

# Asociación entre el Uso de Hemocomponentes y la Mortalidad en Cinco Años Después de Transplante Hepático

Bruno Salome de Morais, TSA<sup>1</sup>, Marcelo Dias Sanches<sup>2</sup>, Daniel Dias Ribeiro<sup>3</sup>, Agnaldo Soares Lima<sup>2</sup>,  
Teresa Cristina de Abreu Ferrari<sup>4</sup>, Malvina Maria de Freitas Duarte<sup>5</sup>, Guilherme Henrique Gomes Moreira Cançado<sup>6</sup>

**Resumen:** Morais BS, Sanches MD, Ribeiro DD, Lima AS, Ferrari TCA, Duarte MMF, Cançado GHGM – Asociación entre el Uso de Hemocomponentes y la Mortalidad en Cinco Años Después de Transplante Hepático.

**Justificativa y objetivos:** La cirugía de transplante hepático (TH), continúa asociada al sangramiento importante en un 20% de los casos, y diversos autores ya han demostrado los riesgos relacionados con el uso de hemoderivados. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del uso de hemoderivados durante toda la hospitalización en la sobrevida en cinco años de pacientes sometidos a TH.

**Métodos:** Un total de 113 pacientes sometidos a TH fueron evaluados retrospectivamente. Diversas variables, incluyendo el uso de hemoderivados en el intraoperatorio y durante toda la hospitalización, fueron categorizadas y evaluadas por medio de análisis univariado, por el test de Fisher. El nivel de significancia adoptado fue de un 5%. Los resultados con  $p < 0,2$  fueron sometidos a un análisis multivariado por el modelo de regresión logística multinomial.

**Resultados:** Enfermedades parenquimatosas, disfunción renal preoperatoria y un mayor tiempo de internación en UCI y hospitalario, se asociaron a una mayor mortalidad en cinco años después del TH ( $p < 0,05$ ). Al contrario del uso de hemoderivados en el intraoperatorio, la transfusión acumulada de concentrado de hemáties, plasma fresco congelado y concentrado de plaquetas durante todo el ingreso se asoció a una mayor mortalidad en cinco años posteriores al transplante de hígado ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** El estudio es un alerta sobre la relación existente entre el uso de hemoderivados durante el ingreso y el aumento de la mortalidad en cinco años posteriores al TH.

**Descriptores:** CIRUGÍA, Transplante: hígado; COMPLICACIONES: mortalidad; SANGRE: transfusión.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 154-157] ©Elsevier Editora Ltda.]

## INTRODUCCIÓN

El transplante hepático (TH), es el único tratamiento definitivo para la enfermedad hepática terminal.

Incluso con el gran avance y la mejoría de los resultados quirúrgicos desde su descripción en 1963 por Starzl, el TH todavía presenta una gran morbilidad, una vez que se trata de cirugía compleja en pacientes con afectación orgánica multisistémica y con una pequeña reserva funcional.

Recibido del Hospital das Clínicas de la Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil.

1. Máster y Doctorando en Medicina por la UFMG; Miembro del Comité de Transplante de Órgano de la SBA, Anestesiólogo del Grupo de Transplante del Instituto Alfa de Gastroenterología/UFMG y Hospital LifeCenter

2. Doctor en Medicina por la UFMG; Cirujano del Grupo de Transplantes del Instituto Alfa de Gastroenterología/UFMG, Profesor Adjunto de Cirugía/UFMG

3. Máster en Medicina por la UFMG; Hematólogo y Patólogo Clínico

4. Doctora en Medicina por la UFMG; Profesora Titular de Clínica Médica de la UFMG

5. Máster en Medicina por la UFMG; Profesora de Enfermería de la PUC-MG y Enfermera del Grupo de Transplantes del Hospital das Clínicas de la UFMG

6. Académico de Medicina/UFMG; Becario de FAPEMIG

Artículo sometido el 14 de julio de 2010.

Aprobado para su publicación el 7 de diciembre de 2010.

