

FACTORS PREDICTIUS DELS REQUERIMENTS D'HEMODERIVATS EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

Doctorand: Marta Costa Reverte

Universitat de Barcelona

Director de Tesi: Professor Dr. Antoni Sabaté Pes

Línia de recerca: Patologia infecciosa i trasplantament

AGRAÏMENTS:

Al meu marit Jaume per la seva infinita paciència i suport.

A les meves filles Queralt, Xènia i Isona per intentar entendre aquest moment tan important i donar-me les ganes i l'esforç de superar-me. Sou una família fantàstica.

A la meva mare, Teresa, per ensenyar-me a lluitar pel que una vol. Aquí estic gràcies a tu.

Al meu pare, Jordi, per ensenyar-me a ser constant.

A tu, Joan, per ensenyar-me que l'esforç té una recompensa.

Al meu director de tesi i cap de servei, professor Dr. Antoni Sabaté, per la seva constància i insistència. Per donar-me l'oportunitat d'entrar en aquest meravellós món del trasplantament. Per creure i confiar en mi.

Als meus companys i companyes anestesiòlegs i infermeria de quiròfan, perquè sense elles aquesta tesi no hagués estat possible

RESUM DEL PROJECTE

Introducció: Els pacients amb afectació hepàtica avançada presenten alteracions greus de la hemostàsia i la coagulació, que determinen la transfusió d'hemoderivats en el procés quirúrgic del trasplantament hepàtic (TH). El propòsit del nostre estudi és per una banda determinar els nivells baixos de fibrinogen en plasma com un esdeveniment comú dins el TH, i per l'altra banda determinar si la correcció preoperatoria del fibrinogen plasmàtic (en el rang del valor acceptat com a normal) redueix els requeriments de derivats sanguinis.

Objectius: Es van desenvolupar 2 estudis. En el primer observacional (E1), l'objectiu del qual fou avaluar els nivells de fibrinogen que s'associaven a un major requeriment de derivats sanguinis.

El segon estudi controlat i a doble cec amb placebo (E2) es va plantejar que l'administració preventiva de fibrinogen per obtenir un nivell plasmàtic inicial de 2,9 g/L reduiria els requeriments de transfusió en el TH.

Metodologia: E1. Estudi observacional de 644 pacients en el període comprès entre gener de 1998 i desembre de 2009. Un cop agrupats segons factors preoperatoris, dos grups van ser creats en relació al nivell en plasma del fibrinogen preoperatori (el punt de tall basat en un valor de 2 g/L, mesurat segons la tècnica de Clauss): el grup de fibrinogen baix (61 casos) i el grup de fibrinogen alt (129 casos).

E2. Estudi multicèntric, aleatori, doble cec, controlat amb placebo. Criteris d'inclusió: realització d'un TH i un valor de fibrinogen preoperatori inferior a 2,9g/L. 132 pacients van ser distribuïts de manera aleatòria: Grup tractament, es van administrar dosi repetides d'1g de fibrinogen per obtenir un increment del valor del fibrinogen de 0.29g/L fins obtenir un valor de 2.9 g/L. Grup placebo, es van administrar les mateixes dosis repetides en volum de sèrum fisiològic.

Resultats: En l'E1, malgrat la disminució del fibrinogen en plasma es va produir en tots dos grups, el nivell crític de fibrinogen en plasma per tractament (1g/L) només es va aconseguir després de la reperfusió de l'empelt en 7 casos (5,5%) en el grup de fibrinogen alt, enfront de 24 casos (39%), $P < 0,001$, en el grup de fibrinogen baix.

En l'E2 es van avaluar 51 pacients assignats al fibrinogen i 48 a la solució salina. Es va administrar una mitjana de 3,54 g de fibrinogen de manera preventiva en el grup de fibrinogen. 9 pacients en el grup de solució salina (20,9%) van requerir fibrinogen en el moment de la reperfusió de l'empelt (versus un pacient [2,1%] en el grup de fibrinogen; $p = 0,005$). Es va transfondre el 52,9% (IC del 95%: 42,5% a 63,3%) en el grup de fibrinogen i el 42,74% (IC del 95%: 28,3% a 57,2%) en el grup de solució salina ($p = 0,217$). El risc relatiu de transfusió fou de 0,80 (IC del 95%: 0,57 a 1,13). Els esdeveniments trombòtics es van detectar en 1 (2,1%) i 5 (11,4%) en los grups de fibrinogen i solució salina, respectivament. 7 (14,6%) en el fibrinogen i 9 (20,3%) en el grup salí, es van reintervenir. L'administració de fibrinogen no es va relacionar amb un major risc d'esdeveniments tromboembòlics. L'administració preventiva de concentrat de fibrinogen no va influir en les necessitats de transfusió.

Conclusions: Es va produir una disminució progressiva del nivell de fibrinogen en el plasma en el TH. Es va produir un nivell crític de fibrinogen plasmàtic (1g/L) en la reperfusió de l'empelt en un percentatge significatiu de pacients quan el nivell plasmàtic preoperatori fou inferior a 2g/L. Un nivell crític de fibrinogen plasmàtic (1g/L) en la reperfusió de l'empelt es va associar a la transfusió de sang durant el TH. El nivell preoperatori de fibrinogen en plasma ≤ 2 g/l augmenta els requisits dels productes sang durant el procediment quirúrgic del TH. L'administració preventiva del concentrat de fibrinogen va augmentar els nivells plasmàtics de fibrinogen a valors normals i va augmentar la fermesa màxima del coàgul. En el pacient amb afectació hepàtica, els valors plasmàtics de fibrinogen obtinguts en relació a l'administració d'1 g de concentrat de fibrinogen van ser inferiors als referenciats per als pacients amb afibrinogenèmia congènita. Malgrat l'increment de la concentració plasmàtica de fibrinogen en el grup amb administració preoperatoria, aquest guanys no van reduir la necessitat de transfusions de CH en el TH. La dosi total de fibrinogen administrada en el grup control va ser similar a la del grup estudi, per tant, es confirma la necessitat d'un reemplaçament intraoperatori de fibrinogen.

Llista de figures i taules

• Figura 1: Formació del coàgul	16
• Figura 2: Cascada de la coagulació: via extrínseca i intrínseca	18
• Figura 3: Paràmetres del TEG	20
• Figura 4: Tromboelastometria rotacional en estats normal i alterats	21
• Figura 5: Equilibri de l'estat de la coagulació	23
• Figura 6: Perfil de l'estudi	41
• Figura 7: Perfil de l'estudi. CRF, registre de casos	52

• Taula 1: Característiques dels pacients, procediments quirúrgics i resultats	42
• Taula 2: Perfil del fibrinogen durant el trasplantament hepàtic	43
• Taula 3: Característiques dels pacients	53
• Taula 4: Característiques dels donants i de la cirurgia	54
• Taula 5: Nivells de fibrinogen i determinacions per tromboelastometria abans i després de la intervenció preventiva i fibrinogen total administrat durant i 24 hores després de la cirurgia	55
• Taula 6: Requeriments d'hemoderivats i fluïdoteràpia	56
• Taula 7: Efectes adversos i complicacions postoperatòries	57

ABREVIATURES

AAS: àcid acetilsalicílic

CFT: temps de formació del coàgul

CH: concentrats d'hematies

CRF: formulari electrònic de registre de casos

CS: Cell Salvage

CT: temps de coagulació

EA: investigador principal

EV: endovenós

INR: International normalized ratio

IRB: Comitè d'ètica de la Recerca Clínica

HES: hidroxietilalmidó

MELD: Mayo End-Stage Liver Disease

PFC: Plasma fresc congelat

PTT: temps de tromboplastina parcial

PVC: pressió venosa central

TCE: test de coagulació estàndards

TEG: tromboelastograma

TH: trasplantament hepàtic

TP: temps de protrombina

TTPa: temps de tromboplastina activat

VWF: Factor de Von Willebrand

JUNY 2019

MARTA COSTA REVERTE

HEMODERIVATS EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

ÍNDEX

Resum	4
Llista de figures i taules	8
Abreviatures	10
1. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ:	
1.1. Identificació del problema: antecedents i estat actual	14
1.2. Fibrinogen i el seu paper en el tractament de l'hemorràgia en el pacient amb hepatopatia i trasplantament hepàtic	15
1.3. Justificació	25
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	28
3. MATERIAL I MÈTODES	30
3.1. Nivells baixos de fibrinogen plasmàtic i transfusió de derivats sanguinis en el trasplantament hepàtic	
3.1.1. Disseny de l'estudi	31
3.1.2. Variables i anàlisi estadística	32
3.2. Impacte del concentrat de fibrinogen preventiu sobre les necessitats de transfusió en el trasplantament hepàtic: un estudi multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	
3.2.1. Disseny de l'estudi	34
3.2.2. Pacients	34
3.2.3. Procediments	35
3.2.4. Aleatorització i emmascarament	36
3.2.5. Variables i anàlisi estadística	37
3.2.6. Mètodes estadístics	38
4. RESULTATS	
4.1. Estudi observacional: Nivells baixos de fibrinogen plasmàtic i transfusió de derivats sanguinis en el trasplantament hepàtic	40
4.2. Impacte del concentrat de fibrinogen preventiu sobre les necessitats de transfusió en el trasplantament hepàtic: un estudi multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	50
5. DISCUSSIÓ	68
6. CONCLUSIONS	78
7. BIBLIOGRAFIA	80

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Identificació del problema: antecedents i estat actual

L'hemorràgia perioperatoria en la cirurgia del TH és deguda a les pèrdues directament originades pel trauma quirúrgic, però també per l'alteració de l'hemostàsia i de la coagulació present en el pacient amb afectació hepàtica aguda o crònica. La transfusió de sang i derivats és comú en la cirurgia hepàtica i en especial en el TH, i està determinada per la dilució i el consum dels factors procoagulants i per la fibrinòlisi relacionada amb els procediments quirúrgics sobre el fetge. La transfusió sanguínia influeix de manera determinant en els resultats operatoris immediats així com en la viabilitat de l'òrgan trasplantat.

L'hemorràgia greu en els pacients amb afectació hepàtica i cirurgia major és una combinació de la pèrdua de sang d'origen quirúrgic i per la coagulopatia que resulta d'aquesta. Tot i que l'afectació dels vasos principals sovint es pot reparar quirúrgicament, la coagulopatia i l'hemorràgia difusa resultant requereixen un enfocament sistèmic per al seu tractament.

La coagulopatia és el resultat de la disminució dels factors de coagulació produïda pel sagnat (significativa pervalors d'hematòcrit inferiors al 30%), la infusió de líquids i components sanguinis (amb la finalitat de restablir els nivells de volum circulatori total i la capacitat de transport d'oxigen) que contribueixen addicionalment a l'hemodilució. A més, l'hemostàsia i coagulació en els llocs de les lesions pot conduir a un consum problemàtic dels factors de coagulació. També, la funció de les plaquetes i dels factors de coagulació pot resultar afectada per l'acidosi i la hipotèrmia; finalment el dany tissular greu allibera enzims fibrinolítics de les cèl·lules afectades, el que condueix a un augment de la fibrinòlisi dels coàguls que ja s'han format.

El tractament de l'hemorràgia es basa en corregir la causa subjacent de l'hemorràgia, mentre es manté el volum circulatori adequat, el suport respiratori i el cabal cardíac que conjuntament amb l'administració de concentrats d'hematies (CH) mantenen el transport d'oxigen cel·lular. A més, també és essencial la correcció de l'acidosi, la hipotèrmia i la coagulopatia mitjançant la reposició de factors amb plasma fresc i plaquetes. En canvi, en alguns casos, l'hemorràgia segueix sense controlar-se malgrat els esforços per mantenir els nivells òptims de factors de coagulació plasmàtics i plaquetes,

això és degut a la degradació dels factors de coagulació, així com de les plaquetes en els components sanguinis emmagatzemats i al consum de fibrinogen produït per la fibrinòlisi.

L'hemorràgia és una de les causes més comuns de mort entre els pacients operats durant l'intraoperatori i en el postoperatori immediat. Els pacients que reben una transfusió massiva tenen una taxa de mortalitat elevada, una major incidència d'infecció, i aquesta augmenta amb el nombre de CH administrats. La relació entre la transfusió i la infecció s'ha confirmat en diverses situacions agudes quirúrgiques i en el pacient traumàtic¹. A més a més, hi ha una correlació positiva entre la incidència de fallida multiorgànica i el nombre de CH, suggerint efectes nocius i immunomoduladors de les transfusions de sang al·lògena².

En la nostra experiència, en el TH els requeriments de derivats sanguinis varen ser el principal factor determinant en la mortalitat operatoria i en l'aparició de disfunció renal en el postoperatori^{3,4}.

1.2. Fibrinogen i el seu paper en el tractament de l'hemorràgia en el pacient amb hepatopatia i TH

L'hemostàsia dona com a resultat la producció d'un coàgul de fibrina per segellar el lloc d'una lesió o una ruptura en un vas sanguini. La coagulació implica una varietat de factors, cofactors i tipus cel·lulars que interaccionen per iniciar l'hemostàsia quan es produeix una lesió en un vas sanguini. Immediatament després de la lesió, els vasos arterials es contrauen per disminuir el flux de sang fins a la zona lesionada. La vasoconstricció va seguida per l'adhesió de les plaquetes al lloc de la lesió, on arriben a activar-se parcialment i s'associen de manera que es puguin unir amb la matriu extravascular per formar un coàgul plaquetar. El factor tissular és una glucoproteïna unida en el subendoteli, que normalment no s'exposa a la sang circulant, però una vegada exposada serveix com a receptor d'alta afinitat pel factor VII. El complex activa al factor IX i al factor X, i aquest al factor V, que es combinen per produir petites quantitats de trombina, que estimula l'adhesió plaquetar i als factors V i VIII. Aquest últim forma complexos amb el FIXa per activar al FX en la superfície de les plaquetes, que interacciona amb el FVa per produir una "explosió de trombina". Aquesta "explosió de trombina" és necessària per convertir suficient fibrinogen en fibrina per establir un coàgul de fibrina completament estabilitzat que

és resistent a la fibrinòlisi prematura. En resum, l'hemostàsia depèn de la generació suficient de trombina per la formació d'una xarxa de fibrina estable, així com per l'activació de l'inhibidor de la fibrinòlisi activable per trombina i del FXIII que es requereix per la formació d'un coàgul de fibrina estable resistent a la fibrinòlisi prematura.

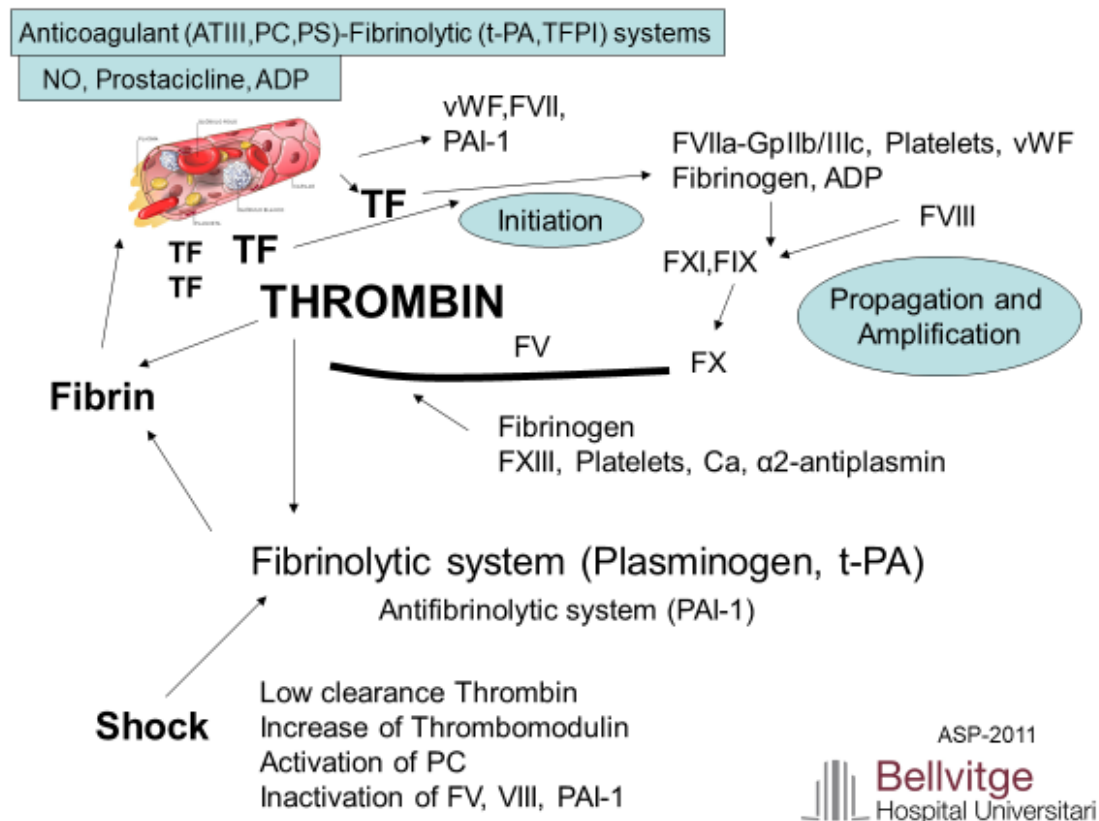


Figura 1: Formació del coàgul

El fetge té un paper primordial en la síntesi dels factors de la coagulació, així com d'alguns factors pro i antifibrinolítics; d'aquí que les malalties hepàtiques tinguin un gran impacte sobre el sistema hemostàtic. En els individus sans, l'hemostàsia es manté gràcies a un sòlid balanç entre els factors pro i anticoagulants, el qual els evita l'hemorràgia i la trombosi.

El fetge és també el principal lloc de síntesi de la trombopoietina (un important factor de creixement que regula la producció de plaquetes) i contribueix a la secreció d'eritropoietina⁵. Els pacients amb hepatopatia tenen una reducció de la capacitat de síntesi hepàtica global, tot i que la generació de trombina (que reflexa el resultat net de l'activitat dels factors pro i anticoagulants) és similar a la dels individus sans⁶. A més, els pacients amb hepatopatia tenen una hemostàsia primària compensada gràcies a l'increment dels nivells plasmàtics del factor de Von Willebrand (VWF) (proteïna d'origen entotelial⁷, i al descens d'AMATS-13 (proteïna de síntesi hepàtica que escindeix els multímers del VWF⁸, que contraresten la seva habitual trombocitopènia. La concentració de gairebé tots els factors procoagulants, excepte el VWF i el factor VIII, disminueix notablement⁹. Això s'associa a una disminució dels factors anticoagulants endògens com la proteïna C, la proteïna S i l'antitrombina, juntament amb un augment de les concentracions d'òxid nítric i prostaciclina⁹. La trombocitopènia ocorre amb freqüència, principalment a causa de la reducció de la concentració de trombopoietina, així com el segrest esplènic de plaquetes en pacients amb hiperesplenisme¹⁰.

També s'ha observat un retràs en la polimerització de la fibrina de manera que la formació del coàgul està alentida, però els seus filaments són menys permeables i més resistents a la fibrinòlisi¹¹.

El sistema hemostàtic dels pacients amb malaltia hepàtica és per tant a priori, igual de competent que el de l'individu sa però amb un marge molt inferior donada l'escassa reserva de factors, pel que els fa més proclius a presentar ambdós fenòmens: trombosi i hemorràgia^{12,13}.

L'afectació hepàtica avançada produeix alteracions hemostàtiques greus no detectades fidelment per les proves rutinàries d'hemostàsia i de la coagulació^{14,15}. Conseqüència d'aquestes alteracions hemostàtiques les dues situacions, sagnat i trombosi, poden coexistir. Això és a causa d'un balanç complex entre les vies procoagulants i les antihemostàtiques que es tradueix en un percentatge elevat de transfusió en el pacient afecte d'hepatopatia al que es realitza un procediment quirúrgic o un procediment invasiu intracavitari, i un increment en la trombogenicitat relacionada amb la predominança dels factors procoagulants especialment en la patologia cirròtica no alcohòlica.

La correlació de les proves d'hemostàsia i coagulació convencionals i el sagnat durant la cirurgia major hepàtica, incloent el TH, és molt limitada i per això no permet predir aquells pacients que requeriran un major nombre de derivats sanguinis durant el procediment quirúrgic.

Els tests de coagulació estàndards (TCE): Temps de protrombina (TP), Temps de tromboplastina activat (TTPa) i recompte de plaquetes, no informen del risc hemorràgic d'aquests pacients. El TP fou dissenyat per predir el risc hemorràgic dels pacients en tractament amb fàrmacs anti-vitamina K, només avaluen la funció de 4 factors de la coagulació (II, VII, IX, X) i no poden valorar pacients amb defectes hemostàtics complexos com els dels pacients amb malaltia hepàtica; la principal raó és perquè ignoren la proteïna C, l'antitrombina i l'inhibidor del factor tissular, és a dir, ignoren els factors anticoagulant¹⁶⁻¹⁸.

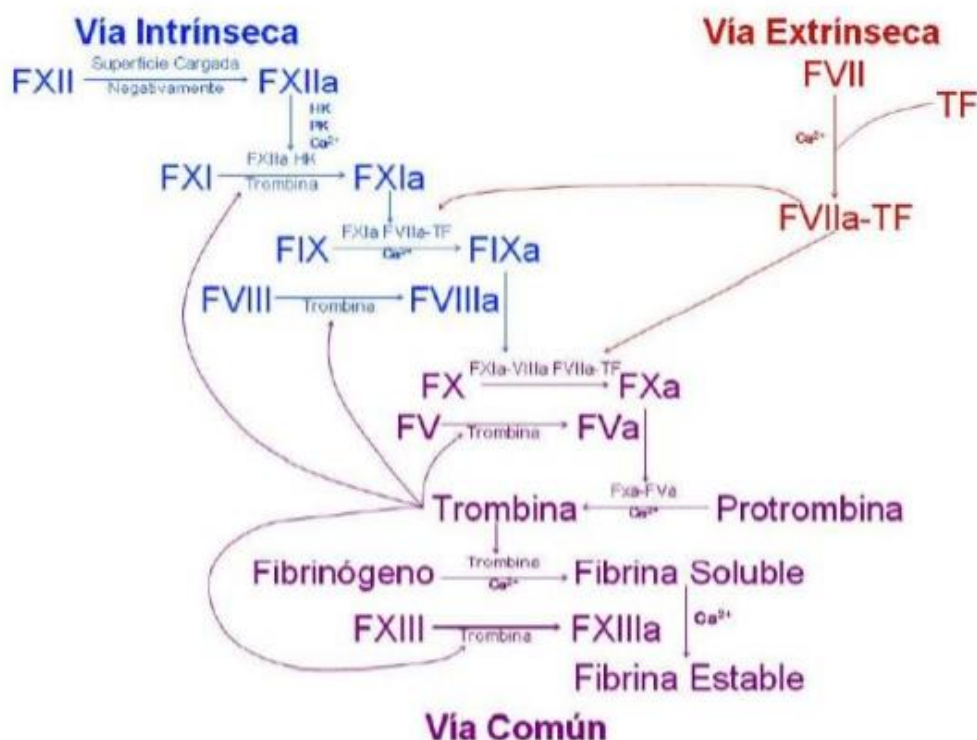


Figura 2: Cascada de la coagulació: via extrínseca i intrínseca

Per tant, les TCE demostren hipocoagulabilitat en pacients que no estan exempts de complicacions trombòtiques¹⁹⁻²², amb la conseqüent excessiva correcció de defectes de la coagulació o bé, en la pràctica clínica, no ser considerats com a guia de reposició durant el procediment quirúrgic.

