelona, gracias a todos.

Gracias a mis amigos, que me aportan el necesario equilibrio entre trabajo y vida social, entre responsabilidades y desconexiones, y siempre están ahí para un café o una cerveza, para una charla o unas risas.

Gracias a Laura, mi piedra filosofal y mi voz en *off*. Llegar a ella, hace ya unos cuantos años, fue lo mejor que me pudo pasar.

Y gracias a ti, por haber aparecido, de una forma tan sorprendente e inesperada.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE.....	4
GLOSARIO.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.2. FUNDAMENTACION TEÓRICA.....	11
1.2.1. OBTENCION DE ORGANOS PARA EL TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO (THO).....	13
TIPOS DE DONACIÓN:.....	13
TIEMPOS DE ISQUEMIA DEL INJERTO:.....	14
1.2.2. PRESERVACIÓN DEL INJERTO.....	16
1.2.3. MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO EN DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA (DME).....	19
EXTRACCIÓN ESTÁNDAR:.....	19
EXTRACCIÓN RÁPIDA:.....	19
EXTRACCIÓN EN BLOQUE:.....	20
SPLIT:.....	21
1.2.4. FORMAS DE PRESERVACIÓN Y EXTRACCIÓN DEL INJERTO EN DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA (DAc).....	22
EXTRACCIÓN SÚPER RÁPIDA (ESR):.....	22
PERFUSIÓN <i>IN-SITU</i> :.....	22
PERFUSIÓN REGIONAL O RECIRCULACIÓN NORMOTÉRMICA (PRN): .....	23
RECIRCULACIÓN HIPOTÉRMICA (IN SITU O EX-SITU) (PRH):.....	23
1.2.5. MANEJO PERIOPERATORIO DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACION EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	25
HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN:.....	25
TROMBOELASTOMETRÍA:.....	26

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN EN EL PACIENTE CON ALTERACION DE LA FUNCION HEPÁTICA: .....	29
MANEJO PERIOPERATORIO DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACIÓN EN EL THO: .....	31
ALTERACIONES EN LA COAGULACIÓN SEGÚN EL TIPO DE DONANTE O EL MÉTODO DE PRESERVACIÓN Y EXTRACCIÓN:.....	33
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	34
3.1. HIPÓTESIS.....	34
3.2. OBJETIVOS.....	34
3.2.1. Primarios: .....	34
3.2.2. Secundarios: .....	34
4. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS.....	36
4.1. ARTÍCULO 1:.....	36
4.1.1. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	36
4.1.2. Resultados .....	37
4.2. ARTÍCULO 2:.....	46
4.2.1. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	46
4.2.2. Resultados .....	48
5. DISCUSIÓN .....	57
6. CONCLUSIONES.....	62
7. BIBLIOGRAFÍA.....	63

## **GLOSARIO**

A10: Amplitud del coágulo en el ROTEM a los 10 minutos.

ACV: Accidente CerebroVascular.

AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis.

APTEM: ROTEM que analiza la presencia de fibrinólisis.

ATP: Adenosín Trifosfato.

AUC: área bajo la curva (*Area Under de Curve*).

CH: Concentrado/s de Hematíes.

CIT: tiempo de isquemia fría (*Cold Ischemia Time*).

Cols: Colaboradores.

CT: tiempo de inicio de formación del coágulo (*Clotting Time*).

DA: Donante/s en Asistolia.

DAC: Donante/s en Asistolia controlada.

DANC: Donante/s en Asistolia no controlada.

DM: Donante Marginal.

DME: Donante en Muerte Encefálica.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*).

ESR: Extracción Súper Rápida.

EXTEM: ROTEM que analiza la vía Extrínseca de la coagulación.

FIBTEM: ROTEM que analiza la actividad del Fibrinógeno y la formación de fibrina.

Fig: Figura.

FT: Factor Tisular.

FvW: Factor de von Willebrand.

g/dL: gramos/decilitro.

g/L: gramos/litro.

h: hora/s.

Hb: Hemoglobina.

HEPTEM: ROTEM que analiza la presencia de Heparina.

IC: Intervalo de Confianza.

IMC: Índice de Masa Corporal

INR: ratio internacional normalizado (*International Normalized Ratio*)

INTEM: ROTEM que analiza la vía Intrínseca de la coagulación.

IQR: rango intercuartílico (*InterQuartile Range*).

iv: intravenoso/a.

Kg: kilogramos.

MCF: máxima firmeza el coágulo (*Maximum Clott Firmness*).

ME: Muerte Encefálica.

MELD: modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (*Model for End-Stage Liver Disease*)

min: minuto/s.

mg: miligramos.

mL: mililitros.

ML: máxima lisis del coágulo (*Maximum Lysis*).

mm: milímetro/s.

mmHg: milímetros de mercurio.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

OR: *Odds Ratio*.

PBM: manejo sanguíneo del paciente (*Patient Blood Management*).

PFC: Plasma Fresco Congelado.

PRH: Perfusión Regional Hipotérmica.

PRN: Perfusión Regional Normotérmica.

RBC: concentrados de hematíes (*Red Blood Cells*).

RIC: Rango InterCuartílico.



ROTEM: tromboelastometría rotacional (*ROtational TromboElastoMetry*).

SETH: Sociedad Española de Trasplante Hepático.

SIR: Síndrome Isquemia-Reperusión.

SPR: Síndrome Post-Reperusión.

SPSS: paquete estadístico para las ciencias sociales (*Statistical Package for the Social Sciences*).

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

TC: Tiempo de Coagulación.

TCE: Traumatismo CraneoEncefálico.

TEM: Tromboelastometría.

THO: Trasplante Hepático Ortotópico.

TM: Transfusión Masiva.

TP: Tiempo de Protrombina.

Vs: *versus*.

°C: grados centígrados.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los continuos avances en las técnicas anestésicas y quirúrgicas durante las últimas dos décadas han supuesto una reducción en la transfusión de derivados sanguíneos en el THO; de hecho, un porcentaje no despreciable de pacientes no recibe actualmente hemoderivados alogénicos<sup>1</sup>. Sin embargo, el número de pacientes que reciben seis o más concentrados de hematíes (CH), lo que se define como transfusión masiva (TM), no es despreciable e influye en la mortalidad postoperatoria del THO<sup>2,3</sup>.

Varios factores se han relacionado con la transfusión de CH: la hemoglobina (Hb) basal, el estado del paciente previo al trasplante, las dificultades quirúrgicas y el manejo de la coagulación, en la que incluye la política de fluidos durante el mismo<sup>4,5</sup>.

Respecto al manejo de la hemostasia primaria y de la hemostasia secundaria o coagulación, las guías actuales en relación al THO recomiendan los test “a pie de cama”, en especial la tromboelastometría (TEM), sobre los test de coagulación estándar para el manejo de hemoderivados durante el THO<sup>6</sup>. La tromboelastometría evalúa las propiedades viscoelásticas de la sangre, y refleja la interacción del plasma con otras células sanguíneas además de las plaquetas. El manejo de la coagulación guiado por TEM ha demostrado reducir la administración de plasma, aumentando la administración de productos ricos en fibrinógeno (crioprecipitados y concentrado de fibrinógeno)<sup>7</sup>. En este contexto, se requiere determinar la capacidad predictiva de los parámetros tromboelastográficos sobre los requerimientos de CH<sup>6</sup>.

En el análisis pot-hoc de un estudio aleatorizado<sup>4</sup>, el nivel de Hb y la amplitud máxima del coágulo (*maximum clot firmness* o MCF) del Extem fueron factores predictivos del requerimiento de CH durante el THO<sup>8</sup>.

Pese a ello, existen pocos datos sobre el papel de la Hb y del MCF-Extem basales en la transfusión de CH fuera de los ensayos clínicos, en series de pacientes consecutivos, sin aplicar criterios de exclusión.

La calidad del injerto hepático es el otro factor con potencial impacto sobre la transfusión de CH<sup>9</sup>. Los donantes en muerte encefálica (DME) han sido la única fuente de injertos hepáticos hasta la aceptación de los donantes en asistolia (DA)<sup>10</sup>.

Hay dos tipos de DA, controlados (DAc) y no controlados (DAnc). En los DAnc, los órganos se extraen después de un paro cardíaco inesperado y del cual el paciente no puede o

no debe ser reanimado<sup>11</sup>. Por el contrario, en la asistolia controlada, la obtención de los órganos tiene lugar después de la retirada planificada del soporte vital en un paciente en estado crítico, por considerarse el tratamiento fútil.

Los receptores de DAnc requieren una cantidad de hemoderivados significativamente mayor respecto a los DME, lo que representa un factor de riesgo independiente reconocido para la supervivencia del paciente y del injerto, siendo por tanto una práctica sin una aceptación generalizada por los centros que efectúan el THO<sup>12</sup>. Por contra, los receptores de DAc exhiben excelentes resultados de supervivencia del injerto y del paciente, siempre que la calidad del injerto sea la adecuada y el tiempo de isquemia fría se mantenga corto<sup>9,13</sup>. A pesar de ello, en una serie consecutiva de pacientes, los receptores de injertos procedentes de DAc experimentaron tasas más altas de disfunción renal postoperatoria en comparación con los receptores de injertos obtenidos tras DME<sup>14</sup>.

En los DAc, el proceso de obtención de órganos influye sobre la calidad del injerto hepático. Así, la perfusión regional normotérmica (PRN) de los órganos previa a su extracción de la cavidad abdominal, ha mejorado la calidad de los injertos respecto a la llamada extracción súper-rápida (ESR) sin recirculación normotérmica, con el resultado de una mayor supervivencia de los mismos<sup>15</sup>.

La PRN se realiza mediante un circuito extracorpóreo, que permite la perfusión del hígado con un flujo continuo de sangre oxigenada. Hay pocos estudios que comparen el requerimiento intraoperatorio de hemoderivados entre receptores de DAc y receptores de DME, y ninguno de ellos contempla el uso de la PRN.

## 1.2. FUNDAMENTACION TEÓRICA

El THO consiste en la extirpación o exéresis de un hígado enfermo y la implantación de un hígado sano, procedente de un donante vivo o donante cadáver, en la misma posición anatómica original. Dentro de los donantes cadáver, podemos diferenciar entre DME y DA. Hoy en día, el THO constituye el tratamiento de elección para un gran número de enfermedades hepatobiliares terminales, tanto agudas como crónicas, y también el de otras patologías como el hepatocarcinoma.

La historia del THO comienza en la década de los años 60, ligada a la de un cirujano norteamericano llamado Thomas Starzl<sup>16</sup>. Siendo uno de los primeros en realizar trasplantes renales al inicio de esta década, Thomas Starzl desarrolló una técnica experimental en animales entre 1956 y 1962, que estuvo validando en numerosas ocasiones hasta realizar el primer procedimiento en un ser humano el 1 marzo de 1963 en el *Veteran's Hospital* de Denver, Colorado.

El receptor fue un niño de 3 años que sufría de atresia biliar congénita, una estenosis u oclusión en las vías biliares que impide exteriorizar los deshechos del hígado, condicionando así un daño hepático que al cabo del tiempo es fulminante. Sin embargo, el resultado no sería en absoluto el esperado, ya que el niño falleció 5 horas después de finalizar el trasplante, tras un sangrado masivo perioperatorio. A pesar de ello, se iniciaba un camino que continuaría en años posteriores en Gran Bretaña, Alemania, Francia y el resto de países del mundo.

Sobre la década de los 90, la llegada de diversas mejoras (quirúrgicas, anestésicas, hemostáticas y de manejo de la inmunosupresión) se traduce en una clara progresión en los resultados, con una supervivencia al año que llega hasta el 90% en nuestros días.

En España, fue de la mano de los Drs. Carles Margarit y Eduardo Jaurrieta en el Hospital de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona) donde se llevó a cabo el primer THO exitoso, en 1984. El número de trasplantes hepáticos realizados en España en las tres últimas décadas es superior a 20.000, y durante los últimos años se realizan más de mil trasplantes hepáticos cada año, siendo de esta forma nuestro país el que realiza más número de trasplantes en relación a su población<sup>17</sup>.

De hecho, la consolidación y perfeccionamiento de este tratamiento con el paso del tiempo, ha hecho que los criterios de inclusión de los pacientes en lista de espera sean más amplios

cada vez, aumentando así el número de candidatos a trasplante, pero ello no se acompaña de un aumento similar del número de donantes disponibles.

Junto con el desarrollo de las técnicas de inmunosupresión<sup>16</sup>, se avanzó de igual manera en las técnicas de preservación del injerto. Comenzándose por soluciones cristaloides en los años 60, ya hacia el final de la década de los 80 apareció la solución coloide de la Universidad de Wisconsin, con una composición bastante similar al líquido intracelular, que permitió aumentar exponencialmente el tiempo de isquemia tolerado. Ciertas variaciones en la composición de la solución de preservación durante los años siguientes, más la conservación en frío del injerto tras la perfusión del órgano con dicha solución, han convertido esta técnica en el "*Gold standard*" de la preservación del injerto.

Sin embargo, sigue persistiendo la limitación en el número de donantes que en su primera etapa procedían de pacientes en ME, lo que en su momento hizo que se ampliaran los tipos de donante a aquellos pacientes sin ME (pero con criterios de no recuperación cognitiva), y que se aceptara también la donación parcial del hígado procedente de un donante vivo. A su vez, la introducción de circuitos de perfusión extracorpóreos ha abierto un nuevo camino en este aspecto, muy importante en un momento en el que los criterios de donación se van ampliando progresivamente a donantes subóptimos<sup>18</sup>.

### **1.2.1. OBTENCION DE ORGANOS PARA EL TRASPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO (THO)**

Según el registro de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en el año 2020 el número de donantes en nuestro país fue de 1.777, y el número de THO realizados fue de 1.034, correspondiendo a DME casi un 71% de los casos. Un 27% de los trasplantes provenían de un DA, y tan solo un 2% de los trasplantes procedían de un donante vivo. A ello hay que añadir una caída del 18% en el número de trasplantes en 2020 respecto a 2019, principalmente por la situación de pandemia COVID-19 acontecida.

Estos datos, aunque actuales, reflejan la desproporción crónica entre el volumen de pacientes candidatos a recibir un THO y el volumen de donantes con criterios habituales. Este hecho impulsó la necesidad de ampliar los tipos de donantes y los criterios de donación, así como el desarrollo de estrategias dirigidas a mejorar la calidad del injerto.

#### **TIPOS DE DONACIÓN:**

**DONACIÓN DE PACIENTE VIVO:** desarrollado inicialmente en el contexto del trasplante pediátrico, se secciona y extrae una parte del hígado del donante, generalmente el lóbulo hepático izquierdo, que posteriormente regenerará espontáneamente (en aproximadamente dos meses), tanto en tamaño como en función. La parte extraída se trasplanta a un receptor de tamaño acorde. Este tipo de trasplante se extrapoló posteriormente a la población adulta, siendo la principal dificultad (a parte de la inherente a la técnica quirúrgica), el adecuado emparejamiento donante–receptor en función del peso y la talla de ambos.

**DONACIÓN DE PACIENTE EN MUERTE ENCEFÁLICA:** diagnosticada de forma clínica y confirmada habitualmente mediante electroencefalograma o sonografía doppler transcraneal, es el tipo de donación más habitual a nivel mundial. Sin embargo, debido a la disminución de la mortalidad, sobre todo por accidentes de tráfico, en la población, el número de DME es cada vez menor.

**DONACIÓN EN ASISTOLIA:** se trata de pacientes cuyo fallecimiento viene diagnosticado por la pérdida irreversible de la función circulatoria y respiratoria<sup>19</sup>. Dentro de este tipo de donación, tendríamos principalmente dos situaciones:

**DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA O TIPO II DE LA CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT MODIFICADA:** proviene de pacientes que han sufrido una parada cardiorrespiratoria no prevista, tras la aplicación de medidas de reanimación cardiopulmonar no efectivas.

**DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA O TIPO III DE LA CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT MODIFICADA:** proviene de pacientes que han sufrido una parada cardiorrespiratoria secundaria a la limitación del tratamiento de soporte vital, previo consentimiento informado firmado por los familiares y evaluación exhaustiva del caso por un equipo multidisciplinar.

**DONACIÓN MARGINAL:** no existe una definición específica para este concepto; se entiende como tal aquella donación cuyo injerto tiene un mayor riesgo de disfunción inicial, y es aplicable a cualquier tipo de donante. Estos órganos tienen una reserva funcional y una capacidad regenerativa inferior, por lo que la tolerancia a la lesión inherente al proceso de obtención del órgano (lesión de preservación) es menor. Dentro de este grupo de donantes incluiríamos aquellos con unos criterios de inclusión más permisivos, como serían la edad avanzada, el índice de masa corporal  $> 30$ , y factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, etc<sup>20</sup>.

### **TIEMPOS DE ISQUEMIA DEL INJERTO:**

El proceso del trasplante va invariablemente unido a la ausencia de flujo sanguíneo a través del hígado (isquemia) en algún momento del mismo. Es importante tener en cuenta que no todos los tiempos de isquemia se aplican a todos los tipos de donante, a pesar de que aquí detallemos todos ellos en cuanto a su concepto y definición.

**TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE TOTAL:** tiempo transcurrido entre la limitación del soporte vital del donante y el inicio de las medidas de preservación del injerto. Se recomienda que no supere los 120 minutos en el caso del THO.

**TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE FUNCIONAL O VERDADERA:** tiempo transcurrido entre el inicio de la hipoperfusión significativa (TAS del donante inferior a 60

mmHg o SatO<sub>2</sub> < 80%), y el inicio de las medidas de preservación. Para el THO, se recomienda que no supere los 30 minutos<sup>15</sup>. Es uno de los principales determinantes de la viabilidad del injerto.

**TIEMPO AGÓNICO:** tiempo transcurrido entre la limitación del soporte vital y la parada circulatoria diagnosticada por la ausencia de actividad electrocardiográfica, de onda de presión u onda de pulso.

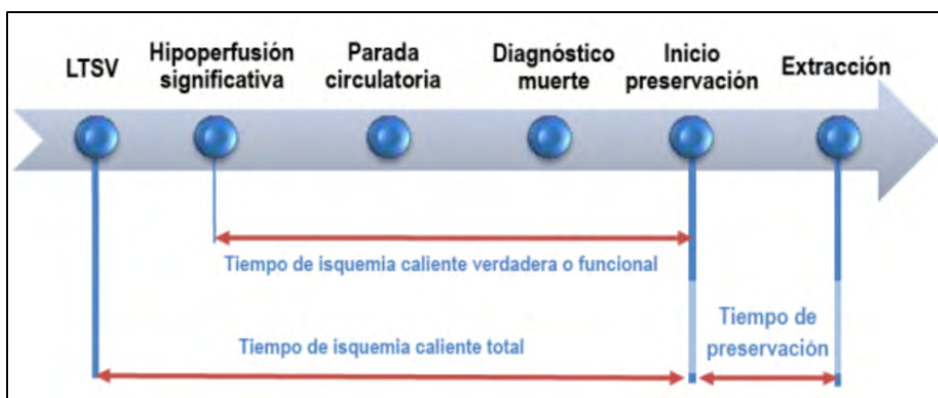
**TIEMPO DE OBSERVACIÓN (“DON’T TOUCH”):** tiempo transcurrido entre la parada cardiorrespiratoria del donante y la certificación de muerte. En España está establecido un tiempo mínimo obligatorio de 5 minutos.

**TIEMPO DE ISQUEMIA EN ASISTOLIA O PARO CIRCULATORIO:** tiempo transcurrido entre la parada cardiorrespiratoria hasta el inicio de las maniobras de preservación. Incluye por lo tanto el tiempo de observación, y el tiempo transcurrido entre la certificación de muerte y el inicio de la perfusión o circulación extracorpórea.

**TIEMPO DE PRESERVACIÓN:** tiempo transcurrido entre el inicio de las maniobras de preservación (perfusión in situ o circulación extracorpórea), y la extracción del injerto.

**TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA:** tiempo transcurrido entre el inicio de la perfusión fría del injerto y la extracción del hielo del mismo (“*out of ice*”) para su implante en el receptor.

**Fig. 1:** Descripción gráfica de los tiempos en el proceso de donación en asistolia controlada.<sup>19</sup>





### 1.2.2. PRESERVACIÓN DEL INJERTO

Desde que se inicia el proceso de donación, el órgano pasa por distintas etapas hasta que se implanta en el receptor, todas ellas implicadas en los cambios que dicho órgano experimentará. Durante el proceso de extracción, transporte e implantación, los órganos y en concreto el hígado, sufren una agresión y lesión significativas debido a la isquemia, hipotermia y reperfusión, con impacto a nivel celular que alteran la homeostasis del injerto.

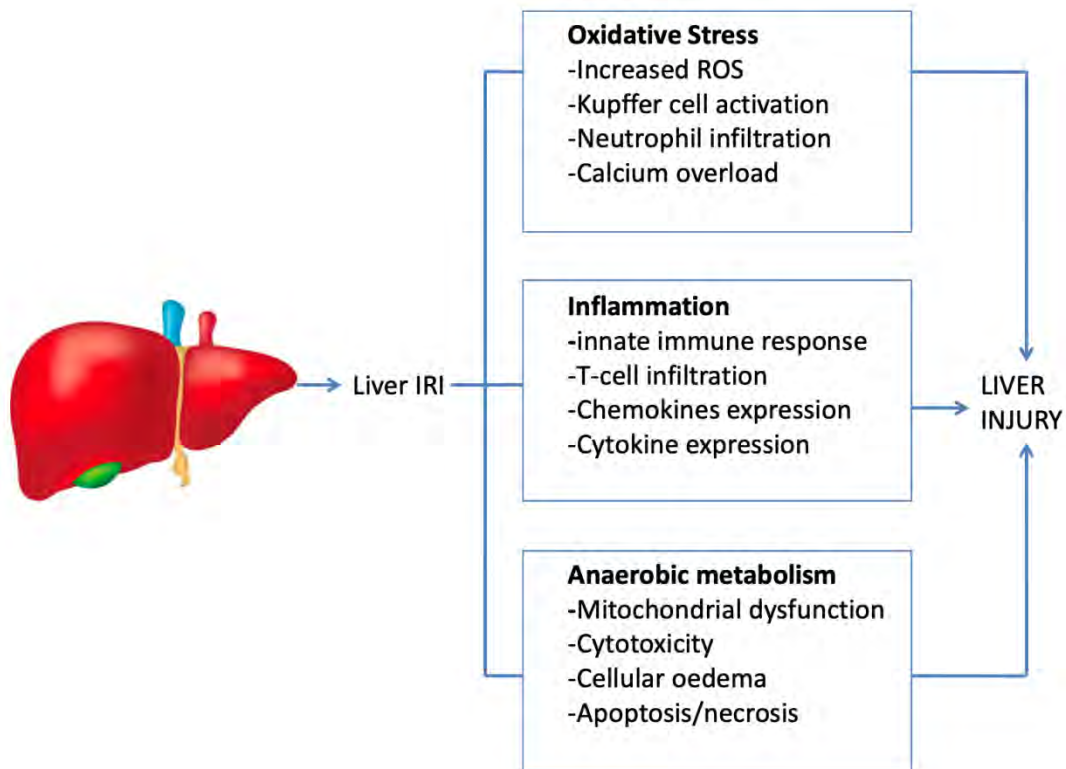
Este fenómeno, conocido como síndrome de isquemia-reperfusión (SIR), acarrea un daño en los hepatocitos, en las células endoteliales y en los colangiocitos. Durante la fase de isquemia se producen radicales libres de oxígeno por parte de la mitocondria; este incremento de estrés oxidativo daña el parénquima hepático. Cuando se reestablece el flujo sanguíneo, lo que se conoce como fase de reperfusión, el aporte repentino de grandes cantidades de oxígeno a temperatura fisiológica acentúa de forma paradójica el daño oxidativo establecido, y junto con la liberación simultánea de citoquinas inflamatorias, la lesión tisular se ve amplificada<sup>21</sup>.

El fenómeno de SIR en su conjunto es bastante más complejo, e implica otros procesos y tipos celulares, que se muestra a modo de resumen en la Figura 2.

La mayoría de órganos disponibles para trasplante provienen de donantes que, por un motivo u otro, van a sufrir cambios fisiológicos y metabólicos a nivel tisular asociados a inestabilidad hemodinámica y a un incremento de mediadores de inflamación. Todo ello predispone a una mayor lesión por isquemia-reperfusión a la hora de implantar el órgano en el receptor, y esto también conlleva una mayor respuesta inmunológica tras el implante. En el caso de los DAC, este insulto es todavía mayor debido al período de hipotensión arterial e hipoxia que se produce desde la limitación del soporte vital del donante hasta la parada circulatoria, junto con los 5 minutos de “*don't touch*” que exige la ley antes de certificar la muerte e iniciar las maniobras de preservación y extracción<sup>22</sup>.

Por este motivo, y dado que la mayoría de los factores de riesgo del donante no son modificables, es de suma importancia el desarrollo de terapias enfocadas a prevenir la lesión por isquemia-reperfusión.

*Fig. 2. Liver ischaemia reperfusion injury (IRI)<sup>21</sup>.*



De esta manera, una vez comprobado que la respuesta inflamatoria en el donante tiene un impacto negativo sobre los injertos hepáticos, se comenzó a plantear la necesidad de una estrategia de preservación y citoprotección de los mismos, tanto en la fase post-extracción como en la previa, para minimizar el daño.

Los objetivos principales de dicha preservación serían los siguientes:

- Prevenir el desequilibrio hidroelectrolítico y la acidosis intracelular asociada a la isquemia.
- Prevenir el edema celular e intersticial asociado a la isquemia y a la hipotermia.
- Proporcionar sustratos para el metabolismo celular (Adenosín Trifosfato o ATP).
- Disminuir la entrada de calcio al interior de la célula durante la reperfusión.
- Reducir el daño oxidativo por radicales libres que se produce principalmente durante la reperfusión.

Hay 2 estrategias de preservación (no excluyentes): la hipotermia y la máquina de perfusión.

- 1) **HIPOTERMIA ESTÁTICA:** se trata de una estrategia encaminada a disminuir el metabolismo celular, ya que se ha comprobado que el descenso de la temperatura del injerto hasta 4 °C disminuye en un 95% las necesidades de oxígeno celular, y aumenta el tiempo de tolerancia a la isquemia. Para conseguir una distribución homogénea en todo el injerto, se perfunde una solución de preservación fría a través de los vasos aferentes del órgano, además de una aplicación directa de hielo triturado tópico. Por otro lado, la solución de preservación limpia los vasos por acción mecánica, y su composición química mejora el rendimiento de la hipotermia.
  