Dirección para correspondencia:

Dr. Bruno Salome de Morais

Avenida do Contorno, 4747/19º andar

Funcionários

30110060 – Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: brunomoraisanest@yahoo.com.br

En los últimos años, se observó una nítida reducción en el uso de hemocomponentes en el TH<sup>1-5</sup>. Sin embargo, la cirugía continúa asociada al sangramiento importante en un 20% de los casos<sup>6</sup>.

Algunos autores<sup>7-10</sup> correlacionaron el uso de hemocomponentes en el intraoperatorio con la disminución de la sobrevida en un año después del TH. Pero todavía faltan estudios que evalúen el impacto del total de hemocomponentes recibidos durante la hospitalización en la sobrevida después del TH.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la asociación de la hemotransfusión desde la cirugía hasta el alta con la sobrevida en cinco años de pacientes sometidos al TH.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo realizado con 113 pacientes sometidos a transplante de hígado ortotópico en el Hospital das Clínicas (HC) de la Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), entre los años 2001 a 2004. Después de la debida exclusión de los pacientes con edad inferior a los 18 años ( $n = 11$ ), transplante intervivos ( $n = 3$ ), re-transplante ( $n = 2$ ), cirugía por hepatitis fulminante ( $n = 2$ ) y muerte intraoperatoria, o en las primeras 24 horas al finalizar la cirugía ( $n = 2$ ), los datos de 93 pacientes fueron analizados. El fin del

seguimiento fue en septiembre de 2009. En todos los pacientes se usó la técnica quirúrgica Piggback.

Diversas variables del receptor se evaluaron: edad, sexo, enfermedad hepática de base (*Model of End-stage Liver Disease* – MELD), *clearance* de creatinina calculado (ecuación de Cockcroft-Gault), tiempo de cirugía, tiempo de permanencia en la UCI y tiempo de ingreso en el hospital. Los pacientes fueron divididos de acuerdo con el uso de los hemocomponentes, y también clasificados de acuerdo con la sumatoria de sus transfusiones (Tabla I).

Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos de acuerdo con el MELD al momento de la cirugía:  $\leq 10$ , 11 a 18, 19 a 24 y  $\geq 25$ . Esa categorización fue hecha de acuerdo con las normas de Estandarización del Ministerio de Salud para la validez de los exámenes con el objetivo de establecer la ordenación de la lista de espera.

Con relación a la enfermedad hepática de base, la clasificación se hizo en las categorías: parenquimatosas, colestáticas y otras.

La disfunción renal preoperatoria se estandarizó teniendo en cuenta el *clearance* de creatinina inferior a 70 mL.min<sup>-1</sup>.

El análisis inicial de los datos, y los resultados obtenidos en la literatura, orientaron la categorización de las variables continuas.

A partir de la base de datos, se hizo un análisis descriptivo con sexo, edad, diagnóstico primario, función renal preoperatoria, CTP, MELD, tiempo de cirugía, tiempo de permanencia en UCI, tiempo de ingreso hospitalario, transfusión transoperatoria de concentrado de hematíes (CH), plasma fresco congelado (PFC), concentrado de plaquetas (CP) y crioprecipitado (CRIO), como también la transfusión de CH, PFC, CP y CRIO en todo el período de ingreso. Para verificar la eventual asociación entre sobrevida y las variables descriptivas, recurrimos al test de Fisher. El nivel de significancia utilizado fue de un 5%. Los resultados del análisis univariado con  $p < 0,2$  se supeditaron al análisis multivariado. El método estadístico utilizado para el análisis multivariado fue la regresión logística multinomial. Los programas estadísticos utilizados fueron el SPSS, versión 10.0, y el StatXact, versión 4.

## RESULTADOS

De los 93 pacientes, 60 (64,5%) eran del sexo masculino. La edad varió entre los 18 a los 75 años, con un promedio de  $48,8 \pm 10,97$  (media  $\pm$  DP). Con relación a la enfermedad hepática de base, 77 (82,8%) eran parenquimatosas, 10 (10,8%) colestáticas y 6 (6,5%) clasificadas como otras.