El risc de sagnat i transfusió en el TH, determinat per l'edat dels pacients, la severitat de l'hepatopatia segons el valor de Malaltia Hepàtica en Etapa Terminal (MELD, per les seves sigles en anglès), el valor d'hemoglobina preoperatori i el valor de fibrinogen plasmàtic, únic paràmetre de la coagulació correlacionat amb el sagnat²³. La severitat de l'afectació hepàtica es relaciona amb el valor del fibrinogen i de l'hemoglobina²⁴ que al seu torn determinen la transfusió perioperatòria. És per tant molt necessari realitzar la valoració de l'hemostàsia i coagulació sobre la base de la valoració individualitzada dels pacients i obtenir a peu de pacient informació per la presa de decisions ("point of care monitoring") ja que les situacions de sagnat i de trombosi poden ser simultànies en un mateix procés patològic o terapèutic, especialment durant la cirurgia. El tromboelastograma o la tromboelastometria (TEG) s'han mostrat d'utilitat en el maneig operatori dels pacients de TH.

Permeten avaluar els components humorals i cel·lulars del sistema hemostàtic (tant la coagulació com la fibrinòlisi), ajudant a identificar la causa de l'hemorràgia intraoperatòria, abordant problemes específics i avaluant l'eficàcia del tractament. Una anàlisi retrospectiva de les dades d'un sol centre va revelar que en pacients amb un risc previsible d'hemorràgia o amb una elevada pèrdua de sang intraoperatòria, l'ús intraoperatori de la tromboelastometria (TEG) es va associar amb una reducció significativa de la quantitat de transfusions intraoperatòries de productes sanguinis, així com una reducció de les complicacions perioperatòries i una millor funció de l'empelt²⁵.

Per tant, les recents directrius de la Societat Europea d'Anestesiologia recomanen l'ús de proves perioperatòries de coagulació global (TEG/ROTEM) pel tractament específic de la coagulopatia en pacients sotmesos a TH²⁶.

La TEG mesura les propietats viscoelàstiques del coàgul a partir d'una mostra de sang fresca; reflexant la interacció de tots els factors de la coagulació, plaquetes i demés cèl·lules sanguínies; pel que es considera el test ideal per monitoritzar la coagulació en aquests pacients. Aquesta tècnica es realitza a la capçalera del pacient i proporciona una informació sobre la formació i la qualitat del coàgul, que permet la presa de decisions terapèutiques en 10 minuts. Els valors de referència del TEG es van definir en un estudi multicèntric de validació realitzat amb 200 individus sans²⁷, i la màxima fermesa del coàgul (MCF) es va establir en un rang de 50-60mm. Tripodi i col·laboradors avaluaren el TEG en 51 pacients amb malaltia hepàtica crònica compensada observant que el 76% d'ells tenien un MCF

del coàgul inferior al grup control (individus sans recollits simultàniament). La MCF es va correlacionar significativament amb el número de plaquetes, el valor del fibrinogen i el grau de disfunció hepàtica avaluat per les escales de MELD i Child²⁸.

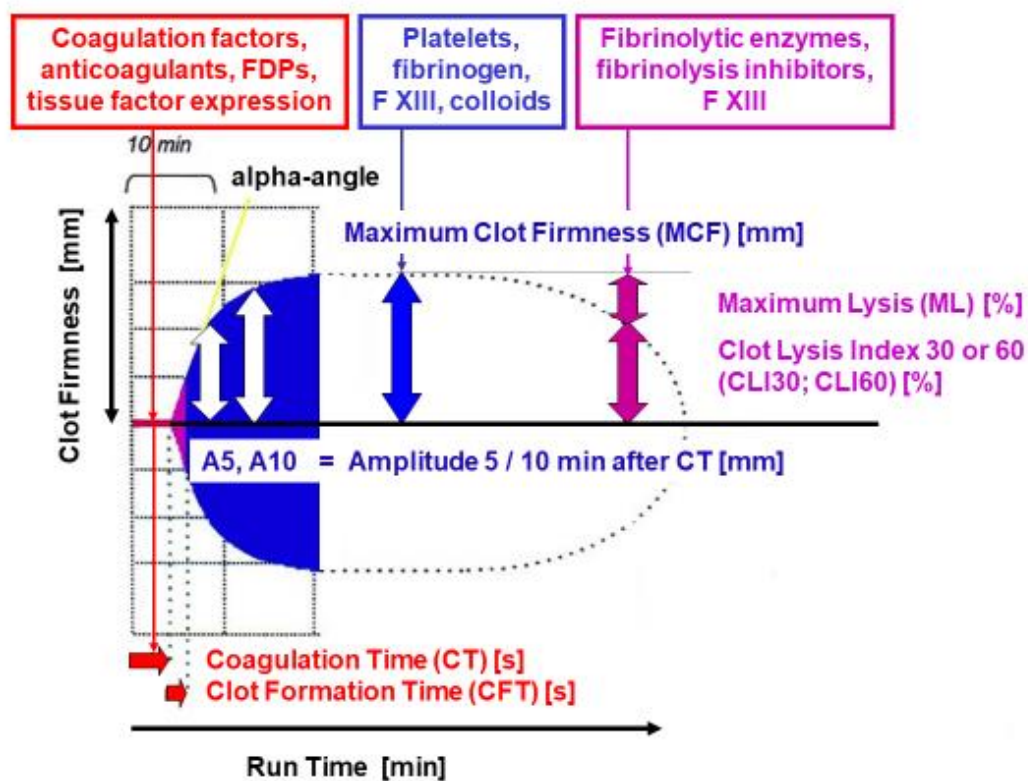


Figura 3: Paràmetres del TEG

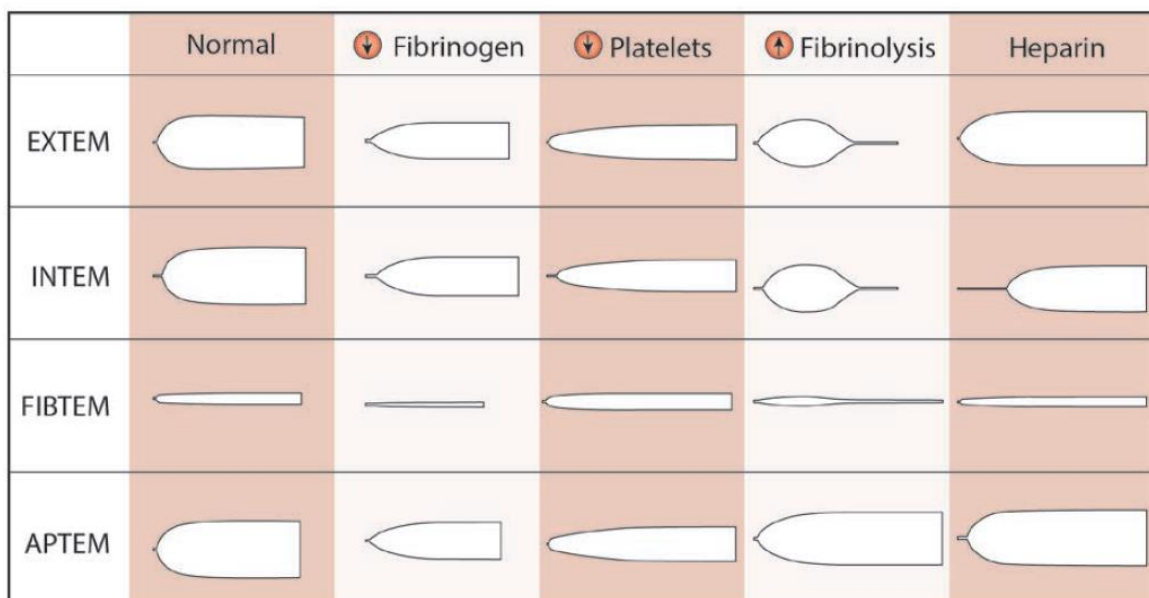


Figura 4. Tromboelastometria rotacional en estats normal i alterats.

En el pacient cirròtic el patró del TEG es caracteritza per presentar una disminució de la MCF, un allargament del temps de coagulació (CT) i dels temps de formació del coàgul (CFT) amb una bona correlació amb els valors de fibrinogen, antitrombina III i la xifra de plaquetes, però amb una pobre correlació entre el CT i el TP²⁸. Durant el procediment quirúrgic, la correlació entre la MCF amb el fibrinogen i les plaquetes es manté, mentre que la correlació entre el TP i els paràmetres dels tests viscoelàstics son inconsistents²⁹. En el TH es produeixen diverses fases quirúrgiques que es corresponen amb l'alteració progressiva de l'hemostàsia i la coagulació, essent la reperfusió de l'empelt el moment quan es produeix el deteriorament més important i que es caracteritza per la disminució global de tots els factors de la coagulació, una disminució dels factors antitrombòtics (Antitrombina III, Proteïna C), una disminució dels factors inhibidors del plasminogen i uns altres antifibrinolítics naturals (alfa 2-antiplasmina) i la simultània generació de fibrinolítics (plasminogen tissular, tPA), encara que també es produeix la formació de D-dímers especialment al final del TH o en el postoperatori immediat³⁰. Roulet³¹ va determinar que el perfil tromboelastogràfic durant el TH es caracteritza per la trombocitopènia i la hipofibrinogenèmia amb una bona correlació amb l'amplitud del

coàgul als 10 minuts en el TEG. Altres autors han relacionat de manera òptima el valor de plaquetes i de fibrinogen amb la MCF pel TEG³².

En el moment de la reperfusió de l'empelt, en funció de la qualitat i de les alteracions hemodinàmiques, es produeix una major deterioració, caracteritzat per una reducció global de tots els factors i una fibrinolisi marcada. En termes del patró del TEG, un augment del procés de coagulació i fibrinolisi, i fins i tot una línia plana pot ocórrer en gairebé el 30% dels pacients³³. La MCF està molt influenciada pels nivells de fibrinogen i el recompte de plaquetes³⁴. Per eliminar la contribució de les plaquetes en la formació del coàgul, s'inclou un inhibidor de glicoproteïna-IIb/IIIa en la prova funcional de fibrinogen TEG liofilitzat, mentre que la citocalasina D s'utilitza en la prova ROTEM-FibTEM. La MCF en presència de citocalasina D (FibTEM) es correlaciona bé amb els nivells de fibrinogen³⁵. Altres autors s'han centrat en l'avaluació tant de les plaquetes com del fibrinogen. L'A10 d'EXTEM va demostrar ser ràpid i valuós per predir l'estat de coagulació, i també va ser útil per avaluar la necessitat de transfusió perioperatòria de plaquetes i fibrinogen³¹.

El paper del fibrinogen com a factor determinant del sagnat operatori queda reflectit amb la relació directa entre la seva disminució i la reducció de la fermesa del coàgul en el TEG, que es normalitza amb l'administració de fibrinogen. La capacitat de generar trombina és un indicador del risc de sagnat, i en aquells pacients que van generar una major quantitat de trombina i tenien un nivell plasmàtic de fibrinogen superior van tenir menys sagnat i menor reposició de derivats sanguinis³⁶. Un altre factor que influeix en el sagnat és la hipertensió portal que condiciona una distensió venosa esofagogàstrica i el deteriorament de les plaquetes. Això reforça l'interès en la restricció de fluids amb la finalitat de reduir al màxim la pressió venosa portal i l'ús concomitant de vasopressors, de manera que el flux transluminal i el volum d'ejecció estiguin reduïts. Massicote³⁷ va estudiar la flebotomia i l'administració de fenilefrina en el TH, demostrant una reducció del flux transluminal.

El tractament dels fluids es considera un factor clau en el tractament hemostàtic durant les cirurgies hepàtiques. Evitar les transfusions excessives de líquid i mantenir la pressió venosa central (PVC) baixa durant l'hepatectomia parcial és una mesura ben establerta per minimitzar la pèrdua de sang intraoperatòria³⁸. La restricció de líquids no només ajuda a mantenir una CVP baixa, sinó que

JUNY 2019

MARTA COSTA REVERTE

HEMODERIVATS EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

també preveu la coagulopatia dilucional associada amb la transfusió excessiva de cristal·loides i col·loides. En els receptors de TH, s'ha demostrat que l'hemodilució amb sèrum fisiològic normal o hidroxietilalmidó (HES) produeix una reducció significativa de la MCF, efecte encara més pronunciat en els pacients que reben HES³⁹. Per tant, els protocols restrictius de transfusió de líquid poden ajudar a reduir la pèrdua de sang intraoperatòria i les necessitats de transfusió. També cal destacar que des del 2014, segons l'Agència Europea de Medicaments, l'ús de HES està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica.

En general, es tendeix a considerar en el TH que la correcció profilàctica de factors de la coagulació no és adequada atès que no existeix una evidència de millora clínica i d'altra banda produeix un desequilibri entre el precari balanç dels factors procoagulants-prohemostàtics-antifibrinolític naturals i els profibrinolítics anticoagulants. A més, es produeix una sobrecàrrega hídrica amb l'increment de la pressió portal i un risc addicional de sagnat agut.

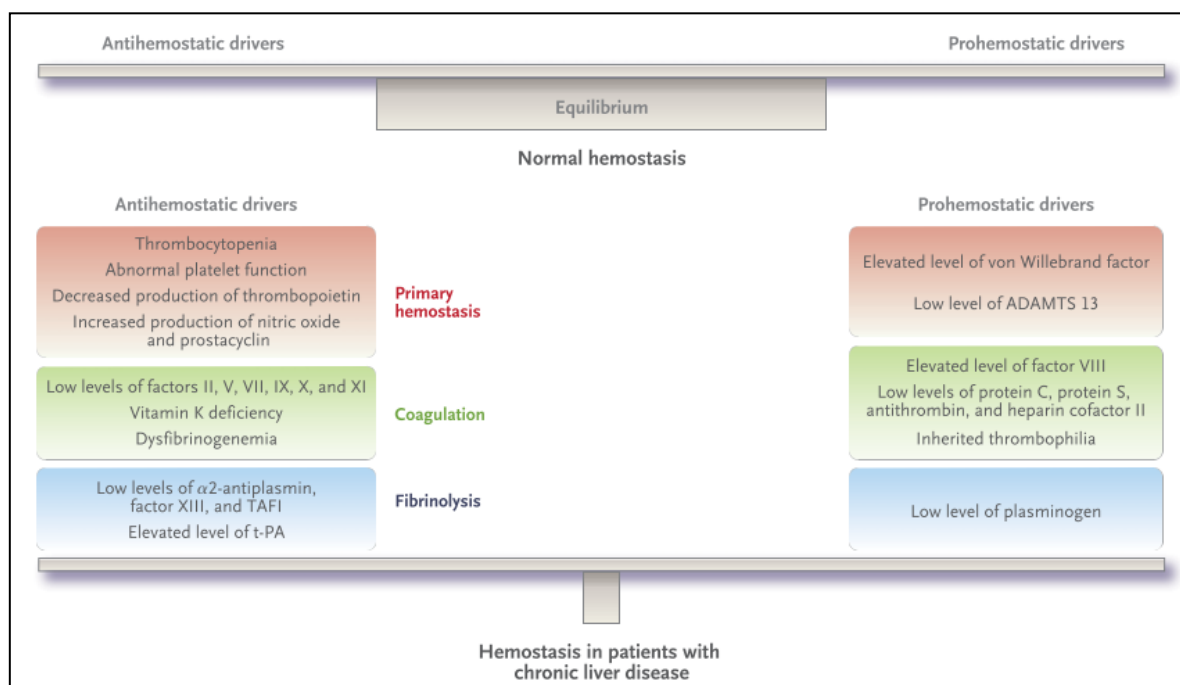


Figura 5: Equilibri de l'estat de la coagulació

El fibrinogen és una proteïna responsable de la polimerització en fibrina que estabilitza el coàgul format. La concentració de fibrinogen en plasma està influïda per diversos factors: el mètode de mesurament (el mètode Clauss sobreestima el valor de fibrinogen), la dilució causada pels fluids de reposició essent major la provocada pels expansors plasmàtics que pels cristaloides⁴⁰, que al seu torn influeixen de manera negativa en les propietats de polimerització del fibrinogen. Es consideren valors normals de fibrinogen plasmàtic en el rang de 2-4 g/L. La concentració plasmàtica de fibrinogen està influenciada pel mètode de mesurament.

Un mètode quantitatiu basat en la unió immunològica de l'antigen (mètode de Clauss) sobreestima el valor del fibrinogen, amb una major interferència amb les solucions col·loïdes artificials⁴¹. La hipofibrinogenèmia (fibrinogen <1g/L), a causa de la síntesi disminuïda, i la disfibrinogenèmia són presents en la majoria de candidats a TH^{36,42}. A més, la reanimació amb líquids i l'hemorràgia quirúrgica en el TH poden donar lloc a una hemodilució i coagulopatia extenses, amb una disminució progressiva del fibrinogen plasmàtic proporcional a la magnitud de l'hemodilució⁴³.

Es desconeix quins nivells mínims de fibrinogen haurien de ser mantinguts per minimitzar l'hemorràgia perioperatòria. Les pautes internacionals recomanen nivells de fibrinogen superiors a 1g/L, ja que aquest nivell de fibrinogen és necessari per obtenir un valor normal en les TCE (TP i TTPa)⁴⁴. Tanmateix, les noves guies europees recents recomanen límits de fibrinogen més alt (1,5-2 g/L) per prevenir la coagulopatia perioperatòria²⁶.

L'administració de PFC és insuficient per corregir la deficiència global de fibrinogen. Els crioprecipitats, un component de plasma obtingut després de la descongelació del PFC, és una font fiable de fibrinogen, factor XIII, VWF i factor VIII⁴⁵. Ha estat utilitzat pel tractament de l'hemorràgia per dèficit adquirit de fibrinogen o per dèficit de FXIII. Per augmentar la concentració de fibrinogen plasmàtic en 0,5 g/L, es necessiten 1,5 ml/kg de crioprecipitat o 15 ml/Kg de PFC⁴⁶.

El concentrat de fibrinogen deriva del plasma humà i s'administra en vial de 0,9-1,3 g de concentrat, és fàcil de preparar i es pot administrar en dosis altes en poc minuts.

La dosi de reposició de fibrinogen s'ha establert en 1 g de fibrinogen necessari per incrementar en 0,28 g/L de mitjana en pacients amb nivells baixos adquirits de fibrinogen⁴⁷. En el bypass cardiopulmonar, l'administració de 2 g de fibrinogen va produir un increment mitjà de 0,6 g/L (amb un rang de 0,4-1,1) de fibrinogen plasmàtic^{48,49}.

La resposta de l'administració de concentrat de fibrinogen en estudis controlats fou lleugerament inferior a la dels estudis observacional, un augment mig en el nivell plasmàtic de fibrinogen de 0,2375 g/L (mitjana de 0,225 g/L) per gram injectat⁵⁰. La reposició de fibrinogen pot ser guiada en base als testos hemostàtics viscoelàstics com el TEG o ROTEM.

L'administració de fibrinogen amb l'objectiu d'obtenir un valor plasmàtic del paràmetre Fib-TEM del TEG normal redueix el sagnat operatori. L'administració de fibrinogen guiada per TEG en pacients després de la circulació extracorpòrea va produir una reducció marcada dels requeriments transfusionals respecte un control històric⁴⁹. En un estudi controlat en pacients amb circulació extracorpòrea, l'administració profilàctica de 2g de fibrinogen va reduir el sagnat respecte del placebo⁵². I finalment, en el model de cirurgia radical oncològica, l'administració de fibrinogen va aconseguir un major nombre de pacients sense transfusió en el postoperatori respecte del placebo⁵¹. No s'han descrit en aquests estudis fenòmens de trombosis ni un increment de D-dímers. No hi ha estudis que hagin avaluat la normalització del valor de fibrinogen en la cirurgia del TH.

Un sol estudi ha trobat que els nivells inicials de fibrinogen estaven associats amb la pèrdua de sang intraoperatoria i amb la presència de CH transfosos²³. A més, la concentració de productes de degradació de la fibrina van ser predictors independents de l'elevada pèrdua de sang durant el TH⁵².

1.3. Justificació

El risc d'hemorràgia i transfusió en el TH està determinat per la gravetat de la malaltia hepàtica, la tècnica quirúrgica, el valor preoperatori de l'hemoglobina i el tractament antifibrinolític^{3,53-55}. En la cirrosi, malgrat els baixos nivells de proteïnes hemostàtiques, es preserva la generació de trombina⁹. Com a resultat de l'acció de la trombina, grans quantitats de fibrinogen són capturades pel receptor de glicoproteïna plaquetària IIb-IIIa i convertides en fibrina, la qual és polimeritzada per FXIII activat per la trombina i simultàniament unida per alfa 2-antiplasmina per estabilitzar el trombus¹⁴. El fracàs en la polimerització de la fibrina facilita l'alliberament de trombina i factor X del trombus local a la circulació sistèmica, promovent el consum de factor i l'hemorràgia quirúrgica⁵⁶.

La correlació de les proves de coagulació convencionals i els esdeveniments d'hemorràgia durant el TH encara no està clara²⁸. Dos factors principals influeixen en el nivell de fibrinogen plasmàtic durant el TH: el consum relacionat amb el procés de coagulació a causa de l'hemorràgia i de l'hemodilució, principalment en la reperfusió de l'empelt hepàtic.

La justificació per al present estudi és mesurar i confirmar l'eficàcia d'obtenir valors de fibrinogen iguals o superiors a 2,9 g/L en la població amb indicació de TH i proporcionar dades addicionals sobre la seva seguretat. Com agent hemostàtic s'esperaria que l'efecte d'obtenir uns valors normals de fibrinogen durant la intervenció quirúrgica produís una reducció en la pèrdua de sang i com a conseqüència una reducció del nombre de CH transfesos durant el procediment. La menor transfusió hauria de millorar la disfunció orgànica relacionada i la taxa d'infecció, reflectint-se en una reducció del percentatge de pacients amb disfunció orgànica que requereix intervenció mèdica durant el procés postoperatori, influint sobre la mortalitat hospitalària i la supervivència de l'empelt hepàtic a l'any del TH.

Si bé l'administració d'un fàrmac pot generar l'interès comercial de qui ho fabrica i subministra, el fet que s'efectuï l'estudi de manera independent, garanteix la metodologia de l'estudi i la difusió dels resultats, especialment de les potencials complicacions, siguin o no concloents en qualsevol dels sentits. Per tant, no hi ha un interès comercial i sí per contra un interès de millora clínica assistencial en la proposta. En relació a l'administració de fibrinogen només s'han publicat dos estudis controlats en el model de circulació extracorpòria i en el model de cirurgia radical oncològica^{49,51}. Un estudi amb control històric⁴⁸ i un altre observacional⁴⁷. No hi ha publicacions sobre el TH. No hi ha estudis registrats en les bases de dades del clinicaltrials.gov. L'estudi serà realitzat d'acord amb el protocol, les Normes de Bona Pràctica Clínica i els requisits legals pertinents.

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

2.1. Es va plantejar la primera hipòtesi que si mantenim els factors de confusió per la transfusió idèntics, els pacients amb un nivell preoperatori de fibrinogen en plasma $\leq 2\text{g/L}$ augmentaran l'hemorràgia quirúrgica i conduiran a un augment dels requeriments dels productes sanguinis.. En el primer estudi observacional (E1), l'objectiu fou avaluar els nivells de fibrinogen que s'associaven a un major requeriment de derivats sanguinis.

