



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Consideraciones en el manejo
anestésico en paciente con
insuficiencia hepática aguda sometido
a trasplante hepático en el Hospital
Infantil de México Federico Gómez
1998 a 2021.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ANESTESIOLOGÍA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Johanna Marcela Astudillo

TUTOR:

Dr. Pedro Delfino Castañeda Martínez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de enseñanza y desarrollo académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Pedro Delfino Castañeda Martínez
Tutor de tesis
Medico Adscrito de anestesiología pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Esthela De la Luz Viazcán Sanchez
Tutor Metodológico de Tesis
Medico Adscrito de anestesiología pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a Dios por darme la valentía y no permitirme desfallecer en este camino, por bendecirme en cada paso que doy.

A mis padres, gracias por acompañarme en este camino, por apoyarme en cada meta y no soltarme nunca, gracias por ser mi fuerza para seguir adelante.

A mis Ángeles, mamita Andrea y abuelita Carmen gracias por guiar mis pasos y nunca me dejarme sola.

Agradezco a mis primos y tías por sus oraciones y palabras de aliento siempre.

Gracias a mis amigas de generación del HIM, este camino no hubiese sido el mismo sin su apoyo a diario.

Agradezco a mis maestros anesthesiólogos pediatras por brindarme sus conocimientos y apoyar mi crecimiento en esta especialidad, gracias en especial al Dr. Pedro Castañeda y Dra. Esthela Viazcán por confiar en mí y apoyar mi proyecto de tesis. Mi admiración y respeto hacia ustedes. Muchas gracias.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
JUSTIFICACIÓN	20
HIPOTESIS	21
OBJETIVOS	22
METODOLOGIA DE INVESTIGACIÓN	23
ANALISIS ESTADISTICO	24
TABLA DE VARIABLES	26
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIÓN	50
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	51
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	52

Antecedentes

El trasplante hepático en paciente pediátrico se describió por primera vez, en 1963 en un paciente que padecía de atresia de vías biliares, el cual no fue exitoso, realizado por Thomas Starzl, considerándose la atresia de vía biliar, la principal causa de trasplante hepático en niños, seguido por aquellos relacionados con la toxina, infecciones, enfermedad genética o metabólica como se puede ver en la tabla 1 (1,2).

El Trasplante hepático es un proceso complejo y es el tratamiento definitivo de varias patologías hepáticas (2).

El proceso para llevar a cabo un trasplante hepático se requiere una rigurosa evaluación prequirúrgica y tener en cuenta, situaciones especiales de cuando un trasplante de hígado puede o no mejorar resultado a largo plazo del niño o puede poner al niño en un riesgo significativamente mayor (2).

Actualmente se realiza aproximadamente 500 trasplantes hepáticos pediátricos cada año en los Estados Unidos, es un procedimiento que ha ido aumentando a través de los años (2)

Etiología de trasplante hepático	
Enfermedades colestásicas	60%
Insuficiencia hepática aguda grave	15%
metabólicas	10%
Otras	15%

Tabla 1: Causas más frecuentes de trasplante

En el caso de insuficiencia hepática aguda pediátrica (PALF), que es una afección de inicio abrupto, que se presenta en niños previamente sanos y que es potencialmente devastadora conduciendo a un rápido deterioro

clínico, con coagulopatía de origen hepático y daño hepatocelular deteriorando la función de la células hepáticas, llevando a la supervivencia o no con el hígado nativo, trasplante de hígado, que es el único tratamiento probado para la insuficiencia hepática aguda pediátrica o muerte (3- 5)

Para el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda pediátrica (PALF), se debe cumplir ciertos criterios específicos que se incluyen la tabla 2:

Criterios de PALF
Descartar enfermedad hepática crónica
Coagulopatía moderada (cociente internacional normalizado [INR],> 1,5) con encefalopatía
INR,> 2,0 sin evidencia de encefalopatía