Del total de pacientes, 12 (12,9%) se clasificaron en CTP A, 65 (69,9%) en B y 16 (17,2%) en C. El MELD varió de 9 a 36, con mediana en 16. La incidencia de disfunción renal preoperatoria fue de un 27,6%.

La distribución de la utilización de hemocomponentes en el intraoperatorio y hasta el momento del alta hospitalaria aparece en la Tabla II.

Durante la cirugía, 26,9% de los pacientes no recibieron ningún tipo de hemotransfusión, mientras que un 10,8% de

**Tabla I** – Sumatoria de Transfusión de Hemocomponentes

Puntos	0	1	2
CH	0	1 a 4	$\geq 5$
CP	0	1 a 8	$\geq 9$
PFC	0	1 a 8	$\geq 9$
CRIO	0	1 a 12	$\geq 13$

CH: concentrado de hematíes; CP: concentrado de plaquetas; PFC: plasma fresco congelado; CRIO: crioprecipitado.

**Tabla II** – Distribución del Uso de Hemocomponentes en el Perioperatorio del Transplante Hepático

	mínimo	máximo	promedio	DE	mediana
Intraoperatorio (unidades)					
CH	0	22	3,24	4,36	2
CP	0	23	3,61	5,52	0
PFC	0	15	0,92	2,49	0
Crioprecipitado	0	18	1,60	4,50	0
Durante la hospitalización (unidades)					
CH	0	43	8,87	9,51	6
CP	0	92	10,11	15,20	7
PFC	0	57	3,77	8,17	0
Crioprecipitado	0	44	3,69	8,40	0

DE: Desviación estándar.

los pacientes no recibieron hemocomponentes hasta el momento de su alta.

La duración de la cirugía varió entre cuatro horas y veinte minutos a doce horas, con un promedio de  $7:02h \pm 1:32h$ . El tiempo de permanencia en la UCI varió de 3 a 19 días, con un promedio de  $4,29 \pm 3,37$  días, mientras que el tiempo de ingreso postoperatorio varió de 7 a 90 días, con un promedio de  $19,32 \pm 13,81$  días.

Veinte y dos pacientes (23,7%) fallecieron en cinco años, con una sobrevida variando de 2 a 1.495 días, promedio de  $189,77 \pm 357,06$  días y mediana de 25 días. Las causas de las muertes fueron: cardiovascular en 3 pacientes (3,2%), quirúrgica en 6 pacientes (6,5%), infecciosa en 8 pacientes (8,6%) y otras en 5 pacientes (5,4%). La sobrevida fue de un 86%, 81% y 76% en 30 días, 1 y 5 años, respectivamente.

Los resultados del análisis univariado están en la Tabla III. Todas las variables con  $p < 0,2$  se sometieron al análisis multivariado, pero ninguna fue un predictor independiente de sobrevida.

## DISCUSIÓN

El MELD, criterio de gravedad para la ubicación en la lista de espera del TH, no estuvo asociado a la mortalidad después

del trasplante en el HC de la UFMG en el período del estudio. Diversas investigaciones son contradictorias en cuanto a la capacidad del MELD de predecir la mortalidad después del trasplante de hígado <sup>11-14</sup>.

Los pacientes con enfermedades colestáticas presentaron una sobrevida posterior al TH inferior a los que tenían enfermedades parenquimatosas ( $p = 0,048$ ), resultado similar al que ya fue descrito en la literatura <sup>15</sup>.

Aunque sea relativamente frecuente en el preoperatorio de TH, y con una incidencia que varía entre 10,0 a 33,0% <sup>16,17</sup>, la disfunción renal preoperatoria es de difícil definición. La creatinina sérica, el examen más utilizado, no es un buen método en pacientes cirróticos, porque superestima sus funciones renales <sup>16</sup>. El *clearance* de creatinina calculado (Cockcroft-Gault), estima la filtración glomerular y tiene en cuenta el sexo, el peso y la edad del paciente, además de la creatinina sérica. En los pacientes hepatópatas, el límite de normalidad debe ser considerado superior a 70 mL.min<sup>-1</sup>. La disfunción renal preoperatoria está asociada a una mayor necesidad de hemodiálisis postoperatoria, al no funcionamiento primario del hígado y al aumento de la mortalidad <sup>16,18</sup>, ejerciendo una gran influencia en la calidad de vida y en la sobrevida de los pacientes transplantados. A semejanza de otros estudios, la disfunción renal preoperatoria se asoció a una menor sobrevida después del TH ( $p = 0,008$ ).