- 2) **MÁQUINA DE PERFUSIÓN *IN SITU* (REGIONAL) O *EX SITU*:** encargada de restablecer la perfusión de los órganos mediante recirculación de sangre oxigenada hipotérmica (0-4 °C), normotérmica o subnormotérmica (25-37 °C), para recuperar así el metabolismo celular y la carga energética lo antes posible, y conseguir una recuperación temprana de la lesión por isquemia<sup>19,23,24</sup>

### 1.2.3. MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO EN DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA (DME)

#### **EXTRACCIÓN ESTÁNDAR:**

Desde que en 1984 Starzl describiera la técnica de extracción clásica, se han añadido diversas modificaciones, todas ellas de acuerdo a una determinada sistemática, que se puede dividir en 4 etapas consecutivas (Fig. 3)<sup>25</sup>:

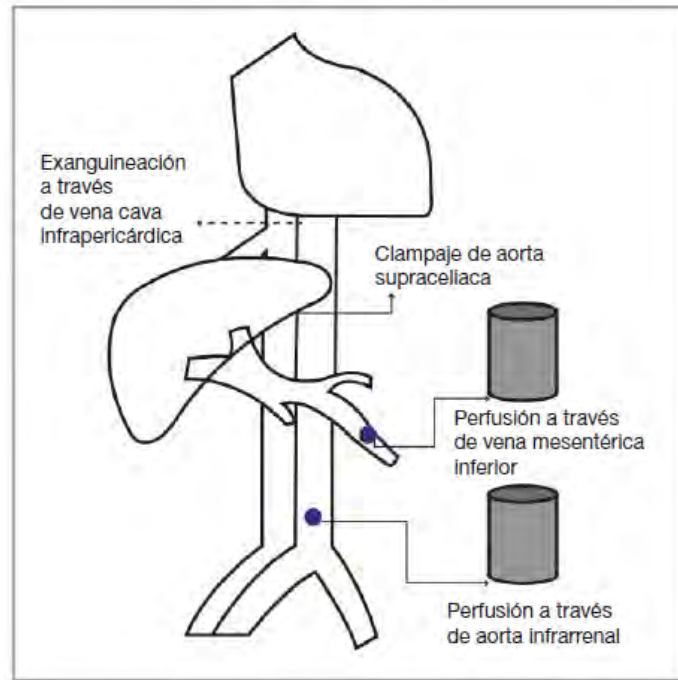
1. Etapa 1: Una DISECCIÓN adecuada (tras acceso por esterno-laparotomía media) que permita conocer las posibles alteraciones anatómicas, tumores o malformaciones graves que pudieran contraindicar la donación, y facilitar posteriormente la extracción.
2. Etapa 2: Una PERFUSIÓN *IN SITU* mediante canulación (a través de la arteria aorta infra-renal) de los pedículos principales, y enfriamiento de los órganos con la solución de preservación adecuada a 4°C, al mismo tiempo que se tapiza la cavidad abdominal con hielo triturado.
3. Etapa 3: EXTRACCIÓN de los órganos con sus correspondientes pedículos vasculares.
4. Etapa 4: Revisión y preparación de los injertos *ex vivo* en la denominada CIRUGÍA DE BANCO, durante la cual los órganos se encuentran en una situación de isquemia fría (rodeados de hielo).

#### **EXTRACCIÓN RÁPIDA:**

En 1987, el propio Starzl revisó el método previamente descrito, debido a que la técnica de extracción hepática requería demasiado tiempo, aumentaba el tiempo de isquemia caliente y de posible lesión del hilio hepático, y además en los casos de extracción multiorgánica era motivo de conflicto entre cirujanos extractores de distintos órganos debido a la espera. El hecho de plantear la extracción rápida inmediata a la canulación, tendría como objetivo principal conseguir un enfriamiento lo más precoz posible del injerto hepático, y permitiría extraer el hígado con una disección mínima, disminuyendo así los riesgos antes descritos y mejorando la colaboración entre cirujanos. Por otro lado, este método sería el recomendado en el caso de donantes inestables a nivel hemodinámico, ya que implica menor tiempo de

isquemia funcional (TAS < 60 mmHg). Una vez extraído el órgano, el proceso de cirugía de banco sí que será sensiblemente más largo que en la técnica clásica.

**Fig. 3:** Técnica de extracción estándar en el donante de muerte encefálica.<sup>25</sup>



### **EXTRACCIÓN EN BLOQUE:**

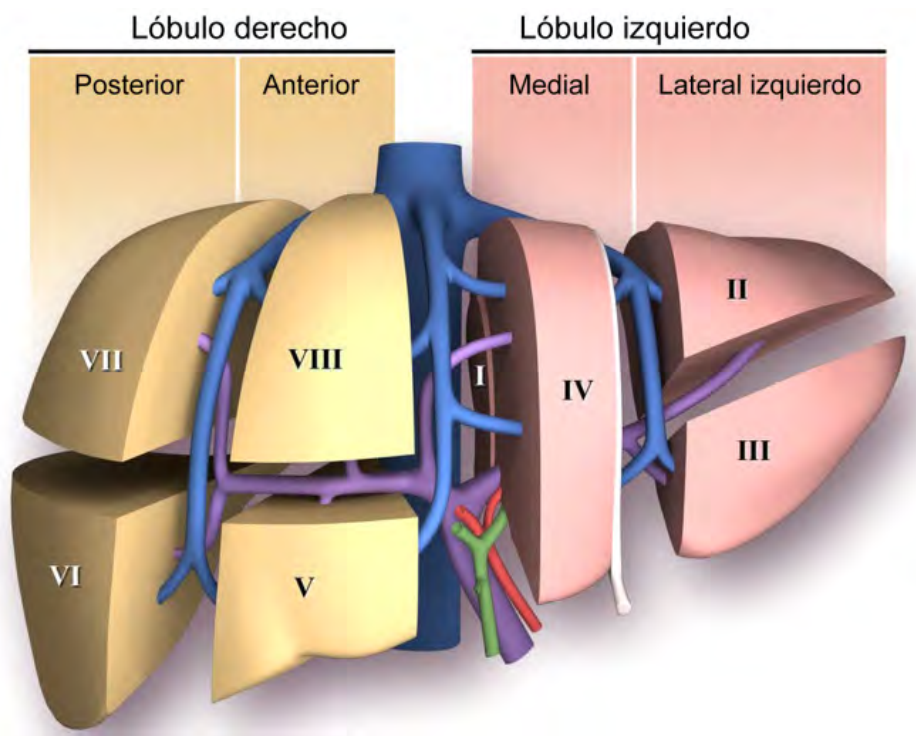
En este tipo de extracción se reduce el tiempo de disección caliente, ya que la separación de órganos y la disección de pedículos vasculares se realiza durante la cirugía de banco. De esta manera, tras una canulación, pinzamiento aórtico y drenaje-perfusión fría similares, se extrae en bloque hígado, páncreas y duodeno (y opcionalmente también riñones). Posteriormente, la separación del hígado del resto de órganos y la preparación para su implante en el banco lleva mucho más tiempo que en los dos métodos anteriores. Aunque no suele ser utilizada como técnica habitual, este tipo de extracción ha demostrado su utilidad en donantes con severo compromiso hemodinámico en los que la extracción ha de ser lo más rápida posible<sup>26</sup>.

### SPLIT:

A pesar de no ser un método de extracción propiamente dicho, incluimos la técnica de *Split* aquí como una variante de extracción realizada en el donante vivo y en el donante cadáver. En el segundo caso, el hígado se divide en dos injertos, para implantar a dos receptores distintos (habitualmente un segmento lateral izquierdo comprendido por los segmentos II y III que suele ir destinado a un niño, y el resto del lóbulo derecho con el segmento IV, para trasplantar a un adulto) (Fig. 4)<sup>27</sup>. Si se trata de un donante vivo, se extrae el lóbulo derecho (lo más habitual) o izquierdo como injerto hepático en el receptor. El hígado recuperará tamaño y función en unos meses, en donante y receptor.

Es importante comprender que esta opción está restringida exclusivamente a aquellos casos de donantes jóvenes, estables a nivel hemodinámico, con hígados sanos y pocos días de ingreso en cuidados intensivos. La división del hígado puede realizarse *in vivo* (con lo que hay menor tiempo de isquemia) o *ex vivo* (isquemia fría), en la cirugía de banco.

Fig. 4: Segmentos hepáticos<sup>27</sup>



#### **1.2.4. FORMAS DE PRESERVACIÓN Y EXTRACCIÓN DEL INJERTO EN DONANTES EN ASISTOLIA CONTROLADA (DAC)**

La falta de irrigación sanguínea de los órganos durante la parada circulatoria (isquemia caliente) es uno de los factores limitantes de los resultados obtenidos en este tipo de trasplantes. Uno de los principales objetivos en este contexto, por lo tanto, es intentar reducir al máximo el tiempo de isquemia caliente, e iniciar cuanto antes las maniobras de preservación de los órganos.

Hoy en día, en nuestro país, se llevan a cabo diferentes técnicas de extracción y preservación del injerto.<sup>28</sup>

##### **EXTRACCIÓN SÚPER RÁPIDA (ESR):**

Se trata de una técnica apenas utilizada hoy en día, a pesar de haber sido ampliamente utilizada con anterioridad, desde que la describiera el grupo de Pittsburg en 1995. Tras declarar el fallecimiento del donante, se realiza una laparotomía de forma inmediata para acceder a la arteria aorta abdominal infra-renal. Se infunde a través de este acceso vascular una solución fría de preservación, mientras al mismo tiempo se enfrían los órganos abdominales de forma externa con suero frío. Una vez comprobada una adecuada perfusión de los órganos de interés, se procede a la extracción de los mismos por el equipo especialista.

##### **PERFUSIÓN *IN-SITU*:**

Consiste en la canulación a través de los vasos femorales de dos catéteres: un catéter de doble balón con triple luz en la arteria aorta abdominal (balón superior a nivel supra-celíaco, balón inferior a nivel de bifurcación ilíaca), junto con otro catéter o cánula de drenaje en vena cava infra-renal. De esta manera, una vez realizado el lavado de la sangre intravascular, se inicia la preservación mediante recirculación del líquido de perfusión (sistema cerrado). En la donación en asistolia no controlada, la perfusión *in situ* es una técnica limitada únicamente a la obtención de riñones para trasplante, ya que los resultados obtenidos con otros órganos no son aceptables<sup>19</sup>.

### **PERFUSIÓN REGIONAL O RECIRCULACIÓN NORMOTÉRMICA (PRN):**

En esta técnica se lleva a cabo una canulación *premortem* o *postmortem*, de un circuito de circulación con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) que perfunde sangre a temperatura de 37 °C (normotermia)<sup>22</sup>. La gran ventaja de instaurar una perfusión regional, ya sea normotérmica o hipotérmica, es que a lo largo del tiempo de perfusión (no del todo establecido pero que aproximadamente está entre 60-120 minutos), es posible evaluar la viabilidad del injerto. La evaluación consiste en la observación tanto del aspecto externo del órgano como la evolución de los marcadores hepáticos (transaminasas y lactato) a lo largo del tiempo de perfusión, procediendo a su extracción si se consideran viables. La segunda gran ventaja es que potencialmente revierte ciertas alteraciones metabólicas que se hubieran podido producir hasta su puesta en marcha, y preconditiona el injerto para la fase de preservación *ex situ* posterior, y para la fase de reperfusión caliente en el receptor.

Desde un punto de vista fisiológico a nivel hepático, y al menos dentro de un marco teórico, se puede comprender cómo la PRN aporta beneficios en comparación con otras técnicas. El daño isquémico que se produce principalmente durante la fase agónica es uno de los condicionantes más importantes para la viabilidad del injerto, por lo que, cuanto más se pueda disminuir este daño, mejor acondicionaremos el injerto. Establecer una perfusión continua normotérmica lo antes posible ayuda a recuperar la fisiológica hepática de forma más temprana, así como a revertir las alteraciones acontecidas.

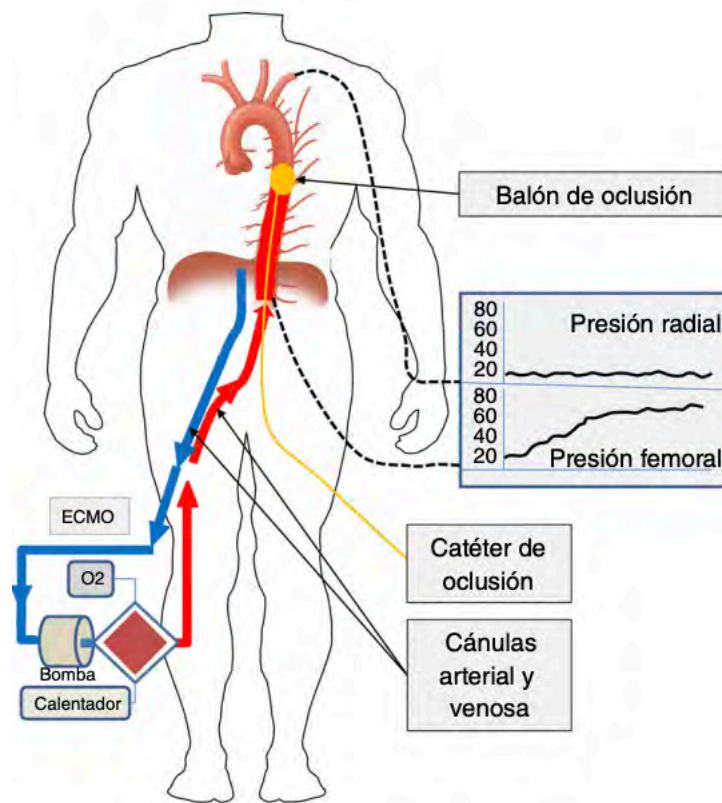
### **RECIRCULACIÓN HIPOTÉRMICA (IN SITU O EX-SITU) (PRH):**

En esta técnica se lleva a cabo una canulación por vía femoral del paciente, *premortem* o *postmortem*, de un circuito de circulación con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), mediante el que se oxigena y se enfría la sangre hasta aproximadamente los 15°C. Si la canulación se realiza antes (*premortem*), es necesario esperar los 5 minutos establecidos tras la parada circulatoria para certificar la muerte del paciente (tiempo de observación o *don't touch*), antes de poner en marcha la bomba extracorpórea. Si el procedimiento se realiza *postmortem*, el acceso se llevará a cabo directamente tras certificar la muerte, ya sea por canulación a través de vía femoral, o directamente por laparotomía para acceder a los grandes vasos retroperitoneales. De esta manera, se consigue una oxigenación continua de los



órganos al mismo tiempo que se lleva a cabo un enfriamiento más suave y progresivo que con la perfusión in-situ, disminuyendo así el tiempo de isquemia. Esta modalidad de preservación también puede realizarse ex situ (apartado 3.2, máquina de perfusión ex situ).

*Fig. 5: Canulación ECMO para trasplante órganos abdominales y pulmonar<sup>21</sup>*



### **1.2.5. MANEJO PERIOPERATORIO DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACION EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

El manejo perioperatorio de la coagulación en el THO ha sido siempre un tema en constante revisión y debate, debido a su complejidad. Los primeros trasplantes hepáticos realizados se asociaron a hemorragias incoercibles que desembocaban en el fallecimiento del paciente, pero los avances tanto en técnica quirúrgica como anestésica y de manejo de la coagulación, han disminuido drásticamente estos eventos. De hecho, en la mayoría de los centros, en un pequeño porcentaje de pacientes no es necesaria la transfusión de ningún tipo de hemoderivado. Sin embargo, reducir y o evitar la transfusión en el mayor número posible de pacientes sigue siendo un reto prioritario, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática terminal.

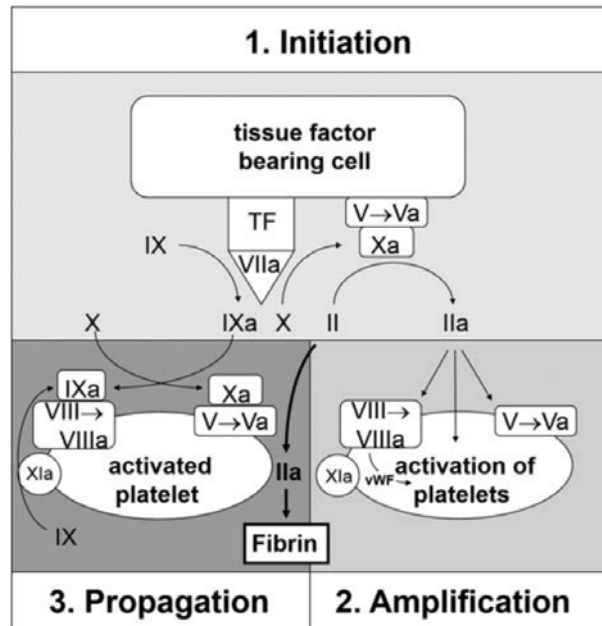
#### **HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN:**

Los primeros modelos de coagulación, propuestos en 1964, se basaban en un conjunto de reacciones bioquímicas de factores de coagulación distribuidos en dos vías (extrínseca e intrínseca), que terminaban en una vía común donde la protrombina se convertía en trombina, la cual desencadenaba el paso de fibrinógeno a fibrina, formándose de esta manera el coágulo<sup>29</sup>.

En el año 2001, de la mano de Hoffman y Monroe<sup>29</sup>, surgió el modelo celular de la coagulación, el cual refleja de una forma más adecuada el proceso. Se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación. La fase de iniciación comienza con la exposición del factor tisular (FT) o tromboplastina al factor VII circulante, tras el daño endotelial. Este complejo FT-VII es activado por enzimas proteasas, el cual a su vez activa los factores IX y X. El factor X se une y activa al factor V, formando un complejo que produce una pequeña cantidad de trombina, necesaria para la activación plaquetar. Durante la fase de amplificación, las plaquetas se unen al complejo formado por el colágeno y el factor de von Willebrand (FvW), iniciando la agregación. Las plaquetas activadas se unen también al factor X activado y al factor VIII activado, y promueven la liberación del factor V, que es nuevamente activado por la trombina y el factor X activado. Por último, en la fase de propagación, el complejo formado por el factor VIII activado y el factor IX activado (complejo tenasa), se adhiere a la

superficie plaquetar y activa el factor X, que se une al factor V activado. Dicho complejo (factor X + factor V activados) transforma la protrombina en trombina, lo que da como resultado una “explosión” de trombina con la consecuente formación del coágulo de fibrina.

**Figura 6:** Modelo celular de la hemostasia.<sup>29</sup>



### TROMBOELASTOMETRÍA:

La tromboelastometría rotacional (ROTEM) es un método de estudio de la hemostasia que permite analizar la formación y la estabilidad del coágulo de fibrina de manera global mediante el análisis de las propiedades viscoelásticas durante su formación y lisis, en un período de 10 minutos. Actualmente es el método que más se aproxima a la situación in vivo, de ahí su interés.

Se introduce una muestra de sangre fresca (por lo que analiza componente plasmático y celular), y se activa el proceso de coagulación tanto por vía extrínseca (mediante factor tisular) como por vía intrínseca (mediante ácido eláxico). Los datos recogidos y analizados por un software que traduce en forma de gráfico la formación, la consistencia y la lisis del coágulo a lo largo del tiempo, en función de sus características viscoelásticas y la resistencia (impedancia) que éstas generan en el lector. La figura o gráfico resultante se mostrará como

EXTEM si resulta de la activación inicial de la vía extrínseca, o INTEM si proviene de la vía intrínseca.

Además de estos dos test, podemos obtener otras variantes del mismo en función del reactivo añadido. Si se añade un reactivo llamado Citocalasina D, se inhibe la función plaquetaria por lo que el test que obtenemos (denominado FIBTEM) refleja solamente la contribución del fibrinógeno al coágulo. Por otro lado, si el reactivo añadido es la Aprotinina, inhibidor de la plasmina, responsable de la fibrinólisis, obtendremos el test APTEM, que descarta la presencia de hiperfibrinólisis al compararlo con el EXTEM. Por último, en caso de tener sospechas de la influencia de la heparina se realiza el test HEPTEM. El HEPTEM se obtiene añadiendo al INTEM heparinasa (enzima inhibidora de la heparina) por lo que, si una alteración del INTEM se corrige en el HEPTEM, será el efecto de la heparina el que lo produce, y no una alteración en la hemostasia del paciente<sup>30</sup>.

Los principales parámetros de la tromboelastometría rotacional son (Tabla 1) (Figura 7):

CT: *clotting time* o tiempo de inicio de formación del coágulo. Refleja el tiempo transcurrido entre que se inicia la prueba hasta que se alcanzan los 2 mm de amplitud del coágulo. En el caso de estar prolongado, se interpreta que existe un déficit de factores de coagulación.

MCF: *maximum clot firmness* o máxima firmeza del coágulo. Corresponde a la amplitud máxima que alcanza el coágulo a lo largo de su formación, y refleja la firmeza del mismo. Si se encuentra disminuido, se interpreta que existe un déficit de plaquetas o de fibrinógeno, ya que éstos son los principales constituyentes.

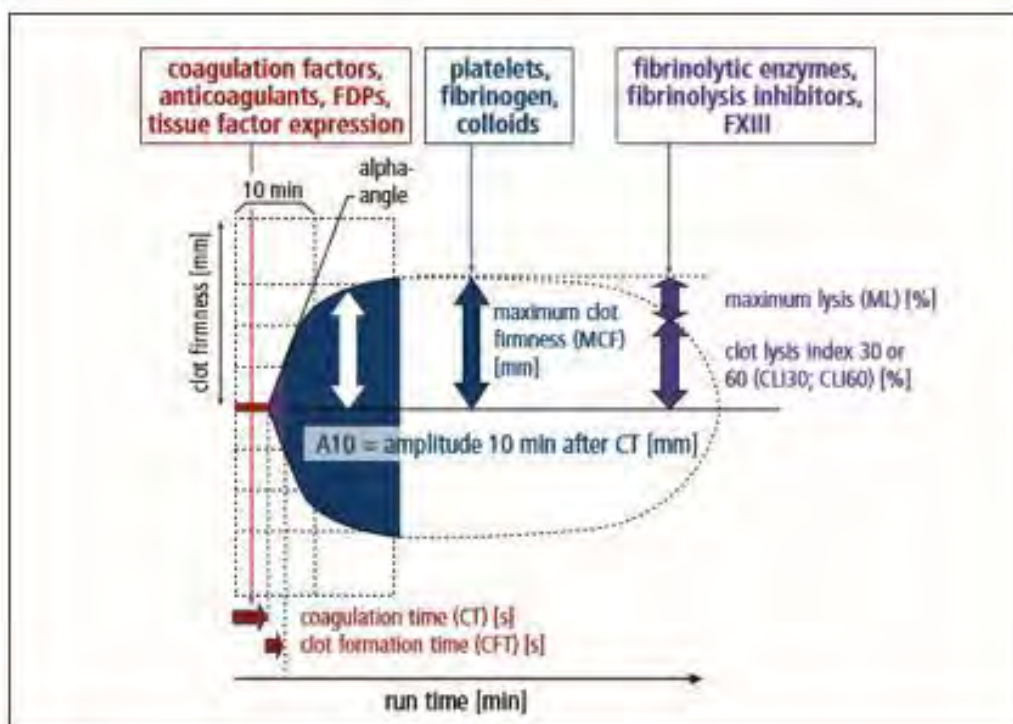
A10: amplitud del coágulo a los 10 minutos. Éste es el valor de la firmeza del coágulo a los 10 minutos, presenta una correlación cercana al 100% con la MCF, por lo que se utiliza en la clínica para evaluar la firmeza del coágulo de manera precoz<sup>30</sup>.

ML: *maximum lysis* o máxima lisis del coágulo. Se trata de una representación gráfica de la estabilidad del coágulo. Informa del porcentaje de coágulo lisado, respecto a su amplitud máxima, en un tiempo determinado. Cuanto menos estable sea, antes se produce la lisis del mismo.

**Tabla 1.** Rango de normalidad de los principales parámetros de la tromboelastometría.

	EXTEM	INTEM	FIBTEM	APTEM	HEPTEM
CT (seg)	38 – 70	100 – 240		38 – 79	100 – 240
A10 (mm)	43 – 65	44 – 66	7 – 23		
MCF (mm)	50 – 72	50 – 72	9 - 25	50 – 72	50 – 72
ML (%)	< 15%	< 15%			

**Figura 7.** ROTEM trace (“temogram”) displaying the clinically most important parameters and their informative value.



FDPs = fibrin(ogen) split products. Courtesy of Klaus Görlinger, Tem International<sup>30</sup>.

Valores de MCF < 45 mm pueden indicar déficit de fibrinógeno o de plaquetas como causa del sangrado<sup>8,31</sup>. La decisión de transfundir fibrinógeno o plaquetas vendría indicada por el recuento plaquetar (un recuento de plaquetas superior a 50.000/mm<sup>3</sup>, e incluso superior a 30.000/mm<sup>3</sup> nos orientaría inicialmente a la administración de fibrinógeno) y por el test FIBTEM que inhibe la contribución de las plaquetas a la formación del coágulo, informando exclusivamente de la cantidad de fibrinógeno<sup>32,33</sup>.

De manera similar a como sucede con la amplitud máxima del coágulo en el EXTEM, el parámetro más útil en el FIBTEM es la amplitud máxima a los 10 minutos, A10-FIBTEM<sup>34</sup>. El FIBTEM, además de la cantidad de fibrinógeno, informa también de la polimerización del mismo, que puede verse afectado por los diferentes tipos de fluidoterapia.

### **HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN EN EL PACIENTE CON ALTERACION DE LA FUNCION HEPÁTICA:**

En contra de la extendida creencia de que los pacientes hepatópatas tienen una importante tendencia hemorrágica relacionada con alteraciones en la hemostasia, existe evidencia clínica de que el sistema hemostático de estos pacientes es más equilibrado de lo que reflejan los test de coagulación estándar. De hecho, se ha observado que el tiempo de protrombina (TP) o el *International Normalized Ratio* (INR) no predicen complicaciones hemorrágicas en estos pacientes<sup>35</sup>.

Las alteraciones hemostáticas cuantitativas asociadas a la disfunción hepática incluyen trombocitopenia, disfunción plaquetar, reducción de factores de coagulación, reducción de factores inhibidores de la coagulación, reducción de proteínas pro y anti fibrinolíticas, y aumento a niveles suprafisiológicos de factores procoagulantes como el factor VIII y FvW.

El fibrinógeno también tiene un papel esencial en este proceso, y se ha demostrado que el descenso del fibrinógeno plasmático por debajo de un determinado nivel incrementa el riesgo de sangrado. Según los test de laboratorio, se asumen como normales cifras de fibrinógeno plasmático entre 2 - 4 g/L, considerándose críticos valores por debajo de 1 g/L<sup>36,37</sup>. Sin embargo, la determinación de la concentración de fibrinógeno en plasma se ve influida por diversos factores: el método de medición (la determinación foto-óptica de Clauss sobrestima el valor de fibrinógeno respecto al método mecánico derivado del TP), y la dilución causada

por la fluidoterapia (siendo mayor la provocada por los expansores plasmáticos que por los cristaloides)<sup>38</sup>.