Tabla 2. Criterios PALF

La incidencia precisa de PALF no se conoce, pero se ven varios casos cada año en grandes centros médicos pediátricos. (3,4)

La falla aguda hepática puede ser desencadenada por etiologías que incluyen las inducidas por fármacos, metabólicas y genéticas, infecciosas, inmunomediadas, hemodinámicas y lesiones oncológicas; sin embargo, no se determina un diagnóstico definitivo en hasta el 50% de los casos, el diagnóstico de indeterminado ocurre en todos los grupos de edad, pero parece ser mayor entre niños entre 1 y 10 años (4)

Cuando el diagnóstico es indeterminado, puede reflejar una evaluación insuficiente que fue inapropiada o interrumpida por muerte o trasplante. (3)

La etiología de insuficiencia hepática aguda de causa indeterminada tiene menor supervivencia espontánea y tasas más altas de trasplante y muerte que otros grupos de diagnóstico. (3)

Pacientes con episodios recurrentes de falla hepática aguda deben investigarse trastornos metabólicos y mutaciones descritas por ejemplo en el neuroblastoma (3).

En la tabla 3 podemos ver los criterios para determinar si requiere trasplante hepático a causa de falla hepática aguda.

Asociado a paracetamol	No asociado a paracetamol
pH arterial menos de 7.3 posterior a una adecuada reanimación con líquidos	Cualquier grado de encefalopatía hepática INR mayor a 6.5
O	O
Dos de los siguientes criterios:	Tres de cinco criterios:
Encefalopatía hepática grado mayor a 3	Edad menos de 10 años
Creatinina sérica mayor 3.4mg/dl	BT mayor a 17 mg/dl
INR mayor o igual a 6.5	Ictericia mayor 7 días previa a encefalopatía
	TP mayor 50 seg o INR mayor 3.5
	Etiología no asociada a paracetamol

Tabla 3. Criterios pronóstico del Kings College para falla hepática aguda

La concurrencia de 3 de estos criterios o bien aisladamente un tiempo de protrombina mayor de 100 segundos son indicación de trasplante hepático (5).

Predecir el resultado del paciente que se someterá a trasplante hepático es poco confiable 40% y lo cual se considera que debe ser mejor estudiado, para

lograr una adecuada administración del recurso de disponibilidad de órganos.

(4)

La fisiopatología de la Insuficiencia aguda hepática está en estrecha relación con la necrosis y/o apoptosis de los hepatocitos, inducidas por diferentes vías moleculares. El mecanismo de necrosis se caracteriza por depleción de ATP, edema cerebral, despolarización mitocondrial y ruptura de membrana celular; en cambio, en la apoptosis hay preservación del ATP con activación de caspasas, condensación de cromatina, degradación del DNA y reabsorción de los componentes celulares. La necrosis y apoptosis de los hepatocitos activa a las células de Kupffer y a la respuesta inmune innata, lo que desencadena una intensa respuesta inflamatoria sistémica que a través de diferentes mediadores humorales y celulares induce disfunción orgánica múltiple. (5)

Sus manifestaciones clínicas principales son alteración en la coagulación, presentado datos de sangrado activo, de difícil control, debido a disminución en la síntesis hepática de los factores II, V, VII y X, disminución en los niveles de proteína C, S y antitrombina III, hipofibrinogenemia y consumo plaquetario. Pudiendo desarrollar los pacientes coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis primaria y en ocasiones procesos trombóticos como consecuencia de la disfunción del sistema anticoagulante natural y su alteración en el nivel de conciencia por encefalopatía hepática la cual es muy característica, y son secundarias a acumulación de amonio, disfunción de las vías glutaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica centrales, alteraciones en la autorregulación y flujo sanguíneo cerebral, desbalance en el aporte y

consumo cerebral de oxígeno e incremento en la glucólisis y lactato cerebral (5).