Se produjo una gran variación en el uso de hemocomponentes tanto en el intraoperatorio como en el período de la hospitalización. Esa variación se debe, tal vez, a una gran heterogeneidad en el nivel de gravedad de los pacientes sometidos al TH y a factores de riesgo, como presencia de cirugías abdominales previas, coagulopatías, valor de la presión venosa central, niveles preoperatorios de hemoglobina, mayor tiempo quirúrgico o de internación hospitalaria <sup>19</sup>. El promedio transfusional en la institución fue similar o inferior a la publicada por otros autores <sup>1,20-22</sup>.

En los últimos 20 años, hubo una reducción importante de la transfusión, con promedios de 43 CH y 41 PFC por paciente <sup>23</sup> para solo 0,3 unidades de CH por paciente, sin la utilización de PFC <sup>9</sup>. Y junto con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgico-anestésicas, el conocimiento más profundo de las complicaciones relacionadas con las hemotransfusiones, contribuyó para el uso más racional de los hemocomponentes.

Diferentes trabajos mostraron una asociación entre la transfusión de CH y la reducción de sobrevida después del TH <sup>1,2,7,8,24</sup>. Al mismo tiempo, se han venido conociendo más los efectos de la inmunomodulación provocados por las hemotransfusiones en casi todos los pacientes. Ese efecto puede aumentar el riesgo de infecciones nosocomiales, lesión pulmonar aguda y el desarrollo de enfermedades autoinmunes a largo plazo <sup>25</sup>. El hecho ha sido atribuido a la depresión del sistema inmunológico, conocida como inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM), y con las alteraciones en los productos sanguíneos que pueden ocurrir durante el almacenamiento <sup>26</sup>.

El síndrome conocido como lesión pulmonar aguda relacionado con la transfusión (TRALI), es un edema pulmonar

**Tabla III** – Asociación de Diferentes Variables con Sobrevida en Cinco años después del Trasplante Hepático

	Test de Fisher
MELD	0,887
Sexo	0,613
Edad	0,142
Diagnóstico	0,048
Función renal preoperatoria	0,008
Concentrado de hematíes en el transoperatorio	0,367
Concentrado de hematíes hasta la fecha del alta	0,001 *
Plasma fresco congelado en el transoperatorio	0,072
Plasma fresco congelado hasta la fecha del alta	0,003 *
Concentrado de plaquetas en el transoperatorio	0,678
Concentrado de plaquetas hasta la fecha del alta	0,008 *
Crioprecipitado en el transoperatorio	0,506
Crioprecipitado hasta la fecha del alta	0,16
Infusión acumulada de hemocomponentes en el transoperatorio hasta la fecha del alta	0,879
	0,001 *
Tiempo de cirugía	0,446
Tiempo de ingreso en la UCI	0,029
Tiempo de ingreso	0,029

agudo no cardiogénico que ocurre hasta 6 horas después de la transfusión de hemocomponentes que contienen plasma <sup>27</sup>. Los pacientes sometidos a TH están expuestos a un mayor riesgo de TRALI, y ya ha sido sugerida que la isquemia y la reperfusión del injerto serían condiciones predisponentes <sup>28</sup>.

El análisis univariado realizado por el test de Fisher, encontró una asociación entre la transfusión de CH, PFC y CP en el alta hospitalaria, con una mortalidad en cinco años después del TH. Lo mismo se dio con la sumatoria de los hemocomponentes hasta el momento del alta hospitalaria. A diferencia de otros estudios, no se verificó una asociación entre el uso de hemocomponentes en el intraoperatorio y la mortalidad. No existen estudios en la literatura correlacionando el uso de hemocomponentes durante todo el período de ingreso con sobrevida en cinco años después del TH. El tiempo promedio de operación en el estudio refleja un porcentaje pequeño (1,5%) del tiempo total promedio de la hospitalización de esos pacientes.