Asimismo, las diferentes etiologías de enfermedad hepática se asocian a perfiles coagulopáticos diferentes. En pacientes con insuficiencia hepática crónica en fase de cirrosis es más común la trombocitopenia que en aquellos con insuficiencia hepática aguda; la fibrinólisis suele estar normal o aumentada, y la disminución de factores de coagulación es menos marcada en ellos en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Por extrapolación de lo que sucede en la población general, históricamente se ha tendido a atribuir las complicaciones hemorrágicas de los pacientes con enfermedad hepática a la disminución del recuento plaquetario, de los niveles plasmáticos de factores de coagulación y de los inhibidores de la fibrinólisis<sup>39,40</sup>. Sin embargo, hoy en día existen argumentos en contra del concepto tradicional de que los pacientes con insuficiencia hepática tienen una tendencia hemorrágica relacionada con la hemostasia. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad hepática pueden estar en un nuevo equilibrio (re-equilibrio) hemostático como resultado de cambios concomitantes en las vías pro y antihemostáticas<sup>39</sup>. Este equilibrio no se refleja en los test de coagulación estándar, que suelen ser anormales y apuntan a un estado de hipocoagulabilidad<sup>40</sup>, por lo que la tromboelastometría es un método más adecuado para la monitorización de la coagulación en estos pacientes<sup>31</sup>.

Los valores de referencia del tromboelastograma se definieron en un estudio multicéntrico realizado con 200 individuos sanos<sup>41</sup>, donde la MCF se estableció entre 50-60 mm. Por otro lado, Tripodi y cols. evaluaron el tromboelastograma en 51 pacientes con enfermedad hepática crónica compensada observando que el 76% de ellos tenía un MCF inferior al grupo control (individuos sanos recogidos simultáneamente). La MCF se correlacionó significativamente con el número de plaquetas, el valor de fibrinógeno y el grado de disfunción hepática evaluado por las escalas de MELD y Child<sup>42</sup>. En pacientes con cirrosis y descompensación aguda se observa por lo general una tendencia a la hipocoagulabilidad en el tromboelastograma, si bien presentan una alteración variable (hipo-hiper) de la fibrinólisis, en función del grado de disfunción hepática.

## **MANEJO PERIOPERATORIO DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACIÓN EN EL THO:**

Una evaluación preoperatoria adecuada del receptor es imprescindible para valorar los principales factores de riesgo que pudieran condicionar la supervivencia del injerto y paciente a corto, medio y largo plazo. Los criterios de inclusión y exclusión de un paciente en lista de espera para THO no difieren en función del tipo de donante.

Hoy en día, está más que comprobado que uno de los factores de mayor impacto en el pronóstico del THO es la transfusión perioperatoria, teniendo ésta un impacto negativo sobre la mortalidad, proporcional a la cantidad de hemoderivados administrados<sup>2,43</sup>. Tanto es así que se define como transfusión masiva (TM) a la administración de seis o más CH. Estudios como el realizado por Massicotte et al.<sup>3</sup>, demostraron que tanto el número de CH como el de unidades de plasma trasfundidos eran variables independientes asociadas significativamente a la supervivencia al año de los pacientes trasplantados hepáticos, así como también lo era la duración de la intervención quirúrgica.

La necesidad de transfusión de hemoderivados se encuentra relacionada con diversos factores:

- La Hb basal, que generalmente se encuentra en valores inferiores a los de normalidad en aquellos pacientes con disfunción hepática compensada o descompensada<sup>5</sup>. En estudios previos, se describe hasta un 52.9% de pacientes con enfermedad hepática con valores de Hb basal menor a 12 g/dL, límite inferior a partir del cual la OMS define anemia.
- El estado del paciente antes del trasplante, generalmente evaluado mediante las escalas Child y MELD, que definen la severidad de la hepatopatía y la supervivencia del paciente en lista de espera, respectivamente. Las comorbilidades asociadas y el estado cardiorespiratorio basales son también factores relevantes.
- El manejo de la coagulación mediante tromboelastometría según recomiendan las diferentes sociedades científicas<sup>44-46</sup>.
- La política de administración de fluidos perioperatoria, que está invariablemente relacionada con la hemodilución y hemoconcentración y, por tanto, con la necesidad o no de transfusión. La calidad del injerto hepático, en el que influye de manera significativa el tipo de donante y el método de preservación-extracción del injerto.



En un análisis post-hoc de un estudio aleatorizado<sup>4</sup>, el nivel de Hb determinó el riesgo de transfusión de CH, y se demostró que la MCF en los test EXTEM y FIBTEM, predice el requerimiento de hemoderivados<sup>8,34</sup>.

Varios estudios aleatorizados han mostrado menor consumo de plasma fresco congelado y de ácido tranexámico en el THO en los pacientes intraoperatoriamente manejados con tromboelastograma respecto a los manejados con test de coagulación estándar. La administración de fibrinógeno sí que fue mayor en los pacientes guiados por tromboelastometría, así como la administración de concentrado de complejo protrombínico. Sin embargo, las transfusiones de CH y plaquetas no fueron diferentes entre los grupos. No se ha podido demostrar una disminución de la mortalidad con el uso del tromboelastograma<sup>47-49</sup>

Debido a que los test del tromboelastograma están disponibles mucho antes que los de laboratorio estándar, la transfusión más precoz podría explicar la reducción global de la misma en el primer caso.

Tras diversos estudios, se ha visto cómo el valor de A10 y MCF del EXTEM se correlacionan con el recuento de plaquetas y con los niveles de fibrinógeno en el THO. También el A10 del FIBTEM se correlaciona con los niveles de fibrinógeno, aunque en nuestra experiencia, el FIBTEM tiende a sobrestimar el fibrinógeno a niveles bajos (1 - 1.5 g/L), y a subestimarlos a niveles altos (> 2.5 g/L), por lo que en situaciones en las que se sospecha niveles bajos de fibrinógeno se deberían conseguir amplitudes de FIBTEM superiores a las recomendadas (A10 FIBTEM > 8mm).

El análisis de la hiperfibrinólisis es importante en el manejo de la coagulación, aunque la tromboelastometría tiene una baja sensibilidad, su alta especificidad, es en la actualidad el “*gold standard*” para el diagnóstico de la hiperfibrinólisis intraoperatoria en el THO, y en consecuencia determina la administración de los fármacos antifibrinolíticos<sup>50,51</sup>

Por otro lado, la anemia contribuye de manera significativa al sangrado en pacientes con enfermedad hepática, así como la concentración de hematíes y el valor hematocrito influyen en la hemostasia, en concreto en la MCF y en el A10 del FIBTEM<sup>50</sup>

Las últimas guías del *Patient Blood Management* (PBM) recomiendan la optimización de la Hb hasta un valor de 12 g/dL en mujeres y de 13 g/dL en hombres, para aquellos procedimientos quirúrgicos en los que se anticipa una pérdida de sangre importante. Además, se recomienda administración de hierro, de agentes estimulantes de la eritropoyesis o de una combinación de ambos, en función de los niveles basales de ferritina y de la etiología de la anemia del

paciente<sup>52</sup>. Sin embargo, dichas guías excluyen pacientes con enfermedad hepática crónica, ya que éstos presentan dos problemas de manejo: el primero, conocer la etiología de la anemia, que en estos pacientes es multifactorial (déficit de hierro, déficit de vitamina B12, hiperesplenismo, hemólisis, hemorragia digestiva, déficit de eritropoyesis, tratamientos agresivos como el del virus de la hepatitis C)<sup>53</sup>; el segundo, el potencial efecto adverso del tratamiento con agentes estimulantes eritropoyéticos en una población con un riesgo mayor de eventos trombóticos, motivo por el que no se recomienda su uso de manera estándar.

### **ALTERACIONES EN LA COAGULACIÓN SEGÚN EL TIPO DE DONANTE O EL MÉTODO DE PRESERVACIÓN Y EXTRACCIÓN:**

Hoy en día, la disponibilidad de donantes para THO es inferior a una demanda de los mismos cada vez mayor. Con el objetivo de ampliar el pool de órganos trasplantables, además de los DME, se emplean con cada vez más frecuencia injertos provenientes de DA<sup>54</sup>. En España, entre los años 2012 y 2019, se realizaron más de 800 THO con injertos de DA<sup>55</sup>.

En series de pacientes previas que comparaban receptores de DAnc con DME, todos los parámetros de coagulación estándar y de tromboelastometría eran peores en los receptores de DAnc tras la reperusión del injerto, y las necesidades de transfusión de plasma, plaquetas y fibrinógeno o crioprecipitado eran mayores<sup>11</sup>. El daño a nivel endotelial de los injertos provenientes de DAnc podría explicar estas diferencias, así como los peores resultados en general.

Hoy en día, con la DAc, la calidad del injerto ha mejorado al conseguir un tiempo de isquemia caliente menor<sup>9,13</sup>. Tanto es así que la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) ha emitido guías respecto a ella convirtiéndola en un tipo de donación cada vez más relevante en nuestro medio<sup>15</sup>. Sin embargo, no hay estudios que analicen el manejo anestésico perioperatorio de sus respectivos receptores.

Los protocolos sobre el manejo de la hemostasia y transfusión guiados por tromboelastometría, método de monitorización recomendado y asumido como estándar en los centros punteros, han mejorado sensiblemente la política transfusional del THO<sup>7,56</sup>. Sin embargo, apenas se ha evaluado la transfusión contemplando a la vez el tipo de donante (DA *vs.* DME). en este contexto. En concreto, ningún estudio ha analizado el impacto del uso de DAc con PRN *vs.* DME, en el marco de la hemostasia guiada por tromboelastometría.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. HIPÓTESIS**

La **primera hipótesis** de esta tesis doctoral, establece que la hemoglobina basal (previa al trasplante hepático) y la amplitud máxima del coagulo del tromboelastograma, pueden predecir la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes en el trasplante hepático.

La **segunda hipótesis** de esta tesis, establece que los injertos obtenidos mediante la donación en asistolia controlada no son inferiores a los injertos obtenidos mediante la donación tras muerte encefálica, en términos de transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes.

La **tercera hipótesis** de esta tesis, establece que la combinación de la hemoglobina y de la máxima amplitud del coágulo basales con el tipo de donante, influencia la transfusión masiva definida como igual o más de 6 CH, y en la mortalidad operatoria y al año del trasplante hepático.

#### **3.2. OBJETIVOS**

##### **3.2.1. PRIMARIOS:**

1. Evaluar la capacidad de la hemoglobina y la máxima amplitud del coagulo del Extem basales de predecir la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes en el trasplante hepático.
2. Probar la no inferioridad de los donantes en asistolia controlada en comparación con los donantes en muerte encefálica, en términos de transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes, en el trasplante hepático.

##### **3.2.2. SECUNDARIOS:**

1. Evaluar la capacidad de la hemoglobina y la máxima amplitud del coagulo del Extem basales de predecir la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes, en receptores hepáticos de donantes en muerte encefálica y de donantes en asistolia controlada.

2. Probar la no inferioridad de los donantes en asistolia controlada en comparación con los donantes en muerte encefálica en términos de síndrome post reperfusión y mortalidad al año del trasplante hepático.
3. Analizar el impacto de la transfusión de concentrados de hematíes en la mortalidad al año del trasplante hepático en ambos tipos de receptores.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS.**

### **4.1. ARTÍCULO 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, Zarragoikoetxea 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 Dec;60(6):103259. doi: 10.1016/j.transci.2021.103259. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34462218.**

**IMPACT FACTOR of this journal: 1.764; ranking it 68 out of 76 in Haematology.**

#### **4.1.1. MATERIAL Y MÉTODOS:**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona (HCB/2019/1160). Se registraron datos de trasplantes hepáticos realizados entre enero y diciembre de 2019 en diez centros españoles. Se excluyeron los receptores pediátricos. Se incluyeron injertos de DME de DAc. En los DAc, la recuperación del órgano se realizó mediante PRN *post-mortem* en todos los centros<sup>15</sup>.

En todos los centros, inmediatamente después de la inducción de la anestesia y antes de iniciar la cirugía, se analizó el MCF-EXTEM basal por tromboelastometría (ROTEM, TEM internacional, Múnich, Alemania), y el manejo guiado por tromboelastometría rotacional fue parte del tratamiento estándar. El ROTEM se ubicó en el quirófano o en el área quirúrgica de todos los centros y fue realizado por enfermeras del equipo de THO.

El protocolo de transfusión de CH fue homogéneo en todos los centros, con el objetivo de mantener un nivel de hemoglobina (Hb) intraoperatoria > 8 g/dl, según el estado hemodinámico y la fase del procedimiento quirúrgico. La terapia guiada por tromboelastometría indicó la necesidad de administración de fibrinógeno (o crioprecipitado) y/o de transfusión de plaquetas cuando el MCF-EXTEM disminuyó < 45 mm. Se indicó plasma fresco congelado (PFC) cuando el TC se prolongó en el contexto de MCF-EXTEM normal y sangrado importante. Se indicó ácido tranexámico si se detectaba hiperfibrinólisis por tromboelastometría (lisis del coágulo a los 30 min o a los 60 min > 15%, lo que significa

que la amplitud del coágulo era  $< 85\%$  de la amplitud alcanzada en MCF-EXTEM), junto con sangrado clínicamente significativo; a dosis de 10 mg/Kg iv, en 30 minutos.

Se recogieron datos demográficos, MELD, tipo de donante (DME vs. DAc), tiempo intraoperatorio total, técnica quirúrgica, tiempo de isquemia fría, administración de ácido tranexámico, CH transfundidos intraoperatoriamente, síndrome post-reperfusión (SPR, definida como presión arterial sistólica media  $> 30\%$  por debajo del valor inicial durante  $> 1$  minuto durante los primeros 5 min de reperfusión hepática) y complicaciones hemodinámicas mayores (definidas como arritmia con inestabilidad hemodinámica, isquemia miocárdica aguda, embolia pulmonar aguda, embolia gaseosa masiva o parada circulatoria), además de la supervivencia durante el ingreso del THO y al año.

Las principales variables de análisis fueron el porcentaje de pacientes que recibieron CH, el número de CH transfundidos, el porcentaje de pacientes que recibieron  $\geq 6$  CH, TM, SPR, las complicaciones intraoperatorias y la mortalidad.

El análisis de datos se realizó mediante análisis por protocolo e intención de tratar para pacientes con datos faltantes relacionados con el MCF del ROTEM basal. Las pruebas inferenciales para las principales variables se realizaron utilizando modelos de regresión log-binomial. El resto de variables se analizaron mediante el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas y el test de Mann-Whitney o ANOVA con prueba de análisis post-hoc de Bonferroni para datos ordinales y continuos. Los datos se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC), media y desviación estándar e intervalos de confianza (IC) del 95%, según se requiriera. Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 25 y un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo para una comparación bilateral.

#### **4.1.2. RESULTADOS**

El análisis incluyó a 591 pacientes adultos. En todos los trasplantes se utilizó la técnica *piggyback*, que implica la preservación completa de la vena cava inferior del receptor con anastomosis de la vena cava inferior del donante, directamente a las venas hepáticas del receptor. El tiempo intraoperatorio total fue de 350 (315 - 388) min. El 68% de los pacientes tenían cirrosis, con la siguiente etiología: virus 35%, alcohol 35%, hepatocarcinoma 30%; mientras que el resto (32%) fue una miscelánea de etiologías: biliar, insuficiencia hepática aguda-subaguda, enfermedad de Andrade, enfermedad poliquística, síndrome de Budd-Chiari y disfunción primaria del injerto.

Cuatrocientos cuarenta y siete pacientes (76%) recibieron un injerto DME y 144 (24%) un injerto DAc. La mediana del tiempo de isquemia fría fue de 330 (RIC 275 - 383) min en los receptores de DAc y de 345 (285 - 407) min en los receptores DME ( $p = 0.09$ ). En 90 pacientes, el MCF-EXTEM basal no estaba disponible (Tabla 1). Sólo el 3% de los pacientes presentaba fibrinólisis en la tromboelastometría basal. La mediana de los niveles de fibrinógeno al inicio del estudio fue de 2.2 (1.4 - 3.2) g/L, lo que muestra una buena correlación con el MCF-EXTEM en dicho punto (0.81,  $p < 0.001$ ). Se administró ácido tranexámico en el 40% de pacientes. El volumen total de líquido intraoperatorio fue de 1050 (RIC 900 - 1500) ml.

**Tabla 1.** *Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo asociados con la transfusión de concentrados de hemáties.*

	All, n = 591	RBC, yes/no		Univariate analysis p	MV binary regression OR (95 %) p
		Yes, n = 370 (63 %)	No, n = 221 (37 %)		
Age years	59 (19-72)	60 (20-72)	57 (19-72)	<b>0.005</b>	1.035 (1.010-1.060) <b>0.005</b>
Sex, male n (%)	421(71)	245(66)	176 (80)	<b>&lt;0.001</b>	1.816 (1.070-3.081) <b>0.027</b>
MELD			13(5.8)	<b>&lt;0.001</b>	1.014 (0.976-1.054) 0.476
	15(7)	17(7)		4.1, 95% CI (3.0 to 5.3)	
Cirrhosis/ other s (%)	68/32	63/37	76/24	<b>0.001</b>	0.356 (0.211-0.602) <b>0.000</b>
Hemoglobin, g/L	11.3 (2.4)	10.4 (2.1)	13.0 (1.9)	<b>&lt;0.001</b>	0.558(0.497 -0.627) <b>0.000</b>
Baseline MCF mm (n= 501)	53(11)	51(11)	55(9)	<b>&lt;0.001</b>	0.966 (-0.945- -0.987) <b>0.002</b>
				<b>-3.8,</b> <b>95% CI</b> <b>(-5.8 to</b> <b>-1.9)</b>	
DBD/DCD, %	76/24	76/24	75/25	0.69	-
CIT, min	341 (281- 399)	348 (291- 410)	324 (270- 378)	<b>0.003</b>	1.003 (1.001-1.006) <b>0.018</b>
				34, 95% CI (14-55)	

DBD: Dead Brain Donor (DME), DCD: Dead Circulatory Donor (DA); RBC: Red Blood Cells (CH); PRS: Post-Reperfusion Syndrome (SPR); MELD: Model for End-Stage Liver Disease. Los datos se expresan como mediana y rango o media y DE; CIT: Cold Ischemia Time (tiempo de isquemia fría).

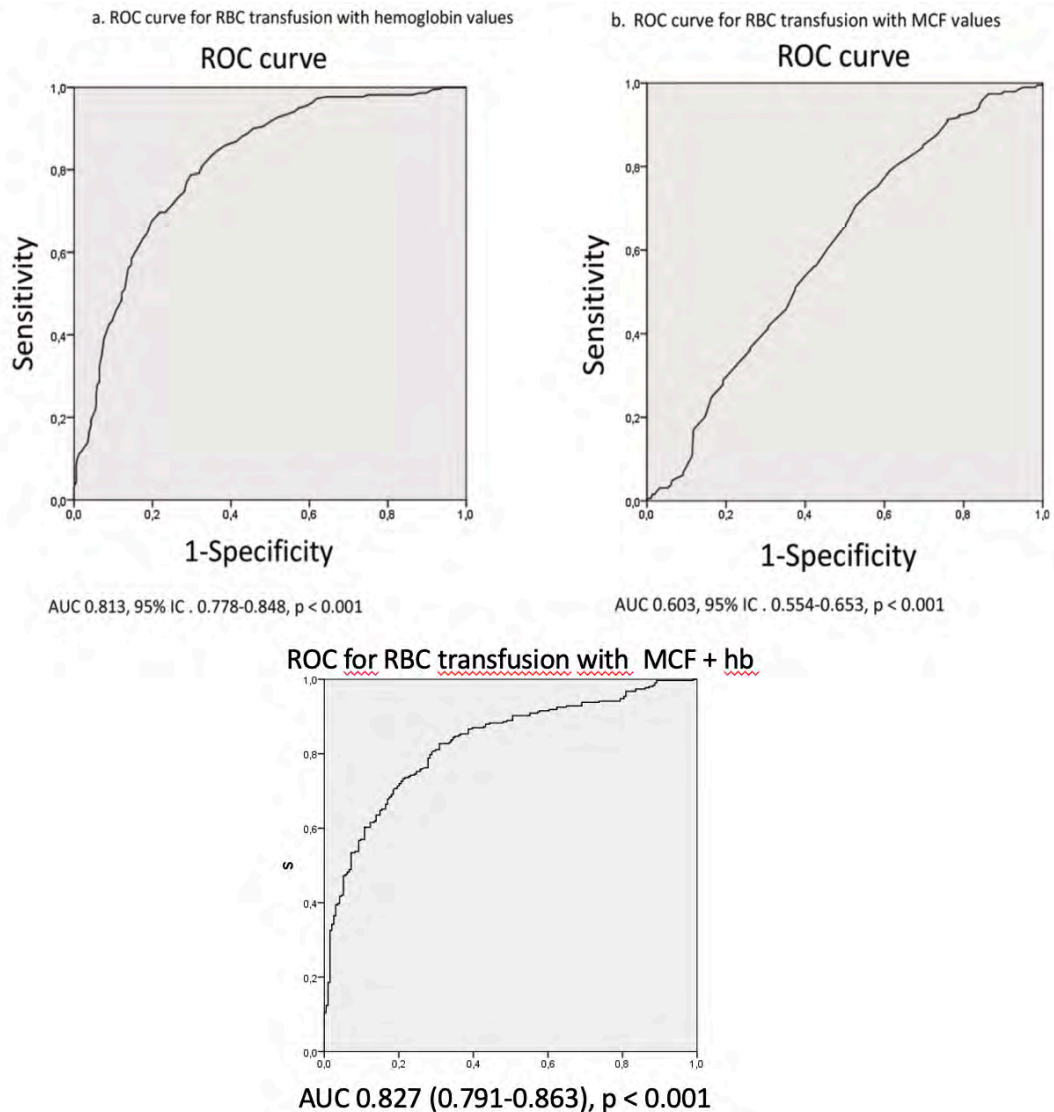
## 1. Transfusión de CH.

Se transfundió al 63% de los pacientes (IC del 95%, 60 – 66%), con una mediana de 2 CH (0 – 4). Los pacientes transfundidos recibieron una media de 4 (2 - 6) CH. Veintinueve pacientes (4.9%) fallecieron durante el ingreso del THO, y la supervivencia al año fue del 97.8%. La transfusión de CH no fue diferente entre DME y DAc: 2 (0 - 4) frente a 2 (0 - 5),  $p = 0.32$  respectivamente. No hubo diferencias en la transfusión de CH entre las principales etiologías (datos no mostrados).

En el análisis univariante de factores relacionados con la transfusión de CH, la edad, el sexo, la puntuación MELD, la etiología de la enfermedad hepática, el tiempo de isquemia fría, el MCF-EXTEM y la Hb inicial fueron factores significativos para la transfusión de CH (Tabla 1). Sin embargo, solo la Hb y el MCF-EXTEM inicial predijeron la transfusión de CH en el análisis multivariante, con un cociente de probabilidades (OR) de 0.558 (IC del 95%, 0.497 - 0.627,  $p < 0.001$ ) y OR de 0.966 (IC del 95% 0.945 – 0.987,  $p = 0.002$ ), respectivamente. Los valores de Hb  $\leq 10$  g/dl predijeron con precisión la transfusión de CH, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 47% (área bajo la curva [AUC] 0.813 [IC del 95% 0.778 – 0.848],  $p < 0.001$ ) (Figura 1a). Sin embargo, el MCF-EXTEM  $\leq 45$  mm no agregó valor a la predicción de transfusión de CH (Fig. 1b). La capacidad predictiva de MCF + Hb mejoró ligeramente la predicción de la transfusión de CH (AUC 0.827, IC del 95%: 0.791 – 0.863,  $p < 0.001$ ) (Fig. 1c). Se administraron hemoderivados distintos de los CH en una pequeña proporción de pacientes: PFC en el 12% de los pacientes con una mediana y RIC 790 (450 - 1180) ml en los pacientes transfundidos. Plaquetas en el 11% de los pacientes (cada *pool* va con 250 – 300 mL). Finalmente, se administró fibrinógeno en el 45 % de los pacientes, disuelto en 50 mL cada gramo.



**Figura 1. a:** Curva ROC para transfusión de CH con valores de Hb. AUC 0,603, 95 % IC. 0,554-0,653,  $p < 0,001$ ; **b:** Curva ROC para transfusión de CH con valores MCF. AUC 0,603, 95 % IC. 0,554-0,653,  $p < 0,001$ ; **c:** Curva ROC para transfusión de CH con valores de MCF + Hb.



## 2. Transfusión masiva

El 19% de los pacientes requirieron TM (tabla 2), y recibieron una media de 8 (6 - 11) CH. En el análisis multivariante, la Hb  $< 10$  g/L y la procedencia del injerto (DAC) predijeron la necesidad de TM de CH, con un OR de 0.751 (IC 95% 0.682 - 0.827,  $p < 0.001$ ) y 0.558 (IC 95% 0.348 - 0.893,  $p = 0.015$ ), respectivamente. Un valor de Hb  $< 10$  g/dl fue un mal predictor de TM con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 52%, AUC 0.683 (IC del 95%: 0.629 - 0.738,  $p < 0.001$ ) (Figura 2a). La adición de MCF-EXTEM a la Hb no

aumentó la probabilidad predictiva de TM: AUC 0.675 (IC del 95%: 0.615 – 0.736,  $p < 0.001$ ) (Fig. 2b).

Un MCF-EXTEM  $< 45$  mm tuvo una ligera influencia (8 (6 - 11) frente a 7 (6 - 8)) en la TM de CH en pacientes con niveles de Hb  $> 10$  g/dl (Tabla 3).

Como el tipo de donante fue significativo para TM (17% DME vs. 25% DAc), se analizaron por separado ambos tipos de donante. Se observaron valores de Hb basales significativamente más bajos en los receptores de DAc que recibieron TM frente a los que no ( $9.8 \pm 0.3$  frente a  $12.1 \pm 0.2$  g/L).

**Tabla 2.** Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo asociados con la transfusión masiva de glóbulos rojos en pacientes transfundidos.