Dentro de la evaluación y consideraciones de estos pacientes debemos tener en cuenta sus estudios de laboratorio, incluyendo tiempos y factores de coagulación, pruebas de función hepática y renal (5).

La presencia de lesión renal aguda (IRA), en niños críticamente enfermos, con falla hepática aguda se puede deber a: toxicidad por acetaminofén u otros medicamentos nefrotóxicos, infección, hipovolemia (4)

El síndrome hepatorenal (SHR), existe una reducción del flujo sanguíneo renal con tratamiento dirigido a expandir el volumen de sangre, pudiendo llevar a otras complicaciones por sobrecarga y edema cerebral, si bien es muy raro y puede ser visto en paciente con cirrosis y ascitis que reciben tratamiento diurético agresivo. (4)

Para prepara al paciente se puede requerir el uso de plasmaferesis la cual se efectúa dentro de las 2 horas previas al trasplante hepático y se considera un método rápido para corregir los factores de coagulación, siendo su objetivo principal la corrección de la coagulopatía y sus beneficios secundarios: Remueve toxinas, disminución nivel de bilirrubina (30%) disminución nivel de amoniaco (37%), mejora la encefalopatía hepática, generalmente en horas mejorando de la perfusión sin alterar la presión intracraneana.(6)

Dentro de las consideraciones anestésicas el trasplante hepático es considerado de un gran desafío sobre todo por su coagulopatía que es un evento frecuente en los pacientes con Insuficiencia hepática aguda (5) El manejo debe de enfocarse a un uso racional de productos sanguíneos, factores de coagulación, antifibrinolíticos y en casos muy especiales factor

VII recombinante activado y evitar el empleo de manera irracional de los diferentes productos hemostáticos y solamente indicarlos cuando haya evidencia de hemorragia. La hipofibrinogenemia debe de corregirse con la administración de crioprecipitados en especial cuando los niveles de fibrinógeno son mejores de 100 mg/dL y hay sangrado. El plasma fresco congelado deberá usarse exclusivamente ante la evidencia de hemorragia activa o cuando se van a realizar procedimientos invasivos. La cuenta plaquetaria deberá de monitorizarse estrechamente, ya que es frecuente encontrar cuentas plaquetarias < 50,000/dL; la transfusión de aféresis plaquetaria no deberá ser profiláctica ni aplicarse en ausencia de sangrado a menos que su número sea < 10,000/dL(5).

El monitoreo intraoperatorio es fundamental para el control y seguridad del paciente pediátrico. Es indispensable un registro continuo de todos los signos vitales. Deben asegurarse los accesos vasculares tras la inducción anestésica, lo cual no siempre es fácil en lactantes desnutridos (5).

Se requieren dos o tres vías periféricas de gran calibre (20G – 18G) en extremidades superiores, y uso de catéter venoso central de dos o tres lúmenes en vasos del cuello, con control radiológico estricto, con la finalidad de mantener el control de la PVC y para la administración de aminas y otros fármacos. Debe colocarse línea arterial en ambas arterias radiales para el monitoreo invasivo de la tensión arterial, gasometría y laboratorios de control (5,6)

El uso de pruebas convencionales de coagulación no es útil para guiar la terapia hemostática en estos casos, pero aún existen casos donde deciden basar su terapia hemostática sobre la experiencia y de manera empírica

dando lugar a una transfusión inadecuada, sobredosis de cristaloides, y trasfusión masiva de hemoderivados esto asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad y altos costos hospitalarios (5).

Por lo que más recomendado es el uso la tromboelastografía (TEG) permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre cuantificando el inicio de la coagulación, activación de plaquetas, cinética de propagación, interacciones de la fibrina con las plaquetas, la fuerza del coágulo y fibrinólisis, y realizar una terapia dirigida específicamente con factores de coagulación, como concentrados que contienen fibrinógeno (PFC, CP, CF), plasma tratado o complejo de protrombina, puede reducir los efectos adversos de la transfusión (11, 6).