2.2. El segon estudi controlat i doble cec amb placebo (E2) es va plantejar que l'administració preventiva de fibrinogen per obtenir un nivell plasmàtic inicial de $2,9\text{ g/L}$ reduiria els requeriments de transfusió en el TH.

L'objectiu del nostre estudi controlat amb placebo és el de confirmar l'eficàcia de la correcció preoperatoria del fibrinogen plasmàtic (en el rang del valor acceptat com a normal) en la prevenció del sagnat intraoperatori i conseqüentment en la necessitat de derivats sanguinis.

3. MATERIALS I MÈTODES

Per tal de demostrar la primera hipòtesi es va dissenyar un estudi retrospectiu observacional, en base el qual s'ha fet la següent publicació:

M. Costa, A. Dalmau, A. Sabaté, M. Koo, I. Aparicio, L. Contreras. *Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation*. Minerva Anestesiologica. May 2014. Vol. 80 - No. 5

Posteriorment, es va dissenyar el següent estudi multicèntric i aleatoritzat, en base el qual s'ha fet la següent publicació:

A. Sabaté, R. Gutiérrez, J. Beltran, P. Mellado, A. Blasi, F. Acosta, M. Costa, R. Reyes and F. Torres. *Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. American Journal of Transplantation 2016; 16: 2421-2429.

3.1. Estudi Observacional: Nivells baixos de fibrinogen plasmàtic i transfusió de derivats sanguinis en el trasplantament hepàtic.

3.1.1. Disseny de l'estudi.

Es va considerar per l'anàlisi els pacients adults que es van sotmetre a un TH de donants morts durant el període comprès entre gener de 1998 i desembre de 2009 en un centre. Aquest estudi ha estat aprovat pel Comitè d'Ètica de la Recerca Clínica (IRB0000005523).

Els casos es van seleccionar d'acord amb una anàlisi d'aparellament de propensió que complia amb els tres criteris següents: tècnica quirúrgica de preservació de la vena cava, tractament antifibrinolític i rang d'hemoglobina preoperatoria entre 90 i 120 g/L. El tractament antifibrinolític es va basar en un bolus de 10 mg/kg d'àcid tranexàmic durant la inducció de l'anestèsia, seguit de 10 mg/kg/hora d'infusió contínua mantinguda fins a dues hores després de la reperfusió de l'empelt⁵⁷. Les contraindicacions per l'administració de l'àcid tranexàmic van ser: Síndrome de Budd-Chiari, insuficiència hepàtica aguda, retrasplantament precoç, diàlisi intraoperatoria i neuropatia amiloidòtica familiar primària⁵⁷. Es van crear dues cohorts de pacients basades en fibrinogen plasmàtic preoperatori: fibrinogen baix (≤ 2 g/L) i fibrinogen alt (> 2 g/L).

El maneig durant el procediment es va protocol·litzar per tots els pacients. La taxa d'infusions de líquids es va mantenir en 5 ml/kg/h ev, evitant els col·loides, es va administrar calci ev per mantenir els nivells de calci ionitzat a 1,2 mmol/L i es va infondre bicarbonat de sodi ev per aconseguir un pH superior a 7,30. Les pèrdues relacionades amb l'ascites es van corregir amb l'administració de 200 ml d'albúmina ev al 20% i es van administrar CH per mantenir la concentració d'hemoglobina a 90 g/L. El plasma fresc congelat només es va administrar quan la proporció internacional normalitzada (INR) va resultar superior a 1,8 i es va detectar sagnat actiu en el camp quirúrgic. Es van administrar plaquetes per mantenir un recompte de plaquetes per sobre de 50×10^9 /L i es van administrar 2g de fibrinogen ev quan va ser necessari per mantenir els nivells de fibrinogen en plasma > 1 g/L⁴⁴. No es van utilitzar dispositius d'estalvi de sang (Cell Salvage) durant la cirurgia, perquè aquesta tècnica ha demostrat que és rendible només en transfusions massives⁵⁸ i també pot augmentar la pèrdua de sang⁵⁹. A tots els pacients se'ls va col·locar una manta calenta d'aire de convecció (Warm-Touch, Mallinckrodt

Medical). L'al·loempelt hepàtic es va mantenir utilitzant la solució de la Universitat de Winsconsin. Abans de la reperfusió de l'empelt, es va netejar el fetge amb 1000 ml de solució de Hartmann a 38°C per eliminar l'aire i els detritus a través de tota la vena cava inferior de l'empelt. Després, la grapadora vascular va tancar l'extrem distal de la vena cava del donant.

Es van analitzar les següents dades: característiques del pacient, prova bioquímica i de coagulació, presència de síndromes de reperfusió, teràpia de fluids total, creatinina postoperatòria i les conseqüències. Les mostres per la determinació bioquímica i de coagulació es van prendre durant les diferents etapes del procediment quirúrgic i 24 hores després del TH.

3.1.2. Variables i anàlisi estadístic

La principal variable d'interès va ser el percentatge de pacients que no van requerir CH intraoperatòriament. La prova *t de Student* o la prova no paramètrica *U de Mann-Whitney* es van utilitzar per comparar variables contínues depenent de la seva distribució. Es va utilitzar la prova de *Xi quadrat* per comparar les variables discontinues. La significació estadística es va establir en $P < 0,05$. Les dades es presenten aquí com un número absolut i percentatge, mitjana i desviació estàndard o mitjana i rang.

3.2. Estudi Controlat: Impacte del concentrat de fibrinogen preventiu sobre les necessitats de transfusió en el trasplantament hepàtic: un estudi multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo.

3.2.1. Disseny de l'estudi.

Aquest estudi aleatoritzat, multicèntric, estratificat amb hemoglobina, doble cec i controlat amb placebo es va dur a terme en cinc hospitals docents d'Espanya després de l'aprovació de la Junta de Revisió Institucional (JRI) de l'hospital líder (Hospital Universitari de Bellvitge, número d'aprovació del JRI AC 123/10 i número de protocol 1553-H-459), els altres centres participants i el Ministeri de Sanitat i Ciència d'Espanya. L'estudi es va registrar en la base de dades europea d'assajos clínics (EudraCT, número 2010-024584) i en Clinicaltrials.gov (número NCT01539057).

3.2.2. Pacients.

Els participants elegibles van ser tots els adults de 18 a 80 anys d'edat que estaven programats per TH. Els criteris d'exclusió van ser: antecedents de reaccions al·lèrgiques al concentrat de fibrinogen, antecedents coneguts d'esdeveniments tromboembòlics en els últims 30 dies, embaràs conegut o presumpte, aleatorització prèvia en aquest estudi, presència coneguda de trastorn hemorràgic congènit i tractament amb AAS o warfarina. També es van excloure les següents indicacions per al TH: polineuropatia familiar i donants vius, a causa de la variabilitat en la tècnica quirúrgica; insuficiència hepàtica aguda, cirrosi biliar i colangitis esclerosant, a causa dels alts índexs d'hipercoagulació; i donants a cor parat, a causa de les majors necessitats de sang en comparació amb els donants vius. També es van excloure els pacients amb una concentració plasmàtica de fibrinogen $>2,9$ g/L en les 24 hores anteriors al TH. Vam prendre aquesta decisió basant-nos en el nostre estudi previ d'una sèrie de TH de baix nivell de fibrinogen (≤ 2 g/L) en la qual el 87% requeria hemoderivats intraoperatoris⁴³. El nivell crític de fibrinogen en plasma (1 g/L) es va aconseguir després de la perfusió de l'empelt en el 39% dels casos en aquest estudi, i la disminució mitjana de fibrinogen en la perfusió va ser de 0,9 g/L. Per tant, es va plantejar la hipòtesi que l'administració preventiva de fibrinogen concentrat només seria útil en pacients amb un nivell preoperatori de fibrinogen en plasma de $\leq 2,9$ g/L.

L'estudi es va explicar a tots els pacients, als quals també se'ls va donar informació per escrit.

Els pacients van ser inscrits si van donar el seu consentiment informat per escrit. La contractació es va realitzar en dos hospitals de Barcelona (Hospital Universitari de Bellvitge i Hospital Clínic Universitari) i tres en altres parts d'Espanya (Hospital Universitario de Cruces a Bilbao; Hospital Universitario Virgen del Rocío a Sevilla; i Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca a Múrcia).

3.2.3. Procediments.

Els protocols van ser monitoritzats per assegurar la consistència i el compliment en tots els centres de recerca. A tots els pacients se'ls va col·locar una manta d'aire de convecció (WarmTouch, Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO, EUA). Es va administrar oxigen durant 5 minuts abans que s'iniciés el tractament amb anestèsia estàndard. Es van col·locar cànules venoses arterials i centrals en tots els pacients. Es va utilitzar el reemplaçament de líquid cristal·loide (7 ml/kg/h) ev per mantenir el volum sanguini i es van utilitzar col·loides per millorar l'hemodinàmica a criteri de l'anestesiòleg. Es va administrar bicarbonat de sodi 1/6 M ev per mantenir un pH de 7,3. Es va administrar calci ev per mantenir la concentració plasmàtica d'ions de calci dins dels rangs de referència estipulats pel laboratori de cada hospital. Es va mantenir la normotèrmia. Es va intentar preservar la vena cava en tots els pacients. Si la preservació no era possible, es va utilitzar un bypass veno-venós o una pinçament complet de la cava i es va registrar en el formulari de registre electrònic del pacient. L'al·loempelt hepàtic va ser preservat en la solució de la Universitat de Wisconsin. Abans de la reperfusió de l'empelt, aquest es va rentar amb 1000 ml de la solució de Hartmann a 38 °C per eliminar l'aire i els detritus de la paret de la vena cava inferior de l'empelt. Després, l'extrem distal de la vena cava del donant es va tancar amb una grapadora vascular. Es van administrar fàrmacs vasoconstrictors per compensar la síndrome de reperfusió. Al final de la cirurgia, tots els pacients van romandre ventilats mecànicament i van ser traslladats a una unitat de vigilància intensiva quirúrgica.

Els protocols de transfusió sanguínia van ser monitoritzats per assegurar la consistència i el compliment en tots els centres de recerca d'acord amb els següents criteris de transfusió: 1) CH per mantenir l'hemoglobina superior a 80 g/L, 2) concentrats plaquetaris si el recompte de plaquetes és inferior a 50,000/mm³, 3) transfusió de plasma fresc congelat (2 unitats/30 min.) només en casos en els quals va haver-hi hemorràgia contínua no corregida per les mesures abans esmentades, i 4) bolus

d'àcid tranexàmic intravenós de 500 mg si es va detectar una fibrinolisi (>15% de lisis als 60 min.) en la TEG. En cap cas es van utilitzar dispositius d'estalvi de sang. El tractament quirúrgic hemostàtic va seguir el protocol estàndard.

3.2.4. Aleatorització i emmascarament.

Totes les dades de l'estudi es van recopilar de forma anònima i es van emmagatzemar en el formulari electrònic de registre de casos (CRF) per cada pacient; a cadascun se li va assignar un número d'estudi únic i un número d'aleatorització únic. La seqüència d'aleatorització va ser creada usant una llista aleatòria generada per computadora, la qual va ser estratificada d'acord a si la concentració d'hemoglobina en la línia de base era < 95 g/L o ≥95 g/L i per centre (proporció 1:1, en blocs de múltiples de dues unitats). L'assignació de pacients es va realitzar just abans de la cirurgia. El personal involucrat en el tractament dels pacients o en el disseny dels estudis no va participar en l'assignació a l'atzar. Cap centre podia inscriure a més del 40% dels pacients. Les solucions de medicaments i solucions salines van ser prèviament preparades per una farmàcia autoritzada i distribuïdes al departament central de farmàcia de cada hospital, col·locades en caixes (kits) numerades consecutivament i segellades per la seva distribució d'acord amb la seqüència numèrica aleatòria subministrada per l'organització independent de recerca clínica que també va crear el CRF electrònic. Els kits es van lliurar a les infermeres per al seu emmagatzematge en un lloc acordat en el quiròfan. La seqüència es va ocultar als investigadors, als cuidadors i a l'estadístic que va analitzar els resultats. Una vegada es coneixia el nivell de fibrinogen en plasma d'un pacient, se li assignava un kit que contenia el fàrmac d'intervenció (fibrinogen) o solució salina. Una infermera independent que no estava involucrada en el maneig del pacient va obrir la caixa amb la solució assignada i la va carregar en un set d'injecció especial preparat per permetre que els metges i infermeres romanguessin cecs. La infermera d'anestèsia llavors va administrar la solució al pacient, abans de la inducció de l'anestèsia.

Els pacients assignats a l'atzar a dos grups es van tractar de la següent manera. En el grup d'intervenció, la dosi preventiva de concentrat de fibrinogen va ser calculada automàticament pel CRF sobre la base dels requeriments de dosis per pacients amb deficiència de fibrinogen adquirida⁶⁰.

Per tant, la dosi de fibrinogen que probablement necessitaria un pacient per aconseguir l'objectiu estava disponible per la infermera, que va proporcionar el nombre adequat de kits que contenien 1 g/L de fibrinogen per cada pacient assignat a la intervenció. Es va administrar 1 g de

fibrinogen ev amb l'esperança d'obtenir un augment mitjà del valor de fibrinogen en plasma de 0,29 g/L per aconseguir el valor objectiu de 2,9 g/L. En el grup de solució salina, també es va calcular i registrar en el CRF la dosi de fibrinogen requerida pel pacient per aconseguir la concentració plasmàtica objectiu. D'aquesta manera, el nombre apropiat de kits que contenen solució salina podria assignar-se automàticament a cada pacient. Després d'administrar la dosi assignada, es van extreure mostres de sang per l'anàlisi dels nivells de fibrinogen i tromboelastometria; els investigadors van romandre cecs durant aquest procés. Una vegada iniciada la cirurgia, es van determinar els nivells de fibrinogen en plasma sense cec en etapes successives del TH. Si el nivell queia per sota d'1 g/L, es podien administrar concentrats de fibrinogen en qualsevol dels dos grups, seguint una estratègia de correcció terapèutica. En cada centre es va establir un procediment de monitoratge de la qualitat de les dades per garantir que es realitzessin aquestes comprovacions de nivell i que els resultats es registressin i comunicuessin d'acord amb el protocol de l'estudi i les bones pràctiques clíniques. Els membres del IRB i de l'agència de finançament de salut pública van tenir accés a les dades dels pacients durant tot l'estudi. Les avaluacions es van realitzar regularment a intervals de seguiment preestablerts a mesura que els pacients van ser inclosos en l'estudi.

3.2.5. Variables i anàlisi estadística.

El criteri de valoració primari va ser el percentatge de pacients que va requerir transfusió de CH durant el procediment de TH. Les dades van ser avaluades localment i confirmats de forma centralitzada per un comitè de seguiment de dades a l'hospital líder. Els resultats secundaris van ser els següents: percentatge de pacients que requereixen plasma fresc congelat, concentrats de fibrinogen i plaquetes durant la cirurgia i dins de les 24 hores de cada grup; nombre d'unitats de CH, plasma fresc congelat i plaquetes transfoses durant i dins de les 24 hores de la cirurgia; grams de fibrinogen administrats durant i dins de les 24 hores de la cirurgia; nombre de pacients i grams d'àcid tranexàmic administrats durant la cirurgia; mortalitat durant el període quirúrgic fins a l'alta hospitalària; mortalitat durant el període operatori fins al moment de l'alta hospitalària; supervivència dels empelts de fetge; i complicacions trombòtiques de qualsevol tipus i causades durant l'estada hospitalària o als 30 dies després de la cirurgia. Tots els esdeveniments adversos relacionats amb l'administració de fibrinogen o el procediment quirúrgic es van registrar en el CRF i es van comunicar a l'investigador principal (E.A.). Per salvaguardar als participants, el comitè de seguiment de dades també va avaluar

tots els esdeveniments adversos, i es va enviar un informe anual de seguretat a l'Agència Espanyola del Medicament i al IRB que va aprovar el protocol. Es van considerar els següents esdeveniments adversos específics: hemorràgia massiva, trombosi arterial hepàtica, trombosi de la vena porta, retrasplantament, qualsevol altra trombosi sistèmica (embòlia pulmonar, isquèmia miocardiàica, isquèmia cerebral) i mort.

Grandària de la mostra: un total de 132 pacients (66 per grup), l'estudi va tenir un poder estadístic del 80% per detectar una reducció de la taxa absoluta del 30% en els pacients que requerien transfusió, suposant una taxa del 80% de transfusió al braç de control, un nivell α de dos costats de 0,0294 ajustat per l'anàlisi intermèdia (α de dos costats en general, 5%) i una taxa d'abandonament del 10%. L'anàlisi intermèdia (per part d'un comitè independent de monitoratge de dades) es va planificar per endavant per quan les dades estiguessin disponibles per 80 pacients en cas que fos necessària la finalització anticipada perquè la hipòtesi nul·la fos rebutjada, usant el mètode seqüencial del grup Pocock, o per futilitat, usant el punt de tall d'energia condicional del 30%.

3.2.6. Mètodes estadístics.

La variable principal d'avaluació es va avaluar mitjançant la comparació per protocol (de pacients sense incompliment del protocol), seguida d'una anàlisi per intenció de tractar (que va incloure a tots els pacients assignats a l'atzar independentment del compliment del protocol), que es va utilitzar per avaluar la sensibilitat de la mesura de resultat principal al control del biaix. La seguretat es va avaluar en les dades de tots els pacients exposats a la intervenció. Les proves inferencials per la principal variable d'eficàcia es van realitzar mitjançant models de regressió log-binomial ajustats per l'estrat d'hemoglobina de referència. Altres variables van ser analitzades usant la prova exacta de Fisher per comparar variables categòriques i la prova U de Mann-Whitney per dades ordinals i contínues. La prova de Wilcoxon es va utilitzar per la comparació intragrup. Abans de bloquejar la base de dades, es van realitzar anàlisis exploratòries per avaluar la uniformitat dels contrastos de tractament. Totes les anàlisis es van realitzar utilitzant el programari SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) i el nivell de significació es va establir en un 5% per una comparació bilateral.

4. RESULTATS

4.1. Nivells baixos de fibrinogen plasmàtic i transfusió de derivats sanguinis en el trasplantament hepàtic.

Durant el període d'estudi es van realitzar 664 casos de TH. Es van excloure un total de 208 casos pel fet que no es va aplicar cap tractament antifibrinolític o bé al fet que es va realitzar una tècnica quirúrgica diferent. Per tots els pacients exclosos, el 29% no va rebre cap producte sanguini intraoperatori. Com a resultat, tant la preservació de la vena cava com l'administració d'àcid tranexàmic es van complir en 456 casos, en els quals el 46,5% dels pacients no van utilitzar cap hemoderivat intraoperatori. Quan es va aplicar una anàlisi d'aparellament de propensió per la concentració d'hemoglobina, considerant valors entre 90 i 120 g/L, es van avaluar 190 pacients. Es van crear dos grups segons el nivell plasmàtic preoperatori de fibrinogen (punt de tall basat en un valor de 2 g/L, que és el valor normal baix del nostre laboratori): el grup de fibrinogen baix (61 casos) i el grup de fibrinogen alt (129 casos). (Figura 6)

Les característiques del pacient, les dades quirúrgiques i els resultats es representen en la Taula I. La INR, TTPa i plaquetes van ser significativament diferents entre els grups en comparació amb la concentració d'hemoglobina que va romandre similar en tots dos grups. No hi va haver diferències en la durada de la cirurgia, la isquèmia freda, la síndrome de reperfusió, la temperatura i el pH més baixos registrats i els valors de calci. L'ús de CH va resultar significativament major en el grup de fibrinogen baix (mitjana, 3 vs 2). El nombre de pacients sense necessitat d'hemoderivats va ser menor en el grup de fibrinogen baix (13% enfront de 35%). No obstant això, la transfusió massiva intraoperatoria determinada per més de 10 CH va ser similar en tots dos grups. L'ús de líquids va ser similar en tots dos grups (Taula I). En el grup de fibrinogen baix, es van administrar 2 grams de fibrinogen a 20 pacients, 4 grams a 1 pacient, 6 grams a 1 pacient i 8 grams a 2 pacients; mentre que es van administrar 2 grams de fibrinogen a 6 pacients i 4 grams a un pacient en el grup alt.

El perfil del fibrinogen durant el TH es mostra en la Taula 2. Encara que la disminució del fibrinogen en plasma es va produir en tots dos grups, el nivell crític de fibrinogen en plasma per tractament (1g/L) només es va aconseguir després de la reperfusió de l'empelt en 7 casos (5,5%) en el grup de fibrinogen alt, enfront de 24 casos (39%), <P 0,001, en el grup de fibrinogen baix.

Figura 6. Perfil de l'estudi.

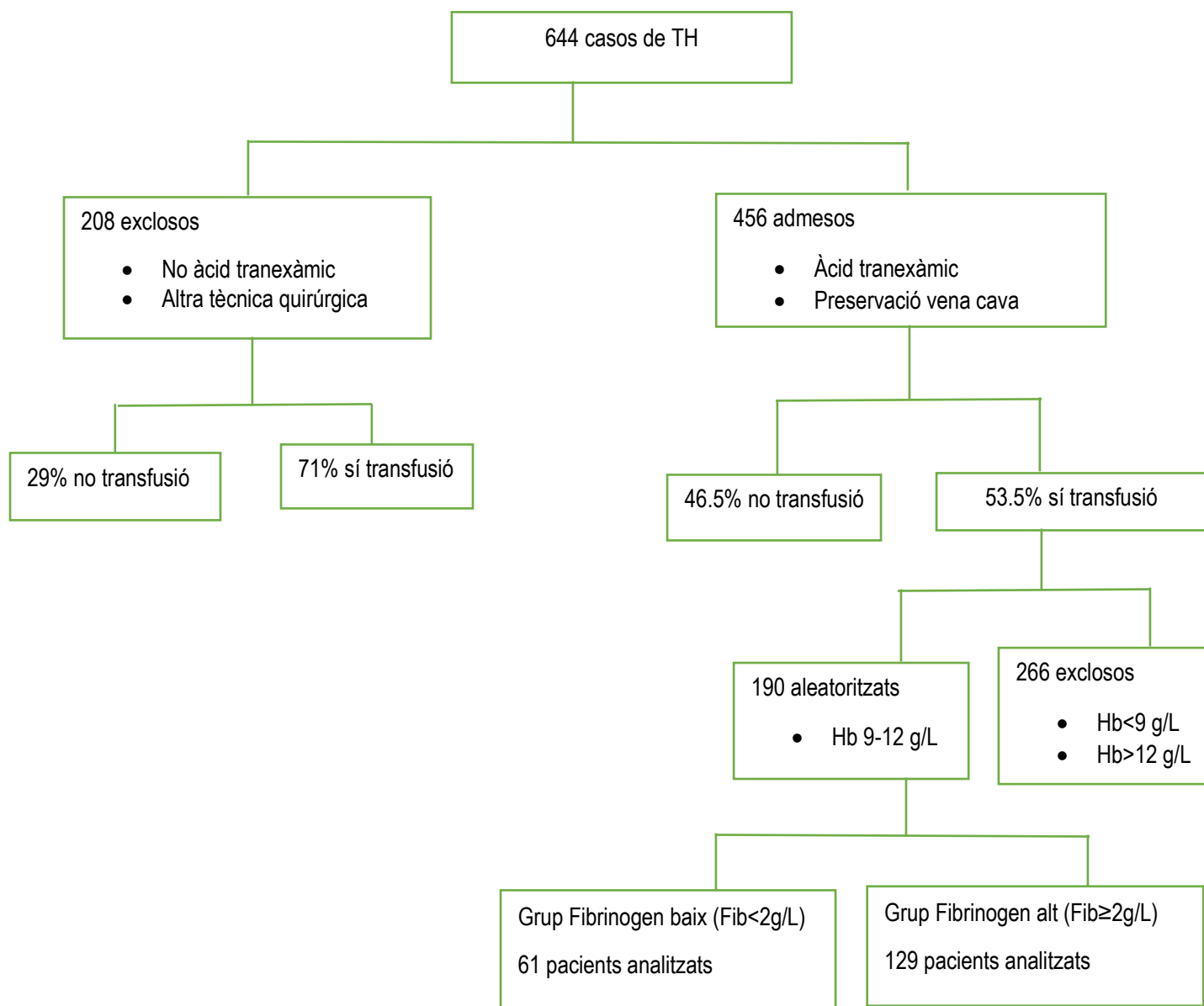


TABLE 1. Patient's characteristics, surgical procedures and outcome.