	Massive RBC transfusion, yes/no n = 370		Univariate analysis p	MV binary regression OR (95%) P
	Yes, n = 112 (30%)	No, n = 258 (70%)		
Age years	58(23–70)	57(20–72)	0.24	–
Sex, male n (%)	77(69)	168 (65)	0.56	–
MELD	17(6)	17(7)	0.98	1.006 (0.976–1.038)
Cirrhosis/other (%)	60/40	64/36	–0.01, 95% CI (-1.6 to 1.6)	0.688
Hemoglobin, g/L	9.9 (8.4–11.3)	10.4 (9.0–11.9)	0.41	–
Baseline MCF mm (, n= 307)	51(12)	51(11)	0.07	0.751(0.682 -0.827)
DBD/DCD, %	68/32	80/20	–2.4, 95% (-4.9 to 0.1)	0.996 (0.974–1.018)-
CIT, min	362 (310–420)	335 (279–394)	0.01	0.697
			0.02	1.793(1.120 -2.872)
			23, 95% (-2.5 to 48)	0.015
				1.002 (0.999–1.005)
				0.141

DBD: Dead Brain Donor (DME), DCD: Dead Circulatory Donor (DA); RBC: Red Blood Cells (CH); PRS: Post-Reperfusion Syndrome (SPR); MELD: Model for End-Stage Liver Disease. Los datos se expresan como mediana y rango o media y DE; CIT: Cold Ischemia Time (tiempo de isquemia fría).

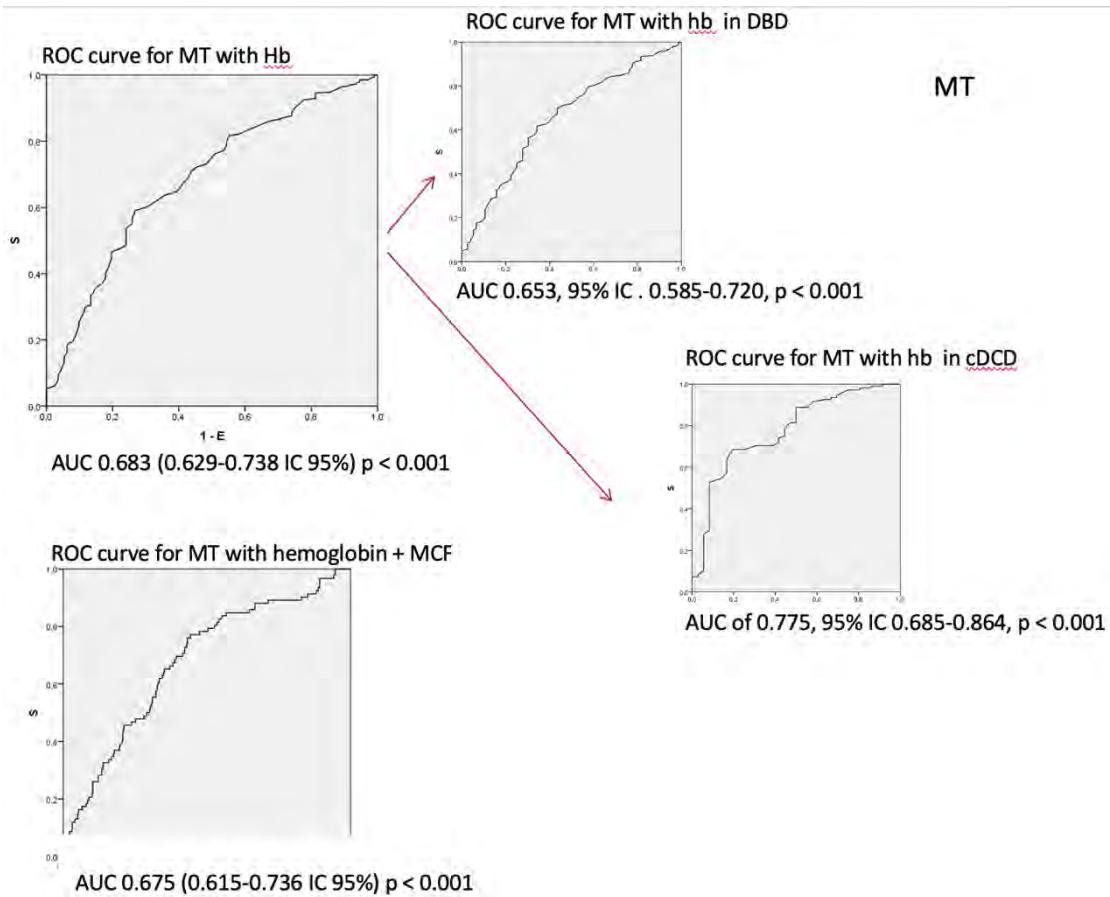
**Tabla 3.** Transfusión de CH en pacientes con valores de hemoglobina por encima/por debajo de 10 g/dL, en relación al punto de corte MCF Extem de 45 mm (n = 501).

	Hemoglobin < = 10 and MCF >45	Hemoglobin < = 10 and MCF < = 45	Mean diff (95% CI)	p <sup>#</sup>
<b>n</b>	107	54		
RBC %, 95% CI	89 % (83 to 95)	98 % (94 to 102)	9(7 to 11)	0.06
RBC num, *	4 (2–6)	4 (2–6)	0.69 (-0.83–2.23)	0.370
MT %, 95% CI	26(18 to 34)	35(23 to 47)	9(5 to 13)	0.272
	<b>Hemoglobin &gt;10 and MCF &gt;45</b>	<b>Hemoglobin &gt;10 and MCF &lt; = 45</b>		
<b>n</b>	271	69		
RBC %, 95% CI	44 % (38 to 50)	58 % (47 to 69)	14(11 to 19)	0.03
RBC num, *	0 (0–3)	2 (0–5)	0.74(-0.20 to 1.69)	0.09
MT %, 95% CI	11(7 to 15)	20(11 to 29)	9(4 to 14)	0.07

RBC: Red Blood Cells (CH); MT: Massive Transfusion (TM). Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico e intervalos de confianza del 95 % para la proporción de la población. \* para pacientes transfundidos. # 2da vs 3ra columna.

En los receptores de DME, los valores de Hb  $\leq$  10 g/dL predijeron TM con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 50%, AUC 0.653 (IC del 95% 0.585 – 0.720,  $p < 0.001$ ). (Fig. 3a complementaria). En receptores de DAc, los valores de Hb de  $\leq$  10 g/dL predijeron TM con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 56%, AUC 0.775 (IC del 95%: 0.685 – 0.864,  $p < 0.001$ ) (Figura 3b complementaria).

**Figuras 2a, 2b, 3a y 3b compl.** Curvas ROC para TM con valores de Hb en los 591 pacientes, en pacientes DME y en pacientes DAc. Curva ROC para TM con valores de Hb + MCF-EXTEM.



### 3. Transfusión de CH y supervivencia.

El SPR ocurrió en 170 receptores de THO (29%, 95% IC 25 – 33). La incidencia de SPR en receptores no transfundidos, en receptores transfundidos pero no masivamente, y en receptores con TM fue del 18% (IC 95% 13 - 23), 33% (IC 95% 30 - 36) y 40% (IC 95% 31 - 49), respectivamente: no transfundidos vs. transfundido no masivamente y transfundidos masivamente ( $p < 0.001$ ), transfundidos no masivamente vs. transfundidos masivamente ( $p = 0.23$ ). Los pacientes que recibieron TM tenían un riesgo tres veces mayor de SPR que los pacientes no transfundidos (OR 3.1, IC del 95% 1.8 – 5.2).

Se observaron complicaciones hemodinámicas mayores en 52 pacientes (9%, IC 95% 7 – 11) y ocurrieron en 6% (IC 95% 3 – 9), 8% (IC 95% 5 – 11) y 18% (IC95% IC 16 - 20) de

pacientes no transfundidos, transfundidos pero no de forma masiva y que recibieron TM, respectivamente. Los pacientes que requirieron TM tuvieron una incidencia significativamente mayor de complicaciones hemodinámicas mayores que aquellos que fueron transfundidos pero no masivamente (18% vs. 8%,  $p = 0.004$ ). No transfundidos vs. transfundidos no masivamente ( $p = 1$ ), no transfundidos vs. transfundidos masivamente ( $p < 0.001$ ), no transfundidos vs. transfundidos masivamente ( $p = 0.005$ ). De los 591 pacientes, 562 fueron dados de alta (95% (IC 95% 93 - 97).

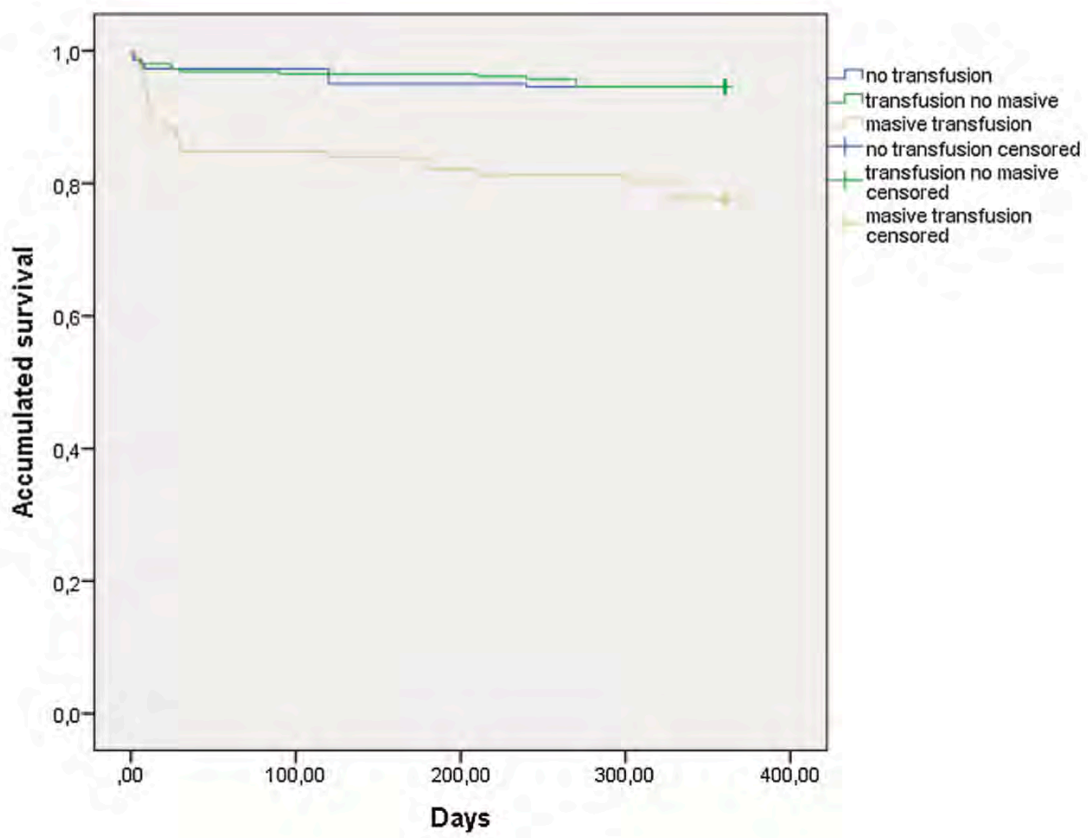
La supervivencia del paciente durante el ingreso fue del 95.1%, mientras que la supervivencia del paciente y la del injerto al año fue del 91.2% y el 89.7%, respectivamente. La supervivencia durante el ingreso y al año de los pacientes sin transfusión fue similar a la de los pacientes transfundidos pero no de forma masiva, mientras que la supervivencia al año del injerto y del paciente fue significativamente menor en los que requirieron TM (tabla 4 y fig. 2). La regresión multivariada mostró la transfusión de CH y las complicaciones hemodinámicas mayores como determinantes de la supervivencia al año ( $p = 0.004$ , OR 0.89, IC del 95% 0.83 – 0.96 y  $p = 0.000$ , OR 1.15, IC del 95% 0.05 – 0.42, respectivamente).

**Tabla 4.** Supervivencia perioperatoria y de 1 año del paciente y del injerto según el número de unidades de CH transfundidos.

All n = 591	No transfusion n = 221	Non-massive transfusion n = 258	Massive transfusion n = 112	p
Admission survival, % 95 (93 to 97)	97 % (99 to 95)	98 % (97 to 99)	85 % (79 to 91)	<sup>***</sup> <0.001
1 year patient survival, % 91 (89 to 93)	95 (92 to 98)	94 (91 to 97)	78 (70 to 86)	<sup>#</sup> <0.001
1 year graft survival, % 89 (87 to 91)	93 (91 to 95)	93 (93 to 96)	76 (68 to 84)	<sup>#</sup> <0.001

\* transfusión masiva vs. no transfusión. \*\* transfusión masiva vs. no masiva. # transfusión masiva vs. transfusión no masiva y no transfusión.

**Figura 2.** Supervivencia acumulada al año de pacientes sin transfusión, no transfusión masiva y transfusión masiva.  $p = 0.000$  transfusión masiva vs. transfusión no masiva y sin transfusión



$p = 0.000$  massive transfusión vs transfusión no massive and no transfuson

## 4.2. ARTÍCULO 2:

Viguera L, Blasi A, Reverter E, Arjona B, Caballero M, Chocron I, García-López JA, Gutierrez R, Martin MJ, Pérez-Peña J, Pitera J, Zarragoikoetxea I, Sabaté A; Sociedad Española de Trasplante 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 Dec;96:106169. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106169. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34848373.

IMPACT FACTOR of this journal is 6.071; ranking it 15 out of 212 in Surgery.

### 4.2.1. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se registraron retrospectivamente los datos de THO consecutivos realizados entre enero y diciembre de 2019 en diez centros. Se excluyeron los receptores pediátricos. El manejo guiado por ROTEM fue parte del protocolo intraoperatorio estándar. Se incluyeron DME y DAc. La recuperación del órgano DAc se realizó en todos los centros mediante perfusión regional normotérmica (PRN) y los criterios de aceptación siguieron estrictamente el consenso de la SETH sobre la DA. Se proporciona una descripción de la técnica de recuperación de órganos. En resumen, se administra un bolo de heparina y se realiza la canulación para establecer la PRN antes de retirar el soporte ventilatorio, tras obtener el consentimiento. Se canulan la arteria y vena femorales de un lado, la arteria femoral contralateral se canula con un catéter con globo de oclusión aórtica desinflado, y se avanza hacia la aorta supracelíaca bajo control radiográfico. Una vez finalizada la canulación, se desconecta el tubo endotraqueal del ventilador, lo que marca el inicio de la isquemia caliente total. La muerte se declara después de 5 minutos sin circulación ni respiración espontáneas. Tras este periodo, se infla el globo de oclusión aórtica y se inicia el circuito de PRN. El posicionamiento adecuado del globo, excluyendo los vasos del arco aórtico, se confirma mediante una radiografía de tórax y la ausencia de flujo medida en el catéter de la arteria radial izquierda. La PRN se mantiene durante un mínimo de 1 h y un máximo de 4 h. A continuación, la sangre del donante se calienta y se oxigena mediante (ECMO antes de devolverla al donante, seguido de una perfusión fría in situ con líquido de conservación. Todos los órganos se preservan en frío (nevera con hielo) después de la extracción.

La política de transfusiones y el manejo de la coagulación por tromboelastometría fue estandarizado en todos los centros. El Comité de Ética en Investigación aprobó el estudio (HCB/2019/1160), identificación *ClinicalTrials.gov* NCT04945135. El trabajo se ha informado de acuerdo con los criterios STROCSS<sup>57</sup>.

Se registraron datos demográficos, tipo de donante, seguimiento hemodinámico, técnica quirúrgica y nivel de Hb. Los datos sobre administración de ácido tranexámico, síndrome post-reperusión (SPR) según los criterios de Aggarwal<sup>58</sup>, complicaciones hemodinámicas mayores (definidas como arritmia con inestabilidad hemodinámica, isquemia miocárdica aguda, embolia pulmonar aguda, embolia gaseosa masiva y paro cardíaco) y transfusión intraoperatoria de CH fueron registrados. Se registraron la supervivencia del injerto y del paciente al año.

Para determinar el estado basal de la hemostasia entre los grupos, se recogió la máxima firmeza del coagulo (MCF) de la tromboelastometría (ROTEM sigma, TEM internacional, Munich, Alemania) realizado inmediatamente antes de la cirugía. El MCF se correlaciona bien con el recuento de plaquetas en sangre y las concentraciones de fibrinógeno plasmático<sup>35</sup>.

La posible observación de que no hay diferencias entre DAc y DME no proporciona evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula, y no sugiere necesariamente la equivalencia de ambos tipos de donantes. Por ello, diseñamos un estudio de no inferioridad. Las principales variables utilizadas para demostrar la no inferioridad entre DAc y DME fueron el porcentaje de pacientes que recibieron CH, el número de CH transfundidos, el porcentaje de pacientes que recibieron  $\geq 6$  CH (transfusión masiva [TM]), el desarrollo de SPR, y la supervivencia del injerto y del paciente al año. Se compararon las transfusiones de CH y los intervalos de confianza (IC) de las diferencias observadas en el promedio de CH transfundidos en cada grupo, lo que permite un grado de incertidumbre asociado con el valor observado. El margen ( $\Delta$ ), grado máximo aceptable de no inferioridad clínica para el porcentaje de pacientes transfundidos<sup>4</sup>, se estableció en un 10% sobre la base de un estudio aleatorio previo en TH y transfusión, lo cual mostró que las diferencias del 10% en pacientes transfundidos no fueron significativas. El margen ( $\Delta$ ) para SPR se estableció en 5% y el margen ( $\Delta$ ) para mortalidad se estableció en 2% sobre la base de un estudio aleatorio previo en TH<sup>4</sup>.

Las pruebas inferenciales para las principales variables y la razón de probabilidades y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon mediante modelos de regresión log-



binomial, y se calculó un valor de “p” mediante una prueba de razón de verosimilitud. El resto de variables se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para datos ordinales y continuos. Se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia del injerto y de los pacientes. El análisis multivariante se realizó incluyendo variables que alcanzaron la significación en el análisis univariante, junto con variables consideradas clínicamente relevantes para el punto final.

Los datos se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC), media y error estándar o IC del 95 %, según se requiriera. Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 25 y el nivel de significancia se estableció en el 5% para una comparación bilateral.

#### **4.2.2. RESULTADOS**

Durante 2019 se realizaron 591 THO adultos en los diez centros, y todos los pacientes fueron incluidos en el análisis: 447 pacientes recibieron un injerto de DME y 144 pacientes de DAc con PRN del injerto. El porcentaje de pacientes incluidos por centro osciló entre el 5% y el 15% del total. *Piggyback* fue la técnica quirúrgica estándar.

Los principales datos demográficos, basales e intraoperatorios se resumen en la tabla 1. No se encontraron diferencias en la edad, el sexo o los niveles de Hb basales. No se encontraron diferencias en los datos demográficos de los donantes. La enfermedad hepática de base en pacientes con cirrosis fue el virus de la hepatitis C 35%, alcoholismo 35%, hepatocarcinoma 30%, distribuida homogéneamente en ambos grupos, mientras que el resto fue una miscelánea de etiologías: biliar, insuficiencia hepática aguda-subaguda, enfermedad de Andrade, enfermedad poliquística, síndrome de Budd-Chiari y disfunción primaria del injerto. La puntuación MELD fue ligeramente mayor en el grupo de DME, mientras que la cirrosis fue la indicación predominante en el grupo de DAc (Tabla 1). El MCF-EXTEM inicial fue menor en el grupo de DAc. La fibrinólisis inicial estuvo presente en el 3% de los pacientes con tromboelastograma basal. Se administró ácido tranexámico durante la cirugía en 235 pacientes (40%) sin diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 1.** Datos demográficos, características del donante, transfusión y supervivencia en todos los pacientes.

	DBD, n = 447	cDCD, n = 144	p
Age years	59(53–64)	59(53–64)	0.38
Sex, male (%)	313(70)	108 (75)	0.14
MELD	15(10–20)	13(10–18)	0.038
Cirrhosis/others (%)	36/64	53/47	0.002
Comorbidity (%)			0.428
Cardiovascular <sup>a</sup>	18	16	
HPS-POPH	10	12	
COPD	5	7	
Previous abdominal surgery (%)	12	15	0.176
Portal vein thrombosis (%)	14	12	0.138
Donor data			
Age	57(47–70)	60(51–72)	0.345
Sex, male (%)	236(53)	79(55)	0.425
BMI	26(24–28)	23(23–29)	0.625
Cause of death (%)			0.531
Anoxia	16	18	
CT	14	12	
CVA	62	70	
Perfusion time, min	–	95(73–127)	
Hemoglobin g/L	11.2 (9.5–13.4)	11.3 (9.5–13.5)	0.444
Baseline MCF Extrem, mm <sup>b</sup>	n = 369	n = 132	0.005
	55(46–61)	51(44–59)	
Cold Ischemia time, (minutes)	345(285–407)	330(275–383)	0.091
RBC %, 95% CI	63 (59–67)	61(53–69)	0.693
RBC, units <sup>c</sup>	4.7 (0.2)	5.5 (0.4)	0.112
MT %, 95% CI	17(14–20)	25(18–32)	0.038
PRS %, 95% CI	27 (23–31)	33 (26–40)	0.170
Tranexamic %, 95% CI	39(35–43)	42(34–50)	0.494
1-year patient survival %, 95% CI	91(88–93)	92(88–96)	0.734
1-year graft survival %, 95% CI	89(86–93)	90(85–95)	1.000

BMI: Body Mass Index (IMC); DBD: Dead Brain Donor (DME), CVA: CerebroVascular Accident (ACV). cDCD: controlled Dead Circulatory Donor (DAc); CT: Craneal Trauma (TCE); HPS: Hepatopulmonar Syndrome (SHP); POPH: Portopulmonar Hipertensión (HTPP); RBC: Red Blood Cells (CH); MELD: Model for End-Stage Liver Disease. Los datos se expresan como mediana y rango o mediana y CI (25-75%). MT: Massive Transfusion (TM). *a*) Cardiovasculares: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, obesidad. *b*) En 90 pacientes (88 en el grupo DBD y 10 en el grupo cDCD), el MCF-Extrem basal no estaba disponible. *c*) En pacientes transfundidos.

El tiempo de isquemia no fue significativamente mayor en los injertos de DME. La transfusión de CH fue un 2% menor en el grupo de DAc. Del mismo modo, no hubo diferencias entre los grupos en el número de CH administrados. El SPR ocurrió en 122 pacientes (27%) en el grupo de DME y 48 pacientes (33%) en el grupo de DAc.

Para evitar potenciales sesgos en el estudio de los factores determinantes de TM en cada uno de los grupos (DME *vs.* DAc), como serían el MCF-EXTEM del paciente y su puntuación MELD, se analizaron los resultados transfusionales emparejando ambos grupos en base al MELD (tabla complementaria 1a) y al MCF-EXTEM (tabla complementaria 1b). No fue posible emparejar los resultados en base a la combinación de MCF y MELD, ya que el tamaño de la muestra una vez emparejados los datos era demasiado pequeño. A pesar de no haber una significación estadística, la tendencia es clara, apuntando a que los receptores de DME que reciben TM tienen una supervivencia menor.

*Tabla complementaria 1a. Datos basales, intraoperatorios y supervivencia, en pacientes con TM ( $\geq 6$  unidades de CH) de ambos grupos, emparejados por MELD*

<b>Massive transfusion</b>	<b>DBD, n=76 (17 %)</b>	<b>cDCD, n=36 (25%)</b>	<b>p*</b>	<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>Odds ratio (95% CI)</b>
<b>MELD</b>	17(13-21)	15(12-18)	0.25	-0.64(-3.21-1.90)	
<b>Hemoglobin, g/L</b>	10.3(0.26)	9.8 (0.35)	0.46	-0.42(-1.31 to 0.46)	-
<b>Baseline MCF Extem, mm</b>	54(1.6)	46(1.8)	0.004	-7.24(-12.38-to- 2.12)	-
<b>Tranexamic acid %, 95% CI</b>	45(34-56)	72(65-79)	0.01	26(0 to 52)	1.40(1.08 to 1.80)
<b>RBC, num</b>	9.6(0.66)	9.1(0.57)	0.92	-0.62(-2.71 to 1.45)	
<b>PRS % 95% CI</b>	37(27-47)	47(31-63)	0.31	10(-16 to 36)	1.15(0.87-1.51)
<b>1-year patient survival %, 95% CI</b>	72(62-82)	89(79-99)	0.03	17(-3 to 47)	0.43(0.17-1.11)

*Tabla complementaria 1b. Datos basales, intraoperatorios y supervivencia, en pacientes con TM ( $\geq 6$  unidades de CH) de ambos grupos, emparejados por MCF-EXTEM*

<b>Massive transfusion</b>	<b>DBD, n=20 (62 %)</b>	<b>cDCD, n=12 (38%)</b>	<b>p*</b>
<b>MELD</b>	18(15-22)	13(12-18)	0.005
<b>Hemoglobin, g/L</b>	10.8(0.56)	10.4 (0.71)	0.833
<b>Baseline MCF Extem, mm</b>	55(0.8)	53(1.4)	0.224
<b>Tranexamic acid %, 95% CI</b>	40%	66%	0.273
<b>RBC, num</b>	12(2)	8.7.1(0.94)	0.687
<b>PRS %, 95% CI</b>	50%	47(31-63)	1.00
<b>1-year patient survival %, 95% CI</b>	60%	83%	0.248

*Tabla complementaria 1c. Tras emparejar por puntuación MELD*

<b>Massive transfusion</b>	<b>DBD, n=42 (65 %)</b>	<b>cDCD, n=23 (35%)</b>	<b>p*</b>
<b>MELD</b>	15(13-19)	14(13-16)	0.301
<b>Hemoglobin, g/L</b>	10.3(0.33)	10.3 (0.40)	0.778
<b>Baseline MCF Extem, mm</b>	56(1.6)	45(2.3)	0.001
<b>Tranexamic acid %, 95% CI</b>	50%	69%	0.190
<b>RBC, num</b>	9.9(0.92)	8.0(0.53)	0.347
<b>PRS %, 95% CI</b>	40%	48%	608
<b>1-year patient survival %, 95% CI</b>	76%	87%	0.352

Los episodios de transfusión se muestran en la Tabla 2. La media de unidades de CH transfundidas fue similar en los dos grupos, pero la TM fue más común en los receptores de DAc. Los valores atípicos (> 10 CH) fueron similares en los dos grupos.