El cuidado de la temperatura es importante porque la hipotermia durante el procedimiento tiene repercusiones cardiovasculares, ácido/base y de coagulación, más severas en el niño que en el adulto. Requiere de un aislamiento térmico total del paciente y del área quirúrgica (5).

El manejo de los líquidos endovenosos y derivados hemáticos debe ser dinámico, con vigilancia estrecha e indicación precisa. Tiene como finalidad el mantener la PVC entre 10–12 cm H₂O, presión arterial con media superior a 75 mm Hg, diuresis 0.5 –1 mL/kg/h como mínimo (5).

Plantearnos la reanimación con líquidos cristaloides, coloides o hemoderivados que vamos a brindar durante el periodo transanestésico (4,7).

El uso de solución salina a 0.9% es muy recomendable; en pacientes con hipoglucemias se administra solución mixta al 1:1 o 2:1. El empleo de solución Ringer con lactato es controversial por su contenido de potasio.

La sobrecarga puede precipitar edema pulmonar, ascitis y edema cerebral, mientras que una hidratación deficiente puede precipitar el síndrome hepatorenal, necrosis tubular aguda, y empeorar la encefalopatía e hipotensión (6).

Considerar las alteraciones metabólicas en pacientes deteriorados, debido a que muchos son pacientes con ascitis y la excesiva terapia preoperatoria con diuréticos, lo que conlleva a el desbalance electrolítico, la acidosis progresiva, la hipocalcemia o la hiperpotasemia aguda que ocurre durante la revascularización del injerto y llevando a determinado grado de disfunción renal (11,12), pacientes que presentaran encefalopatía, y se va a encontrar, nivel elevado de amoniaco, que conlleva a una inflamación sistémica, y deterioro neurológico (4,6).

Los concentrados eritrocitarios y plaquetarios deberán administrarse para mantener un hematócrito entre 25–30% y cuenta plaquetaria mayor a 50,000 mL. Sólo en circunstancias excepcionales se considerará la utilización de otros productos hemáticos (fibrinógeno, proteínas sintéticas). Debe administrarse plasma fresco y congelado desde el inicio de la cirugía en pacientes con tiempo de protrombina menor de 50%, como en el caso de insuficiencia hepática aguda (7).

Para evitar el desarrollo de fibrinólisis postreperfusión y disminuir el sangrado, es recomendable la administración de ácido épsilon-aminocaproico (amikar) desde el comienzo de la cirugía. El inicio de una infusión de prostaglandina E-1 durante la fase anhepática disminuye el riesgo de trombosis o falla primaria del injerto (7).

En el 2015 white y sus colaboradores realizaron una revisión sistémica de las intervenciones que benefician, al paciente sometido a trasplante de hígado en la edad pediátrica para evitar transfusión y así trombosis y se recomienda los antifibrinolíticos como buena opción, y el ácido aminocaproico a 50mg/kg/hora (14).

En el 2017 thompson M.E y sus colaboradores publicaron un estudio donde se cuantificó el sangrado y la necesidad de transfusión con el uso de ácido aminocaproico, su dosis de impregnación fue de 50mg/kg en 30 minutos, seguidos de 25mg/kg/hora, y no se encontró diferencia estadísticamente significativa comparando con pacientes que no recibieron infusión antifibrinolíticos (16).

El manejo de INR prolongado con plasma fresco congelado (PFC) o trombocitopenia con plaquetas deberá ser tratado en los casos para sangrado activo o previo o durante el procedimiento quirúrgico, de lo contrario se podría presentar lesión pulmonar o sobrecarga hídrica (4).

Factor V y VII se valorará su transfusión cuando estén disminuidos o corrección de INR, no siempre está a mano por su costo elevado. (4)

Crioprecipitado para niveles bajos de fibrinógeno (<100 mg/dL), la reanimación hídrica y de hemoderivados debe ser dinámica y vigilar datos de sobrecarga (4,9).