	Low Fibrinogen (n=61)	Standard Fibrinogen (n=129)	p Value
Age (years)	54±11	55±9	0.79
Gender (male/female)	39/21	88/41	0.621
Child A/B/C	5/35/21	22/76/31	0.016
median [range]	9 [5 to 13]	8 [5 to 14]	0.004
MELD, UNOS modification (median [range])	11 [8 to 29]	10 [6 to 36]	0.230
Diagnose			0.574
Alcoholic Cirrhosis (%)	40 (65.5)	71 (55)	
C-Virus Cirrhosis (%)	4(6.5)	10 (7.75)	
Biliar Primary Cirrhosis (%)	--	4 (3)	
Hepatocellular carcinoma (%)	14 (23)	34 (26.5)	
Retransplantation (%)	3 (5)	10 (7.75)	
Preoperative			
Previous laparotomy (%)	14 (23)	34 (26)	0.720
Partial portal vein thrombosis (%)	5 (8)	13 (10)	0.641
Renal replacement therapy (%)	--	4 (3)	0.307
Sodium (mmol/L)	136 ± 5	137 ± 5	0.347
PTT ratio	1.49 ± 0.37	1.23 ± 0.27	<0.001
TP ratio	1.72 ± 0.6	1.40 ± 0.37	<0.001
Creatinine mg/dl	0.93 ± 0.45	1± 0.62	0.497
Hemoglobin g/L	104.2 ± 8.6	105.6± 8.3	0.286
Platelets count 10 ³ /mm ³	73.5 ± 52	104 ± 65	<0.001
Surgical data			
Cold ischemia (minutes) (median [range])	396 [210 to 855]	405 [205 to 856]	0.827
Length of procedure (minutes)	372 ± 73	381 ± 76	0.432
Reperfusion syndrome (%)	28 (46)	53 (41)	0.638
pH value after reperfusion (median [range])	7.32 [7.16 to 7.48]	7.31 [7.13 to 7.44]	0.372
Calcium level after reperfusion (mmol/L) (median [range])	1.20 [0.94 to 1.50]	1.24 [0.9 to 1.7]	0.075
Lowest temperature after reperfusion (cent degree) (median [range])	35.2 [33.6 to 36.8]	35.5 [32.6 to 36.1]	0.085
RBC's Transfused units (median [range])	3 [0 to 10]	2 [0 to 27]	0.004
FFP Transfused units (median [range])	2 [0 to 11]	0 [0 to 34]	<0.001
Platelets units (median [range])	8 [0 to 40]	0 [0 to 25]	<0.001
Fluid therapy (ml) (median [range])	3760 [1000 to 5860]	4191 [1268 to 14565]	0.056
No RBC's requirements (%)	8 (13)	45 (35)	0.007
>6 RBC's transfused (%)	13 (21)	16 (12.5)	0.453
>10 RBC's transfused (%)	1 (1.6)	3 (2.4)	0.924
Postoperative data			
RBC's requirements 1 st 24 h. (%)	46 (75)	97 (75)	0.974
Creatinine mg/dl	1.55 ± 0.93	1.3 ± 0.63	0.267
Renal replacement therapy (%)	2 (3.3)	5 (4)	1
Reoperation (%)	2 (3.3)	6 (4.6)	0.488
Acute Retransplantation (%)	--	3 (2.3)	0.403
In hospital mortality (%)	6 (9.8)	16 (12.4)	0.809

Data expressed as: absolute number, (%); mean and standard deviation. PT: prothrombin time. PTT: activated partial thromboplastin time. RBC's: red blood cells. FFP: fresh frozen plasma.

JUNY 2019

MARTA COSTA REVERTE

HEMODERIVATS EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

TABLE 2. Fibrinogen profile during liver transplantation procedure

	Low Fibrinogen (n=61)	High Fibrinogen (n=129)	p Value
Preoperative fibrinogen g/L	1.63 [0.77 to 2]	3.4 [2.02 to 8.7]	<0.001
Hepatectomy fibrinogen g/L	1.58 [0.9 to 2.96]	2.95 [1.11 to 7.22]	<0.001
Anhepatic fibrinogen g/L	1.45 [0.9 to 3]	2.63 [1.2 to 7.2]	<0.001
Reperfusion fibrinogen g/L	1.15 [0.3 to 2.52]	2.21 [0.6 to 6.9]	<0.001
End-procedure fibrinogen g/L	1.32 [0.4 to 2.65]	2.24 [0.74 to 7]	<0.001
24 hour postransplantation fibrinogen g/L	3.02 [1.32 to 6.7]	3.85 [1.5 to 8.24]	<0.001

Data expressed as median [range].

Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation

M. COSTA, A. DALMAU, A. SABATE, M. KOO, I. APARICIO, L. CONTRERAS

Department of Anesthesia and Resuscitation, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background. Risk of bleeding in liver transplantation is determined by surgical technique, preoperative hemoglobin and antifibrinolytic therapy. We hypothesized that keeping these confounders factors identical, preoperative plasma fibrinogen level of ≤ 2 g/L influenced on blood product requirements.

Methods. Adult patients underwent orthotopic liver transplantation (LT) during the period between January 1998 and December 2009. Cases were selected according to a propensity matching analysis meeting the following criteria: surgical vena cava preservation, tranexamic acid administration and hemoglobin range between 90 to 120 g/L. Intraoperative management was protocolized. The main variable was the percentage of patients that did not require red blood cells (RBC's).

Results. Six hundred sixty-four patients with LT, 208 excluded, 266 who cannot be matched, the analysis was performed on 190 patients. Two cohorts: Low fibrinogen (≤ 2 g/L) (61 cases) and standard fibrinogen (> 2 g/L) (129 cases) were analyzed. Preoperative platelet count (73.5 ± 52 vs. 104 ± 65 ; $10^3/\text{mm}^3$) was different in contrast to the hemoglobin (104.2 ± 8.6 vs. 105.6 ± 8.3 ; g/L). Use of RBC's resulted significantly higher in the low fibrinogen group (median, 3 vs. 2). The number of patients with no blood product requirements was fewer in the low fibrinogen group (8 cases, 13% vs. 45 cases, 35%). The critical level of plasma fibrinogen (1 g/L) was reached after graft reperfusion in 7 cases (5.5%) in the standard fibrinogen group vs. 24 cases (39%) in the low fibrinogen group.

Conclusion. Our data suggest that preoperative plasma fibrinogen level of ≤ 2 g/L increases requirements for blood products during the surgical procedure of liver transplantation. (*Minerva Anesthesiol* 2014;80:568-73)

Key words: Blood coagulation factors - Blood component transfusion - Liver transplantation.

Risk of bleeding and transfusion in liver transplantation (LT) are determined by severity of liver disease, surgical technique, preoperative hemoglobin value and antifibrinolytic therapy.¹⁻⁴ In cirrhosis, despite the low levels of haemostatic proteins, thrombin generation is preserved.⁵ As a result of thrombin action, large amounts of fibrinogen are captured by the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor and converted to fibrin, which is polymerized by thrombin-activated FXIII and simultaneously cross-linked by alpha 2-antiplasmin to stabilize the thrombus.⁶ Failing in fibrin polymerization facilitates the release of thrombin and factor X

from the local thrombus to systemic circulation, promoting the factor consumption and surgical bleeding.⁷

Correlation of conventional coagulation tests and bleeding events during LT still remains unclear.⁸ Two main factors influence the level of plasma fibrinogen during LT: consumption related to the coagulation process because of bleeding and hemodilution mainly at reperfusion of the liver graft. We hypothesize that keeping confounders factors for transfusion identical, patients with a preoperative plasma fibrinogen level of ≤ 2 g/L will increase surgical bleeding and lead to increase requirements for blood products.

Materials and methods

Adult patients undergoing orthotopic liver transplantation from deceased donors during the period between January 1998 and December 2009 at one center were considered for analysis. The Clinical Research Ethics Committee (IRB00005523) has revised this manuscript for its publication.

Cases were selected according to a propensity matching analysis meeting all three following criteria: surgical technique of vena cava preservation, antifibrinolytic therapy and preoperative hemoglobin range remaining between 90 to 120 g/L. Antifibrinolytic therapy was based on 10 mg/kg bolus of tranexamic acid during anesthesia induction followed by 10 mg/kg hour of continuous infusion kept until two hours after graft reperfusion.⁹ Contraindications to tranexamic acid administration were: Budd-Chiari syndrome, acute liver failure, early retransplantation, simultaneous kidney and liver transplantation, intraoperative dialysis and primary familial amyloidotic neuropathy.⁹ Two cohorts of patients were created based on preoperative plasma fibrinogen: low fibrinogen (≤ 2 g/L) and standard fibrinogen (> 2 g/L).

Management during the procedure was protocolized for all patients. Rate of fluid infusion was kept at 5 mL/kg/h, avoiding colloids, calcium was administered to maintain ionized calcium levels at 1.2 mmol/L and sodium bicarbonate was infused to reach a pH greater than 7.30. Losses related to ascitis were corrected by the administration of 200 mL albumin 20%. Red blood cells packed (RBC's) were given in order to maintain hemoglobin concentration at 90 g/L. Fresh frozen plasma was only administered when the international normalized ratio (INR) resulted higher than 1.8 and active bleeding in the surgical field was detected. Platelets were given in order to maintain a platelet count above 50×10^9 /L and 2 g of fibrinogen was administered when needed to maintain plasma fibrinogen levels > 1 g/L.¹⁰ No intraoperative cell salvage of blood was used during surgery. All patients were placed on a warm blanket of convection air (Warm-Touch, Mallinckrodt Medical). Liver allograft was preserved using University of Wisconsin solution. Prior to reperfusion

of the graft, the liver was flushed with 1000 mL of Hartmann solution at 38 °C in order to remove air and detritus through the entire inferior vena cava of the graft. Next, vascular stapler closed the distal end of the donor's vena cava.

The following data were analyzed: patient characteristics, biochemical and coagulation tests, presence of reperfusion syndrome, total fluid therapy, postoperative creatinin and outcome. Samples for biochemical and coagulation determinations were taken during different stages of the surgical procedure and 24 hours after the LT.

Variables and statistical analysis

The main variable of interest was the percentage of patients that do not require RBC's intraoperatively. Student's t-test or nonparametric Mann-Whitney U test were used to compare continuous variables depending on its distribution. Chi-square test was used to compare discontinuous variables. Statistical significance was set at $P < 0.05$. Data are presented herein as an absolute number and percentage, mean and standard deviation or median and range.

Results

During the study period, 664 LT cases were performed. A total of 208 cases were excluded because of no or other antifibrinolytic therapy was applied or a different surgical technique was performed. For all excluded patients, 29% did not receive any blood product intraoperatively. As a result, both preservation of vena cava and tranexamic administration were fulfilled in 456 cases, in which 46.5% patients no blood product was used intraoperatively. When a propensity matching analysis for hemoglobin concentration was applied, considering values between 90 and 120 g/L, 190 patients resulted to be evaluated. Two groups were created according to the preoperative fibrinogen plasma level (cutting point based on a value of 2 g/L, which is the low normal value of our laboratory): the low fibrinogen group (61 cases) and the standard fibrinogen group (129 cases).

Patients' characteristics, surgical and outcome data are represented in Table I. INR, PTT and

platelets were significantly different between groups in contrast to the hemoglobin concentration that remained similar in both groups. There were no differences in the length of surgery, cold ischemia, reperfusion syndrome, the lowest temperature and pH recorded and calcium values. Use of RBC's resulted significantly higher in the low fibrinogen group (median, 3 vs. 2).

The number of patients with no blood product requirements was fewer in the low fibrinogen group (13% vs. 35%). However, intraoperative massive transfusion determined by more than 10 RBC's were similar in both groups. The use of fluids was similar in both groups (Table I). In the low fibrinogen group, two grams of fibrinogen were administered to 20 patients, four

Table I.—Patient's characteristics, surgical procedure and outcome.

	Low Fibrinogen (N.=61)	Standard Fibrinogen (N.=129)	P value
Age (years)	54±11	55±9	0.79
Gender (male/female)	39/21	88/41	0.621
Child A/B/C	5/35/21	22/76/31	0.016
median [range]	9 [5 to 13]	8 [5 to 14]	0.004
MELD, UNOS modification (median [range])	11 [8 to 29]	10 [6 to 36]	0.230
Diagnose			0.574
Alcoholic Cirrhosis (%)	40 (65.5)	71 (55)	
C-Virus Cirrhosis (%)	4 (6.5)	10 (7.75)	
Biliar Primary Cirrhosis (%)	—	4 (3)	
Hepatocellular carcinoma (%)	14 (23)	34 (26.5)	
Retransplantation (%)	3 (5)	10 (7.75)	
Preoperative			
Previous laparotomy (%)	14 (23)	34 (26)	0.720
Partial portal vein thrombosis (%)	5 (8)	13 (10)	0.641
Renal replacement therapy (%)	—	4 (3)	0.307
Sodium (mmol/L)	136±5	137±5	0.347
PTT ratio	1.49±0.37	1.23±0.27	<0.001
TP ratio	1.72±0.6	1.40±0.37	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.93±0.45	1±0.62	0.497
Hemoglobin (g/L)	104.2±8.6	105.6±8.3	0.286
Platelets count (10 ³ /mm ³)	73.5±52	104±65	<0.001
Surgical data			
Cold ischemia (minutes) (median [range])	396 [210 to 855]	405 [205 to 856]	0.827
Length of procedure (minutes)	372±73	381±76	0.432
Reperfusion syndrome (%)	28 (46)	53 (41)	0.638
pH value after reperfusion (median [range])	7.32 [7.16 to 7.48]	7.31 [7.13 to 7.44]	0.372
Calcium level after reperfusion (mmol/L) (median [range])	1.20 [0.94 to 1.50]	1.24 [0.9 to 1.7]	0.075
Lowest temperature after reperfusion (cent degree) (median [range])	35.2 [33.6 to 36.8]	35.5 [32.6 to 36.1]	0.085
RBC's Transfused units (median [range])	3 [0 to 10]	2 [0 to 27]	0.004
FFP Transfused units (median [range])	2 [0 to 11]	0 [0 to 34]	<0.001
Platelets units (median [range])	8 [0 to 40]	0 [0 to 25]	<0.001
Fluid therapy (ml) (median [range])	3760 [1000 to 5860]	4191 [1268 to 14565]	0.056
No RBC's requirements (%)	8 (13)	45 (35)	0.007
>6 RBC's transfused (%)	13 (21)	16 (12.5)	0.453
>10 RBC's transfused (%)	1 (1.6)	3 (2.4)	0.924
Postoperative data			
No RBC's requirements 1 st 24 h (%)	46 (75)	97 (75)	0.974
Creatinine (mg/dL)	1.55±0.93	1.3±0.63	0.267
Renal replacement therapy (%)	2 (3.3)	5 (4)	1
Reoperation (%)	2 (3.3)	6 (4.6)	0.488
Acute retransplantation (%)	—	3 (2.3)	0.403
In hospital mortality (%)	6 (9.8)	16 (12.4)	0.809

Data expressed as: absolute number, (%); mean and standard deviation. PT: prothrombin time; PTT: activated partial thromboplastin time; RBCs: red blood cells; FFP: fresh frozen plasma.

Table II.—Fibrinogen profile during liver transplantation procedure.

	Low Fibrinogen (N.=61)	High Fibrinogen (N.=129)	P value
Preoperative fibrinogen (g/L)	1.63 [0.77 to 2]	3.4 [2.02 to 8.7]	<0.001
Hepatectomy fibrinogen (g/L)	1.58 [0.9 to 2.96]	2.95 [1.11 to 7.22]	<0.001
Anhepatic fibrinogen (g/L)	1.45 [0.9 to 3]	2.63 [1.2 to 7.2]	<0.001
Reperfusion fibrinogen (g/L)	1.15 [0.3 to 2.52]	2.21 [0.6 to 6.9]	<0.001
End-procedure fibrinogen (g/L)	1.32 [0.4 to 2.65]	2.24 [0.74 to 7]	<0.001
24 hour posttransplantation fibrinogen (g/L)	3.02 [1.32 to 6.7]	3.85 [1.5 to 8.24]	<0.001

Data expressed as median [range].

grams to one patient, six grams to one patient and eight grams to two patients; while, two grams of fibrinogen were administered to six patients and four grams to one patient in the standard group.

Fibrinogen profile is shown in Table II. Although, plasma fibrinogen decrease occurred in both groups, the critical level of plasma fibrinogen for treatment (1 g/L) in the standard fibrinogen group was only reached after graft reperfusion in 7 cases (5.5%) vs. 24 cases (39%), $P < 0.001$, in the low fibrinogen group.

Discussion

Our data suggest that preoperative plasma fibrinogen level of ≤ 2 g/L increases requirements for blood products during the surgical procedure of liver transplantation. A critical level of plasma fibrinogen (1g/L) was produced in LT at graft reperfusion in a significant percentage of patients when the preoperative plasma fibrinogen level was lower than 2 g/L. Use of RBC's resulted significantly higher in the low fibrinogen group, even though fibrinogen was corrected.

Preservation of vena cava and antifibrinolytic drugs, have proved usefulness in reducing RBC's requirements,^{3, 11} these aspects were considered when cohorts were selected. We did not observe differences in the length of surgical procedure, reperfusion syndrome was also present in a similar percentage of patients from both groups and no differences were observed in terms of acidosis correction, plasma calcium administered and control of temperature. Therefore, differences in blood product requirements might be attributed solely to specific haemostatic and coagulation profiles that were observed through the surgi-

cal procedure. Patient's differences in relation to preoperative platelets could have influenced intraoperative bleeding; however, because of the high threshold for platelet transfusion determined by our protocol, most of patients in the low fibrinogen group received platelets. Fluid therapy regimen did not differ between groups indicating that hemodilution was not directly responsible of differences in bleeding and transfusion requirements.

We did not use intraoperative cell salvage because this technique has been stated in LT to be cost-effective only in massive transfusion¹² and also, it may increase blood loss.¹³ In a series of patients with low transfusion rate, blood cell salvaged was administered in only 35% of cases.¹⁴ Intraoperative massive transfusion determined by more than 10 RBC's was uncommon in our study, one patient in the low fibrinogen group and 3 patients in the standard fibrinogen group. This complication results from the confluence of several of these factors: a major surgical bleeding that occurs mostly at reperfusion of the graft, a severe hemodynamic disturbances and a significant fibrinolysis.¹⁵⁻¹⁶ All these circumstances require an intensive treatment based on inotropic support, fluid therapy and blood components administration (red cells packed, plasma, fibrinogen and platelets), and antifibrinolytic drug therapy.¹⁷ Patients with massive transfusion were out of the range in both fluid therapy and blood component usage, so that dilution coagulopathy, acidosis and in some cases mild hypothermia would occur, worsening both coagulopathy and hemodynamics, therefore preventive correction is fundamental.¹⁷

Coagulation profile during LT is mainly characterized by thrombocytopenia and hypofibrino-

genemia.¹⁸ In our study, a critical level of plasma fibrinogen below 1 g/L after graft reperfusion was observed seven times more in patients with preoperative low fibrinogen. At the graft reperfusion, the lowest value of platelets, hemoglobin and fibrinogen coexist with an increase of fibrinolysis and depletion of endogenous anticoagulant factors such as protein C and antithrombin III.¹⁹ Tripodi *et al.*²⁰ observed that thrombin generation is limited in severe thrombocytopenia. However, they considered that normal levels of fibrinogen may facilitate platelet aggregation as well.

In surgical patients, it is proposed that fibrinogen should be corrected at a plasmatic level below 1.5-2 g/L.²¹ Concerns about unwanted thrombotic events results in a major limitation of applying a corrective fibrinogen therapy. Whether normalizing plasmatic fibrinogen may have a clinical value to prevent bleeding still remains unclear and further studies are needed to support a preemptive fibrinogen correction.

Conclusions

To conclude, our data suggest that preoperative plasma fibrinogen level of ≤ 2 g/L increases requirements for blood products during the surgical procedure of liver transplantation.

Key messages

- A progressive plasma fibrinogen level decrease is produced in LT.
- A critical level of plasma fibrinogen (1 g/L) was produced at graft reperfusion in a significant percentage of patients when the preoperative plasma fibrinogen level was lower than 2 g/L.
- A critical level of plasma fibrinogen (1 g/L) at graft reperfusion was associated to blood transfusion during LT.
- More research is urgently needed in order to determine the clinical value and safety of increasing the critical level of plasma fibrinogen in LT.

References

1. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J *et al.* Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003;9:1320-7.
2. McCluskey SA, Karkouti K, Wijesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A *et al.* Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1584-93.
3. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, fubeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic Acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation* 2011;91:1273-8.
4. Sakai T, Matsusaki T, Marsh JW, Hilmi IA, Planinsic RM. Comparison of surgical methods in liver transplantation: retrohepatic caval resection with venovenous bypass (VVB) versus piggyback (PB) with VVB versus PB without VVB. *Transpl Int* 2010;23:1247-58.
5. Tripodi A, Mannucci PM. fte coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
6. Lisman T, Caldwell SH, Burroughd AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, *et al.* Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in Patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-71.
7. Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010;113:1205-19.
8. Tripodi A, Primignani M, Chantrangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM *et al.* fte coagulopathy of cirrhosis thromboelastometry assessed by conventional and its correlation with coagulation parameters. *ftromb Res* 2009;124:132-6.
9. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, Garcia-Huete L, Koo M, Sansano T *et al.* Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:29-34.
10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant therapies: practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant fterapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208.
11. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation (Review) fte Cochrane Library 2011, Issue 12 [Internet]. Available at <http://www.thecochranelibrary.com> [cited 2013, Dec 19].
12. Kemper RR, Menitove JE, Hanto DW. Cost analysis of intraoperative blood salvage during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:513-7.
13. Hendriks HG, van der Meer J, Klompemaker UJ, Choudhury N, Hagenaars JA, Porte RJ *et al.* Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:87-93.
14. Massicotte L, fubeault L, Beaulieu D, Roy JD, Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2007;9:52-7.
15. Hilmi I, Planinsic R, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damien D, Gligor S. fte impact of post-reperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:504-8.
16. Gologorsky E, De Wolf AM, Scott V, Aggarwal S, Dishart M, Kan Y. Intracardiac thrombus formation and pulmonary thromboembolism immediately after graft reperfusion

COPYRIGHT® 2014 EDIZIONI MINERVA MEDICA

PLASMA FIBRINOGEN LEVEL AND BLOOD TRANSFUSION IN LIVER TRANSPLANTATION

COSTA

- in 7 patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;7:783-9.
1. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreas L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1523-5.
 2. Roulet S, Pillet J, Freyburg G, Biais M, Quinart A, Rault A *et al*. Rotation detects thromboelastometry thrombocytopenia and orthotopic liver transplantation during hypofibrinogenaemia. *Br J Anaesth* 2010;104:422-8.
 3. Wang Y, Liu Y, Han R, Zhu Z, Zhang Y, Wang X *et al*. Hemostatic variation during perioperative period of orthotopic liver without venovenous bypass. *Trans Res* 2008;122:161-6.
 4. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F *et al*. Fibrin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-5.
 5. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santulano CA, De Robertis E, Filipescu DC *et al*. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.