Durante el período de hospitalización, innumerables variables pueden influir en el resultado del TH y en la necesidad de hemotransfusión. Durante el TH, la mejor monitorización de las coagulopatías y la adopción de protocolos juiciosos de transfusión, redujeron el uso de hemocomponentes a pesar de la enorme repercusión hemodinámica relacionada con la cirugía. Tal vez la falta de esas conductas en el postoperatorio haya expuesto a los pacientes a hemotransfusiones innecesarias y por eso es que ocurrió la asociación con la disminución de la sobrevida en la población evaluada.

A pesar de que la asociación entre el uso de hemoderivados hasta el momento del alta hospitalaria, y la menor sobrevida en cinco años nos sugiere una causalidad, esas obser-

vaciones pueden haber ocurrido a causa de que la necesidad de hemotransfusión sea un marcador de mayor gravedad de los pacientes. Se realizó un análisis multivariado con algunos factores de confusión, pero ninguno de ellos fue un predictor independiente de mortalidad después del TH.

La naturaleza retrospectiva de la investigación nos impone límites en los resultados. Pero a pesar de esas limitaciones, el resultado del estudio es un aviso para el análisis prudente de la relación riesgo beneficio al indicar la transfusión de hemocomponentes en el TH.

Los estudios prospectivos futuros podrán verificar si la adopción de conductas en el postoperatorio del TH con la intención de reducir la utilización de hemoderivados, podrá asociarse al aumento de sobrevida.

## REFERENCIAS

01. de Boer MT, Christensen MC, Amussen 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.
02. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L et al. – Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anaesth*, 2005;52:545-546.
03. Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG et al. – A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status. *Anesth Analg*, 2005;101:30-37.
04. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM et al. – Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*, 2007;39:3207-3213.
05. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L et al. – Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation*, 2008; 85:956-962.
06. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S et al. – Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg*, 2004;98:1245-1251.
07. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH et al. – Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg*, 1999;134:25-29.
08. 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;9:1320-1327.
09. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S et al. – Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth*, 2005;52:148-55.
10. Hendriks HG, Van der Merr J, de Wolf JT et al. – Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*, 2005;17:673-679.
11. Hayashi PH, Forman L, Steinberg T et al. – Model for end-stage liver disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2003;9:737-40.
12. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ et al. – A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2003;9:117-123.
13. Desai NM, Mange KC, Crawford MD et al. – Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*, 2004;77:99-106.
14. Habib S, Berk B, Chang CH et al. – MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*, 2006;12:440-447.
15. Adler M, Gavaler JS, Duquesnoy R et al. – Relationship between the diagnosis, preoperative evaluation and prognosis after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*, 1988;208:196-202.
16. Nair S, Verma S, Thuluvath P – Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 2002;35:1179-1185.
17. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrasse MPVC et al. – Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc*, 2008;40:808-810.
18. Biancofiore G, Davis CL – Renal dysfunction in the perioperative liver transplant period. *Curr Opin Organ Transplant*, 2008;13:291-297.
19. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM et al. – Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*, 2007;39:3207-3213.
20. Marcel RJ, Stegall WC, Suit CT et al. – Continuous small-dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*, 1996;82:1122-1125.
21. Schoroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E et al. – Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004;18:438-441.
22. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L et al. – Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl*, 2006;12:117-123.
23. Butler P, Israel L, Nusbacher J et al. – Blood transfusion in liver transplantation. *Transfusion*, 1985;25:120-123.
24. Mor E, Jennings L, Gonwa TA et al. – The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet*, 1993;176:219-227.
25. Raghavan M, Marik PE – Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest*, 2005;127:295-307.
26. Vamvakas EC, Blajchman MA – Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*, 2007;21:327-348.
27. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. – Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 2004;44:1774-1789.
28. Yost CS, Matthay MA, Gropper MA – Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest*, 2001;119:219-223.