Fases del procedimiento de trasplante hepático:

Fase preanhepática: inicia desde la disección de la piel y del hilio hepático, acceso al peritoneo, durante esta fase se puede llevar a sangrado masivo e hipotensión debido a la pérdida de precarga, especialmente en pacientes con

insuficiencia hepática, ascitis o antecedentes cirugía abdominal, como el procedimiento de Kasai en pacientes con atresia biliar (2).

Se pueden ver acidosis, hipercalemia e hipoglucemia en curso debido a la falta de gluconeogénesis, así como hipotermia (2).

Se evalúa mediante CVP baja-normal (6-10 mm Hg) y un objetivo de hemoglobina de 8 a 9 gr / dL (2).

Se debe mantener la precarga con volumen con cristaloides o transfusión de hemoderivados, siempre evitando la sobre transfusión y congestión del injerto, de tal manera se puede iniciar un vasopresor como dopamina (2).

Fase neohepática: oclusión de la vasculatura hepática y finaliza con la revascularización del hígado trasplantado (2).

En esta fase ocurre el clampaje de vasos (vena cava), siendo menos pronunciados los cambios hemodinámicos cuando se obstruye parcialmente el flujo de la vena cava (piggy back) y se prevé mejoría siempre una vez que se suelte este clamp (2).

Durante esta fase, en los niños es común realizar a diferencia de los pacientes adultos una hepatoyeyuno anastomosis en Y de roux (conducto biliar a yeyuno) o las anastomosis de coledocostomia (conducto a conducto) habituales después de la anastomosis arterial hepática (2).

Esta fase marcada por pérdida de sangre debido a coagulopatía continua, sangrado por anastomosis vasculares y sangrado de un área de superficie de corte de injerto parcial (2).

Fase Postanepatica: se lleva a cabo el síndrome de lesión por isquemia reperfusión, afecta tanto los factores anticoagulantes y procoagulantes, llevándose a cabo la fibrinólisis (2).

En el periodo de reperfusión del injerto tras el uso de solución fría, potasio, factores isquémicos, y teniendo en cuenta que émbolos venosos se liberan en la circulación del paciente, por lo que es un periodo donde cursa con muchas alteraciones y complicaciones (1,11).

La temperatura del paciente cae más de un grado o más centígrados, justo antes de soltar las pinzas para desenclampar, es común administrar bolos de calcio, lidocaína, bicarbonato de sodio y / o epinefrina IV (1,11).

Durante este período, es común que se presenten arritmias cardiacas potencialmente mortal que requerirán maniobras de reanimación (2).

El estado ácido-base y las anomalías electrolíticas comenzarán a revertirse en el momento que el injerto comienza a funcionar, y el síndrome hepatorenal preexistente puede comenzar a mejorar (2).

En el trasplante hepático pediátrico, se debe tener a consideración que tiene una mayor relación con la trombosis vascular (2).

Debido a que los niños son más hipercoagulables después del trasplante de hígado comparándose este con los pacientes adultos (2).

Al final de esta fase, aproximadamente 5 minutos antes de la reperfusión, se inició la administración de bicarbonato de sodio al 8 %, manitol y cloruro de calcio para prevenir los efectos adversos de la reperfusión (13).

Durante la reperfusión del injerto los cambios en el exceso de base fueron fiel reflejo de los ocurridos con la concentración de H⁺ (13,14).

Dentro de las complicaciones anestésicas, el sangrado constituye un riesgo vital en el TH pediátrico. En una serie, en donde se estudió pacientes pediátricos para trasplante hepático, durante 5 años el sangrado perioperatorio fue la principal causa de muerte (4,8% de los TH). Teniendo

en cuenta que las transfusiones de sangre tienen riesgos adicionales a largo plazo, como la transmisión, de agentes infecciosos conocidos o desconocidos y aloinmunizaciones (10).