Funding.—This study received only institutional support.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Acknowledgements.—We thank Silvia Pérez-Pujol, PhD (Unidad Central de Investigación Clínica en Ensayos Clínicos [UC/CEC]; IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge), for her assistance in editing the manuscript.

Received on June 12, 2013 - Accepted for publication on October 29, 2013.

Corresponding author: A. Sabate, PhD, MD, Department of Anesthesia and Reanimation. Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona Health Campus. Feixa Llarga s/n L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.
E-mail: asabatep@bellvitgehospital.cat

4.2. Impacte del concentrat de fibrinogen preventiu sobre les necessitats de transfusió en el trasplantament hepàtic: un estudi multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo.

Des del 8 d'agost de 2012 fins al 25 de febrer de 2014, es van avaluar 128 pacients per determinar la seva elegibilitat; 29 pacients van signar el consentiment informat però van ser exclosos abans de l'assignació a l'atzar perquè van revocar el seu consentiment per escrit, van ser exclosos després del consentiment per escrit, o van ser deixats de costat en finalitzar l'estudi (Figura 7). Es va realitzar una anàlisi intermèdia en els primers 81 pacients per avaluar tant el criteri de valoració de l'eficàcia com la seguretat. L'estudi es va interrompre en aquest moment perquè les diferències d'eficàcia entre el tractament i el grup de solució salina no eren concloents i era poc probable que fossin significatives al final de l'estudi (poder condicional <17%). No obstant això, atès que els pacients estaven sent reclutats mentre el comitè deliberava, 99 pacients van ser finalment assignats a l'atzar, 51 al grup de fibrinogen i 48 al grup de solució salina (Figura 7). Tres pacients del grup de fibrinogen i quatre del grup de solució salina es van perdre quan els CRF es van desconnectar durant el registre de dades o van funcionar malament i no es va poder processar l'assignació de grups no disponible en línia o va funcionar malament i no es va poder processar l'assignació de grups. No es va perdre cap pacient durant el seguiment en cap dels grups. Es va avaluar el criteri de valoració primari d'una reducció del 30% en els CH i els resultats secundaris mitjançant dades dels 92 pacients que van completar l'estudi. Es van utilitzar les dades dels 99 pacients assignats a l'atzar per avaluar la seguretat. També es van utilitzar en l'anàlisi per intenció de tractar (intention-to-treat analysis) del punt final primari. Els pacients es van distribuir de manera similar entre els cinc centres. Les característiques inicials dels participants van ser similars en els dos grups (Taula 3). Prop del 20% dels pacients tenien concentracions d'hemoglobina de <95 g/L. Les dades de donants i quirúrgics també van ser similars en els dos grups (Taula 4). La Taula 5 mostra els nivells de fibrinogen i les determinacions per tromboelastometria abans i després de la intervenció activa o placebo i en diferents etapes del TH, així com les dosis engegades i no engegades de concentrat de fibrinogen i fibrinogen total administrats durant i 24 hores després de la cirurgia. Es va injectar una mitjana de 3,54 g de fibrinogen de forma preventiva (cec) en el grup de fibrinogen i una mitjana de tres kits de solució salina en el grup de placebo.

La quantitat total de fibrinogen (cec i no cec) administrat va ser significativament major en el grup d'intervenció (Taula 5), i el nivell de fibrinogen en plasma també va ser significativament major. Les diferències en el temps de coagulació i la màxima fermesa del coàgul després de les injeccions preventives van ser significatives dins del grup de fibrinogen i entre els grups (Taula 5). Es va requerir fibrinogen addicional en la reperfusió de l'empelt en 9 pacients (20,9%) en el grup de solució salina i 1 pacient (2,1%) en el grup de fibrinogen ($p = 0,005$). Les diferències entre els grups en els CH i altres productes sanguinis transfosos durant i dins de les 24 hores de la cirurgia no van ser significatives en cap estadi del TH o durant el procediment quirúrgic en el seu conjunt (Taula 6). Els percentatges de pacients que van requerir transfusió de CH durant el TH (criteri de valoració primari) van ser del 52,9% (IC del 95%: 42,5% a 63,3%) en el grup de fibrinogen i del 42,74% (IC del 95%: 28,3% a 57,2%) en el grup de solució salina ($p = 0,217$). La diferència entre els grups en el criteri de valoració primari va ser del 10,2% (IC del 95%: 6% a 26,3%); el risc relatiu va ser de 0,80 (IC del 95%: 0,57 a 1,13). L'anàlisi d'intenció de tractar (intention-to-treat analysis) per als 99 pacients assignats a l'atzar durant el TH va donar resultats similars: El 49,5% (IC del 95%: 38,1% a 60,9%) va requerir transfusió de CH en el grup de fibrinogen i el 38,1% (IC del 95%: 24,9% a 51,3%) en el grup de solució salina ($p = 0,129$). No va haver-hi diferències entre els grups en les taxes d'esdeveniments adversos relacionats amb l'administració de fàrmacs o les complicacions relacionades amb el TH (Taula 7). L'artèria hepàtica, la vena porta i altres trombosis sistèmiques van estar presents en 1 (2,2%), 0 (0%) i 0 (0%) pacients, respectivament, en el grup de fibrinogen i en 3 (6,8%), 1 (2,3%) i 1 (2,3%) en el grup de solució salina. Així, considerant tots aquests esdeveniments trombòtics en combinació, observem 1 esdeveniment en el grup de fibrinogen (2,2%) i 5 (11,4%) en el grup salí ($p=0,102$). La reoperació va ser requerida per 7 pacients (14,6%) en el grup de fibrinogen i 9 (20,3%) en el grup de solució salina. Un pacient (2,1%) del grup de fibrinogen i 3 (6,8%) del grup de solució salina van morir a l'hospital.

Figure 7: Trial profile. CRF, case record form.

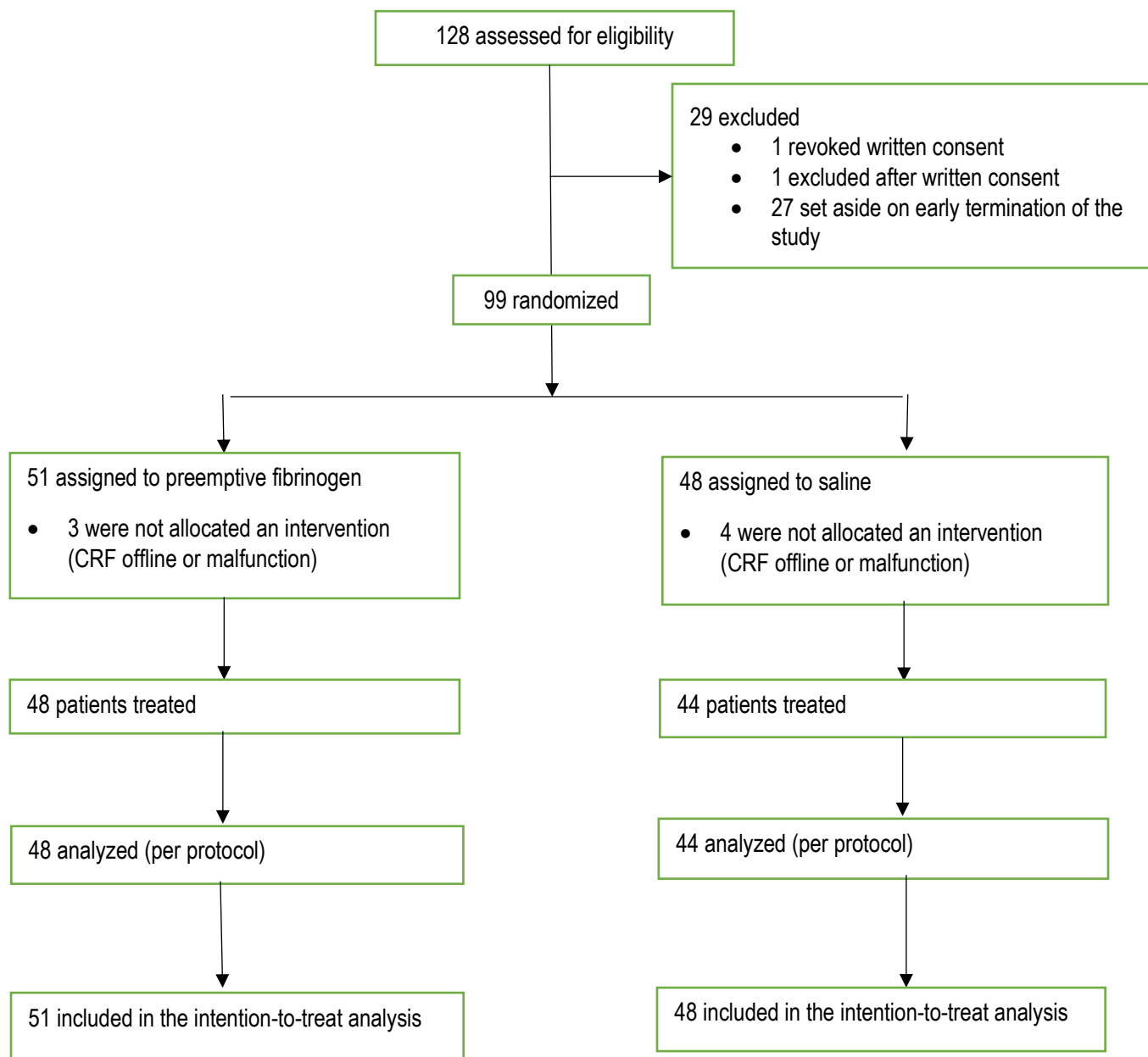


Table 3. Patient Characteristics

	Total (n=92)	Fibrinogen (n=48)	Saline (n=44)	p value
Hb>95 gm/L	74 (80.4%)	38 (79.2%)	36 (81.8%)	0.798
Hb<95 gm/L	18 (19.6%)	10 (20.8%)	8 (19.2%)	
Age (years)	55 (50–63)	54.5 (49–60)	57 (50–64)	0.271
Male	78.3 %	81.3 %	75%	0.614
Female	21.7 %	18.8 %	25%	
Weight (kg)	76.65 (64.5–90)	79.5 (66.8–90.85)	72.5 (64.5–89.5)	0.377
Height (cm)	168 (162–174.5)	170 (164.5–175)	166 (159.5–172)	0.042
BMI (kg·m ²)	26.81 (24.62–30.1)	26.84 (24.69–29.96)	26.75 (24.07–30)	0.978
Cirrhosis			59.1%	>0.999
Tumor	63%	66.7%	40.9%	0.520
	37%	33.3%		
Prior abdominal surgery			11.4%	>0.999
Diabetes	12 %	12.5 %	20.5 %	>0.999
Abnormal arterial pO ₂	19.6 %	18.8 %	9.1%	0.302
Portal thrombosis	15.2 %	20.9%	9.1%	>0.999
Kidney dysfunction	9.8%	10.4%	9.1%	0.360
MELD score	13%	16.7%	16 (10–20)	0.456
Altered echocardiogram	16 (11–20)	16 (12–20.5)	45.5%	0.526
Pulmonary hypertension	41.3%	37.5%	20.5%	0.975
Hepatopulmonary syndrome	22.8%	25.0%	13%	>0.999
	12.5%	13.6%		
Hb (gm/L)			115.5 (103.5–	0.643
Htc (%)	115 (99.5–134.5)	113.5 (97–136)	131.5)	0.359
Platelet count (10 ³ /mm ³)	33.6 (28.4–39)	33.3 (27.4–38.7)	33.8 (29.7–39)	0.621
PTT	72.5 (51–98)	77.5 (50–107)	69 (62.5–93.5)	0.122
INR ratio	1.23 (1.09–1.41)	1.24 (1.13–1.48)	1.21 (1.05–1.36)	0.660
Fibrinogen (gm/L)	1.45 (1.21–1.91)	1.38 (1.21–1.93)	1.5 (1.21–1.88)	0.629
	1.9 (1.52–2.39)	1.84 (1.48–2.43)	2 (1.6–2.38)	

Data are expressed as median (interquartile range) or percentages

BMI = body mass index. Abnormal arterial pO₂ : pressure of oxygen lower than 80 mm hg in arterial blood sample.

Kidney dysfunction: creatinine values > 1.3 mg/dL Altered echocardiogram: any pathologic findings in preoperative echocardiography exploration. Hb = hemoglobin. Htc = hematocrit. INR = international normalized ratio.

MELD = Mayo End-Stage Liver Disease. PTT = partial thromboplastin time.

Table 4. Donor and Surgical characteristics

	Fibrinogen (n=48)	Saline (n=44)	p value
Donor characteristics			
Age (years)	60 (47-70)	59 (51-70)	0.532
Height (cm)	170 (160-175)	165 (160-176)	0.531
Sodium (mmol/L)	136 (131-139)	135 (133-138.4)	0.975
Cold ischemia (min)	350 (254-426)	327 (260-422.5)	0.614
Surgical technique: (%)			
Piggyback	48 (100)	43 (97.7)	0.481
Portocaval shunt	7 (15.2)	9 (20.5)	0.583
Vena cava clamp	0 (0)	2 (4.5)	0.220
Lowest mean blood pressure (mm Hg)	60 (45-68)	56 (44-63)	0.220
Temperature pre-reperfusion (°C)	35.25 (34.6-35.9)	35.5 (35-36)	0.098
Temperature post-reperfusion (°C)	34.85 (34-35.4)	35.2 (34.8-35.6)	0.131
Warm ischemia (min)	38 (25-50)	39 (30-55)	0.503
Reperfusion syndrome (%)	13 (27.1)	12 (27.3)	>0.999
Vasoconstrictor requirements (%)	33 (68.8)	32 (72.7)	0.814
Hemorrhagic complications (%)	1 (2.1)	6 (13.6%)	0.051
Thrombotic complications (%)	0 (0)	2 (4.5)	0.220

Data are expressed as number of patients (% of group) or median (interquartile range), as appropriate.

Table 5. Fibrinogen levels and thromboelastometry determinations before and after the pre-emptive intervention and total fibrinogen administered during and 24 hours after surgery.

	Fibrinogen (n=48)	Saline (n=44)	Between-group p-value*	Intragroup p-values† Fibrinogen Saline	
Baseline					
Fibrinogen in plasma (g/L)	1.84 (1.48–2.43)	2 (1.6–2.38)	0.629		
ExTeM					
Coagulation time (sc)	60 (54–71.5)	62 (54–77)	0.540		
MA10 (mm)	37 (31–41.5)	37 (31.5–42.5)	0.904		
MCF (mm)	45.5 (41–50)	46 (41–51)	0.979		
Lysis (%)	5 (3–9)	5 (1–8)	0.675		
FibTeM					
MA10 (mm)	8 (6–10)	9 (7–11)	0.149		
MCF (mm)	9 (6–11)	9.5 (7–12)	0.203		
Kits administered (n)	4 (1.5–5)	3 (2–4)	0.663		
After pre-emptive fibrinogen					
Fibrinogen in plasma (g/L)	2.2 (1.86–2.41)	1.76 (1.3–2.2)	<0.001	0.002	<0.001
Difference basal-after pre-emptive fibrinogen in plasma (g/L) ‡	0.32 (0.13–0.51)	-0.18 (-0.3– -0.06)		0.0023	<0.001
ExTeM					
Coagulation time (s)	54.5 (48.5–61.5)	63.5 (50–79)	0.012	<0.001	0.647
MA10 (mm)	40 (35–46.5)	35.5 (32–43)	0.029	<0.001	0.714
MCF (mm)	49 (44.5–55)	46 (40–53)	0.040	<0.001	0.655
Lysis (%)	5 (2–8)	5 (1–8)	0.606	0.958	0.788
FibTeM					
MA10 (mm)	11 (9–14)	8 (7–11)	<0.001	<0.001	0.247
MCF (mm)	11 (10–15)	9 (7–12)	0.013	<0.001	0.501
Anhepatic Fibrinogen in plasma (g/L)	1.7 (1.23–2.04)	1.55 (1.19–1.99)	<0.001		
Reperfusion Fibrinogen in plasma (g/L)	1.7 (1.4–2.11)	1.5 (1.8–1.85)	0.042		
End-surgery Fibrinogen in plasma (g/L)	2.1 (1.66–2.55)	1.7 (1.22–1.95)	0.306		
24-h surgery Fibrinogen in plasma (g/L)	2.88 (2.19–3.53)	3.06 (2.38–3.68)	0.430		
Fibrinogen Administered (g)‡					
Pre-emptive	3.54 (2.95–4.14)	0	NA		
Intraoperative	0.13(0–0.28)	0.45 (0.11–0.8)	0.079		
Intra-24-hours postoperative	0.63 (0.26–1)	2.58(1.59–3.57)	0.004		
Total administered	4.14 (3.38–4.92)	2.58(1.59–3.57)	0.013		
Fibrinogen administered (%)					
Dissection /Anhepatic	4.2%	18.2%	0.042		
Reperfusion/End of surgery	2.1%	20.9%	0.005		
24-hours postoperative	2.1%	9.5%	0.178		

* Comparison between groups; Mann-Whitney test.

† Intragroup comparisons, baseline vs after pre-emptive fibrinogen; Wilcoxon test.

Data are expressed as median (interquartile range) unless otherwise specified.

‡ Expressed as mean (95% CI).

EXTEM = assay, tissue factor activation. FIBTEM = assay, tissue factor activation and platelet inhibition.

MA10 = maximum amplitude at 10 min. MCF = maxim clot firmness. NA = not applicable.

Table 6. Blood product and fluid therapy requirements

	Fibrinogen n=48	Saline n=44	p value&	p value#
During surgery				
RBCs‡§ (units)	52.9%; 0(0–1)	42.74%; 0(0–0.5)	0.217	0.364
≥ 6 units RBCs	0%	4.6%		
≥10 units RBCs	0%	2.3%		
FFP‡ (units)	6.3%; 0(0–0)	15.9%; 0(0–0)	0.143	0.184
Platelets‡ (mL)	16.7%; 0(0–325)	20.5%; 0(0–300)	0.670	>0.999
Tranexamic	20.8%	27%	0.544	
Fluid Therapy				
Crystalloids (mL)	2459 (1650–3125)	-2350 (1625–4000)		0.53
Colloids (mL)	33.3%; 0(0–500)	38.6%; 0(0–1075)	0.281	0.665
Bicarbonate (mL)	45.8%; 0(0–125)	61.4%; 112 (0–400)	0.005	0.148
During & 24 h after surgery				
RBC‡ (units)	68.8%; 2(0–6)	68.2%; 3(0–6)	0.727	1.000
≥ 6 units RBCs	29.2%	27.4%	>0.999	
≥10 units RBCs	2.1%	6.8%	0.356	
FFP‡ (units)	29.2%; 0(0–1)	43.2%; 0(0–2)	0.143	0.195
Platelets‡ (mL)	43.8%; 0(0–387)	45.5%; 0(0–300)	0.986	>0.999
Fibrinogen‡ (g)	22.9%; 0(0–0)	47.7%; 0(0–4)	0.003	0.018

& p value refers to % comparison.

p value refers to absolute numbers comparison

‡ Adjusted percentages from the log-binomial model.

§ Unadjusted percentages: 35.4% and 25% for the fibrinogen and saline groups, respectively, p=0.391).

Data are expressed as % of patients followed by median (inter quartile range) where shown

RBCs=red blood cells; FFP= fresh frozen plasma.

Table 7. Adverse events and postoperative complications

	Fibrinogen =48	Saline n=44	p-value
Any adverse event	33 (68.8)	33 (75)	0.644
Serious adverse event	11 (22.9)	21 (47.7)	0.016
Complications			
Infective	10 (20.8)	11 (25)	0.795
Neurological	2 (4.2)	3 (6.8)	0.670
Cardiac	2 (4.2)	5 (11.4)	0.252
Respiratory	6 (12.5)	12 (27.3)	0.114
Renal replacement therapy	1 (2.2)	5 (11.4)	0.104
Any thrombosis	1 (2.2)	5 (11.4)	0.102
Hepatic artery	1 (2.2)	3 (6.8)	0.346
Portal vein	0 (0)	1 (2.3)	0.466
Other systemic thrombosis	0 (0)	1 (2.3)	0.466
Retransplantation	0 (0)	3 (6.8)	0.116
Reoperation, for bleeding	3 (6.3)	4 (9)	0.707
Reoperation, other	4 (8.3)	2 (4.5)	0.687
Tracheotomy	0 (0)	2 (4.5)	0.220
Mechanical ventilation (h)	10.5 (6–17)	13 (7.5–27)	0.220
Surgical ICU (d)	4.5 (3–6.5)	6 (4–8)	0.108
Hospital LOS (d)	18 (13–20.5)	17 (13–36.5)	0.317
In-hospital mortality	1 (2.1)	3 (6.8)	0.346

Data are expressed as number of patients (%).

An adverse event was defined as: any untoward medical occurrence, which does not necessarily have to have a causal relationship with the study medication. A serious adverse event was defined as any untoward medical occurrence that results in death or requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization. Complications: infections, any complication associated with fever and signs of local, organ or systemic inflammatory process; neurological, any deterioration of consciousness or sensory or motor deficit observed during hospitalization; cardiac, any episode of arrhythmia, thoracic pain or heart failure during hospitalization; respiratory, any episode of postoperative lung collapse requiring additional respiratory therapy.

ICU=surgical intensive care unit; LOS=length of stay.

Impact of Preemptive Fibrinogen Concentrate on Transfusion Requirements in Liver Transplantation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

A. Sabate^{1,*}, R. Gutierrez², J. Beltran³,
P. Mellado⁴, A. Blasi³, F. Acosta⁵, M. Costa¹,
R. Reyes¹ and F. Torres⁶

¹Department of Anesthesiology, Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona Health Campus, Idibell, Barcelona, Spain

²Department of Anesthesiology, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, Spain

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

⁴Department of Anesthesiology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁵Department of Anesthesiology, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

⁶Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clinic Barcelona, Spain. Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

*Corresponding author: Antoni Sabate,

asabatep@bellvitgehospital.cat and asabatep@ub.edu
Trial Registration: The trial was registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT, number 2010-024584) and at ClinicalTrials.gov (number NCT01539057).

We hypothesized that preemptive fibrinogen administration to obtain an initial plasma level of 2.9 g/L would reduce transfusion requirements in liver transplantation. A randomized, multicenter, hemoglobin-stratified, double-blind, fibrinogen-versus-saline-controlled trial was conducted. The primary end point was the percentage of patients requiring red blood cells. We evaluated 51 patients allocated to fibrinogen and 48 allocated to saline; the primary end point was assessed using data for 92 patients because the electronic record forms were offline for three patients in the fibrinogen group and four in the saline group. We injected a median of 3.54 g fibrinogen preemptively in the fibrinogen group. Nine patients in the saline group (20.9%) required fibrinogen at graft reperfusion (compared with one patient [2.1%] in the fibrinogen group; $p = 0.005$). Blood was transfused to 52.9% (95% confidence interval [CI] 42.5–63.3%) in the fibrinogen group and 42.74% (95% CI 28.3–57.2%) in the saline group ($p = 0.217$). Relative risk for blood transfusion was 0.80 (95% CI 0.57–1.13). Thrombotic events occurred in one patient (2.1%) and five patients (11.4%) in the

fibrinogen and saline groups, respectively. Seven patients (14.6%) in the fibrinogen group and nine (20.3%) in the saline group required reoperation. Preemptive administration of fibrinogen concentrate did not influence transfusion requirements.