**Tabla 2.** Episodios transfusionales en receptores de TH DBD y cDCD.

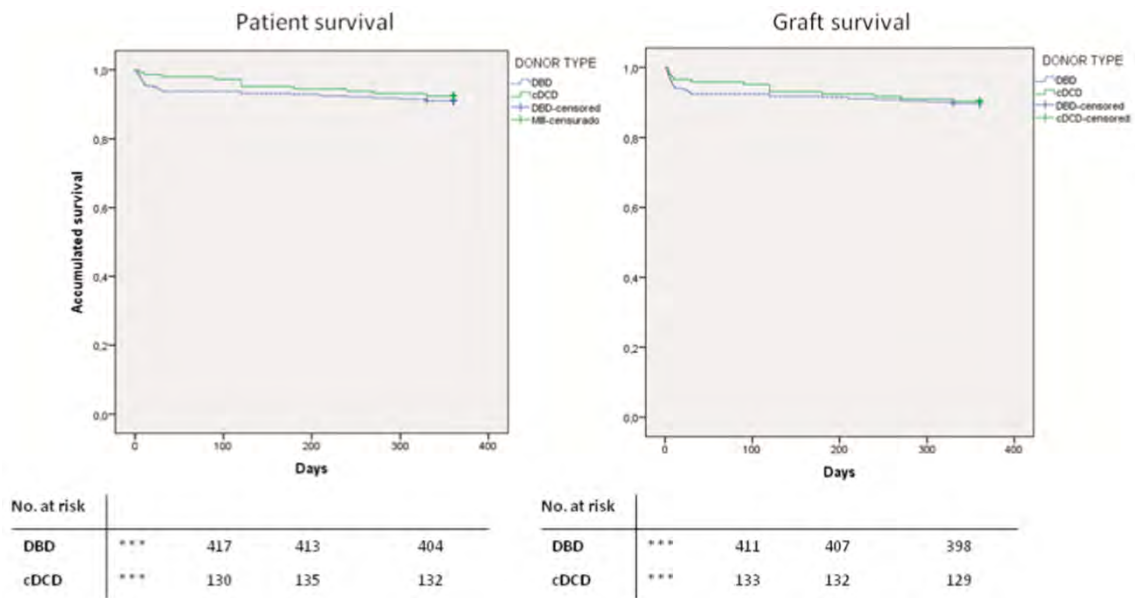
RBC (Unit)	DBD n = 447	cDCD n = 144	p
0	165 (37%)	56 (39%)	0.693
1	29 (6.5%)	3 (2%)	
2	68 (15%)	16 (11%)	
3	33 (7%)	12 (8%)	
4	50 (11%)	14 (10%)	
5	26 (6%)	7 (5%)	
(≥6	76 (17%)	36 (25%)	0.038
>10	18 (4%)	11 (7.6%)	0.11
Mean and SE	2.9 (0.19)	3.3(0.33)	0.29

DBD: Dead Brain Donor (DME); cDCD: controlled Dead Circulatory Donor (DAc); RBC: Red Blood Cells (CH).

Se observaron complicaciones hemodinámicas mayores en 52 pacientes (9%, IC 95% 7 - 11) y fueron similares entre los receptores de DME y DAc: 8.5% y 9.7%, respectivamente ( $p = 0.61$ ). La incidencia de complicaciones hemodinámicas mayores fue del 6% (IC 95% 3 - 9) en pacientes no transfundidos, del 8% (IC 95% 5 - 11) en pacientes transfundidos pero no de forma masiva, y del 18% (IC 95% 16 - 20) en pacientes con TM ( $p = 0.004$ ). Veintiséis receptores (5.8%, IC 95% 4 - 8) fallecieron durante el ingreso en el grupo de DME en comparación con 3 pacientes (2.1 %, IC 95 % 0 - 4), en el grupo de DAc (OR 0.41 (95 % IC 0.14 – 1.21)). (Tabla 3)

Cuando se analizó la supervivencia, no hubo diferencias entre los grupos en la supervivencia al año del paciente, siendo en DME 91% (95%, IC 88 – 93) vs. DAc 92% (95%, IC 88 – 96),  $p = 0.734$ ; ni del injerto, siendo en DME 89% (IC 95%, 86 – 93) frente a DAc 90% (IC 95%, 85 – 95) ( $p = 1.00$ ). (Figura 1).

**Figura 1.** Supervivencia del paciente y del injerto según el tipo de donante.



Por otro lado, cuando se analizó el impacto en la mortalidad del paciente y del injerto en función del tipo de donante, los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en el mismo ingreso como al año. La mortalidad global de los pacientes fue del 8.6%, siendo la de DME 9% y la de DAc 7.6% ( $p = 0.38$ ). En cuanto al injerto, a nivel global fue del 10.2%, siendo la de DME 10.3% y la de DAc 9.7% ( $p = 0.49$ ). Información adicional de la mortalidad en paciente e injerto en diferentes tiempos se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3.** Impacto de la mortalidad de paciente e injerto según el tipo de donante

<b>PATIENT</b>				
	<b>ALL</b>	<b>DBD</b>	<b>DCD</b>	<b>p</b>
Overall mortality, %	8.6	9	7.6	0.38
Postop, %	4.9	5.8	2.1	0.47
Between, %	3.7	3.1	5.6	0.56
1ny, %	8.8	9.2	7.6	0.66

<b>GRAFT</b>				
	<b>ALL</b>	<b>DBD</b>	<b>DCD</b>	<b>p</b>
Overall mortality, %	10.2	10.3	9.7	0.49
Postop %	6.4	7.2	4.2	0.56
Between %	3.7	3.1	5.6	0.66
1n y %	10.3	10.5	9.7	0.40

Un mayor número de receptores de DAc requirieron TM en comparación con los receptores de DME. Se requirió TM en 76 pacientes (17%) en el grupo DME y en 36 pacientes (25%) en el grupo DAc ( $p = 0.03$ ) (Tabla 1). Los pacientes de DAc presentaron un 10% más de SPR. El requerimiento de ácido tranexámico fue un 50% mayor en los receptores de DAc. De los 76 pacientes que requirieron TM en el grupo DME, se produjeron complicaciones hemodinámicas mayores en el 18% (95%, IC 14 – 21) frente al 17% (95%, IC 11 – 18) para los 36 pacientes con TM en el grupo, indicando que no fueron determinantes en los requerimientos transfusionales DAc. La supervivencia de los pacientes al año fue menor en DME que en DAc transfundidos masivamente: 72% (IC 95% 62 – 82) frente a 89 (IC 95% 79 – 99)  $p = 0.03$  (Tabla complementaria 1a).

Para superar el sesgo debido a un peor perfil de coagulación en los receptores de DAc como se refleja en el MCF menor, se seleccionó una muestra emparejada de los dos grupos. Los datos de los 231 pacientes resultantes (169 DME y 62 DAc) se muestran en la Tabla 4. No se observaron diferencias en los datos de laboratorio iniciales, el uso intraoperatorio de CH ni la supervivencia al año entre los receptores de DME y DAc.

**Tabla 4.** Datos demográficos, de referencia y resultados de pacientes emparejados por MCF Extem.

	DBD, n = 169	cDCD, n = 62	p
Age years	60(54–64)	56(52–63)	0.313
Sex, male (%)	112(66)	47(76)	0.200
MELD	15(10–19)	12(10–15)	0.051
Cirrhosis/others (%)	64/35	69/31	0.534
Hemoglobin g/L	11.6 (9.5–13.5)	11.3 (9.5–13.5)	0.286
Comorbidity (%)			0.594
Cardiovascular <sup>a</sup>	12	10	
HPS-POPH	6	8	
COPD	4	3	
Previous abdominal surgery (%)	15	12	0.810
Portal vein thrombosis (%)	15	10	0.687
Donor data			
Age	55(47–69)	61(51–73)	0.413
Sex, male (%)	91(54)	37(60)	0.825
BMI	26(23–27)	26(24–31)	0.305
Cause of death (%)			0.115
Anoxia	18	20	
CT	17	12	
CVA	65	68	
Perfusion time, min	–	94(65–130)	
Baseline MCF Extem, mm <sup>a</sup>	n = 169	n = 62	0.154
	54(52–58)	54(49–57)	
Cold ischemia time, (minutes)	322(280–392)	326(279–367)	0.408
RBC %, 95% CI	60 (53–67)	53(41–65)	0.452
RBC, units <sup>b</sup>	4.4 (0.5)	5.2 (0.6)	0.692
MT %, 95% CI	12(7–17)	19(10–28)	0.196
PRS %, 95% CI	31 (24–38)	34 (23–45)	0.750
Tranexamic %, 95% CI	40(33–47)	42(30–54)	0.880
1-year patient survival %, 95% CI	92(88–96)	90(83–97)	0.600
1-year graft survival %,95% CI	90(86–94)	90(83–97)	1.000

BMI: Body Mass Index (IMC); DBD: Dead Brain Donor (DME), CVA: CerebroVascular Accident (ACV). cDCD: controlled Dead Circulatory Donor (DAc); CT: Craneal Trauma (TCE); HPS: Hepatopulmonar Syndrome (SHP); POPH: Portopulmonar Hipertensión (HTPP); RBC: Red Blood Cells (CH); MELD: Model for End-Stage Liver Disease. Los datos se expresan como mediana y rango o mediana y CI (25-75%). MT: Massive Transfusion (TM). \*\*En 90 pacientes (88 en el grupo DBD y 10 en el grupo cDCD), el MCF Extem inicial no estaba disponible. a) Cardiovasculares: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, obesidad. b) En pacientes transfundidos.

Para verificar la no inferioridad de DAc, se realizó un análisis multivariante en receptores de DME y DAc emparejados por MCF. Después de incluir las variables más relevantes, sólo la TM y las complicaciones hemodinámicas mayores alcanzaron significación para la supervivencia de los pacientes al año ( $p = 0.000$ , OR 0.05 (0.01 – 0.25)) y ( $p < 0.000$ , OR 0.15 (0.05 – 0.42)), respectivamente (datos no mostrados). La Hb basal y la edad del receptor



alcanzaron significación para la transfusión de CH ( $p < 0.000$ , OR 0.55 (0.49 – 0.62) 0.55 (0.49 – 0.62) y  $p = 0.02$ , OR 1.05 (1.00 – 1.10), respectivamente (Tabla 5).

**Tabla 5.** *Análisis multivariante para identificar variables asociadas con la supervivencia del paciente al año y la transfusión de CH.*

One year patient survival			
Variables	Odds Ratio	95% CI	P value
MELD	0.92	0.83–1.02	0.114
Age (years)	0.94	0.83–1.07	0.369
Sex	0.41	0.70–2.49	0.339
Type of donor	1.62	0.18–14	0.660
CIT (min)	0.99	0.98–1.00	0.144
Major hemodynamic complications	0.98	0.04–23	0.994
RBC transfusion (>6 RBC units)	0.04	0.01–0.35	0.003
RBC transfusion			
Variables	Odds Ratio	95% CI	P value
MELD	1.06	0.99–1.14	0.077
Age	1.05	1.00–1.10	0.028
Sex	2.48	0.98–6.24	0.053
Type of donor	1.33	0.54–3.28	0.525
CIT (min)	1.00	0.99–1.00	0.156
Major hemodynamic complications	12.56	0.93–168	0.060
Hemoglobin baseline (g/L)	0.64	0.52–0.78	0.000

*CIT: Cold Ischemia Time. RBC: Red Blood Cells (CH).*

## **5. DISCUSIÓN**

Nuestros resultados confirman que, a pesar de los refinamientos en las técnicas quirúrgicas y el manejo hemostático (desde la política liberal hasta la de restricción de líquidos), la transfusión sigue siendo un reto importante en el trasplante hepático, con un impacto negativo sobre la supervivencia perioperatoria y al año del injerto y del paciente, una situación que apenas ha cambiado en la última década.

El presente proyecto identifica, además, en una de las series más extensas reportadas, factores potencialmente modificables responsables de la transfusión intraoperatoria, como la hemoglobina basal, la tromboelastometría basal y en el análisis el tipo de donante; variable clave en el contexto actual de incremento exponencial de la donación es asistolia, hasta hace poco considerada fuente de órganos marginales.

La hemoglobina basal fue el principal determinante de la transfusión de CH en nuestra serie, como informaron otros estudios<sup>3</sup>. Encontramos que un nivel de Hb  $\leq 10$  g/dL fue un buen predictor de transfusión, con un AUC de 0.81 y una sensibilidad del 93%. Un punto de corte de MCF-EXTEM de  $\leq 45$  mm predijo la transfusión de CH, aunque fue un predictor menos preciso que la Hb. La combinación de hemoglobina  $\leq 10$  y MCF-EXTEM  $\leq 45$  mm mejoró discretamente la predicción de la Hb sola. Por ello, la corrección del valor de la Hb antes del THO es determinante, pero la corrección del MCF-EXTEM en el caso de que no se haya optimizado la Hb previamente, estaría justificada en aquellos pacientes con un MCF-EXTEM basal  $< 45$  mm. Aun así, el papel de MCF es marginal en comparación con el de la Hb.

Comparando nuestros resultados con los de Fayed et al.<sup>59</sup>, el MCF-EXTEM (junto con otros parámetros de ROTEM) era un predictor independiente para la transfusión de CH, aunque al no incluir la Hb en el análisis de predicción, se limitaba la capacidad de analizar el papel del MCF-EXTEM. Los mismos autores afirmaron que al considerar la Hb, el poder predictivo del MCF-EXTEM podía mejorar, pero esto no es del todo cierto, ya que el papel de la Hb es tan determinante que minimiza el resto de factores.

Otros parámetros, como el CT y el ángulo alfa, no aportan información extra sustancial al MCF-EXTEM, desde un punto de vista clínico.

El valor predictivo de la Hb para la TM fue menor que para la transfusión en general. Aun así, la TM estuvo influenciada tanto por la Hb como por MCF-EXTEM. Los pacientes con hemoglobina < 10 g/dl y MCF-EXTEM < 45 mm requirieron TM en el 35% de los casos en comparación con el 11% de los pacientes con hemoglobina > 10 g/dl y MCF-EXTEM > 45 mm, una diferencia del 24% clínicamente significativa.

Otro parámetro que influyó en la TM fue el tiempo de isquemia fría, que fue significativo en el análisis univariante, aunque se perdió la significancia en el análisis multivariante. Sin embargo, en injertos hepáticos marginales sí puede ser un factor clave. Otros factores como los problemas técnicos quirúrgicos, principalmente la trombosis portal, con potencial sangrado y coagulopatía grave post-reperfusión, son factores impredecibles que pueden conducir a una transfusión masiva que no se explica por los déficits de Hb o coagulación<sup>60</sup>.

El 3% de los pacientes tenían fibrinólisis basal, ningún paciente recibió ácido tranexámico de forma profiláctica. Sin embargo, se administró ácido tranexámico en el 40% de los TH, la mayoría después de la perfusión del injerto. Por lo tanto, no se puede excluir la hiperfibrinólisis post-reperfusión como causa contribuyente al sangrado.

La TM se asoció con un aumento de la mortalidad perioperatoria y al año. No encontramos diferencias en la incidencia de SPR cuando los requerimientos de CH no eran masivos. Sin embargo, en pacientes con TM, la incidencia de SPR y de complicaciones hemodinámicas mayores fue significativamente superior y podría haber contribuido a la mayor mortalidad en este grupo, de forma similar a como otros autores han descrito<sup>58</sup>.

La transfusión de otros hemoderivados (PFC, plaquetas) no se incluyó en el análisis porque nuestro objetivo era saber si la Hb inicial (antes de la cirugía) y el MCF-EXTEM eran útiles para predecir la transfusión de CH intraoperatoria. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la transfusión de PFC y plaquetas es baja en nuestro medio<sup>34</sup>, de modo que la inclusión de estos datos difícilmente cambiaría el resultado principal del estudio.

Las actuales recomendaciones del *Patient Blood Management* (PBM)<sup>61</sup> incluyen la optimización de la Hb hasta un valor de 13 y 12 g/dL para hombres y mujeres, respectivamente, en pacientes sometidos a procedimientos en los que se anticipa una pérdida de sangre importante (Grado A). Se recomienda la administración de hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), o una combinación de ambos, según los niveles de ferritina y la etiología de la anemia<sup>52</sup>. Sin embargo, estas guías no tienen en cuenta a los pacientes con enfermedad hepática crónica y no hay estudios en este sub-grupo. La optimización de la Hb

en pacientes con enfermedad hepática es un desafío clínico por diversas razones. En primer lugar, porque la etiología es multifactorial: déficit de hierro y vitamina B12, hiperesplenismo, hemólisis, hemorragia digestiva, déficit de producción de la médula ósea, tratamiento del virus C y, en muchos casos, una combinación de factores<sup>53</sup>. En segundo lugar, debido a la incidencia reportada de eventos trombóticos, existe una preocupación sobre el uso de AEE en estos pacientes, y se recomienda precaución. Sin embargo, dado el impacto observado de la Hb en la mortalidad posquirúrgica, la estrategia de PBM merece ser seriamente considerada en el contexto que nos ocupa<sup>62</sup>.

En relación al tipo de donante, los resultados de esta serie multicéntrica muestran que no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que recibieron CH, entre los mismos (DAc con PRN vs. DME). Encontramos que el 39% de los receptores de DAc no recibieron CH, y no hubo diferencias con los receptores de DME. La supervivencia del injerto y del paciente al año no fue significativamente mayor en los receptores de DAc. La mayor frecuencia de TM en los receptores de DAc desapareció después de emparejar por el perfil de coagulación basal. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren la no inferioridad de DAc con PRN en comparación con DME.

Nuestros datos confirman los resultados reportados por Karangwa et al.<sup>63</sup> quienes no hallaron diferencias entre DAc y DME en la transfusión de CH o en la fibrinólisis después de la reperusión, lo que sugiere que DAc con PRN es una alternativa adecuada a DME en la era de la escasez de injertos hepáticos.

Las potenciales diferencias en la obtención de órganos de DAc entre centros están limitadas gracias a un consenso de 2018 de la SETH que abordó cuestiones relacionadas con la evaluación del hígado procedente de DAc, los criterios de aceptación, la recuperación y la selección del receptor<sup>15</sup>. No hubo diferencias tampoco, en el tiempo de isquemia fría entre centros (datos no mostrados). Todos los centros utilizan un algoritmo transfusional basado en la tromboelastometría, que podría compensar las variaciones en el manejo entre centros. El número medio de casos por centro fue > 25 por lo que ningún centro influyó en los resultados (datos no mostrados).

La ausencia de diferencias en la tasa de transfusión entre los receptores de hígados de DAc recuperados con PRN y los receptores de hígados de DME puede atribuirse a la PRN, que restaura a condiciones casi fisiológicas y reduce los cambios histológicos asociados con la

lesión por isquemia-reperfusión y la inflamación endotelial, disminuyendo la liberación de factor tisular, como desencadenante de la cascada de la coagulación<sup>64</sup>.

La anemia preoperatoria se ha asociado con tasas más altas de transfusiones de sangre intraoperatorias<sup>5</sup>, mientras que el tipo de donante no. No encontramos diferencias significativas en el nivel de Hb entre DAc y DME. La supervivencia postoperatoria y al año fue similar en DAc con PRN y DME. Hubo una diferencia en la puntuación MELD, que fue mayor en los receptores DME, pero no influyó en los resultados, ya que la escala MELD tiene capacidad discriminativa para la predicción de la mortalidad a 90 días en lista de espera, pero sólo predice la mortalidad posoperatoria para valores  $> 40$ <sup>65</sup>; por otro lado, la mortalidad postoperatoria en TH está modulada por la disfunción inmunológica preoperatoria, la sepsis, la edad y el riesgo cardíaco.

En nuestra serie, la TM influyó en la mortalidad, sobre todo en los receptores de DME. Un estudio encontró que la transfusión de CH  $> 11$  unidades se asociaron con insuficiencia cardíaca y mortalidad<sup>66</sup>. En nuestra serie, la transfusión de CH  $> 10$  se produjo en un porcentaje muy pequeño de pacientes, por lo que no se pudo evaluar su influencia en la mortalidad.

Un estudio de cohorte de trasplante simultáneo de riñón e hígado de DAc encontró que las tasas de supervivencia al año del injerto de hígado y riñón y del paciente eran similares a las de los DME, aunque se observó una mayor incidencia de complicaciones biliares en los receptores de DAc<sup>67</sup>. En una cohorte de receptores de DAc y DME, después de ajustar por factores de riesgo preoperatorios y previos a la reperfusión mediante emparejamiento, los injertos de DAc siguieron siendo un factor de riesgo de hiperpotasemia post reperfusión y de SPR<sup>68</sup>. En una extensa serie que comparó receptores de DAc con DME, la incidencia de SPR, arritmia que requería reanimación cardiopulmonar y tratamiento para la hiperpotasemia fueron similares, pero se reportó un aumento significativo en el total de productos sanguíneos transfundidos intraoperatoriamente y posteriores a la reperfusión<sup>69</sup>. Los mismos autores estudiaron la influencia de la esteatosis hepática moderada después de la DAc y concluyeron que las tasas más altas de SPR, paro cardíaco, transfusión de CH y PFC estaban relacionadas con la esteatosis<sup>69</sup>.

La principal diferencia con estos estudios es que en el nuestro utilizamos PRN. En nuestra serie, todos los injertos DAc se obtuvieron después de la perfusión normotérmica in situ y se observaron alteraciones hemodinámicas importantes en solo el 9% de los pacientes, con resultados similares en las dos cohortes, lo que sugiere que los hígados de DAc con PRN

pueden comportarse más como los hígados DME en términos de alteraciones hemodinámicas y hemostáticas tras la reperfusión del injerto<sup>70</sup>.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el carácter retrospectivo: aunque la mayoría de los centros recogían datos en un sistema de registro automático, se perdieron algunos datos de ROTEM, sobre todo por dificultades técnicas. Para evitar discrepancias, sólo se registraron variables bien definidas (SPR, uso de tranexámico, complicaciones hemodinámicas mayores y mortalidad). Sin embargo, el estudio tuvo como objetivo determinar sólo si la Hb inicial (antes de la cirugía) y el MCF-EXTEM fueron útiles para predecir la transfusión intraoperatoria de CH y sugerir intervenciones antes de que los pacientes sean trasplantados. En segundo lugar, los incidentes anestésicos y quirúrgicos no fueron recogidos y pueden haber influido en los resultados. En tercer lugar, podría haber diferencias con respecto a la fluidoterapia y la administración de CH, aunque la homogeneidad del manejo quirúrgico y de la coagulación basado en la tromboelastometría entre los centros hace que los datos sean consistentes ya que los centros participantes coincidían en el dintel transfusional ( $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ) para administrar CH.

En resumen, en nuestra serie la Hb basal fue el principal determinante de la transfusión intraoperatoria de CH, mientras que el tipo de donante no tuvo ningún impacto. El tipo de donante tampoco influyó en la supervivencia del paciente, a diferencia de la TM que sí lo hizo. En un momento en el que el manejo intraoperatorio de la hemostasia ha llegado al límite de la restricción, el presente estudio evidencia la necesidad de abrir una línea de trabajo dirigida a optimizar la Hb antes de la cirugía en los pacientes candidatos a THO.

## **6. CONCLUSIONES**

1. Alrededor del 35% de los pacientes en los que se realizó un trasplante hepático no requirieron transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes.
2. La hemoglobina fue el principal determinante de la transfusión de concentrados de hematíes durante el trasplante hepático.
3. Un valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl fue determinante en la transfusión de concentrados de hematíes.
4. La transfusión masiva (> de 6 concentrados de hematíes) influyó en la mortalidad intraoperatoria y al año del trasplante.
5. Un valor de MCF-EXTEM de < 45 mm tuvo una ligera influencia en la transfusión de concentrados de hematíes, principalmente en pacientes con niveles de hemoglobina < 10 g/dl.
6. El tipo de donante no influyó en la transfusión de concentrados de hematíes.
7. El tipo de donante no fue determinante en la supervivencia del injerto hepático ni en la mortalidad de los pacientes al año del trasplante hepático.
8. La optimización de la hemoglobina en los candidatos a trasplante hepático representa una línea futura de mejora en el requerimiento de derivados sanguíneos en el trasplante hepático, y se deben realizar esfuerzos para incrementar su valor en los pacientes en lista de espera.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Schumann R, Mandell MS, Mercaldo N, Michaels D, Robertson A, Banerjee A, et al. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers: Intraoperative practice. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013;25(7):542-550. doi:10.1016/j.jclinane.2013.04.017
2. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks H, Slooff M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;106(1):32-44. doi:10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed
3. Massicotte L, Carrier FM, Denault AY, Karakiewicz P, Hvesi Z, McCormack M, et al. Development of a Predictive Model for Blood Transfusions and Bleeding During Liver Transplantation: An Observational Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018;32(4):1722-1730. doi:10.1053/j.jvca.2017.10.011
4. 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(8):2421-2429. doi:10.1111/ajt.13752
5. 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(4):472-478. doi:10.1111/anae.14918
6. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(8). doi:10.1002/14651858.CD007871.pub3
7. 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. *European Journal of Anaesthesiology*. 2019;36(11):825-833. doi:10.1097/EJA.0000000000001084



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 Anestesiologica*. 2018;84(4):447-454. doi:10.23736/S0375-9393.17.12023-7
9. Croome KP, Mathur AK, Mao S, Aqel B, Piatt J, Senada P, et al. Perioperative and long-term outcomes of utilizing donation after circulatory death liver grafts with macrosteatosis: A multicenter analysis. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(9):2449-2456. doi:10.1111/ajt.15877
10. Mihaylov P, Mangus R, Ekser B, Cabrales A, Timsina L, Fridell J, et al. Expanding the Donor Pool With the Use of Extended Criteria Donation After Circulatory Death Livers. *Liver Transplantation*. 2019;25(8):1198-1208. doi:10.1002/lt.25462
11. Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, Pereira A, Fernández J, Balust J, et al. Liver Transplant From Unexpected Donation After Circulatory Determination of Death Donors: A Challenge in Perioperative Management. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(6):1901-1908. doi:10.1111/ajt.13621
12. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso O, Marcacuzco A, García-sesma A, et al. Liver Transplantation Using Uncontrolled Donors after Circulatory Death: A 10-year Single-center Experience. *Transplantation*. 2019;103(12):2497-2505. doi:10.1097/TP.0000000000002780
13. 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 Transplantation*. 2019;25(9):1342-1352. doi:10.1002/lt.25453
14. Kollmann D, Neong SF, Rosales R, Hansen BE, Sapisochin G, McCluskey S, et al. Renal Dysfunction After Liver Transplantation: Effect of Donor Type. *Liver Transplantation*. 2020;26(6):799-810. doi:10.1002/lt.25755
15. Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevilla C, in representation of the SETH Working Group on DCD. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transplant International*. 2020;33(8):902-916. doi:10.1111/tri.13619

16. Groth CG. Forty Years of Liver Transplantation: Personal Recollections. *Transplantation Proceedings*. 2008;40(4):1127-1129. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.025
17. Bodzin AS, Baker TB. Liver Transplantation Today: Where We Are Now and Where We Are Going. *Liver Transplantation*. 2018;24(10):1470-1475. doi:10.1002/lt.25320
18. MacConmara M, Hanish SI, Hwang CS, de Gregorio L, Desai DM, Feizpour CA, et al. Making Every Liver Count: Increased Transplant Yield of Donor Livers Through Normothermic Machine Perfusion. *Ann Surg*. 2020;272(3):397-401. doi:10.1097/SLA.0000000000004198
19. Abradelo M, Fondevila C, en nombre del grupo de trabajo de la SETH. IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012. Trasplante hepático con injertos no convencionales: Bipartición hepática (split) y donante en asistolia. *Cirugía Española*. 2014;92(3):157-167. doi:10.1016/j.ciresp.2013.07.012
20. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clinics in Liver Disease*. 2017;21(2):289-301. doi:10.1016/j.cld.2016.12.004
21. Bhogal RH, Mirza DF, Afford SC, Mergental H. Biomarkers of liver injury during transplantation in an era of machine perfusion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5). doi:10.3390/ijms21051578
22. Rubio Muñoz JJ, Dominguez-Gil González B, Miñambres García E, del Río Gallegos F, Pérez-Villares JM. Role of normothermic perfusion with ECMO in donation after controlled cardiac death in Spain. *Med Intensiva*. 2022;46(1):31-41. doi:10.1016/j.medine.2021.11.001
23. Cobo JLE, del Río Gallegos F. Preservación de órganos. *Medicina Intensiva*. 2009;33(6):282-292. doi:10.1016/S0210-5691(09)72196-5
24. Hessheimer AJ, Fondevila C, García-Valdecasas JC. Extracorporeal machine liver perfusion: Are we warming up? *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2012;17(2):143-147. doi:10.1097/MOT.0b013e328351082a
25. Dopazo C, Pando E, Lázaro JL, Molino JA, Caralt M, Bilbao I, et al. Técnica quirúrgica de la extracción de donante en muerte encefálica. In: *Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales*. ; 2016:83-93.