Abbreviations: CRF, case record form; CI, confidence interval; EXTEM, assay for tissue factor activation; FFP, fresh frozen plasma; FIBTEM, assay for tissue factor activation and platelet inhibition; Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; IRB, institutional review board; LOS, length of stay; LT, liver transplantation; MA10, maximum amplitude at 10 min; MCF, maximum clot firmness; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NA, not applicable; pO_2 , partial pressure of oxygen; PTT, partial thromboplastin time; RBC, red blood cell

Received 19 October 2015, revised 20 January 2016 and accepted for publication 05 February 2016

Introduction

Packed red blood cells (RBCs) are transfused in 20–86% of patients in liver transplantation (LT) (1). A Cochrane review on methods for attenuating blood loss and decreasing transfusion requirements in LT concluded that antifibrinolytic therapy and use of viscoelastic point-of-care testing may potentially reduce blood loss and transfusion requirements, although they pointed out the need for well-designed randomized trials (2). The reviewers, however, did not explore the role of fibrinogen. Hemostatic and coagulation disorders related to severe liver disease are known to cause massive bleeding beyond what can be expected from surgical trauma in LT. Fluid resuscitation after surgical bleeding may aggravate the problem because the concentrations of fibrinogen and major antifibrinolytic proteins decrease in proportion to hemodilution (3). In one LT series with low preoperative plasma fibrinogen (≤ 2 g/L), the transfusion of RBCs was significantly higher than in the cohort with fibrinogen values > 2 g/L (4).

Although the altered hemostasis of end-stage liver disease is multifactorial, given that preoperative hemoglobin

Sabate et al

plays a major role, we hypothesized that preemptive administration of concentrated fibrinogen in patients with a low preoperative plasma fibrinogen level would reduce requirements for blood product transfusion, assuming that other risk factors for transfusion were similar. We aimed to test this hypothesis in a randomized controlled trial.

Materials and Methods

Study design

This randomized, multicenter, hemoglobin-stratified, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in five teaching hospitals in Spain after approval was obtained from the institutional review board (IRB) of the lead hospital (Hospital Universitari de Bellvitge, IRB approval number AC 123/10 and protocol number 1553-H-459), the other participating centers and the Spanish Ministry of Health and Science. The trial was registered in the European Clinical Trials Database (EudraCT, 2010-024584) and at ClinicalTrials.gov (NCT01539057).

Patients

Eligible participants were all adults aged 18–80 years who were scheduled for LT. Exclusion criteria were a history of allergic reaction to fibrinogen concentrate, known history of thromboembolic events in the last 30 days, known or suspected pregnancy, previous randomization in this trial, known presence of congenital bleeding disorder, and aspirin or warfarin therapy. Also excluded were the following indications for transplantation: familial polyneuropathy and living donors, because of variability in surgical technique; acute liver failure, biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis, because of high rates of hypercoagulation; and non-heart-beating donors, because of higher blood requirements in comparison with heart-beating donors. Patients with a plasma fibrinogen concentration >2.9 g/L in the 24 h prior to LT were also excluded. We made this decision based on our previous study of a low-fibrinogen LT series (≤ 2 g/L) in which 87% required intraoperative blood products (4). The critical level of plasma fibrinogen (1 g/L) was reached after graft reperfusion in 39% of cases in that study, and the mean decrease of plasma fibrinogen at reperfusion was 0.9 g/L. Consequently, we hypothesized that preemptive administration of concentrated fibrinogen would be of value only in patients with a preoperative plasma fibrinogen level of ≤ 2.9 g/L.

The trial was explained to all patients, who were also given written information. Patients were enrolled if they gave their written informed consent. Recruitment took place at two hospitals in Barcelona (Hospital Universitari de Bellvitge and Hospital Clínic Universitari) and three in other parts of Spain (Hospital Universitario de Cruces in Bilbao; Hospital Universitario Virgen del Rocío in Seville; and Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca in Murcia).

Anesthesia and surgical management

The protocols were monitored to ensure consistency and compliance across all research centers.

All patients were placed on a convective air blanket (WarmTouch; Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO). Oxygen was given for 5 min before standard anesthesia management was started. Arterial and central venous cannulas were placed in all patients. Crystalloid fluid replacement (7 mL/kg per hour) was used to maintain blood volume, and colloids were used to improve hemodynamics at the discretion of the anesthesiologist. Sodium bicarbonate 1/6 M was given to maintain pH 7.3. Intravenous

calcium was administered to keep the plasma calcium ion concentration within the ranges of reference stipulated by each hospital's laboratory. Normothermia was maintained. Vena cava preservation was attempted in all patients. If preservation was not feasible, venovenous bypass or a complete caval clamp was used and registered in the patient's electronic case record form (CRF). The liver allograft was preserved in University of Wisconsin solution. Prior to reperfusion of the graft, it was flushed with 1000 mL Hartmann's solution at 38°C to remove air and detritus from the wall of the graft's inferior vena cava. Next, the distal end of the donor's vena cava was closed with a vascular stapler. Vasoconstrictor drugs were administered to compensate for reperfusion syndrome. At the end of surgery, all patients remained mechanically ventilated and were transferred to a surgical intensive care unit.

Intraoperative and postoperative transfusion management

The protocols for blood transfusion were monitored to ensure consistency and compliance across all the research centers, according to the following transfusion criteria: (i) packed RBCs to maintain hemoglobin >80 g/L, (ii) platelet concentrates if a blood platelet count fell to $<50,000/\text{mm}^3$, (iii) fresh frozen plasma transfusion (2 U/30 min) only in cases in which there was continuous bleeding uncorrected by the aforementioned measures, and (iv) intravenous tranexamic acid boluses of 500 mg if fibrinolysis ($>15\%$ lysis at 60 min) was detected on thromboelastometry. Cell saver devices were not used in any case. Hemostatic surgical management followed standard protocol.

Randomization and masking

All trial data were anonymously collected and stored in the electronic CRF for each patient; each was assigned a unique study number and a unique randomization number. The randomization sequence was created using a computer-generated random list, which was then stratified according to whether the baseline hemoglobin concentration was <95 or ≥ 95 g/L and by center (1:1 ratio, in blocks of multiples of 2 U). Patient allocation took place just prior to surgery. Personnel involved with patient management or study design were uninvolved with randomization. No center could enroll $>40\%$ of the patients.

The drug and saline solutions were previously prepared by an authorized pharmacy and distributed to the central pharmacy department of each hospital in consecutively numbered, sealed boxes (kits) for distribution, according to the random number sequence supplied by the independent clinical research organization that also created the electronic CRF. The kits were then dispensed to the nurses for storage in an agreed-on location in the operating room. The sequence was concealed from the researchers, the caregivers and the statistician who analyzed the results.

Once a patient's plasma fibrinogen level was known, a kit containing the intervention drug (fibrinogen) or saline was assigned. An independent nurse who was not otherwise involved in patient management opened the box with the assigned solution and loaded it into a special injection set prepared to allow physicians and nurses to remain blinded. The anesthesia nurse then administered the solution to the patient before the induction of anesthesia.

Procedures

Patients randomized to two groups were managed as follows.

In the intervention group, the preemptive fibrinogen concentrate dose was automatically calculated by the CRF based on the dose requirements for patients with acquired fibrinogen deficiency (5). The dose of fibrinogen that would probably be required by a patient to reach the target was available to the nurse, who provided the appropriate number of kits containing 1 g/L of fibrinogen for each patient assigned to the intervention.

American Journal of Transplantation 2016; 16: 2421–2429

Preemptive Fibrinogen in Liver Transplantation

We administered 1 g fibrinogen expecting to obtain a mean plasma fibrinogen value increase of 0.29 g/L to reach the target value of 2.9 g/L.

In the saline group, the dose of fibrinogen required by the patient to reach the target plasma concentration was also calculated and registered on the CRF. The appropriate number of saline-containing kits could be assigned automatically to each patient.

After the assigned dose was administered, blood samples were extracted for analysis of fibrinogen levels and thromboelastometry; the investigators remained blinded during this process. Once surgery started, non-blinded plasma fibrinogen levels were determined at successive stages of LT. If the level fell to <1 g/L, fibrinogen concentrates could be administered in either group, following a therapeutic correction strategy.

In each center, a data quality-monitoring procedure was established to ensure that these level checks were done and that the results were recorded and reported in accordance with the study protocol and good clinical practice. Members of the IRB and the public health funding agency had access to patient data throughout the study. Assessments were done regularly at preset follow-up intervals as patients were included in the trial.

Outcomes

The primary end point was the percentage of patients requiring transfusion of packed RBCs during the LT procedure. The data were locally assessed and confirmed centrally by a data monitoring committee at the lead hospital.

The secondary outcomes were as follows: percentages of patients requiring fresh frozen plasma, fibrinogen concentrate and platelets during surgery and within 24 h within each group; number of units of packed RBCs, fresh frozen plasma and platelets transfused during and within 24 h of surgery; grams of fibrinogen administered during and within 24 h of surgery; number of patients and grams of tranexamic acid administered during surgery; mortality during the operative period until hospital discharge; liver graft survival; and thrombotic complications of any type and cause during the hospital stay or 30 days after surgery.

All adverse events related to fibrinogen administration or the surgical procedure were recorded on the CRF and communicated to the principal investigator (A.S.). To safeguard participants, the data monitoring committee also assessed all adverse events, and an annual safety report was sent to the Spanish Drug Agency and to the IRB that approved the protocol. The following specific adverse events were considered: massive hemorrhage, hepatic arterial thrombosis, portal vein thrombosis, retransplantation, any other systemic thrombosis (pulmonary embolism, myocardial ischemia, cerebral ischemia), and death.

Statistical analysis

Sample size: With a total of 132 patients (66 per group), the study had 80% statistical power to detect an absolute rate reduction of 30% in patients requiring transfusion, assuming an 80% rate of transfusion in the control arm, a two-sided level of 0.0294 adjusted for the interim analysis (overall two-sided α , 5%), and a 10% dropout rate. The interim analysis (by an independent data monitoring committee) was preplanned to take place when data were available for 80 patients in case of early termination for rejection of the null hypothesis, using the Pocock group's sequential method, or for futility, using the conditional power cutoff point of 30%.

Statistical methods: The main end point was assessed by per-protocol comparison (of patients without protocol violations), followed by

an intention-to-treat analysis (including all randomized patients regardless of protocol adherence), which was used to assess sensitivity of the main outcome to control for bias. Safety was assessed in data for all intervention-exposed patients. Inferential testing for the main efficacy variable was conducted using log-binomial regression models adjusted by baseline hemoglobin stratum. Other variables were analyzed using the Fisher exact test to compare categorical variables and the Mann-Whitney test for ordinal and continuous data. The Wilcoxon test was used for intragroup comparison. Before the database was locked, exploratory analyses were undertaken to assess the uniformity of treatment contrasts. All analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC), and the level of significance was established at 5% for a two-sided comparison.

Results

From August 8, 2012, to February 25, 2014, we assessed 128 patients for eligibility; 29 patients signed the informed consent but were excluded before randomization because they revoked their written consent, were excluded after written consent or were set aside on early termination of the study (Figure 1). Interim analysis was performed for the first 81 patients to evaluate both the efficacy end point and safety. The trial was halted at that point because efficacy differences between the treatment and saline groups were inconclusive and unlikely to be significant at the end of the study (conditional power <17%); however, because patients were being enrolled while the committee deliberated, 99 patients were finally randomized, with 51 to the fibrinogen group and 48 to the saline group (Figure 1). Three patients in the fibrinogen group and four patients in the saline group were lost when the CRFs were offline during data recording or malfunctioned and group assignment could not be processed or were unavailable online or malfunctioned and group assignment could not be processed. No patients were lost to follow-up in either group. The primary end point of a 30% reduction in packed RBCs and the secondary outcomes were assessed using data for the 92 patients who completed the study. Data for all 99 patients randomized were used to assess safety. They were also used in the intention-to-treat analysis of the primary end point. Patients were distributed similarly among the five centers. Participants' baseline characteristics were similar in the two groups (Table 1). Nearly 20% of the patients had hemoglobin concentrations <95 g/L. Donor and surgical data were also similar in the two groups (Table 2). Table 3 shows the fibrinogen levels and thromboelastometry determinations before and after the active or placebo intervention and at different stages of LT as well as blinded and unblinded doses of fibrinogen concentrate and total fibrinogen administered during and 24 h after surgery. We injected a median of 3.54 g of fibrinogen preemptively (blinded) in the fibrinogen group and a median of three saline kits in the placebo group. The total amount of fibrinogen (blinded and unblinded) administered was significantly higher in the intervention

group (Table 3), and the plasma fibrinogen level was also significantly higher. Differences in coagulation time and maximum clot firmness after preemptive injections were significant within the fibrinogen group and between groups (Table 3). Additional fibrinogen was required at reperfusion of the graft in nine patients (20.9%) in the saline group and in one patient (2.1%) in the fibrinogen group ($p = 0.005$).

Between-group differences in packed RBCs and other blood products transfused during and within 24 h of surgery were not significant at any LT stage or during the

surgical procedure as a whole (Table 4). The percentages of patients requiring RBC transfusion during LT (primary end point) were 52.9% (95% confidence interval [CI] 42.5–63.3%) in the fibrinogen group and 42.74% (95% CI 28.3–57.2%) in the saline group ($p = 0.217$). The between-group difference in the primary end point was 10.2% (95% CI 6–26.3%); relative risk was 0.80 (95% CI 0.57–1.13). Intention-to-treat analysis for all 99 patients randomized during LT gave similar results: 49.5% (95% CI 38.1–60.9%) in the fibrinogen group and 38.1% (95% CI 24.9%–51.3%) in the saline group required RBC transfusion ($p = 0.129$).

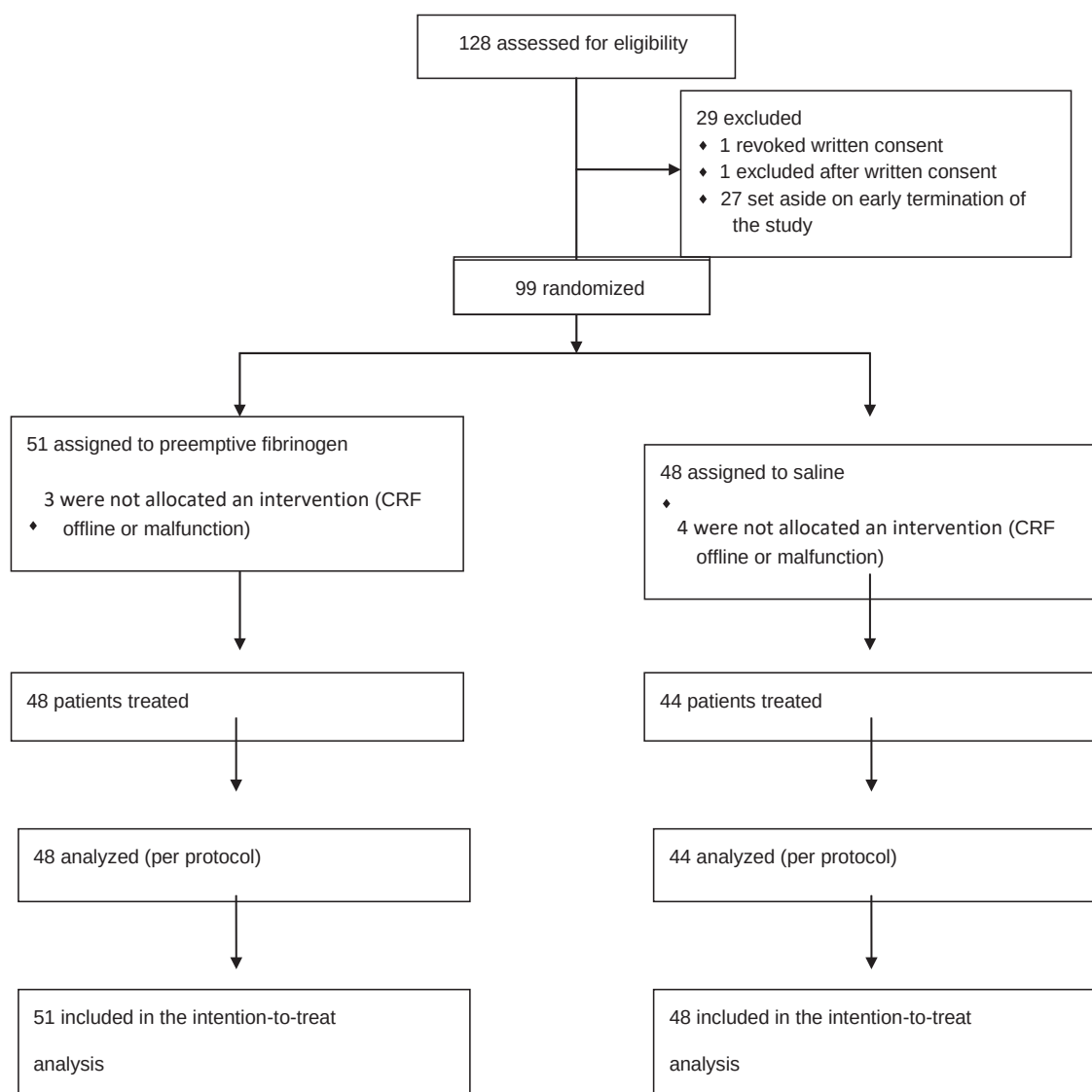


Figure 1: Trial profile. CRF, case record form.

Preemptive Fibrinogen in Liver Transplantation

Table 1: Patient characteristics

	Total (n = 92)	Fibrinogen (n = 48)	Saline (n = 44)	p-value
Hb $\geq$ 95 g/L	74 (80.4%)	38 (79.2%)	36 (81.8%)	0.798
Hb <95 g/L	18 (19.6%)	10 (20.8%)	8 (19.2%)	
Age (years)	55 (50–63)	54.5 (49–60)	57 (50–64)	0.271
Male	78.3%	81.3%	75%	0.614
Female	21.7%	18.8%	25%	
Weight (kg)	76.65 (64.5–90)	79.5 (66.8–90.85)	72.5 (64.5–89.5)	0.377
Height (cm)	168 (162–174.5)	170 (164.5–175)	166 (159.5–172)	0.042
BMI (kg/m ²)	26.81 (24.62–30.1)	26.84 (24.69–29.96)	26.75 (24.07–30)	0.978
Cirrhosis	63%	66.7%	59.1%	>0.999
Tumor	37%	33.3%	40.9%	0.520
Prior abdominal surgery	12%	12.5%	11.4%	>0.999
Diabetes	19.6%	18.8%	20.5%	>0.999
Abnormal arterial pO ₂	15.2%	20.9%	9.1%	0.302
Portal thrombosis	9.8%	10.4%	9.1%	>0.999
Kidney dysfunction	13%	16.7%	9.1%	0.360
MELD score	16 (11–20)	16 (12–20.5)	16 (10–20)	0.456
Altered echocardiogram	41.3%	37.5%	45.5%	0.526
Pulmonary hypertension	22.8%	25.0%	20.5%	0.975
Hepatopulmonary syndrome	12.5%	13.6%	13%	>0.999
Hb (g/L)	115 (99.5–134.5)	113.5 (97–136)	115.5 (103.5–131.5)	0.643
Htc (%)	33.6 (28.4–39)	33.3 (27.4–38.7)	33.8 (29.7–39)	0.359
Platelet count (10 ³ /mm ³)	72.5 (51–98)	77.5 (50–107)	69 (62.5–93.5)	0.621
PTT	1.23 (1.09–1.41)	1.24 (1.13–1.48)	1.21 (1.05–1.36)	0.122
INR ratio	1.45 (1.21–1.91)	1.38 (1.21–1.93)	1.5 (1.21–1.88)	0.660
Fibrinogen (g/L)	1.9 (1.52–2.39)	1.84 (1.48–2.43)	2 (1.6–2.38)	0.629

Data are expressed as median (interquartile range) or percentage. Abnormal arterial pO₂: pressure of oxygen <80 mmHg in arterial blood sample. Kidney dysfunction: creatinine values >1.3 mg/dL. Altered echocardiogram: any pathologic findings in preoperative echocardiography exploration.

Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; pO₂, partial pressure of oxygen; PTT, partial thromboplastin time.

Table 2: Donor and surgical characteristics

	Fibrinogen (n = 48)	Saline (n = 44)	p-value
Donor characteristics			
Age (years)	60 (47–70)	59 (51–70)	0.532
Height (cm)	170 (160–175)	165 (160–176)	0.531
Sodium (mmol/L)	136 (131–139)	135 (133–138.4)	0.975
Cold ischemia (min)	350 (254–426)	327 (260–422.5)	0.614
Surgical technique: (%)			
Piggyback	48 (100)	43 (97.7)	0.481
Portocaval shunt	7 (15.2)	9 (20.5)	0.583
Vena cava clamp	0 (0)	2 (4.5)	0.220
Lowest mean blood pressure (mmHg)	60 (45–68)	56 (44–63)	0.220
Temperature before reperfusion (°C)	35.25 (34.6–35.9)	35.5 (35–36)	0.098
Temperature after reperfusion (°C)	34.85 (34–35.4)	35.2 (34.8–35.6)	0.131
Warm ischemia (min)	38 (25–50)	39 (30–55)	0.503
Reperfusion syndrome (%)	13 (27.1)	12 (27.3)	>0.999
Vasoconstrictor requirements (%)	33 (68.8)	32 (72.7)	0.814
Hemorrhagic complications (%)	1 (2.1)	6 (13.6%)	0.051
Thrombotic complications (%)	0 (0)	2 (4.5)	0.220

Data are expressed as number of patients (percentage of group) or median (interquartile range), as appropriate.