26. Gala-López BL, Copo-Jorge JA, Soliva-Domínguez R, Savío-López AM, Pérez-Prado J, Goyenechea-Hernández F. Experiences with the en bloc multiorgan procurement technique. *Cirugía y cirujanos*. 2005;73(3):193-198. Accessed February 10, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/clipboard/>
27. Sibulesky L. Anatomía normal del hígado. In: *Clinical Liver Disease, Vol 2*. ; 2013.
28. Justo I, Caso O, Cambra F, Manrique A, Calvo J, Abradelo M, et al. Técnica quirúrgica de la extracción en otros donantes. In: *Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales*. ; 2016:95-107.
29. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(6):958-965. doi:10.1055/s-0037-1615947
30. Klaus Görlinger DD and AAH. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: *Trauma Induced Coagulopathy*. ; 2016.
31. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding: Essener runde algorithm. *Hamostaseologie*. 2013;33(1):51-61. doi:10.5482/HAMO-12-05-0011
32. Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, Schochl H, Schlimp CJ. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography. *Anesthesia and Analgesia*. 2015;121(4):868-878. doi:10.1213/ANE.0000000000000859
33. Beyerle A, Nolte MW, Solomon C, Herzog E, Dickneite G. Analysis of the safety and pharmacodynamics of human fibrinogen concentrate in animals. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014;280(1):70-77. doi:10.1016/j.taap.2014.07.019
34. 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 Sanguinis*. 2017;112(8):788-795. doi:10.1111/vox.12598
35. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: Comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia*. 2010;65(1):44-49. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06159.x

36. Seo H, Choi JH, Moon YJ, Jeong SM. FIBTEM of thromboelastometry does not accurately represent fibrinogen concentration in patients with severe hypofibrinogenemia during liver transplantation. *Annals of Transplantation*. 2015;20:342-350. doi:10.12659/AOT.893741
37. Grottke O, Mallaiah S, Karkouti K, Saner F, Haas T. Fibrinogen Supplementation and Its Indications. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(1):38-49. doi:10.1055/s-0039-1696946
38. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(12):2571-2576. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02752.x
39. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553-558. doi:10.1002/hep.20569
40. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878-885. doi:10.1182/blood-2010-02-261891
41. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clinical and Laboratory Haematology*. 2005;27(2):81-90. doi:10.1111/j.1365-2257.2005.00681.x
42. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thrombosis Research*. 2009;124(1):132-136. doi:10.1016/j.thromres.2008.11.008
43. Ramos Rubio 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 Transplantation*. 2003;9(12):1320-1327. doi:10.1016/j.lts.2003.50204
44. Biancofiore G, Blasi A, de Boer MT, Franchino M, Hartmann M, Lisman T, et al. Perioperative hemostatic management in the cirrhotic patient: A position paper on behalf of the Liver Intensive Care Group of Europe (LICAGE).

*Minerva Anestesiologica.* 2019;85(7):782-798. doi:10.23736/S0375-9393.19.13468-2

45. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(6):332-395. doi:10.1097/EJA.0000000000000630
46. Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, Kitchen D, Klein AA, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology.* 2018;182(6):789-806. doi:10.1111/bjh.15524
47. 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(11):825-833. doi:10.1097/EJA.0000000000001084
48. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: Randomized clinical trial. *Transplantation Proceedings.* 2010;42(7):2590-2593. doi:10.1016/j.transproceed.2010.05.144
49. Nascimento JCR, Neto EBL, da Silva EL, Nunes RR, Marinho DS, Muniz FL, et al. Analysis of the hemostatic therapy in liver transplantation guided by rotational thromboelastometry or conventional laboratory tests. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* Published online 2020:1452-1457. doi:10.1097/MEG.0000000000001660
50. Rouillet S, Freyburger G, 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(2):169-179. doi:10.1002/lt.24030
51. 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 (Paris)*. 2012;52(9):1989-1998. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03526.x
52. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006;53(1):11-19. doi:10.1007/bf03021522
  53. Patel YA, Kappus MR, Muir AJ. Anemia in liver disease. In: *Management of Anemia*. ; 2018:129-142.
  54. Guarrera J v., Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(1):161-169. doi:10.1111/ajt.12958
  55. Global Observatory on Donation and Transplantation. WHO-ONT. World Health Organization & Organizacion Nacional de Trasplantes.
  56. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017;72(4):519-531. doi:10.1111/anae.13765
  57. Agha R, Abdall-Razak A, Crossley E, Dowlut N, Iosifidis C, Mathew G. STROCCS 2019 Guideline: Strengthening the reporting of cohort studies in surgery. *International Journal of Surgery*. 2019;72:156-165. doi:10.1016/j.ijssu.2019.11.002
  58. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: Cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1987;19(4 SUPPL. 3):54-55.
  59. Fayed N, Mourad W, Yassen K, Görlinger K. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2015;42(2):99-108. doi:10.1159/000381733
  60. Flores A, Asrani SK. The donor risk index: A decade of experience. *Liver Transplantation*. 2017;23(9):1216-1225. doi:10.1002/lt.24799

61. National blood authority. Patient blood management guidelines progress update.
62. Dosal A, Calvet X, Moreno L, López M, Figuerola A, Ruiz MA, et al. Uso del hierro intravenoso en un hospital de día de aparato digestivo: Indicaciones, dosificación y efectos adversos. *Gastroenterología y Hepatología*. 2010;33(7):479-483. doi:10.1016/j.gastrohep.2010.02.011
63. Karangwa SA, Adelmeijer J, Burgerhof JGM, Lisman T, de Meijer VE, de Kleine RH, et al. Controlled DCD Liver Transplantation Is Not Associated With Increased Hyperfibrinolysis and Blood Loss After Graft Reperfusion. *Transplantation*. 2022;106(2):308-317. doi:10.1097/TP.0000000000003698
64. Kerforne T, Allain G, Giraud S, Bon D, Ameteanu V, Couturier P, et al. Defining the optimal duration for normothermic regional perfusion in the kidney donor: A porcine preclinical study. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(3):737-751. doi:10.1111/ajt.15063
65. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VA, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: Identifying factors to avoid futility. *Annals of Surgery*. 2014;259(6):1186-1194. doi:10.1097/SLA.0000000000000265
66. Sakr AE, Fraser GE, Doctorian TP, Kim HB, Narasimha D, Abudayyeh I, et al. Predictors of Systolic Heart Failure and Mortality Following Orthotopic Liver Transplantation: a Single-Center Cohort. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(6):1950-1955. doi:10.1016/j.transproceed.2019.04.063
67. Nunez-Nateras R, Reddy KS, Aqel BA, Heilman R, Morgan P, Mathur AK, et al. Simultaneous liver–kidney transplantation from donation after cardiac death donors: an updated perspective. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(12):3582-3589. doi:10.1111/ajt.16191
68. Pan X, Apinyachon W, Xia W, Hong JC, Busuttil RW, Steadman RH, et al. Perioperative complications in liver transplantation using donation after cardiac death grafts: A propensity-matched study. *Liver Transplantation*. 2014;20(7):823-830. doi:10.1002/lt.23888
69. Chadha RM, Croome KP, Aniskevich S, Pai SL, Nguyen J, Burns J, et al. Intraoperative Events in Liver Transplantation Using Donation After

Circulatory Death Donors. *Liver Transplantation*. 2019;25(12):1833-1840.  
doi:10.1002/lt.25643

70. Boteon YL, Afford SC. Machine perfusion of the liver: Which is the best technique to mitigate ischaemia-reperfusion injury? *World J Transplant*. 2019;9(1):14-20. doi:10.5500/wjt.v9.i1.14





## Baseline haemoglobin and thromboelastometry are predictive of red blood cell requirements and one-year mortality in liver transplantation

Laura Viguera<sup>a</sup>, Annabel Blasi<sup>b,\*</sup>, Enric Reverter<sup>c</sup>, Begoña Arjona<sup>d</sup>, Marta Caballero<sup>a</sup>, Ivette Chocron<sup>e</sup>, José Antonio García-López<sup>f</sup>, Rosa Gutierrez<sup>g</sup>, María Jesús Martín<sup>h</sup>, Jose Pérez-Peña<sup>i</sup>, Javier Pitera<sup>j</sup>, Iratxe Zarragoikoetxea<sup>k</sup>, Antoni Sabaté<sup>l</sup>

<sup>a</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitari Bellvitge, Spain

<sup>b</sup> Anaesthesia Department, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, Spain

<sup>c</sup> Hepatology Department, Hospital Clinic Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Anaesthesia Department, Hospital Reina Sofia, Spain

<sup>e</sup> Anaesthesia Department, Hospital Vall d'Hebron, Spain

<sup>f</sup> Anaesthesia Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Spain

<sup>g</sup> Anaesthesia Department, Hospital de Cruces, Spain

<sup>h</sup> Anaesthesia Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Spain

<sup>i</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, Spain

<sup>j</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitario de Badajoz, Spain

<sup>k</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitario de la Fe, Spain

<sup>l</sup> University of Barcelona, IDIBELL, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Haemoglobin  
Thromboelastometry  
Red blood cell transfusion  
Mortality  
Liver transplantation

### ABSTRACT

**Background:** To determine the predictive capacity of baseline haemoglobin and maxim clot firmness (MCF) EXTEM thromboelastometry for intraoperative red blood cell (RBC) requirements and its influence on mortality. **Methods:** 591 adult liver transplant (LT) recipients from ten Spanish centres were reviewed. The main outcomes were the percentage of patients who received RBC and massive transfusion ( $\geq 6$  RBC units), RBC units transfused, and mortality.

**Results:** 76 % received a donor after brain death graft and 24 % a controlled donor after circulatory death graft. Median (interquartile ranges) RBC transfusion was 2 (0–4) units, and 63 % of patients were transfused. Comparing transfused and non-transfused patients, mean (standard deviation) for baseline haemoglobin was 10.4 (2.1) vs. 13.0 (1.9) g/dl ( $p = 0.001$ ), EXTEM MCF was 51(11) vs. 55(9) mm ( $p = 0.001$ ). Haemoglobin and EXTEM MCF were inversely associated with the need of transfusion odds ratio (OR) of 0.558 (95 % CI 0.497–0.627,  $p < 0.001$ ) and OR 0.966 (95 % CI 0.945–0.987,  $p = 0.002$ ), respectively. Pre-operative baseline haemoglobin  $\leq 10$  g/dL predicted RBC transfusion, sensitivity of 93 % and specificity of 47 %. Massive transfusion (MT) was received by 19 % of patients. Haemoglobin  $\leq 10$  g/dL predicted MT with sensitivity 73 % and specificity of 52 %. One-year patient and graft survival were significantly lower in patients who required MT (78 % and 76 %, respectively) vs. those who did not (94 % and 93 %, respectively).

**Discussion:** whereas EXTEM MCF is less determinant predicting RBC requirements, efforts are required to improve preoperative haemoglobin up to 10 g/dl in patients awaiting LT.

### 1. Introduction

Continuous advances in anaesthetic and surgical techniques over the last two decades have resulted in a dramatic reduction in blood transfusion in liver transplantation (LT), with some patients receiving no

allogeneic blood products [1]. However, a significant number of patients receive  $\geq 6$  red blood cell (RBC) units, which influences LT outcomes [2, 3].

Thromboelastometry assesses the viscoelastic properties of whole blood by reflecting the function and interaction of plasma, blood cells,

\* Corresponding author.

E-mail address: [ablasi@clinic.cat](mailto:ablasi@clinic.cat) (A. Blasi).

<https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103259>

Received 17 June 2021; Received in revised form 19 August 2021; Accepted 23 August 2021

Available online 25 August 2021

1473-0502/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

and platelets. In LT, coagulation management guided by thromboelastometry is recommended, despite conflicts in available literature, it is generally accepted that utilization of viscoelastic testing generally leads to a reduction in blood component utilization [4,5]. In a post-hoc analysis of a randomized study [6] the haemoglobin level determined the risk of RBC transfusion, and maximum clot firmness (MCF) using EXTEM and Fitem has been shown to be predictive of blood product requirements [7,8], confirming previous data [9]. However, there remains little data on how haemoglobin and EXTEM MCF perform in terms of RBC requirements and outcomes in a large series of consecutive LT patients with no exclusions.

The aims of this study were to test the predictive capacity of baseline (presurgery) haemoglobin values and EXTEM MCF for intraoperative RBC requirements in a large series of consecutive LT patients from 10 centres, to determine the cut-off baseline haemoglobin point for RBC usage and massive transfusion (MT), defined as administration of  $\geq 6$  RBC units, and to analyse the influence of RBC transfusion on operative and one-year mortality.

## 2. Methods

The study was approved by the Hospital Clinic of Barcelona Research Ethics Committee (HCB/2019/1160). Data from LT carried out between January and December 2019 in ten Spanish LT centres were recorded. Paediatric recipients were excluded. Grafts from donors after brain death (DBD) and controlled donors after circulatory death (cDCD) were included. In cDCD donors, organ recovery was performed using post-mortem normothermic regional perfusion in all centres [10].

In all centres, immediately after induction of anaesthesia and before starting surgery, baseline EXTEM MCF of thromboelastometry (ROTEM, TEM international, Munich, Germany) was collected, and rotational thromboelastometry guided management was part of standard care. ROTEM was located in the operating room or in the surgical area in all centres and it was performed by dedicated nurses of the liver transplant team.

The RBC transfusion protocol was homogeneous in all centres, aiming to maintain an intraoperative haemoglobin level  $> 8$  g/dl, according to the hemodynamic status and the phase of the surgical procedure. Thromboelastometry guided therapy indicates fibrinogen (or cryoprecipitate) and/or platelet transfusion when EXTEM MCF decreased  $< 45$  mm. Fresh frozen plasma was indicated when the clotting time (CT) was prolonged in the context of low EXTEM MCF and significant bleeding. Tranexamic acid was indicated if hyperfibrinolysis was detected by thromboelastometry (Clot Lysis at 30 min or at 60 min  $> 15$  %, signifying that clot amplitude was  $< 85$  % lower than MCF), together with clinically significant bleeding. Tranexamic acid 10 mg x Kg iv was administered, in 30 min.

Demographic data, Model for End-Stage Liver Disease score (MELD) score, donor type (DBD or cDCD), total intraoperative time, surgical technique, cold ischemia time, tranexamic acid administration, RBC units transfused intraoperatively, post reperfusion syndrome (PRS), defined as mean systemic blood pressure  $> 30$  % below baseline for  $> 1$  min during the first 5 min of liver reperfusion, and major hemodynamic complications (defined as arrhythmia with hemodynamic instability, acute myocardial ischemia, acute pulmonary embolism, massive air embolism or cardiac arrest), survival after admission for LT and at one year, were recorded.

The main variables for analysis were the percentage of patients who received RBC, the number of RBC units transfused, the percentage of patients who received  $\geq 6$  RBC units (MT), the percentage of patients who had PRS, intraoperative complications, and mortality.

Data analysis was made using both per-protocol analysis and intention-to-treat for patients with missing data related to baseline ROTEM MCF. Inferential testing for the main variables was conducted using log-binomial regression models. Other variables were analysed using Fisher's exact test to compare categorical variables and the Mann-

Whitney or ANOVA with post hoc Bonferroni analysis test for ordinal and continuous data. Data are expressed as median and interquartile range (IQR), mean and standard deviation and 95 % confidence intervals (CI), as required. All analyses were performed using SPSS version 25 and a p value less than 0.05 is considered as statistically significant for a two-sided comparison.

## 3. Results

The analysis included 591 adult patients. The piggyback technique, which involves full preservation of the recipient inferior vena cava with anastomosis of the donor inferior vena cava directly to the hepatic veins of the recipient, was used in all transplants. The total intraoperative time was 350 (315–388) min. 68 % of the patients had cirrhosis, with the following etiology: virus 35 %, alcohol 35 %, hepatocarcinoma 30 %; whereas the rest (32 %) were a miscellaneous of etiologies: biliary, acute-subacute liver failure, Andrade disease, polycystic disease, Budd-Chiari and primary non function.

Four hundred and forty-seven patients (76 %) received a DBD graft and 144 (24 %) a cDCD graft. Median cold ischemia time was 330 (IQR 275–383) min in cDCD recipients and 345 (285–407) min in recipients, ( $p = 0.09$ ). In 90 patients, baseline EXTEM MCF was not available (Table 1). Only 3% of patients presented fibrinolysis in the baseline thromboelastometry. Median fibrinogen levels at baseline were 2.2 (1.4–3.2) g/L, showing a good correlation with EXTEM MCF at baseline (0.81,  $p < 0.001$ ). Tranexamic acid was administered in 40 % of

**Table 1**

Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with RBC transfusion.

	RBC, yes/no			Univariate analysis <i>p</i>	MV binary regression OR (95 %) <i>p</i>
	All, n = 591	Yes, n = 370 (63 %)	No, n = 221 (37 %)		
Age	59 (19–72)	60 (20–72)	57 (19–72)	<b>0.005</b>	1.035 (1.010–1.060)
years					<b>0.005</b>
Sex,	421(71)	245(66)	176 (80)	<b>&lt;0.001</b>	1.816 (1.070–3.081)
male n (%)					<b>0.027</b>
MELD			13(5.8)	<b>&lt;0.001</b>	1.014 (0.976–1.054)
	15(7)	17(7)		4.1, 95% CI (3.0 to 5.3)	0.476
Cirrhosis/ other s (%)	68/32	63/37	76/24	<b>0.001</b>	0.356 (0.211–0.602)
Hemoglobin,				<b>&lt;0.001</b>	<b>0.000</b>
g/L	11.3 (2.4)	10.4 (2.1)	13.0 (1.9)	<b>–2.5, 95 CI (–2.9 to –2.2)</b>	0.558(0.497 –0.627)
Baseline MCF			55(9)	<b>&lt;0.001</b>	0.966 (–0.945– –0.987)
mm (n= 501)	53(11)	51(11)		<b>–3.8, 95% CI (–5.8 to –1.9)</b>	<b>0.002</b>
DBD/DCD, %	76/24	76/24	75/25	0.69	–
CIT, min	341 (281– 399)	348 (291– 410)	324 (270– 378)	<b>0.003</b>	1.003 (1.001–1.006)
				34, 95% CI (14–55)	<b>0.018</b>

DBD: donor after brain death, DCD: donor after circulatory death; RBC: red blood cells; PRS: post-reperfusion syndrome; MELD: Model for End-Stage Liver Disease score. Data are expressed as median and range or mean and SD; CIT: cold ischemia time.

patients. The total volume of intraoperative fluid was 1050 (IQR 900–1500) ml.

### 3.1. RBC transfusion

Sixty-three percent of patients were transfused (95 % CI, 60–66 %), with a median of 2 RBC units (0–4). Transfused patients received a mean of 4(2–6) RBC units. Twenty-nine patients (4.9 %) died during admission for transplantation and actuarial survival at one year was 97.8 %. RBC transfusion was not different between DBD and cDCD: 2(0–4) vs 2 (0–5),  $p = 0.32$  respectively. There were no differences in RBC transfusion across the main etiologies (data non shown).

In the univariate analyses of factors related to RBC transfusion, age, sex, MELD, the aetiology of the liver disease, cold ischemia time, EXTEM MCF and baseline haemoglobin were significant factors for RBC transfusion (Table 1). However, only baseline haemoglobin and baseline EXTEM MCF predicted RBC transfusion in the multivariate analysis, with an odds ratio (OR) of 0.558 (95 % CI, 0.497–0.627,  $p < 0.001$ ) and OR 0.966 (95 % CI 0.945–0.987,  $p = 0.002$ ), respectively. Haemoglobin values  $\leq 10$  g/dL accurately predicted RBC transfusion, with a sensitivity of 93 % and a specificity of 47 %, (area under the curve [AUC] 0.813 [95 % CI 0.778–0.848],  $p < 0.001$ ) (Fig. 1a). However, EXTEM MCF  $\leq 45$ mm did not add value to predicted RBC transfusion (Fig. 1b). The predictive probability of MCF + haemoglobin slightly improved the prediction of RBC transfusion (AUC 0.827, 95 % CI 0.791–0.863,  $p < 0.001$ ) (Supplemental Fig. 1c). Blood components other than RBC were administered in a few proportion of patients: fresh frozen plasma in 12 % of the patients with a median and IQR 790(450–1180) ml in the transfused patients. Platelets in 11 % of the patients (every pool goes with 250–300 mL). Finally, fibrinogen was administered in 45 % of the patients, in 50 mL.

### 3.2. Massive transfusion

MT was required by 19 % of patients (Table 2), who received a mean of 8(6–11) RBC units. In the multivariate analysis, haemoglobin  $< 10$  g/L and cDCD donors predicted the need for RBC MT, with an OR of 0.751 (95 % CI 0.682–0.827,  $p < 0.001$ ) and 0.558 (95 % CI 0.348–0.893,  $p =$

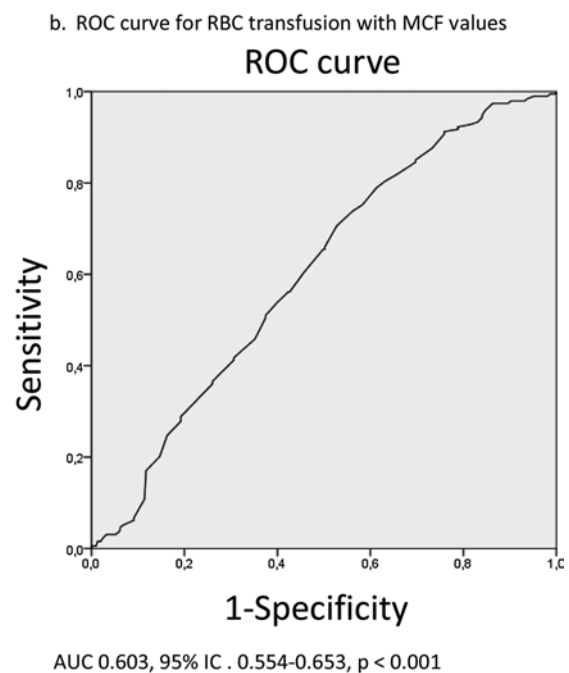
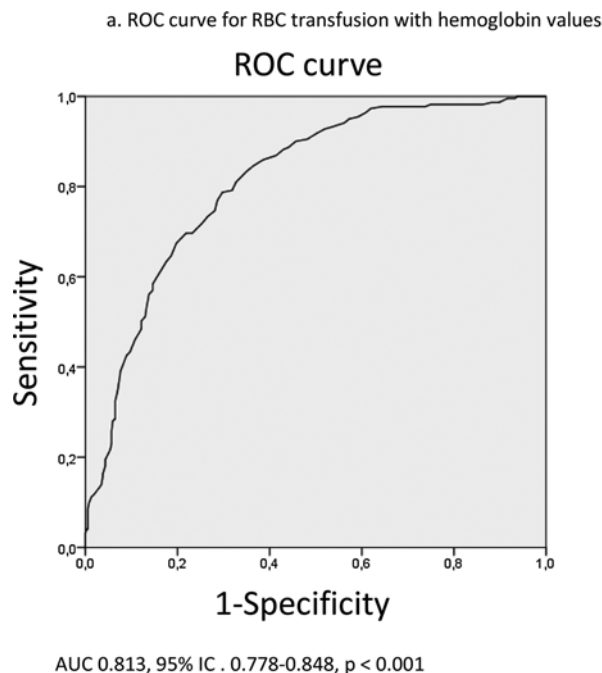
**Table 2**

Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with massive RBC transfusion in transfused patients.

	Massive RBC transfusion, yes/no n = 370		Univariate analysis p	MV binary regression OR (95%) P
	Yes, n = 112 (30%)	No, n = 258 (70%)		
Age years	58(23–70)	57(20–72)	0.24	–
Sex, male n (%)	77(69)	168 (65)	0.56	–
MELD	17(6)	17(7)	0.98	1.006 (0.976–1.038)
Cirrhosis/other (%)	60/40	64/36	–0.01, 95% CI (-1.6 to 1.6)	0.688
Hemoglobin, g/L	9.9 (8.4–11.3)	10.4 (9.0–11.9)	0.07	0.751(0.682–0.827)
Baseline MCF mm (n=307)	51(12)	51(11)	–0.63, 95% (-1.22 to -0.05)	0.000
DBD/DCD, %	68/32	80/20	0.13	0.996 (0.974–1.018)-
CIT, min	362 (310–420)	335 (279–394)	–2.4, 95% (-4.9 to 0.1)	0.697
			0.01	1.793(1.120–2.872)
			0.02	0.015
			23, 95% (-2.5 to 48)	1.002 (0.999–1.005)
				0.141

DBD: donor after brain death, DCD: donor after cardiac death; RBC: red blood cells; MELD: Model for End-Stage Liver Disease score. Data are expressed as median and range or median and SD. ; CIT: cold ischemia time.

0.015), respectively. A haemoglobin value  $\leq 10$  g/dL was a poor predictor of MT with a sensitivity of 73 % and a specificity of 52 %, AUC 0.683 (95 % CI 0.629–0.738,  $p < 0.001$ ) (Supplementary Fig. 2a). The addition of EXTEM MCF to haemoglobin did not increase the predictive probability of MT: AUC 0.675 (95 % CI 0.615–0.736,  $p < 0.001$ ).



**Fig. 1.** a. ROC curve for RBC transfusion with haemoglobin values. AUC 0.603, 95% IC. 0.554-0.653,  $p < 0.001$ . b. ROC curve for RBC transfusion with MCF values. AUC 0.603, 95% IC. 0.554-0.653,  $p < 0.001$ .