There were no between-group differences in the rates of adverse events related to drug administration or complications related to LT (Table 5). Hepatic artery, portal vein and other systemic thromboses were present in one patient (2.2%), none (0%) and none (0%), respectively,

in the fibrinogen group and in three (6.8%), one (2.3%) and one (2.3%) in the saline group. Considering all thrombotic events in combination, we observed one event in the fibrinogen group (2.2%) and five (11.4%) in the saline group (p = 0.102). Reoperation was required

Table 3: Fibrinogen levels and thromboelastometry determinations before and after the preemptive intervention and total fibrinogen administered during and 24 h after surgery

	Fibrinogen (n = 48)	Saline (n = 44)	Between-group p-value ¹	Intragroup p-values ²	
				Fibrinogen	Saline
Baseline					
Fibrinogen in plasma (g/L)	1.84 (1.48–2.43)	2 (1.6–2.38)	0.629		
EXTEM					
Coagulation time (s)	60 (54–71.5)	62 (54–77)	0.540		
MA10 (mm)	37 (31–41.5)	37 (31.5–42.5)	0.904		
MCF (mm)	45.5 (41–50)	46 (41–51)	0.979		
Lysis (%)	5 (3–9)	5 (1–8)	0.675		
FIBTEM					
MA10 (mm)	8 (6–10)	9 (7–11)	0.149		
MCF (mm)	9 (6–11)	9.5 (7–12)	0.203		
Kits administered (n)	4 (1.5–5)	3 (2–4)	0.663		
After preemptive fibrinogen					
Fibrinogen in plasma (g/L)	2.2 (1.86–2.41)	1.76 (1.3–2.2)	<0.001	0.002	<0.001
Difference basal-after preemptive					
Fibrinogen in plasma (g/L) ³	0.32 (0.13–0.51)	−0.18 (−0.3 to −0.06)		0.0023	<0.001
EXTEM					
Coagulation time (s)	54.5 (48.5–61.5)	63.5 (50–79)	0.012	<0.001	0.647
MA10 (mm)	40 (35–46.5)	35.5 (32–43)	0.029	<0.001	0.714
MCF (mm)	49 (44.5–55)	46 (40–53)	0.040	<0.001	0.655
Lysis (%)	5 (2–8)	5 (1–8)	0.606	0.958	0.788
FIBTEM					
MA10 (mm)	11 (9–14)	8 (7–11)	<0.001	<0.001	0.247
MCF (mm)	11 (10–15)	9 (7–12)	0.013	<0.001	0.501
Anhepatic fibrinogen in plasma (g/L)	1.7 (1.23–2.04)	1.55 (1.19–1.99)	<0.001		
Reperfusion fibrinogen in plasma (g/L)	1.7 (1.4–2.11)	1.5 (1.8–1.85)	0.042		
End-surgery fibrinogen in plasma (g/L)	2.1 (1.66–2.55)	1.7 (1.22–1.95)	0.306		
24-h surgery fibrinogen in plasma (g/L)	2.88 (2.19–3.53)	3.06 (2.38–3.68)	0.430		
Fibrinogen administered (g) ³					
Preemptive	3.54 (2.95–4.14)	0	NA		
Intraoperative	0.13 (0–0.28)	0.45 (0.11–0.8)	0.079		
Intra-24-h postoperative	0.63 (0.26–1)	2.58 (1.59–3.57)	0.004		
Total administered	4.14 (3.38–4.92)	2.58 (1.59–3.57)	0.013		
Fibrinogen administered (%)					
Dissection/anhepatic	4.2%	18.2%	0.042		
Reperfusion/end of surgery	2.1%	20.9%	0.005		
24-h postoperative	2.1%	9.5%	0.178		

Data are expressed as median (interquartile range) unless otherwise specified.

EXTEM, assay for tissue factor activation; FIBTEM, assay for tissue factor activation and platelet inhibition; MA10, maximum amplitude at 10 min; MCF, maximum clot firmness; NA, not applicable.

¹Comparison between groups; Mann-Whitney test.

²Intragroup comparisons, baseline versus after preemptive fibrinogen; Wilcoxon test.

³Expressed as mean (95% confidence interval).

by seven patients (14.6%) in the fibrinogen group and nine (20.3%) in the saline group. One patient (2.1%) in the fibrinogen group and three (6.8%) in the saline group died in the hospital.

Discussion

Similar intraoperative and 24-h RBC transfusion or tranexamic acid requirements and similar requirements for fresh-frozen plasma and platelets were observed whether preemptive fibrinogen concentrate or saline was

administered before LT. During surgery and within the next 24 h, packed RBC transfusion was needed by 68% of the total number of patients enrolled, consistent with the high risk of bleeding indicated by the median Model for End-Stage Liver Disease score of 16 in this study and the median hemoglobin concentration of 115 g/L.

Fibrinogen level and thromboelastometry measures were significantly higher after preemptive administration of fibrinogen, whereas lysis remained unaffected. More patients in the saline group required fibrinogen replacement at all stages of LT and afterward. Even so,

Preemptive Fibrinogen in Liver Transplantation

Table 4: Blood product and fluid therapy requirements

	Fibrinogen (n = 48)	Saline (n = 44)	p-value ¹	p-value ²
During surgery				
RBCs ^{3,4} (units)	52.9%; 0 (0–1)	42.74%; 0 (0–0.5)	0.217	0.364
≥6 units RBCs	0%	4.60%		
≥10 units RBCs	0%	2.30%		
FFP ³ (units)	6.3%; 0 (0–0)	15.9%; 0 (0–0)	0.143	0.184
Platelets ³ (mL)	16.7%; 0 (0–325)	20.5%; 0 (0–300)	0.67	>0.999
Tranexamic	20.80%	27%	0.544	
Fluid therapy				
Crystalloids (mL)	—; 2459 (1650–3125)	—; 2350 (1625–4000)		0.53
Colloids (mL)	33.3%; 0 (0–500)	38.6%; 0 (0–1075)	0.281	0.665
Bicarbonate (mL)	45.8%; 0 (0–125)	61.4%; 112 (0–400)	0.005	0.148
During & 24 h after surgery				
RBC ³ (units)	68.8%; 2 (0–6)	68.2%; 3 (0–6)	0.727	1
≥6 units RBCs	29.20%	27.40%	>0.999	
≥10 units RBCs	2.10%	6.80%	0.356	
FFP ³ (units)	29.2%; 0 (0–1)	43.2%; 0 (0–2)	0.143	0.195
Platelets ³ (mL)	43.8%; 0 (0–387)	45.5%; 0 (0–300)	0.986	>0.999
Fibrinogen ³ (g)	22.9%; 0 (0–0)	47.7%; 0 (0–4)	0.003	0.018

Data are expressed as percentage of patients followed by median (interquartile range), if shown.

FFP, fresh frozen plasma; RBCs, red blood cells.

¹The p-value refers to percentage comparison.

²The p-value refers to absolute numbers comparison.

³Adjusted percentages from the log-binomial model.

⁴Unadjusted percentages: 35.4% and 25% for the fibrinogen and saline groups, respectively (p = 0.391).

fibrinogen levels remained higher in the fibrinogen group during surgery. The lack of efficacy of preemptive fibrinogen cannot be explained by differences between groups regarding fluid therapy or surgical technique, by timing or magnitude of blood transfusion based on clinical assessment, or by the number of outliers in each group, given that >6 U of packed RBCs were needed by nearly a third of patients in both groups. A possible compensatory effect between fibrinogen and platelets could not be assessed in the present study because platelet counts and the need for replacement were similar in the two groups.

Only a single thrombotic complication and no retransplantations were seen in the fibrinogen group, whereas there were five and three, respectively, in the saline group. Consequently, fibrinogen administration was not linked to harm, consistent with a large surveillance program that found no increased risk of thromboembolic events with the use of fibrinogen concentrate (6).

Although we excluded patients with cholestasis who had thromboelastography values above the reference range (7), patient characteristics in our series were similar to those of previous observational studies in large series (4). It can be inferred that the patients included in this trial closely matched unselected patients scheduled for LT.

There are few published randomized controlled trials on the management of hemostasis and coagulation in surgery

in general or LT in particular. A Cochrane review on methods to decrease blood loss and blood transfusion requirements for LT published in 2011, including 33 trials involving 1913 patients, concluded that antifibrinolytic therapy and use of thromboelastography guidance may potentially reduce blood loss and blood transfusion requirements, although the authors pointed out the need for well-designed randomized trials (2); however, the role of fibrinogen was not specifically explored by the Cochrane reviewers. We searched PubMed and Scopus (between 1990 and 2015) with no language restrictions, using the terms *fibrinogen*, *liver transplantation*, *coagulation*, and *blood product replacement*. Controlled trial and observational studies were selected on the basis of their relevance to clinical practice. Most articles presented expert opinion, which provides the grounds for the recent European guideline recommendation (8) to provide fibrinogen concentrate when a surgical patient's plasma level falls to 1.5–2 g/L. No randomized controlled trial had yet been done to ascertain the value of fibrinogen administration in LT when we registered this trial.

Although fibrinogen is the most abundant coagulation factor in plasma, large amounts are captured to form a stable thrombus (3). High fibrinogen levels (3 g/L) are considered adequate for hemostasis *in vitro* (9); however, the administration of fibrinogen concentrate above the critical level of 1 g/L was questioned in a recent systematic review when the authors concluded that only weak evidence supports the use of fibrinogen in surgical patients who are not currently bleeding (10). Although

Table 5: Adverse events and postoperative complications

	Fibrinogen (n = 48)	Saline (n = 44)	p-value
Any adverse event	33 (68.8)	33 (75)	0.644
Serious adverse event	11 (22.9)	21 (47.7)	0.016
Complications			
Infective	10 (20.8)	11 (25)	0.795
Neurological	2 (4.2)	3 (6.8)	0.67
Cardiac	2 (4.2)	5 (11.4)	0.252
Respiratory	6 (12.5)	12 (27.3)	0.114
Renal replacement therapy	1 (2.2)	5 (11.4)	0.104
Any thrombosis	1 (2.2)	5 (11.4)	0.102
Hepatic artery	1 (2.2)	3 (6.8)	0.346
Portal vein	0 (0)	1 (2.3)	0.466
Other systemic thrombosis	0 (0)	1 (2.3)	0.466
Retransplantation	0 (0)	3 (6.8)	0.116
Reoperation, for bleeding	3 (6.3)	4 (9)	0.707
Reoperation, other	4 (8.3)	2 (4.5)	0.687
Tracheotomy	0 (0)	2 (4.5)	0.22
Mechanical ventilation (h)	10.5 (6–17)	13 (7.5–27)	0.22
Surgical ICU (days)	4.5 (3–6.5)	6 (4–8)	0.108
Hospital LOS (days)	18 (13–20.5)	17 (13–36.5)	0.317
In-hospital mortality	1 (2.1)	3 (6.8)	0.346

Data are expressed as number of patients (percentage). An adverse event was defined as any untoward medical occurrence, which does not necessarily have to have a causal relationship with the study medication. A serious adverse event was defined as any untoward medical occurrence that results in death or requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization. Complications: infections, any complication associated with fever and signs of local, organ or systemic inflammatory process; neurological, any deterioration of consciousness or sensory or motor deficit observed during hospitalization; cardiac, any episode of arrhythmia, thoracic pain or heart failure during hospitalization; respiratory, any episode of postoperative lung collapse requiring additional respiratory therapy. ICU, intensive care unit; LOS, length of stay.

voices have been raised to warn against the indiscriminate use of fibrinogen supplementation (11), the lack of evidence contrasts with widespread use and the widely held opinion that fibrinogen improves clotting function and reduces blood loss (12,13).

Ex vivo addition of fibrinogen concentrate to samples taken during LT substantially improves structural properties of the fibrin clot (14). In the single trial evaluating the influence of fibrinogen administration on blood transfusion in LT, an observational study by Rouillet and coworkers (15) found that a thromboelastometry-based algorithm led to increased fibrinogen transfusion; however, like us, they saw no decrease in blood transfusions. To our knowledge, ours is the only completed randomized trial to assess the efficacy of preemptive fibrinogen administration in LT. Although preemptive fibrinogen increased plasma fibrinogen levels in our

study, giving a mean increase of 0.32 g/L (95% CI 0.13–0.51 g/L), the fibrinogen values achieved were lower than expected (mean 2.19 g/L, 95% CI 2.05–2.33 g/L). One possible explanation for that finding would be an effect of hemodilution, as seen in the saline group (in which there was a mean decrease in plasma fibrinogen of 0.18 g/L). A second explanation would be the rise in fibrinogen level related to the amount of concentrate transfused, which has been validated in cardiac surgery patients (16) but not in other surgical procedures; in this scenario, plasma fibrinogen elevations in cirrhotic patients may be influenced by variations in the volume distribution, and such variation might have happened in our patients.

Also potentially relevant is the fact that the response to additional fibrinogen in controlled studies has been somewhat less than in observational studies (10). Furthermore, the evaluation of plasma fibrinogen itself is problematic. Functional fibrinogen may be calculated automatically on the basis of clot firmness by eliminating the platelet contribution in viscoelastic tests, but in bleeding surgical patients (17) and in LT after graft reperfusion (18), the calculated value overestimates the value measured by the conventional Clauss method (17,18). The intensity of platelet inhibition also influences the

accurate assessment of clot firmness, on which calculations will be based (19). Finally, with severely low fibrinogen levels, maximum clot firmness in ROTEM FIBTEM (Tem International GmbH, Munich, Germany) has been reported to present high variability (20). Despite these limitations, in one LT series, cutoff values that best predicted the transfusion threshold for platelets and fibrinogen were those of clot firmness ROTEM EXTEM at 10 min (35 mm) and clot firmness FIBTEM at 10 min (8 mm) (21). Nevertheless, clear thromboelastometry target values for each blood product have not been established in LT. We used a specific protocol to replace blood products that would be more appropriate for both participant groups; therefore, we did not use thromboelastometry to guide blood product replacement, and this could be a limitation.

We conclude that preemptive administration cannot be recommended on the basis of our data, although no harm was directly related to the strategy tested. Preemptive administration of fibrinogen concentrate increased plasma levels of fibrinogen to normal values and increased maximum clot firmness; however, these gains did not reduce the need for RBC transfusions in LT. Our study confirms the marked loss of plasma fibrinogen during LT and the need for intraoperative fibrinogen replacement.

Acknowledgments

This study was funded by the Spanish Department of Health through the Institute of Health Carlos III. Grant number: EC10-140. The statistics of

this study was funded by the competitive call grant PT13/0002/0017 (SCReN-Spanish Clinical Research Network) from the National R+D+I 2013-2016 Plan of the Institute of Health Carlos III (AES 2013). CSL Behring provided the fibrinogen concentrate. We acknowledge Mary Ellen Kerans's editing of some versions of the manuscript. Funding for this service was covered by the grant. Silvia Perez-Pujol, was Project manager for the study, UCICEC-Idibell. Funding for this service was covered by the grant.

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the American Journal of Transplantation.

References

1. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1523–1525.
2. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD009052.
3. Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113: 1205–1219.
4. Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, Contreras L. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 568–573.
5. Danes AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte-Barrenechea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008; 94: 221–226.
6. Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 535–540.
7. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl* 2013; 19: 852–861.
8. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270–382.
9. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: An in vitro model. *Br J Anaesth* 2009; 102: 793–799.
10. Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, Johansen M, Afshari A. Fibrinogen concentrate for bleeding: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1061–1074.
11. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD008864.
12. Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1–5.
13. Kozek-Langenecker S, Fries D, Spahn DR, Zacharowski K. Fibrinogen concentrate: Clinical reality and cautious Cochrane recommendation. *Br J Anaesth* 2014; 112: 784–787.
14. Groeneveld DJ, Adelmeijer J, Hugenholtz GC, Ariens RA, Porte RJ, Lisman T. Ex vivo addition of fibrinogen concentrate improves fibrin network structure in plasma samples taken during liver transplantation. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2192–2201.
15. Roulet S, Freyburger G, Cruc M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015; 21: 169–179.
16. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 555–562.
17. Agren A, Wikman AT, Ostlund A, Edgren G. TEG functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels. *Anesth Analg* 2014; 118: 933–935.
18. Yang L, Tanaka KA, Abuelkasem E, Planinsic RM, Sakai T. Clinical applicability of rapid thromboelastography and functional fibrinogen thromboelastography to adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1097–1105.
19. Schlomp CJ, Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, Redl H, Schochl H. The effectiveness of different functional fibrinogen polymerization assays in eliminating platelet contribution to clot strength in thromboelastometry. *Anesth Analg* 2014; 118: 269–276.
20. 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. *Ann Transplant* 2015; 20: 342–350.
21. 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: 1989–1998.

5. DISCUSSIÓ

El TH és una situació especial de risc particular de l'hemorràgia aguda severa determinada per la complexitat del procediment quirúrgic i l'alteració de l'hemostàsia i la coagulació presents en el pacient afecte d'hepatopatia terminal. La transfusió de sang i derivats és comú en la cirurgia hepàtica i en especial en el TH, i està determinada per la dilució, el consum dels factors procoagulants i per la fibrinòlisi relacionada amb els procediments quirúrgics sobre el fetge. La transfusió sanguínia influeix de manera determinant en els resultats operatoris immediats així com en la viabilitat de l'òrgan trasplantat. Per tant, malgrat tenir un estat d'equilibri hemostàtic, la transfusió de CH i derivats durant el procediment quirúrgic del TH i en el postoperatori immediat segueix essent un problema clínic important. Més de la meitat dels pacients receptors d'un empelt hepàtic són transfosos i l'hemorràgia massiva ocorre en el 10% dels casos^{61,62}. En el TH, la transfusió de qualsevol hemoderivat ha demostrat tenir un impacte negatiu determinant en el pronòstic de l'empelt hepàtic i del pacient^{3,29,63}. En aquest context, l'eficàcia de la correcció profilàctica dels paràmetres de la coagulació mai ha estat demostrada⁶⁴⁻⁶⁷. Ans el contrari, l'administració de derivats sanguinis produeix un augment de la pressió venosa portal amb el conseqüent increment del sagnat⁶⁸⁻⁷⁰, a més de tots els coneguts efectes deleteris a curt i llarg plac. No existeixen estudis aleatoritzats que demostrin el benefici de corregir profilàcticament els dèficits de l'hemostàsia/coagulació per qualsevol dels mètodes de monitorització que s'utilitzen actualment (proves de coagulació i TEG)¹⁰.

Es transfonen entre el 20 i el 86% de pacients sotmesos a TH⁷¹. Una revisió Cochrane sobre els mètodes per atenuar la pèrdua de sang i disminuir les necessitats de transfusió en el TH va concloure que el tractament antifibrinolític i l'ús de proves viscoelàstiques poden potencialment reduir la pèrdua de sang i les necessitats de transfusió, encara que van assenyalar la necessitat d'assajos aleatoris ben dissenyats⁷². No obstant això, els revisors no van explorar el paper del fibrinogen. Se sap que els trastorns hemostàtics i de coagulació relacionats amb la malaltia hepàtica greu causen sagnat massiu més enllà del que pot esperar-se d'un trauma quirúrgic en el TH. La reanimació amb líquids després d'una hemorràgia quirúrgica pot agreujar el problema perquè la concentració de fibrinogen i de proteïnes antifibrinolítiques importants disminueix en proporció a l'hemodilució⁵⁶. En una sèrie de TH amb fibrinogen plasmàtic preoperatori baix (≤ 2 g/L), la transfusió de CH va ser significativament major que en la cohort amb valors més alts⁴³.

La disminució dels valors de fibrinogen en plasma durant la situació de sagnat es produeix de manera aguda i superior als altres factors que influeixen en l'hemostàsia i la coagulació. Aquesta manca de substrat condueix a facilitar el sagnat i a una menor estabilitat del coàgul format. A més, el valor plasmàtic de fibrinogen obtingut pel mètode Clauss està sobreestimat, qüestionant les xifres per sota de la quals hauria d'efectuar-se una reposició del fibrinogen. Un factor de risc de disfunció multiorgànica en el postoperatori és l'administració massiva de fluids i especialment del plasma fresc congelat i dels seus derivats. Per aquestes raons, l'administració de fibrinogen normalitzant els seus valors plasmàtics hauria de proporcionar un substrat adequat de fibrinogen i per tant, un menor sagnat i una menor necessitat de derivats sanguinis, sense incrementar el risc de trombosi.

En l'estudi observacional, les dades suggereixen que el nivell de fibrinogen en plasma preoperatori de $\leq 2\text{g/L}$ augmenta els requeriments de productes sanguinis durant el procediment quirúrgic del TH, i que el 39% d'aquests pacients disminuïen per sota del que es considera nivell crític (1g/L)⁴³.

Es va produir un nivell crític de fibrinogen en plasma (1g/L) en el TH en la reperfusió de l'empelt en un percentatge significatiu de pacients quan el nivell preoperatori de fibrinogen en plasma era inferior a 2 g/L . L'ús de CH va resultar significativament més alt en el grup de fibrinogen baix, encara que el fibrinogen estava corregit.

La preservació de la vena cava i els fàrmacs antifibrinolítics, han demostrat la seva utilitat en la reducció dels requeriments de CH^{54,73}, aquests aspectes van ser considerats quan es van seleccionar les cohorts. No es van observar diferències en la durada del procediment quirúrgic, la síndrome de reperfusió també estava present en un percentatge similar de pacients de tots dos grups i no es van observar diferències en quant a la correcció de la acidosis, l'administració de calci en plasma i el control de la temperatura. Per tant, les diferències en els requeriments dels productes sanguinis poden atribuir-se únicament als perfils hemostàtics i de coagulació específics que observem durant el procediment quirúrgic. Les diferències dels pacients en relació amb les plaquetes preoperatories podrien haver influït en l'hemorràgia intraoperatoria; no obstant això, a causa de l'alt llindar de transfusió de plaquetes determinat pel nostre protocol, la majoria dels pacients en el grup de fibrinogen baix va rebre plaquetes. El règim de tractament amb fluids no va

diferir entre els grups, la qual cosa indica que l'hemodilució no va ser directament responsable de les diferències en les necessitats de sagnat i transfusió.

No es va utilitzar el Cell Salvage (CS) intraoperatori. S'ha de tenir en compte que els eritròcits rentats recuperats no contenen factors de coagulació ni plaquetes, per la qual cosa el tractament de reemplaçament hemostàtic ha de tractar-se en conseqüència. Alguns casos reportats i grup de series suggereixen que l'ús de CS pot augmentar el risc de la síndrome respiratòria aguda, fallida renal aguda o la coagulopatia intravascular disseminada⁷⁴. En una sèrie de pacients amb baixa taxa de transfusió, només es van transfondre el 35% dels casos⁷⁵. La transfusió massiva intraoperatoria determinada per més de 10 CH va ser poc comú en el nostre estudi, un pacient en el grup de fibrinogen baix i 3 pacients en el grup de fibrinogen alt. Aquesta complicació resulta de la confluència de diversos d'aquests factors: una hemorràgia quirúrgica major que ocorre principalment en la reperfusió de l'empelt, una alteració hemodinàmica severa i una fibrinolisi significativa^{76,77}. Totes aquestes circumstàncies requereixen un tractament intensiu basat en el suport inotrópic, la fluidoteràpia i l'administració de components sanguinis (CH, plaquetes, plasma i fibrinogen), i la farmacoteràpia antifibrinolítica⁷¹. Els pacients amb transfusió massiva estaven fora del rang tant en la teràpia de fluids com en l'ús de components sanguinis, per això es produïa coagulopatia per dilució, acidosis i en alguns casos hipotèrmia lleu, empitjorant tant la coagulopatia com l'hemodinàmica, per la qual cosa la correcció preventiva és fonamental⁷¹.

El perfil de coagulació durant el TH es caracteritza principalment per una trombocitopènia i una hipofibrinogenèmia³¹. En el nostre estudi, un nivell crític de fibrinogen en plasma per sota de 1g/L després de la reperfusió de l'empelt es va observar set vegades més en pacients amb fibrinogen baix preoperatori. En la reperfusió de l'empelt, el valor més baix de plaquetes, hemoglobina i fibrinogen coexisteixen amb un augment de la fibrinolisi i la deplecció de factors anticoagulants endògens com la proteïna C i l'antitrombina III³⁰. Tripodi et al⁷⁸ van observar que la generació de trombina és limitada en la trombocitopènia severa. No obstant això, van considerar que els nivells normals de fibrinogen també poden facilitar l'agregació plaquetària.

En pacients quirúrgics, es proposa que el fibrinogen es corregeixi a un nivell plasmàtic inferior a 1,5-2 g/l⁴⁴. La preocupació per esdeveniments trombòtics no desitjats resulta en una limitació important de l'aplicació d'una teràpia correctiva de fibrinogen. Encara no queda clar si la

normalització del fibrinogen plasmàtic pot tenir un valor clínic per prevenir l'hemorràgia i es necessiten més estudis per donar suport a una correcció preventiva del fibrinogen.

Per tant, es va proposar el següent estudi controlat i doble cec amb placebo, on es va observar necessitats similars de transfusió intraoperatòria de CH o d'àcid tranexàmic durant 24 hores i necessitats similars per al plasma i les plaquetes recentment congelats, ja sigui que s'hagi administrat concentrat de fibrinogen preventiu o solució salina abans del TH. Durant la cirurgia i dins de les següents 24 hores, el 68% del total de pacients inscrits va necessitar una transfusió de CH, basat en l'elevat risc d'hemorràgia indicat per una puntuació mitjana de MELD de 16 en aquest estudi i la mitjana de concentració d'hemoglobina de 115 g/L. El nivell de fibrinogen i les mesures de TEG van ser significativament majors després de l'administració preventiva de fibrinogen, mentre que la lisi no es va veure afectada. Més pacients en el grup de solució salina van requerir reemplaçament de fibrinogen en totes les etapes del TH i després. Encara així, els nivells de fibrinogen van romandre més alts en el grup de fibrinogen durant la cirurgia. La falta d'eficàcia del fibrinogen preventiu no pot explicar-se per les diferències entre els grups respecte a la fluïdoteràpia o la tècnica quirúrgica, la durada o la magnitud de la transfusió basada en l'avaluació clínica, o pel nombre de valors atípics en cada grup, atès que gairebé un terç dels pacients de tots dos grups van necessitar més de sis unitats de CH. Un possible efecte compensatori entre el fibrinogen i les plaquetes no va poder avaluar-se en el present estudi perquè els recomptes plaquetaris i la necessitat de reemplaçament van ser similars en els dos grups. Només es va observar una complicació trombòtica única i cap retransplantament en el grup de fibrinogen, mentre que va haver-hi cinc i tres, respectivament, en el grup de solució salina. Per tant, l'administració de fibrinogen no es va relacionar amb dany, d'acord amb un ampli programa de vigilància que no va trobar un major risc d'esdeveniments tromboembòlics amb l'ús de concentrat de fibrinogen⁷⁹. Encara que es van excloure els pacients amb colèstasis que tenien valors de tromboelastografia per sobre del rang de referència⁸⁰, les característiques dels pacients en la nostra sèrie van ser similars a les d'estudis observacionals previs en sèries grans⁴³.

Per tant, es pot inferir que els pacients inclosos en aquest estudi van coincidir estretament amb els pacients no seleccionats programats per TH. Existeixen pocs assajos controlats aleatoris publicats sobre el tractament de l'hemostàsia i la coagulació en la cirurgia en general o en el TH en particular.

Una revisió Cochrane sobre els mètodes per disminuir la pèrdua de sang i els requisits de transfusió per TH publicada en 2011, que inclou 33 assajos amb 1913 pacients, va concloure que el tractament antifibrinolític i l'ús de la guia de tromboelastografia poden potencialment reduir la pèrdua de sang i els requisits de transfusió, encara que van assenyalar la necessitat d'assajos aleatoris ben dissenyats⁷². No obstant això, els revisors Cochrane no van explorar específicament la funció del fibrinogen. Es van realitzar cerques en PubMed i Scopus (entre 1990 i 2015) sense restriccions d'idioma, utilitzant els termes fibrinogen, TH, coagulació i reemplaçament de productes sanguinis. Els assajos controlats i els estudis observacionals es van seleccionar sobre la base de la seva rellevància per la pràctica clínica. La majoria dels articles presentaven l'opinió d'experts, la qual cosa justifica la recent recomanació de la guia europea⁴⁴ de proporcionar concentrat de fibrinogen quan el nivell plasmàtic d'un pacient quirúrgic descendeix a 1,5- 2 g/L. Encara no s'havia realitzat cap estudi controlat aleatori per determinar el valor de l'administració de fibrinogen en el TH quan es va registrar aquest estudi. Encara que el fibrinogen és el factor de coagulació més abundant en el plasma, es capturen grans quantitats per formar un trombus estable⁵⁶. Els nivells alts de fibrinogen (3 g/L) es consideren adequats per l'hemostàsia in vitro⁸¹. Malgrat això, l'administració de concentrat de fibrinogen per sobre del nivell crític d'1 g/L es va qüestionar en una revisió sistemàtica recent, quan els autors van concloure que només existeixen proves febles que donen suport a l'ús de fibrinogen en pacients quirúrgics que actualment no estan sagnant⁸². Encara que s'han alçat veus per advertir contra l'ús indiscriminat dels suplementes de fibrinogen⁸³, la manca de proves contrasta amb l'ús generalitzat i l'opinió generalitzada que el fibrinogen millora la funció coagulant i redueix la pèrdua de sang^{84,85}. L'addició exvivo de concentrat de fibrinogen a les mostres preses durant el TH millora substancialment les propietats estructurals del coàgul de fibrina⁸⁶. En l'únic estudi que va avaluar la influència de l'administració de fibrinogen en la transfusió en el TH, un estudi observacional realitzat per Roulet i els seus companys de treball⁸⁷ va trobar que un algorisme basat en la tromboelastometria va conduir a un augment de la transfusió de fibrinogen. No obstant això, igual que nosaltres, no van veure una disminució en les transfusions de sang. Fins on sabem, el nostre és l'únic estudi aleatori complet per avaluar l'eficàcia de l'administració preventiva de fibrinogen en el TH. Encara que el fibrinogen preventiu va augmentar els nivells de fibrinogen en plasma en el nostre estudi, donant un augment mitjà de 0,32 g/L (IC del 95%: 0,13 a 0,51 g/L), els valors de fibrinogen obtinguts van ser inferiors als esperats (mitjana 2,19 g/L; IC del 95%: 2,05 a 2,33 g/L).

Una possible explicació per aquesta troballa seria un efecte de la hemodilució, com es va observar en el grup de solució salina (en el qual va haver-hi una disminució mitjana del fibrinogen en plasma de 0,18g/L). Una segona explicació seria l'augment del nivell de fibrinogen relacionat amb la quantitat de concentrat transfós, que ha estat validat en pacients de cirurgia cardíaca⁴⁸ però no en altres procediments quirúrgics; en aquest escenari, les elevacions del fibrinogen plasmàtic en pacients cirròtics poden estar influenciades per variacions en la distribució del volum i tal variació podria haver ocorregut en els nostres pacients. També és potencialment rellevant el fet que la resposta al fibrinogen addicional en els estudis controlats ha estat una mica menor que en els estudis observacionals⁵⁰. A més, l'avaluació del propi fibrinogen plasmàtic és problemàtica. El fibrinogen funcional pot calcular-se automàticament sobre la base de la fermesa de la coagulació eliminant la contribució plaquetària en les proves viscoelàstiques, però en els pacients quirúrgics sagnants⁸⁸ i en els TH després de la reperfusió de l'empelt⁸⁹, el valor calculat sobreestima el valor mesurat pel mètode convencional de Clauss^{82,89}.

La TEG és actualment el mètode d'elecció per a la monitorització de la coagulació durant el TH. El paràmetre del TEG més útil és l'amplitud del coàgul als 10 minuts de la seva formació en el test EXTEM (A10EXTEM) ja que permet la decisió de reposar derivats sanguinis de manera precoç; l'A10EXTEM està estretament correlacionada amb l'amplitud màxima del coàgul i s'estableix en 40-45mm^{31,90,91}. Aquest paràmetre representa la consistència i depèn de les plaquetes i el fibrinogen. L'hemostàsia depèn que una complexa interacció de proteïnes i cèl·lules produeixi una generació de trombina suficient per formar una xarxa de fibrina estable i resistent a la fibrinolisi prematura, per segellar la lesió produïda en un vas sanguini. El fibrinogen té un paper essencial en aquest procés biològic, existeixen dades que evidencien que el descens del fibrinogen plasmàtic per sota d'un determinat nivell, incrementa el risc de sagnat. S'assumeixen com xifres normals de fibrinogen plasmàtic entre 2-4 g/L, considerant valors crítics per sota de 1 g/L⁹². La determinació de la concentració de fibrinogen en plasma es veu influenciada per diversos factors: el mètode de mesura (la determinació foto-òptica de Clauss sobreestima el valor del fibrinogen respecte el mètode mecànic derivat del TP), i la dilució causada pels fluids de reposició (essent major la provocada pels expanders plasmàtics que pels cristal·loides), com a més importants⁹³.

Quan l'A10EXTEM disminueix per sota del rang de valors normals, la decisió de transfondre fibrinogen o plaquetes ve donada per una variant del mateix test (FIBTEM) que al tenir citocalasina, inhibidora de la contribució de les plaquetes a la formació del coàgul, informa exclusivament del fibrinogen. De manera similar com succeeix amb l'amplitud màxima del coàgul en l'EXTEM, el paràmetre més útil en el FIBTEM és l'amplitud màxima als 10 minuts, A10FIBTEM. L'equivalència entre FIBTEM i els nivells plasmàtics de fibrinogen varia en les diferents sèries; per norma general, valors plasmàtics superiors a 1g/L es corresponen amb FIBTEM 8mm^{31,94,95}. El FIBTEM, a més de la quantitat de fibrinogen, informa de la polimerització del mateix i s'afecta en gran mesura per l'administració de col·loides⁴⁰.

Malgrat no es posa en dubte que el TEG es l'eina més adequada per valorar l'estat de l'hemostàsia i de la coagulació en el TH, el punt crític de l'A10EXTEM a partir de la qual s'ha d'iniciar la reposició de fibrinogen i/o plaquetes no està encara ben establert durant el TH.

Per una altra banda, donat que l'A10EXTEM informa de la fermesa global del mateix, els dèficits de fibrinogen i/o plaquetes poden compensar-se entre si. Aquest concepte té implicacions molt interessants ja que existeix una gran diferència respecte als efectes secundaris de la transfusió d'hemoderivats. S'han reportat efectes adversos a nivell pulmonar, increment de la lesió per isquèmia en la reperfusió hepàtica i augment de la mortalitat amb l'administració de plaquetes^{96,97}, mentre que l'administració de fibrinogen sembla ser bastant segura a la llum de les dades reportades fins la data⁹⁸.

La intensitat de la inhibició plaquetària també influeix en l'avaluació precisa de la fermesa de la coagulació, en la qual es basaran els càlculs⁹⁹. Finalment, en nivells severament baixos de fibrinogen, s'ha reportat que la màxima fermesa del coàgul en Rotem FibTem presenta una alta variabilitat¹⁰⁰. Malgrat aquestes limitacions, en una sèrie de TH, els valors límit que millor van predir el llinar de transfusió per plaquetes i fibrinogen van ser els de la fermesa del coàgul RotemExTem als 10 minuts (35 mm) i la fermesa del coàgul FibTem als 10 minuts (8 mm)⁹¹. No obstant això, no s'han establert valors objectiu clars de tromboelastometria per cada producte sanguini en TH. Es va utilitzar un protocol específic per reemplaçar els productes sanguinis que seria més apropiat per tots dos grups de participants; per tant, no es va utilitzar la tromboelastometria per guiar el reemplaçament dels productes sanguinis, i això podria ser una limitació.

Per concloure, en l'estudi observacional retrospectiu les dades suggereixen que el nivell preoperatori de fibrinogen en plasma $\leq 2\text{g/l}$ augmenta els requisits dels productes sang durant el procediment quirúrgic dels TH.

Mentre l'estudi observacional, conclou que no es pot recomanar l'administració preventiva sobre la base de les dades, encara que no va haver-hi danys directament relacionats amb l'estratègia provada. Encara que l'administració preventiva del concentrat de fibrinogen va augmentar els nivells plasmàtics de fibrinogen a valors normals i va augmentar la fermesa màxima del coàgul, aquests guanys no van reduir la necessitat de transfusions de CH en el TH

Rellevància científica.

La principal rellevància és assistencial. S'ha obtingut informació clau en relació a l'eficàcia de l'administració del fibrinogen, com una menor transfusió de concentrats d'hematies i altres derivats sanguinis, un millor coneixement clínic de l'hemostàsia i coagulació en el propi moment del procés (point of care) durant el trasplantament hepàtic. S'ha obtingut informació sobre la seguretat del fàrmac, amb el seguiment dels pacients a llarg termini (1 any). Obre nous camins per entendre els components de l'hemostàsia i de la coagulació, recaient un major pes en el substrat, específicament del fibrinogen, que en altres gènesis del sagnat. El model de trasplantament hepàtic pot ser extrapolat al pacient cirròtic que requereix cirurgia o procediments invasius, a altres trasplantaments o al pacient traumàtic, sent per tant, la repercussió fins i tot major en nombre de pacients i processos assistencials.

Pot relacionar resultats assistencials i costos sanitaris en relació a la transfusió en procediments quirúrgics amb l'ús d'aquesta teràpia.

Aquestes publicacions han estat publicades a les següents revistes:

- Minerva Anestesiologica amb un Impact Factor de 2,693 ISSN 0375-9393 Online ISSN 1827-1596. A Journal on Anesthesiology, Resuscitation, Analgesia and Intensive Care. Official Journal of the Italian Society of Anesthesiology, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care
- American journal of transplantation. Impact factor:6.493, ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2017:6/200 (Surgery), ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2017:2/25 (Transplantation), Online ISSN:1600-6143
© American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

6. CONCLUSIONS

1. Es va produir una disminució progressiva del nivell de fibrinogen en el plasma en el TH.
2. Es va produir un nivell crític de fibrinogen plasmàtic (1g/L) en la reperfusió de l'empelt en un percentatge significatiu de pacients quan el nivell plasmàtic preoperatori fou inferior a 2g/L.
3. Un nivell crític de fibrinogen plasmàtic (1g/L) en la reperfusió de l'empelt es va associar a la transfusió de sang durant el TH.
4. El nivell preoperatori de fibrinogen en plasma $\leq 2\text{g/l}$ augmenta els requisits dels productes sang durant el procediment quirúrgic del TH.
5. L'administració preventiva del concentrat de fibrinogen va augmentar els nivells plasmàtics de fibrinogen a valors normals i va augmentar la fermesa màxima del coàgul.
6. En el pacient amb afectació hepàtica, els valors plasmàtics de fibrinogen obtinguts en relació a l'administració d'1 g de concentrat de fibrinogen van ser inferiors als referenciats per als pacients amb afibrinogenèmia congènita.
7. Malgrat l'increment de la concentració plasmàtica de fibrinogen en el grup amb administració preoperatoria, aquest guany no van reduir la necessitat de transfusions de CH en el TH.
8. La dosi total de fibrinogen administrada en el grup control va ser similar a la del grup estudi, per tant, es confirma la necessitat d'un reemplaçament intraoperatori de fibrinogen.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al. Allogeneic Blood Transfusion Increases the Risk of postoperative bacterial Infection: A meta-analysis. *Journal of Trauma, Injury Infection and Critical Care* 2003; 54: 908-914
2. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent Risk Factors for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997; 132: 620-624
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: 1320-1327
4. M. Koo, A. Sabate, E. Ramos, et al. Factors associated with postoperative renal dysfunction in liver transplant patients with normal preoperative function. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006 53: 538-544
5. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol* 2013; 50: 216-221
6. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41, 553-8
7. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis suport platelet adhesion despite reduced funcional capacity. *Hepatology* 2006; 44, 53-61
8. Reuken P, Kussmann A, Kiehntopf M, et al. Imbalance of von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 during systemic inflammation superimposed on advanced cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35(1): 37-45
9. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365:147-56
10. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev.* 2014; 28: 107-13
11. Hugenholtz GC, Macrae F, Adelmeijer J, et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1054-66
12. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010; 116: 878-885

13. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 274-281
14. Lisman T, Caldwell SH, Burroughd AK, et al. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and Thrombosis in Patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362-71
15. Roberts LN, Patel RK, Roope A. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *British Journal of Haematology* 2009; 148: 507-521
16. Haas T, Fries D, Tanaka KA, et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence?. *Br J Anaesth*. 2015; 114: 217-24
17. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 717-20
18. Tripodi A. The validity of the INR system for patients with liver disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31: 209-10
19. Yip J, Bruno DA, Burmeister C, et al. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Liver Transplant Patients: Risks and Prevention. *Transplant Direct*. 2016 Mar 1;2(4):e68
20. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 201; 9: 1713-23
21. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1524-8; quiz 1680
22. Tufano A, Guida A, Di Minno MN, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37: 267-74
23. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transpl Proc* 2007; 39: 3207-13.
24. Xia VW, Du B, Braunfeld M, et al. Preoperative and intraoperative and vasopressor characteristics Requirements in Patients with low vs. high MELD scores. *Liver Transpl* 2006; 12: 614-20

25. Alamo JM, León A, Mellado P, et al. Is "intra-operating room" thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplant Proc.* 2013; 45: 3637-9
26. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albadalejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382
27. Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16: 301-10
28. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. The coagulopathy of cirrhosis thromboelastometry Assessed by Conventional and Its correlation with coagulation parameters. *Thromb Res* 2009; 124: 132-6
29. 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
30. Wang Y, Liu Y, Han R, et al. During perioperative hemostatic variation of orthotopic liver transplantation Period Without venovenous bypass. *Thromb Res* 2008; 122: 161-6
31. Rouillet S, Pillet J, Freyburg G, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010; 104: 422-8
32. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, et al. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia* 2010; 65: 44-9
33. Kim EH, Song SH, Kim GS, et al. Evaluation of "flat-line" thromboelastography after reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47: 457-9
34. Lang T, Johanning K, Metzler H, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2009; 108: 751-8
35. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 289-95
36. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for Acquired hypofibrinogenaemic states. *Transf Med* 2008; 18: 151-7
37. Massicotte L, Perrault MA, Denault AY, et al. Effects of phlebotomy and infusion on phenyleprine portal venous pressure and systemic hemodynamics during liver transplantation. *Transplantation* 2010; 27: 89: 920-7
38. Huntington JT, Royall NA, Schmidt CR. Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. *J Surg Oncol.* 2014; 109: 81-8

39. Nicińska B, Pluta J, Kosieradzki M, et al. The effects of in vitro hemodilution and fibrinogen concentrate substitution on thromboelastometry analysis in patients qualified for liver transplantation - preliminary results. *Transplant Proc.* 2014; 46: 2758-61
40. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, et al. Fibrinogen Estimates Are Influenced by Methods of Measurement and hemodilution with plasma expanders Colloids. *Transfusion* 2010; 50: 2571-6
41. Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995; 6: 743-6
42. Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2115-29
43. Costa M, Dalmau A, Sabate A, et al. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anestesiol* 2014; 80: 568-573
44. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208.
45. Ness PM, Perkins HA. Cryoprecipitate as a reliable source of fibrinogen replacement. *JAMA.* 1979; 241: 1690-1
46. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol.* 2004; 125: 69-73
47. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after fibrinogen administration of Patients with Severe concentrates to cardiopulmonary bleeding after bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 555-62
48. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, et al. Prophylactic infusion fibrinogen bleeding after coronary artery bypass surgery. *Haemost Thromb* 2009; 102: 137-44
49. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding with fibrinogen concentrate management targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102: 785-92
50. Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, et al. Fibrinogen concentrate for bleeding: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1061-1074

51. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution Improves blood clot whole firm after dilution with starch in bleeding hydroxythyl Patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 795-802
52. Steib A, Freys G, Lehmann C, et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth.* 2001; 48: 1075-9
53. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1584-93
54. Massicote L, Denault AY, Beaulieu D et al. Aprotinin versus tranexàmic Acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation* 2011; 91:1273-8
55. Sakai T, Matsusaki T, Marsh JW, et al. Comparison of surgical methods in liver transplantation: retrohepatic caval resection with venovenous bypass (VVB) versus piggyback (PB) with VVB versus PB without VVB. *Transpl Int* 2010; 23: 1247-58
56. Bollinger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113: 1205-19
57. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 29-34.
58. Kemper RR, Menitove JE, Hanto DW. Cost analysis of intraoperative blood salvatge during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 513-7
59. Hendricks HG, van der Meer J, Klompmaker IJ, et al. Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 87-93
60. Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008; 94: 221-226
61. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J Transplant.* 2016; 6: 291-305
62. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, et al. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40: 789-91

63. Vamvakas EC1, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009 Apr 9;113(15):3406-17
64. Segal JB, Dzik WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005; 45: 1413-25
65. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2012; 52: 1673-86; quiz 1673
66. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2004;126: 139-52
67. 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
68. Feng ZY, Xu X, Zhu SM, et al. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg*. 2010; 34:1864-73
69. 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; 12:117-23
70. Jones C, Kelliher L, Thomas R, et al. Perioperative management of liver resection surgery. *J Perioper Pract*. 2011; 21: 198-202
71. Sabate A, Dalmau A, Koo M, et al. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1523-5
72. Gurusamy KS, Pissanou T, Pickhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD009052.
73. Gurusamy KS, Pissanou T, Pickhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation (Review) *The Cochrane Library* 2011; Issue 12 (Internet). Available at <https://www.thecochranelibrary.com> (cited 2013, Dec 19)

74. Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014; 28: 6146-58
75. Massicotte L, Thibeault L, Beaulieu D, et al. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HBP (Oxford)* 2007; 9: 52-7
76. Hilmi I, Planinsic R, Sakai T, et al. The impact of post-reperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 504-8
77. Gologorsky E, De Wolf AM, Scott V, et al. Intracardiac thrombus formation and pulmonary thromboembolism immediately after graft reperfusion in 7 patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 7: 783-9
78. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006; 44: 440-5
79. Dickneite G, Pragst I, Joch C, et al. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 535-540
80. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl* 2013; 19: 852-861
81. Bollinger D, Szlam F, Molinaro RJ, et al. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: An in vitro model. *Br J Anaesth* 2009; 102: 793-799
82. Yang L, Tanaka KA, Abuelkasem E, et al. Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1097-1105
83. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD008864
84. Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1-5
85. Kozek-Langenecker S, Fries D, Spahn DR, Zachrowski K. Fibrinogen concentrate: Clinical reality and cautious Cochrane recommendation. *Br J Anaesth* 2014; 112: 784-787
86. Groenveld DJ, Adelmeijer J, Hugenholtz GC, et al. Ex vivo addition of fibrinogen concentrate improves fibrin network structure in plasma samples taken during liver transplantations. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2192-2201

87. Rouillet S, Freyburger G, Cruc M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transpl* 2015; 21: 169-179
88. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 555-562
89. Ågren A, Wikman AT, Östlund A, et al. TEG® functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels. *Anesth Analg* 2014; 118: 933-935
90. Song JG, Jeong SM, Jun IG, et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):290-7
91. 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: 1989-1998
92. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006;135:634-41
93. Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J et al. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7(7):1099-105
94. Jeong SM, Song JG, Seo H, et al. Quantification of Both Platelet Count and Fibrinogen Concentration Using Maximal Clot Firmness of Thromboelastometry During Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2015; 47: 1890-5
95. Blasi A, Muñoz G, de Soto I, et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res*. 2015;136:669-72
96. Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe?. *Liver Transpl*. 2008;14:923-31
97. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108(4):1083-91

98. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;(8):CD008864
99. Schlimp CJ, Solomon C, Ranucci M, et al. The effectiveness of different functional fibrinogen polymerization assays in eliminating platelet contribution to clot strength in thromboelastometry. Anesth Analg 2014; 118: 269-276
100. Seo H, Choi JH, Moon YJ, et al. FibTem of thromboelastometry does not accurately represent fibrinogen concentration in patients with severe hypofibrinogenemia during liver transplantation. Ann Transplant 2015; 20: 342-350