(Supplemental Fig. 2b). An EXTEM MCF < 45 mm had a slight influence (8(6–11) vs 7(6–8)) on RBC MT in patients with haemoglobin levels > 10 g/dl (Table 3).

As the type of donor was significant for MT (17 % DBD vs. 25 % cDCD), they were analysed separately. Significantly lower baseline haemoglobin values were observed in cDCD recipients who received MT vs. those who did not (9.8 ± 0.3 vs. 12.1 ± 0.2 g/L).

In DBD recipients, haemoglobin values ≤ 10 g/dL predicted MT with a sensitivity of 72 % and a specificity of 50 %, AUC 0.653 (95 % CI 0.585–0.720, p < 0.001). (Supplemental Fig. 3a). In cDCD, haemoglobin values of ≤ 10 g/dL predicted MT with a sensitivity of 76 % and a specificity of 56 %, AUC 0.775 (95 % CI 0.685–0.864, p < 0.001) (Supplemental Fig. 3b).

### 3.3. RBC transfusion and outcome

PRS occurred in 170 L T recipients (29 %, 95 % CI 25–33). The incidence of PRS in non-transfused, transfused but not massively, and MT recipients was 18 % (95 % CI 13–23), 33 % (95 % CI 30–36) and 40 % (95 % CI 31–49), respectively: no transfused vs transfused not massively and transfused massively (p < 0.001), transfused no massively vs transfused massively (p = 0.23). Patients receiving MT had a three-fold greater risk of PRS than non-transfused patients (OR 3.1, 95 % CI 1.8–5.2.).

Major hemodynamic complications were observed in 52 patients (9%, 95 % CI 7–11) and occurred in 6% (95 % CI 3–9), 8% (95 % CI 5–11), and 18 % (95 % CI 16–20) of non-transfused, transfused but not massively, and MT patients, respectively. Patients requiring MT had a significantly higher incidence of major hemodynamic complications than those who were transfused but not massively (18 % vs. 8%, p = 0.004). No transfused vs transfused not massively (p = 1), no transfused vs transfused massively (p < 0.001), transfused no massively vs transfused massively (p = 0.005). Of the 591 patients, 562 were discharged alive (95 % CI 93–97).

Operative patient survival was 951%, whereas actuarial one-year patient and graft survival were 91.2 and 89.7 %, respectively. The operative and one-year survival of patients without transfusion was

**Table 3**

RBC transfusion in patients with haemoglobin values above/below 10 g/dL, in relation to the MCF Extem cut point of 45 mm (n = 501).

	Hemoglobin < 10 and MCF > 45	Hemoglobin < 10 and MCF ≤ 45	Mean diff (95% CI)	p <sup>#</sup>
n	107	54		
RBC %, 95% CI	89 % (83 to 95)	98 % (94 to 102)	9(7 to 11)	0.06
RBC num, *	4 (2–6)	4 (2–6)	0.69 (-0.83–2.23)	0.370
MT %, 95% CI	26(18 to 34)	35(23 to 47)	9(5 to 13)	0.272
n	Hemoglobin > 10 and MCF > 45 271	Hemoglobin > 10 and MCF ≤ 45 69		
RBC %, 95% CI	44 % (38 to 50)	58 % (47 to 69)	14(11 to 19)	0.03
RBC num, *	0 (0–3)	2 (0–5)	0.74(-0.20 to 1.69)	0.09
MT %, 95% CI	11(7 to 15)	20(11 to 29)	9(4 to 14)	0.07

RBC: red blood cells; MT: massive transfusion. Data are expressed as median and interquartile range and 95 % confidence intervals for the Population Proportion.

\* for transfused patients.

# 2nd vs 3rd column.

similar to that of patients transfused but not massively, while one-year graft and patient survival were significantly lower in those who required MT (Table 4 and Fig. 2). Multivariate regression showed RBC transfusion and major hemodynamic complications as determinants of one year survival (p = 0.004, OR 0.89, 95 % CI 0.83–0.96 and p = 0.000, OR 1.15, 95 % CI 0.05–0.42, respectively).

## 4. Discussion

Our results confirm that, despite refinements in surgical techniques, and haemostatic management (from liberal to fluid restriction policy), transfusion remains an important issue in liver transplantation, with an impact on operative and one-year graft and patient survival, a situation unchanged in the last decade.

Haemoglobin was the main determinant of RBC transfusion in our series, as reported by other studies [11]. We found a haemoglobin level of ≤ 10 g/dL was a good predictor of transfusion, with an AUC of 0.81 and a sensitivity of 93 %. A cut-off of EXTEM MCF of ≤ 45 mm was predictive of RBC transfusion, although it was a less accurate predictor than haemoglobin. The combination of haemoglobin ≤ 10 and EXTEM MCF ≤ 45 mm improved the prediction of the need for RBC. In addition to the potential haemoglobin correction before LT, there is a place for EXTEM MCF correction: in both cases (haemoglobin > and < 10 g/dl) because 18 % of all LT patients had a baseline EXTEM MCF < 45 mm. Even so, the role of MCF is marginal compared with haemoglobin. Our results are similar to those reported by Fayed et al. [12]. They found EXTEM MCF (together with other Rotem parameters) an independent predictor for RBC transfusion, whereas we only found a weak-moderate prediction for RBC transfusion with the EXTEM MCF AUC. Several reasons could account for this difference. The most important is that they do not include haemoglobin in the analysis; in fact the same authors stated that when haemoglobin is considered the predictive power may improve. Secondly the type of donor, living donor vs cadaveric donor (cDCD and DBD, in the present study) can definitively influence the results moreover, if we consider that the patients of the Fayed study received a half instead of a whole graft.

We only include EXTEM MCF because it is the main parameter of Rotem. EXTEM MCF indicates the need for platelets and or fibrinogen transfusion, it is the most frequently used and it shows low variability. Clotting time (CT) are much less used as plasma is administered in a low proportion of patients during LT nowadays. Other parameters as the CFT (clot formation time) and the alpha angle, are both dependent on fibrinogen and platelets, and they do not add substantial extra information to EXTEM MCF, from a clinical point of view.

The predictive value of haemoglobin for MT was lower than its predictive value for overall transfusion. Even so, MT was influenced by both haemoglobin and EXTEM MCF. Patients with haemoglobin < 10 g/dl and EXTEM MCF < 45 mm required MT in 35 % of case compared

**Table 4**

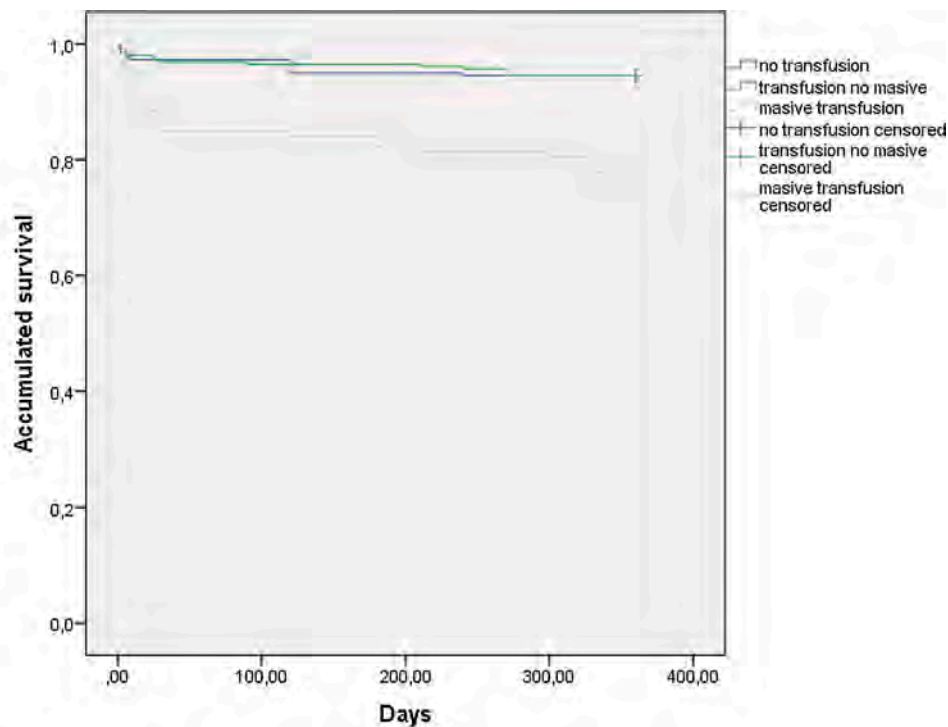
Perioperative and 1 year patient and graft survival according to the number of RBC units transfused.

	All n = 591	No transfusion n = 221	Non-massive transfusion n = 258	Massive transfusion n = 112	p
Admission survival, %	97 % (99 to 95)	98 % (97 to 99)	85 % (79 to 91)		*** < 0.001
1 year patient survival, %	95 (93 to 97)	95 (92 to 98)	94 (91 to 97)	78 (70 to 86)	# < 0.001
1 year graft survival, %	91 (89 to 93)	93 (91 to 95)	93 (93 to 96)	76 (68 to 84)	# < 0.001

\* massive transfusion vs no transfusion.

\*\* massive vs non-massive transfusion.

# massive transfusion vs non-massive transfusion and no transfusion.



$p = 0.000$  massive transfusión vs transfusión no massive and no transfusion

Fig. 2. Accumulated one year survival for patients with no transfusion, transfusion no massive, and massive transfusion.  $p = 0.000$  massive transfusión vs transfusión no massive and no transfusion

with 11 % in patients with haemoglobin > 10 g/dl and EXTEM MCF > 45 mm, a difference of 24 %, which was clinically significant. Longer cold ischemia time was significant in the univariate analysis for MT, although the significance was lost in the multivariate analysis. However, in liver graft with lower quality may be a determinant factor for RBC MT. Other factors such as technical surgical issues, mainly vascular thrombosis, resulting in severe coagulopathy after reperfusion, are unpredictable factors that may lead to massive bleeding not explained by haemoglobin or coagulation deficits [13]. However, the higher haemoglobin levels the lower the possibility of MT.

Three percent of patients had baseline fibrinolysis. No patients received tranexamic acid before surgery started. However, tranexamic acid was administered in 40 % of LT, mostly after graft reperfusion. Tranexamic acid was administered in 72 % of cDCD recipients with MT and 46 % of DBD recipients with MT (data not shown). Therefore, fibrinolysis related to the type of donor and bleeding cannot be excluded.

MT was associated with an increase in both operative and one-year mortality. We found no differences in the incidence of PRS when RBC requirements were not massive. However, in patients with MT, the incidence of PRS and major intraoperative hemodynamic complications was significantly higher and could have contributed to the higher mortality in this group [14].

Hemoderivates transfusion other than RBC were not included in the analysis because we aimed to know if baseline (pre-surgery) haemoglobin and EXTEM MCF were useful in predicting intraoperative RBC transfusion. On the other hand, it needs to be taken into account that plasma and platelet transfusion is low in our environment nowadays [8]. Although some variations on RBC transfusion can not be discarded, the inclusion of these data hardly would change the main result of the study.

The latest Patient Blood Management (PBM) Guidelines [15] recommend haemoglobin optimization up to a value of 13 and 12 g/dL

for males and females, respectively, in patients undergoing procedures in which substantial blood loss is anticipated (Grade A). Iron, erythropoiesis stimulating agents (ESA), or a combination of both, depending on ferritin levels and the aetiology of anaemia, are recommended [16]. However, these guidelines do not take into consideration patients with chronic liver disease, and there are no studies of this group of patients. Haemoglobin optimization in patients with liver disease is a clinical challenge. First, the aetiology is multifactorial: iron and vitamin B deficiency, hypersplenism, haemolysis, gastrointestinal bleeding, bone marrow deficiency, virus C treatment and, in many cases, a combination of factors [17]. Secondly, due to the reported incidence of thrombotic vascular events, there is concern about using ESA in these patients, and caution is recommended. However, given the observed impact of haemoglobin on postsurgical mortality, the PBM strategy merits investigation [18].

EXTEM MCF is the main parameter of thromboelastometry. MCF values < 45 mm may indicate fibrinogen or platelet deficiency as the cause of bleeding [7,19]. The decision to administer a hemoderivative is based on the platelet count [8]. For a platelet count > 50,000/mm, intraoperative administration of fibrinogen is accepted to be the best option to reduce RBC transfusion [20,21]. Finally, it should be taken into account the inverse relationship between the haemoglobin and the EXTEM MCF, as previously described [22]; in this sense, the lower MCF with increasing hematocrit could be a potential confounding.

The study has some limitations. First, the retrospective nature: although most centres collected data in an automatic recording system, some Rotem data were lost, mostly due to technical difficulties. To avoid discrepancies, only well-defined outcomes (PRS, tranexamic use, hemodynamic complications, and mortality) were recorded. However, the study aimed to determine only whether baseline (pre-surgery) haemoglobin and EXTEM MCF was useful in predicting intraoperative RBC transfusion and suggest interventions before patients are scheduled for

LT. Secondly, anaesthetic and surgical incidents were not examined and may have influenced the results. Thirdly, there might have been differences regarding fluid therapy and RBC administration, although the homogeneity of surgical and coagulation management based on thromboelastometry across centres make the data consistent and participating centres agreed that RBC administration was required when haemoglobin was < 8 g/dl.

In conclusion, our results confirm that haemoglobin is the main determinant of RBC transfusion during liver transplantation and that haemoglobin indirectly impacts on intraoperative and one-year mortality. A level of EXTEM MCF of <45 mm has a slight influence on RBC transfusion, mainly in patients with haemoglobin levels > 10 g/dl. Whereas EXTEM MCF plays a secondary role predicting RBC requirements, haemoglobin optimization in liver transplant candidates should be taken into consideration and efforts made to improve preoperative haemoglobin up to 10 g/dl in patients on the waiting list.

#### Author contributions

A. Sabaté, A. Blasi and L. Viguera designed the study, analysed the data, wrote the paper and drew up the final manuscript.

E. Reverter performed specific data analysis.

The remaining authors have read and approved the paper and meet the criteria for authorship: 1) contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published.

As this was a multicentre study supported by the Sociedad Española de Transplante Hepático (SETH), a group of physicians from all participating centres were constituted specifically for the study (see list below). These people meet the following criteria for authorship: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content.

Because they did substantial work (not just acquisition of data), they constitute the "study group".

#### **Sociedad Española de Transplante Hepático (SETH) Study Group:**

C. Belmonte<sup>1</sup>, J. Bustamante<sup>7</sup>, J. Beltran<sup>2</sup>, J. Colmenero<sup>3</sup>, M. Costa<sup>1</sup>, C. Fondevila<sup>13</sup>, P. Galán<sup>5</sup>, C. García-Palenciano<sup>6</sup>, JL Garrido<sup>4</sup>, J. Gómez-Serrano<sup>4</sup>, S. González<sup>5</sup>, C. Jiménez de la Fuente<sup>9</sup>, C. Jimeno<sup>9</sup>, A. León<sup>1</sup>, P. López-Toribio<sup>4</sup>, A. Marín<sup>10</sup>, A. del Mazo<sup>11</sup>, M. de Nadal<sup>5</sup>, G. Ojinaga<sup>7</sup>, J. Padilla<sup>6</sup>, J. Tevar<sup>11</sup>, M. Torres<sup>6</sup>, M. Zaballos<sup>9</sup>.

1 Anaesthesia Department, Hospital Universitari Bellvitge, 2 Anaesthesia Department, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, 3 Hepatology Department, Hospital Clinic Barcelona. IDIBAPS, 4 Anaesthesia Department, Hospital Reina Sofia, 5 Anaesthesia Department, Hospital Vall d'Hebron, 6 Anaesthesia Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 7 Anaesthesia Department, Hospital de Cruces, 8 Anaesthesia Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, 9 Anaesthesia Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, 10 Anaesthesia Department, Hospital Universitario de Badajoz, 11 Anaesthesia Department, Hospital Universitario de la Fe, 13 Surgery Department, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS.

#### Declaration of Competing Interest

None.

#### Source of research

None.

#### Acknowledgements

We want to thank the Sociedad Española de Transplante hepático (SETH), and Ms. Paloma Bellés from the administrative department of this society, for helping us in this project.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103259>.

#### References

- [1] Schumann R, Mandell MS, Mercado N, et al. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers: intraoperative practice. *J Clin Anesth* 2013;25: 542–50.
- [2] De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106:32–44.
- [3] Ramos E, Dalmau A, Sabate A, 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;9:1320–7.
- [4] Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010;15:19–24.
- [5] Bonnet A, Guilquin N, Steer N, et al. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation. *Bangladesh J Med Sci* 2019;18:1–17.
- [6] Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, et al. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16:2421–9.
- [7] Sabate A, Blasi A, Costa M, et al. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anestesiol* 2018;84:447–54.
- [8] Blasi A, Sabate A, Beltran J, et al. Correlation between plasma fibrinogen and FIBTEM thromboelastometry during liver transplantation: a comprehensive assessment. *Vox Sang* 2017;112:788–95.
- [9] Blasi A, Beltran J, Pereira A, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion* 2012;52:1989–98.
- [10] Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, et al. 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.
- [11] Massicotte L, Carrier FM, Denault AY, et al. Development of a predictive model for blood transfusions and bleeding during liver transplantation: an observational cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:1722–30.
- [12] Fayed N, Mouran W, Yassen K, et al. Preoperative Thromboelastometry as a Predictor of Transfusion Requirements during Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transfus Med Hemother* 2015;42:99–108.
- [13] Flores A, Asrani SK. The donor risk index: a decade of experience. *Liver Transplant* 2017;23:1216–25.
- [14] Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;19(4 Suppl 3):54–5.
- [15] Patient blood management guidelines progress update. National Blood Authority; 2020. May.
- [16] Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, et al. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anesth* 2006;53: 11–9.
- [17] Patel YA, Kappus MR, Muir AJ. Anemia in liver disease. *Management of Anemia*. New York, NY: Springer New York; 2018. p. 129–42.
- [18] Dosal A, Calvet X, Moreno L, et al. Uso del hierro intravenoso en un hospital de día de aparato digestivo: Indicaciones, dosificación y efectos adversos. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:479–83.
- [19] Lier H, Vorweg M, Hanke A, et al. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding: Essener runde algorithm. *Hamostaseologie* 2013;33:51–61.
- [20] Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, et al. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography. *Anesth Analg* 2015;121:868–78.
- [21] Beyerle A, Nolte MW, Solomon C, et al. Analysis of the safety and pharmacodynamics of human fibrinogen concentrate in animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;280:70–7.
- [22] Nagler M, Kathriner S, Bachmann LM, Wuillemin WA. Impact of changes in haematocrit level and platelet count on thromboelastometry parameters. *Thromb Res* 2013;131:249–53.



## 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

Laura Viguera<sup>a</sup>, Annabel Blasi<sup>b,\*</sup>, Enric Reverter<sup>c</sup>, Begoña Arjona<sup>d</sup>, Marta Caballero<sup>a</sup>, Ivette Chocron<sup>e</sup>, José Antonio García-López<sup>f</sup>, Rosa Gutierrez<sup>g</sup>, María Jesús Martín<sup>h</sup>, Jose Pérez-Peña<sup>i</sup>, Javier Pitera<sup>j</sup>, Iratxe Zarragoikoetxea<sup>k</sup>, Antoni Sabaté<sup>l</sup>, Sociedad Española de Transplante Hepático (SETH) Study Group

<sup>a</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitari Bellvitge, Spain

<sup>b</sup> Anaesthesia Department, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Spain

<sup>c</sup> Hepatology Department, Hospital Clínic Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Anaesthesia Department, Hospital Reina Sofía, Spain

<sup>e</sup> Anaesthesia Department, Hospital Vall d'Hebron, Spain

<sup>f</sup> Anaesthesia Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Spain

<sup>g</sup> Anaesthesia Department, Hospital de Cruces, Spain

<sup>h</sup> Anaesthesia Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Spain

<sup>i</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón Madrid, Spain

<sup>j</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitario de Badajoz, Spain

<sup>k</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitario de la Fe, Spain

<sup>l</sup> Anaesthesia Department, Hospital Universitari Bellvitge, University of Barcelona, IDIBELL, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Liver transplant  
Donors  
Transfusion  
Outcome

### ABSTRACT

**Background:** Controlled donation after circulatory death (cDCD) has expanded the donor pool for liver transplantation (LT). However, transfusion requirements and perioperative outcomes should be elucidated. The aim of this multicenter study was to assess red blood cell (RBC) transfusions, one-year graft and patient survival after LT after cDCD with normothermic regional perfusion (NRP) compared with donors after brain death (DBD).

**Methods:** 591 LT carried out in ten centers during 2019 were reviewed. Thromboelastometry was used to manage coagulation and blood product transfusion in all centers. Normothermic regional perfusion was the standard technique for organ recovery.

**Results:** 447 patients received DBD and 144 cDCD with NRP. Baseline MCF Extem was lower in the cDCD group. There were no differences in the percentage of patients (63% vs. 61%  $p = 0.69$ ), nor in the number of RBC units transfused (4.7 (0.2) vs 5.5 (0.4) in DBD vs cDCD,  $p = 0.11$ ). Twenty-six patients (6%) died during admission for LT in the DBD group compared with 3 patients (2%) in the cDCD group ( $p = 0.15$ ). To overcome the bias due to a worse coagulation profile in cDCD recipients, matched samples were compared. No differences in baseline laboratory data, or in intraoperative use of RBC or one-year outcome data were observed between DBD and cDCD recipients.

**Conclusions:** cDCD with NRP is not associated with increased RBC transfusion. No differences in graft and patient survival between cDCD and DBD were found. Donors after controlled circulatory death with NRP can increasingly be utilized with safety, improving the imbalance between organ donors and the ever-growing demand.

## 1. Introduction

The availability of donors for liver transplantation (LT) is inferior to

\* Corresponding author.

E-mail address: [ablasi@clinic.cat](mailto:ablasi@clinic.cat) (A. Blasi).

<https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2021.106169>

Received 1 July 2021; Received in revised form 14 September 2021; Accepted 2 November 2021

Available online 27 November 2021

1743-9191/© 2021 IJS Publishing Group Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Abbreviations

cDCD	controlled donation after circulatory death
DBD	donor after brain dead
LT	liver transplant
MT	Massive transfusion
PRS	post reperfusion syndrome

the ever-growing demand. Graft availability is essential to avoid death or drop out in waiting lists due to deterioration and to ensure that patients are in the best physical condition possible prior to the procedure. To expand the donor organ pool, in addition to donors after brain death (DBD), livers donated after circulatory death (DCD) are increasingly used [1]. While DBD continues to form the basis for the majority of organ transplant activity globally, DCD now represents 30–50% in some European countries [2]. Between 2012 and 2019, more than 800 LT using grafts from DCD donors were performed in Spain. Therefore, DCD is an accepted strategy to expand the potential donor pool for LT [3].

In a previous series comparing uncontrolled DCD vs. DBD recipients, all coagulation parameters and Rotem values were worse in DCD at reperfusion of the graft. Also, significant differences with respect to RBC, fresh frozen plasma, platelets and cryoprecipitate administration were found [4]. Procurement of uncontrolled liver grafts may produce extensive endothelial damage, which could explain the deterioration in coagulation, post reperfusion syndrome (PRS) and poorer outcomes.

Currently, controlled donation after circulatory death (cDCD) using postmortem normothermic regional perfusion (NRP) has become standard in Spain, and guidelines have been issued by the Spanish Liver Transplantation Society [5]. Outcomes from cDCD donors are related to the graft quality, which requires a short ischemia time [6,7]. Even so, there remains an increased risk of operative morbidity, mainly due to ischemia reperfusion injury [1]. However, most studies examine the outcome, ignoring the intraoperative period; data on the anesthetic management of coagulation and the transfusion requirements of cDCD with NRP with normothermic regional perfusion (NRP) vs DBD are lacking.

The amount of hemoderivatives transfused is a known independent risk factor for patient and graft survival in LT [8]. Initial studies showed that cDCD recipients had higher rates of short-term post-LT renal dysfunction and massive transfusion (MT) compared with DBD [9]. However, in a more recent retrospective single-center study of adult LT, the propensity matching score showed that cDCD LT is not associated with higher transfusion requirements [10].

Thromboelastometry-guided transfusion protocols have changed transfusion policy in LT. Overall blood product transfusion is significantly reduced in most studies using thromboelastometry, and currently it is accepted as a standard in the management of coagulation in LT [11, 12]. However, few studies have assessed the need for RBC transfusion based on the type of donors (DBD vs. cDCD), including intraoperative rotational thromboelastometry (Rotem) data. The aim of this study was to compare RBC transfusions and one-year graft and patient survival between cDCD with NRP and DBD recipients in a large consecutive series of patients from ten Spanish high volume LT centers.

## 2. Methods

Data from consecutive LT performed between January and December 2019 in ten centers were retrospectively registered. Pediatric recipients were excluded. Rotem-guided management was part of the standard intraoperative protocol. DBD and cDCD donors were included. cDCD organ recovery was performed in all centers using postmortem normothermic regional perfusion and the acceptance criteria strictly followed the consensus of the Spanish Liver Transplantation Society

related to cDCD. A description of the organ retrieval technique is provided [5]. In brief, a bolus of heparin is administered and cannulation to establish the NRP is performed before withdrawal of ventilatory support after consent was obtained. Unilateral femoral vessels are cannulated, the contralateral femoral artery is cannulated with a deflated aortic occlusion balloon catheter, advanced into the supraceliac aorta under radiographic control. With cannulation complete, the endotracheal tube from the ventilator is disconnected, marking the start of total warm ischemia. Death is declared after 5 min of no spontaneous circulation and respiration. The aortic occlusion balloon is then inflated and the NRP circuit initiated. Proper positioning of the balloon, excluding the aortic arch vessels, is confirmed by chest radiograph and the absence of flow measured in the left radial arterial catheter. NRP is run for a minimum of one and a maximum of 4 h. Donor blood is then warmed and oxygenated using an extracorporeal membrane oxygenator circuit before return to the donor, followed by in situ cold perfusion with preservation fluid. All organs are subject to static cold storage after recovery.

Transfusion policy and coagulation management by thromboelastometry was a standardized approach at all centers. The Ethics Research Committee approved the study (HCB/2019/1160), [ClinicalTrials.gov](#) identification NCT04945135. The work has been reported in line with the STROCSS criteria [13].

Demographic data, donor type, hemodynamic monitoring, surgical technique, and hemoglobin level were recorded. Tranexamic acid administration, post reperfusion syndrome (PRS) according to Aggarwal criteria [14], other major hemodynamic complications (defined as arrhythmia with hemodynamic instability, acute myocardial ischemia, acute pulmonary embolism, massive air embolism and cardiac arrest), and intraoperative RBC transfusion were recorded. One-year graft survival and mortality were recorded.

To determine equality in hemostasis and coagulation between groups, at baseline the maximum clotting firmness (MCF) of thromboelastometry (ROTEM sigma, TEM international, Munich, Germany) immediately before surgery was collected. MCF correlates well with the blood platelet count and plasmatic fibrinogen concentrations [15].

The potential observation of no differences between cDCD and DBD does not provide sufficient evidence for rejection of the null hypothesis and does not necessarily suggest the equivalence of both types of donors. Therefore, we designed a non-inferiority study. The main variables used to demonstrate non-inferiority between cDCD and DBD were the percentage of patients who received RBC, the numbers of units of RBC transfused, the percentage of patients receiving  $\geq 6$  RBC (massive transfusion [MT]), the development of PRS, and graft and patient survival at a one-year. RBC transfusions were compared as were the confidence intervals (CI) of the differences observed in the mean RBC transfused in each group, which allows a degree of uncertainty associated with the observed value. The margin ( $\Delta$ ), the maximum acceptable extent of clinical non-inferiority for the percentage of RBC transfused patients, was established at 10% on the basis of a previous random study in LT and transfusion [16], which showed that 10% differences in patients transfused were not significant. The margin ( $\Delta$ ) for PRS was established as 5% and the margin ( $\Delta$ ) for mortality was established as 2% on the basis of a previous random study in LT [16].

As we included all consecutive patients in whom LT was performed during the study period (year 2019) in all centers, non-inferiority was demonstrated using all LT patients. Inferential testing for the main variables and the odds ratio and 95% confidence intervals (CI) were calculated using log-binomial regression models, and a p value was calculated using a likelihood ratio test. Other variables were analyzed using Fisher's exact test to compare categorical variables and the Mann-Whitney test for ordinal and continuous data. The Kaplan-Meier estimator was used to estimate survival for graft and patients. Multivariate analysis was performed by including variables that reached significance in the univariate analysis, together with variables considered clinically relevant for the endpoint.



Data were expressed as median and interquartile range (IQR), means and standard error or 95% CI as required. All analyses were performed using SPSS version 25 and the level of significance was established as 5% for a two-sided comparison.

### 3. Results

During 2019, 591 adult LT were performed in the ten centers, and all patients were included in the analysis: 447 patients received a DBD graft and 144 patients a cDCD with NRP graft. The percentage of patients included per center ranges from 5 to 15% of the total. Piggyback was the standard surgical technique.

The main demographic, baseline and intraoperative data are summarized in Table 1. No differences according to age, sex or previous hemoglobin levels were found. No differences were found in donor data. The underlying liver disease in patients with cirrhosis was hepatitis C virus 35%, alcoholism 35%, hepatocellular carcinoma 30%, homogeneously distributes in both groups, whereas the rest were a miscellany of etiologies: biliary, acute-subacute liver failure, Andrade disease, polycystic disease, Budd-Chiari and primary non-function.

The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was significantly higher in the DBD group, while cirrhosis was predominant in the cDCD group (Table 1). Baseline MCF Extem was lower in the cDCD group. Baseline fibrinolysis was present in 3% of patients with a baseline thromboelastogram. Tranexamic acid was administered during surgery in 235 patients (40%) with no between-group significant differences.

**Table 1**  
Demographic, baseline and outcome data in all patients.

	DBD, n = 447	cDCD, n = 144	P
Age years	59(53–64)	59(53–64)	0.38
Sex, male (%)	313(70)	108 (75)	0.14
MELD	15(10–20)	13(10–18)	0.038
Cirrhosis/others (%)	36/64	53/47	0.002
Comorbidity (%)			0.428
Cardiovascular <sup>a</sup>	18	16	
HPS-POPH	10	12	
COPD	5	7	
Previous abdominal surgery (%)	12	15	0.176
Portal vein thrombosis (%)	14	12	0.138
Donor data			
Age	57(47–70)	60(51–72)	0.345
Sex, male (%)	236(53)	79(55)	0.425
BMI	26(24–28)	23(23–29)	0.625
Cause of death (%)			0.531
Anoxia	16	18	
CT	14	12	
CVA	62	70	
Perfusion time, min	–	95(73–127)	
Hemoglobin g/L	11.2 (9.5–13.4)	11.3 (9.5–13.5)	0.444
Baseline MCF Extem, mm <sup>b</sup>	n = 369	n = 132	0.005
	55(46–61)	51(44–59)	
Cold Ischemia time, (minutes)	345(285–407)	330(275–383)	0.091
RBC %, 95% CI	63 (59–67)	61(53–69)	0.693
RBC, units <sup>c</sup>	4.7 (0.2)	5.5 (0.4)	0.112
MT %, 95% CI	17(14–20)	25(18–32)	0.038
PRS %, 95% CI	27 (23–31)	33 (26–40)	0.170
Tranexamic %, 95% CI	39(35–43)	42(34–50)	0.494
1-year patient survival %, 95% CI	91(88–93)	92(88–96)	0.734
1-year graft survival %, 95% CI	89(86–93)	90(85–95)	1.000

BMI: body mass index; DBD: donor after brain death, CVA: cardiovascular accident. cDCD: donor after circulatory death; CT: cranial trauma; HPS: hepatopulmonary syndrome; POPH: portopulmonary hypertension; RBC: red blood cells; MELD: Model for End-Stage Liver Disease score. Data are expressed as median and range or median and IQ (25–75%). MT: massive transfusion.

<sup>a</sup> Cardiovascular: arterial hypertension, coronary disease, diabetes mellitus, obesity.

<sup>b</sup> In 90 patients (88 in the DBD group and 10 in the cDCD group), baseline MCF Extem was not available.

<sup>c</sup> In transfused patients.

Ischemia time was non-significantly longer in DBD grafts. RBC transfusion was 2% lower in the cDCD group. Similarly, there were no between-group differences in the number of RBC units administered. PRS occurred in 122 patients (27%) in the DBD group and 48 patients (33%) in the cDCD group.

Transfusion episodes are shown in Table 2. The mean of RBC units transfused was similar in the two groups, but MT was more common in cDCD recipients. Outliers (>10 RBC units) were similar in the two groups.

Major hemodynamic complications were observed in 52 patients (9%, 95% CI 7–11) and were similar between DBD and cDCD recipients: 8.5% and 9.7%, respectively (p = 0.61). The rate of major hemodynamic complications was 6% (95% CI 3–9) in non-transfused patients, 8% (95% CI 5–11) in patients transfused but not massively, and 18% (95% CI 16–20) in patients with MT (p = 0.004). Twenty-six patients (6%, 95% CI 4–8) died during admission for LT in the DBD group compared with 3 patients (2%, 95% CI 0–4), in the cDCD group (odds ratio 0.41 (95% CI 0.14–1.21).

When actuarial survival was plotted, there were no between-group differences in: one-year patient survival, DBD 91% (95%CI, 88–93) vs cDCD 92% (95%CI, 88–96), p = 0.734; and one-year graft survival, DBD 89% (95%CI, 86–93) vs cDCD 90% (95%CI, 85–95) (p = 1.00). (Fig. 1).

More cDCD recipients required MT than DBD recipients. MT was required in 76 patients (17%) in the DBD group and 36 patients (25%) in the cDCD group (p = 0.03) ((Supplemental Table 1)). cDCD patients had 10% more PRS. The requirement for tranexamic acid was 50% higher in cDCD recipients. Of the 76 patients requiring MT in the DBD group, major hemodynamic complications occurred in 18% (95% CI 14–21) vs 17% (95% CI 11–18) for the 36 patients with MT in the cDCD group. One-year patient survival was lower in DBD than cDCD massively transfused: 72% (95% CI 62–82) vs 89 (95% CI 79–99) p = 0.03 (Supplemental Table 1).

To overcome the bias due to a worse coagulation profile in cDCD recipients as reflected by the lower MCF, we created a matched sample of the two groups. Data from the resulting 231 patients (169 DBD and 62 cDCD) are shown in Table 3. No differences in baseline laboratory data, intraoperative use of red blood cells or one-year outcome data were observed between DBD and cDCD recipients.

To verify the non-inferiority of cDCD, a multivariate analysis was made in recipients of DBD and cDCD matched by the MCF. After including the most relevant variables, only RBC transfusion (> 6 RBC units) and major hemodynamic complications reached significance for one year patient survival (p = 0.000, OR 0.05 (0.01–0.25) and (p<0.000, OR 0.15(0.05–0.42)), respectively. Haemoglobin at baseline and recipient age reached significance for RBC transfusion (p<0.000, OR 0.55 (0.49–0.62) 0.55(0.49–0.62) and p = 0.02, OR 1.05 (1.00–1.10), respectively. (Table 4).

### 4. Discussion

The results of this large, multicenter series show that there were no

**Table 2**  
Transfusion episodes DBD and cDCD liver transplant recipients.

RBC (Unit)	DBD n = 447	cDCD n = 144	p
0	165 (37%)	56 (39%)	0.693
1	29 (6.5%)	3 (2%)	
2	68 (15%)	16 (11%)	
3	33 (7%)	12 (8%)	
4	50 (11%)	14 (10%)	
5	26 (6%)	7 (5%)	
≥6	76 (17%)	36 (25%)	0.038
>10	18 (4%)	11 (7.6%)	0.11
Mean and SE	2.9 (0.19)	3.3(0.33)	0.29

DBD: donor after brain death, cDCD: controlled donor after circulatory death; RBC: red blood cells.

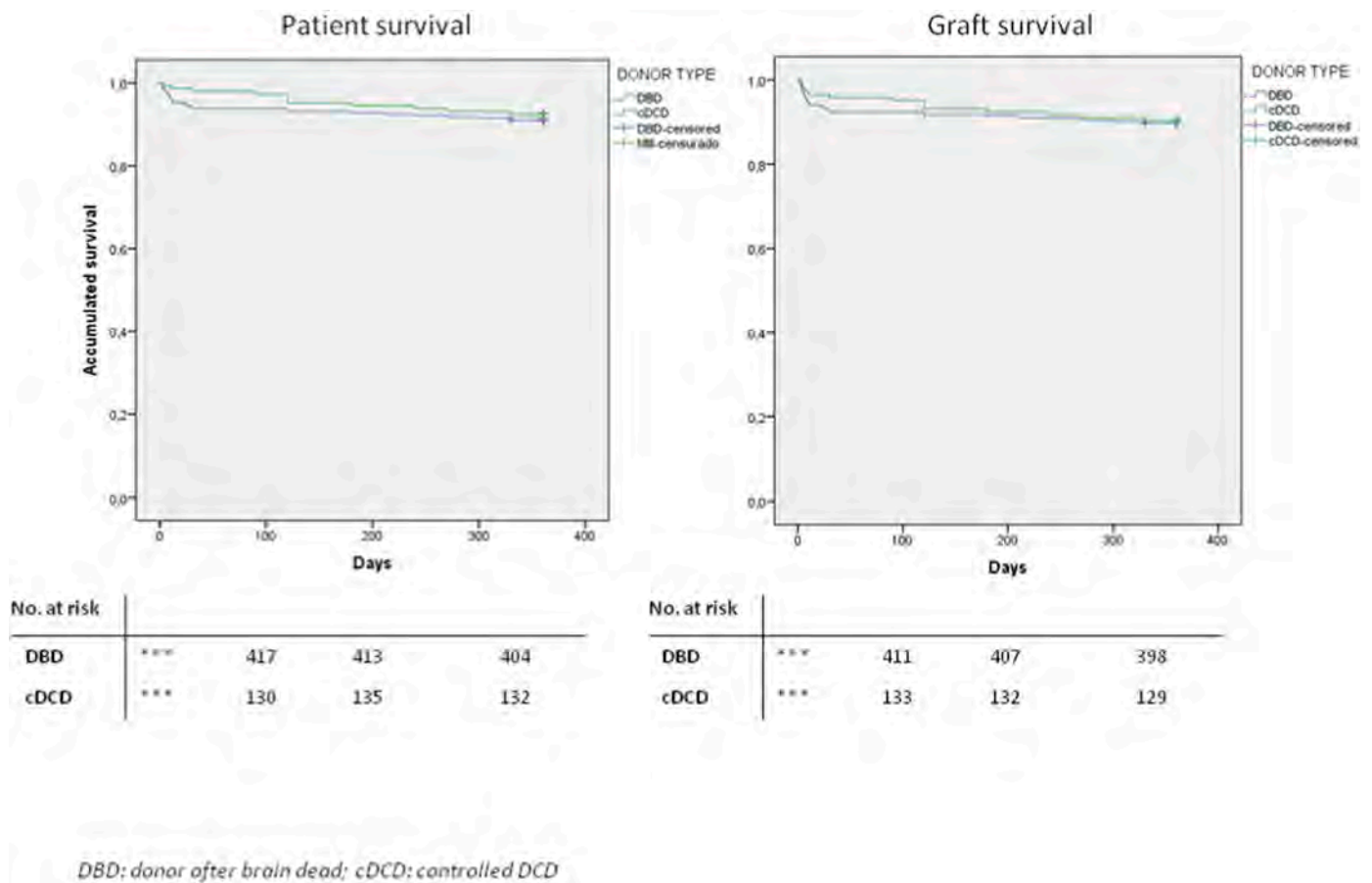


Fig. 1. Patient and graft survival according to donor type.

significant differences in the percentage of patients who received RBC, according to the type of donation (cDCD with NRP vs. DBD). We found that 39% of cDCD recipients received no RBC, and there were no differences with DBD recipients. One-year graft and patient survival were non-significantly higher in cDCD recipients. The greater frequency of MT in cDCD recipients disappeared after matching by the baseline coagulation profile. Therefore, our results suggest the non-inferiority of cDCD with NRP in comparison with DBD.

Our data confirm the results reported by Karangwa et al. [10] who found no differences between cDCD and DBD in RBC transfusion or fibrinolysis after reperfusion, suggesting that cDCD with NRP is a suitable alternative to DBD in the era of graft scarcity.

Differences in cDCD organ recovery between centers may have been limited due to a 2018 consensus of the Spanish Liver Transplantation Society that addressed issues related to cDCD liver evaluation, acceptance criteria, recovery, and recipient selection [5]. In addition, there were no differences in graft ischemia between groups, or between centers (data non shown). All centers use a thromboelastometry-based algorithm, which could compensate for variations in management between centers. The mean number of cases per center was >25, and no one center influenced the results (data not shown).

There were no differences in the transfusion rate of recipients of cDCD livers recovered with NRP compared with standard DBD liver recipients. This may be attributed to NRP, which restores near-physiological conditions and reduces histological changes associated with ischemia-reperfusion injury and endothelial inflammation, decreasing the release of tissue factor, as a coagulation cascade trigger [17].

Pre-operative anemia has been associated with higher rates of intra-operative blood transfusions [18], whereas the type of donor has not. We found no significant differences in the hemoglobin level between cDCD

and DBD. Postoperative and one-year survival were similar in cDCD with NRP and DBD. There was a difference in the MELD score, which was higher in DBD recipients, but did not influence outcomes, since MELD has discriminative ability for the prediction of 90-day waitlist mortality, but only predicts postoperative mortality for values > 40 [19]; on the other hand, postoperative mortality in LT is related to preoperative immune dysfunction and sepsis, age, and cardiac risk.

In our series, MT influenced mortality, mostly in DBD recipients. A study found that transfusion of >11 RBC units was associated with heart failure and mortality [20]. In our series, transfusion of >10 RBC units occurred in a very small percentage of patients so its influence on mortality could not be assessed.

A cohort study of simultaneous kidney and liver transplantation from cDCD donors found liver-kidney graft and patient one-year survival rates were similar to DBD donors, although a higher incidence of biliary complications was observed in cDCD recipients [21]. In a cohort of cDCD and DBD recipients, after adjustments for preoperative and pre-reperfusion risks via propensity matching, cDCD grafts remained a risk factor for post-reperfusion hyperkalemia and PRS [22]. In a large series comparing cDCD with DBD recipients, the incidence of PRS, arrhythmia requiring cardiopulmonary resuscitation, and treatments for hyperkalemia were similar, but a significant increase in total intra-operative and post-reperfusion blood products was reported [23]. The same authors studied the influence of moderate steatosis of the liver after circulatory death donation, and concluded that higher rates of PRS, cardiac arrest, and RBC and fresh frozen plasma transfusions were related to steatosis [23].

The main difference with these studies is that we used NRP. In our series, all cDCD grafts were obtained after normothermic perfusion and major hemodynamic disturbances were observed in only 9% of patients, with similar results in the two cohorts, suggesting that NRP cDCD livers

**Table 3**  
Demographic, baseline and outcome data of patients matched by MCF Extem.

	DBD, n = 169	cDCD, n = 62	p
Age years	60(54–64)	56(52–63)	0.313
Sex, male (%)	112(66)	47(76)	0.200
MELD	15(10–19)	12(10–15)	0.051
Cirrhosis/others (%)	64/35	69/31	0.534
Hemoglobin g/L	11.6 (9.5–13.5)	11.3 (9.5–13.5)	0.286
Comorbidity (%)			0.594
Cardiovascular <sup>a</sup>	12	10	
HPS-POPH	6	8	
COPD	4	3	
Previous abdominal surgery (%)	15	12	0.810
Portal vein thrombosis (%)	15	10	0.687
Donor data			
Age	55(47–69)	61(51–73)	0.413
Sex, male (%)	91(54)	37(60)	0.825
BMI	26(23–27)	26(24–31)	0.305
Cause of death (%)			0.115
Anoxia	18	20	
CT	17	12	
CVA	65	68	
Perfusion time, min	–	94(65–130)	
Baseline MCF Extem, mm <sup>a</sup>	n = 169	n = 62	0.154
	54(52–58)	54(49–57)	
Cold ischemia time, (minutes)	322(280–392)	326(279–367)	0.408
RBC %, 95% CI	60 (53–67)	53(41–65)	0.452
RBC, units <sup>b</sup>	4.4 (0.5)	5.2 (0.6)	0.692
MT %, 95% CI	12(7–17)	19(10–28)	0.196
PRS %, 95% CI	31 (24–38)	34 (23–45)	0.750
Tranexamic %, 95% CI	40(33–47)	42(30–54)	0.880
1-year patient survival %, 95% CI	92(88–96)	90(83–97)	0.600
1-year graft survival %,95% CI	90(86–94)	90(83–97)	1.000

BMI: body mass index; DBD: donor after brain death, CVA: cardiovascular accident. cDCD: donor after circulatory death; CT: cranial trauma; HPS: hepato-pulmonary syndrome; POPH: portopulmonary hypertension; RBC: red blood cells; MELD: Model for End-Stage Liver Disease score. Data are expressed as median and range or median and IQ (25–75%). MT: massive transfusion.

\*\*In 90 patients (88 in the DBD group and 10 in the cDCD group), baseline MCF Extem was not available.

<sup>a</sup> Cardiovascular: arterial hypertension, coronary disease, diabetes mellitus, obesity.

<sup>b</sup> In transfused patients.

**Table 4**  
Multivariate analysis to identify variables associated with one-year patient survival and RBC transfusion.

One year patient survival			
Variables	Odds Ratio	95% CI	P value
MELD	0.92	0.83–1.02	0.114
Age (years)	0.94	0.83–1.07	0.369
Sex	0.41	0.70–2.49	0.339
Type of donor	1.62	0.18–14	0.660
CIT (min)	0.99	0.98–1.00	0.144
Major hemodynamic complications	0.98	0.04–23	0.994
RBC transfusion (>6 RBC units)	0.04	0.01–0.35	0.003
RBC transfusion			
Variables	Odds Ratio	95% CI	P value
MELD	1.06	0.99–1.14	0.077
Age	1.05	1.00–1.10	0.028
Sex	2.48	0.98–6.24	0.053
Type of donor	1.33	0.54–3.28	0.525
CIT (min)	1.00	0.99–1.00	0.156
Major hemodynamic complications	12.56	0.93–168	0.060
Hemoglobin baseline (g/L)	0.64	0.52–0.78	0.000

CIT: Cold ischemia time. RBC: Red blood cell transfusion.

may behave more like DBD livers in terms of reperfusion [24].

The main limitation of the study is the retrospective nature of the data. For this reason, only non-confounding data were collected, such as

RBC transfusion and outcomes. Homogeneity was assured because only centers with a thromboelastometry-based algorithm were included in the analysis and all centers used normothermic perfusion to obtain the graft.

## 5. Conclusion

In summary, in a recent, large series of consecutive LT in 10 centers, non-inferiority of cDCD with NRP grafts to DBD grafts was demonstrated with respect to RBC transfusion, post reperfusion syndrome and post-operative one-year patient and graft survival. Therefore, not specific intraoperative management seems to be required in them. This study suggests that cDCD with NRP is safe and improves the imbalance between organ donors and the ever-growing demand.

## Provenance and peer review

Not commissioned, externally peer reviewed.

## Ethic approval

The Ethics Research Committee of the Hospital Clinic of Barcelona approved the study (HCB/2019/1160).

## Funding

None.

## Authorship

- A. Sabaté, A. Blasi and L Viguera: Concept and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing and final approval of the manuscript.
- E. Reverter: data analysis and interpretation. Final approval of the manuscript.
- B. Arjona, M. Caballero, I. Chocron, C. García-Palenciano, R. Gutierrez, MJ. Martin, J. Pérez-Peña, J. Pitera, and I. Zarragoikotxea: Data collection and interpretation. Final approval of the manuscript.

## Trial registry number

1. Name of the registry: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
2. Unique Identifying number or registration ID: NCT04945135
3. Hyperlink to your specific registration (must be publicly accessible and will be checked): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04945135?id=NCT04945135&draw=2&rank=1>

## Guarantor

Annabel Blasi.  
Antoni Sabté.

## Data statement

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

## CRediT authorship contribution statement

Laura Viguera: Formal analysis, Writing – original draft, designed the study, analyzed the data, wrote the paper and drew up the final manuscript. Annabel Blasi: Formal analysis, Writing – original draft, designed the study, analyzed the data, wrote the paper and drew up the final manuscript. Enric Reverter: Formal analysis, performed specific



drafting the article or revising it critically for important intellectual content. M. Torres: Conceptualization, Funding acquisition, Formal analysis, Writing – original draft, substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; drafting the article or revising it critically for important intellectual content. M. Zaballos: Conceptualization, Funding acquisition, Formal analysis, Writing – original draft, substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; drafting the article or revising it critically for important intellectual content.

#### Declaration of competing interest

None.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.106169>.

#### References

- [1] J.V. Guarrera, S.D. Henry, B. Samstein, et al., Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers, *Am. J. Transplant.* 15 (2015) 161–169.
- [2] World Health Organization & Organizacion Nacional de Trasplantes, Global Observatory on Donation and Transplantation, WHO-ONT, 2019. Available from URL: [www.transplant-observatory.org](http://www.transplant-observatory.org).
- [3] P. Mihaylov, R. Mangus, B. Ekser, et al., Expanding the donor pool with the use of extended criteria donation after circulatory death livers, *Liver Transplant.* 25 (2019) 1198–1208.
- [4] A. Blasi, A.J. Hessheimer, J. Beltrán, et al., Liver transplant from unexpected donation after circulatory determination of death donors: a challenge in perioperative management, *Am. J. Transplant.* 16 (2016) 1901–1908.
- [5] A.J. Hessheimer, M. Gastaca, E. Miñambres, et al., Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society, *Transpl. Int.* 33 (2020) 902–916.
- [6] F. Paterno, J.V. Guarrera, K. Wima, et al., Clinical implications of donor warm and cold ischemia time in donor after circulatory death liver transplantation, *Liver Transplant.* 25 (2019) 1342–1352.
- [7] K.P. Croome, A.K. Mathur, S. Mao, et al., Perioperative and long-term outcomes of utilizing donation after circulatory death liver grafts with macrosteatosis: a multicenter analysis, *Am. J. Transplant.* 20 (2020) 2449–2456.
- [8] E. Ramos, A. Dalmau, A. Sabate, et al., Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them, *Liver Transplant.* 9 (2003 Dec) 1320–1327.
- [9] D. Kollmann, S.F. Neong, R. Rosales, et al., Renal dysfunction after liver transplantation: effect of donor type, *Liver Transplant.* 26 (2020) 799–810.
- [10] A. Karangwa, J. Adelmeijer, J. Burgerhof, et al., *Transplantation*, February 15, 2021, <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003698>.
- [11] A. Bonnet, N. Steer, M. Gazon, D. Quattrone, et al., The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation, *Bangladesh J. Med. Sci.* 18 (2019) 1–17.
- [12] A. Wikkelsø, J. Wetterslev, A.M. Møller, et al., Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis, *Anaesthesia* 72 (2017) 519–531.
- [13] R. Agha, A. Abdall-Razak, E. Crossley, N. Dowlut, C. Iosifidis, G. Mathew, for the STROCSS Group, The STROCSS 2019 guideline: strengthening the reporting of cohort studies in surgery, *Int. J. Surg.* 72 (2019) 156–165.
- [14] S. Aggarwal, Y. Kang, J.A. Freeman, et al., Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation, *Transplant. Proc.* 19 (4 Suppl 3) (1987) 54–55.
- [15] F. Herbstreit, E.M. Winter, J. Peters, et al., Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests, *Anaesthesia* 65 (2010) 44–49.
- [16] A. Sabate, R. Gutierrez, J. Beltran, et al., Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Am. J. Transplant.* 16 (2016) 2421–2429.
- [17] T. Kerforne, G. Allain, S. Giraud, et al., Defining the optimal duration for normothermic regional perfusion in the kidney donor: a porcine preclinical study, *Am. J. Transplant.* 19 (2019) 737–751.
- [18] P. Lichtenegger, J. Schiefer, A. Graf, et al., The association of pre-operative anaemia with survival after orthotopic liver transplantation, *Anaesthesia* 75 (2020) 472–478.
- [19] H. Petrowsky, A. Rana, F.M. Kaldas, et al., Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility, *Ann. Surg.* 259 (2014) 1186–1194.
- [20] A.E. Sakr, G.E. Fraser, T.P. Doctorian, et al., Predictors of systolic heart failure and mortality following orthotopic liver transplantation: a single-center cohort, *Transplant. Proc.* 51 (2019) 1950–1955.
- [21] R. Nunez-Nateras, K.S. Reddy, B.A. Aqel, et al., Simultaneous liver–kidney transplantation from donation after cardiac death donors: an updated perspective, *Am. J. Transplant.* 20 (2020) 3582–3598.
- [22] X. Pan, W. Apinyachon, W. Xia, et al., Perioperative complications in liver transplantation using donation after cardiac death grafts: a propensity-matched study, *Liver Transplant.* 20 (2014) 823–830.
- [23] R.M. Chadha, K.P. Croome, S. Aniskevich, et al., S. Aniskevich, Intraoperative events in liver transplantation using donation after circulatory death donors, *Liver Transplant.* 25 (2019) 1833–1840.
- [24] Y. Boteon, S. Afford, Machine perfusion of the liver: which is the best technique to mitigate ischaemia-reperfusion injury? *World J. Transplant.* 9 (2019) 14–20.