Al mismo tiempo, han progresado las técnicas de anestesia y cuidados intensivos. Los factores predictivos asociados con hemorragia intraoperatoria: transección del injerto de hígado, cirugías abdominales previas y nivel bajo de factor V ($\leq 30\%$ de lo normal) (9,10).

La insuficiencia hepática se considera un factor predictivo importante desangrado intraoperatorio, ya que afecta los parámetros de coagulación nivel bajo preoperatorio de TP y factor V (10).

Otra de las complicaciones es la trombosis, que según una revisión Cochrane de 2009, los niños tienen una incidencia mucho mayor de trombosis temprana de la arteria hepática en comparación con adultos (8.3% vs 2.9%) con un 25% tasa de mortalidad (2,13).

La viscosidad de la sangre es más alta y los niveles más altos de hematocrito se consideran predisponentes (2).

La prevención incluye niveles de hemoglobina más bajos, evitar corregir en exceso el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) a niveles normales y utilizar plaquetas y crioprecipitado con precaución. Como profilaxis se han usado la aspirina, el alprostadil y la heparina (2, 11).

La insuficiencia hepática avanzada es un factor bien conocido de pronóstico pésimo después del TH. Por lo tanto, cuando sea posible, el TH debe ser realizado antes de una enfermedad hepática muy avanzada (12).

Planteamiento de problema

La insuficiencia hepática aguda pediátrica (PALF), tiene el comienzo súbito de encefalopatía, coagulopatía e ictericia en un paciente que se encontraba en condiciones normales de salud. La falla hepática fulminante termina en un deterioro progresivo de múltiples órganos con un impacto dramático en el cerebro. Aunque rara, es una enfermedad asociada con una alta mortalidad, la PALF representa entre el 10% y el 15% de todos los Trasplantes hepáticos pediátricos y tiene diversidad de etiologías, la causa entre todos los grupos de edad sigue siendo indeterminada y lo más frecuente es la aparición posterior de encefalopatía hepática (EH).

El requerimiento de trasplante de estos pacientes debido a su deterioro agudo y antes de que exista un daño neurológico irreversible, sepsis o falla orgánica múltiple, lleva a que el manejo anestésico tenga que prever varias complicaciones durante el transoperatorio como la coagulopatía hepática de base.

A pesar de recibir trasplante hepático estos pacientes con insuficiencia hepática aguda se ha constatado una supervivencia inferior en comparación con pacientes con enfermedades crónicas con afecciones como enfermedad hepática colestásica y desordenes metabólicos.

Uno de los retos del TH pediátrico es encontrar un injerto de hígado del mismo tamaño para un receptor pequeño, dificultad para encontrar un órgano donante adecuado, en particular de un donante fallecido del mismo tamaño.

El trasplante hepático en paciente pediátrico es un procedimiento que ha ido aumento su número y frecuencia a través del tiempo y se ha ido mejorando los resultados de estos pacientes y así su calidad de vida.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un Instituto de Salud, centro de referencia Nacional, en donde se realiza el programa más exitoso de trasplante hepático pediátrico de México; Dentro del programa de trasplante hepático pediátrico se ofrece el trasplante hepático de donador cadavérico y el trasplante hepático de vivo relacionado. Diversas son las causas que ameritaron un trasplante hepático. No son pocas las situaciones que han condicionado al equipo de trasplantes a realizar un trasplante hepático urgente según la modalidad de código 0, que implica prioridad nacional, es decir, el primer órgano disponible en el territorio nacional será asignado a ese paciente, ya que si no recibe rápidamente el trasplante no tendrá posibilidad alguna de sobrevivir. Situación que requiere tener un conocimiento y experiencia esencial para su intervención y manejo anestésico. En la actualidad, conocemos los posibles factores de riesgo asociados nuestra morbi-mortalidad en los trasplantes hepáticos de etiología en general tanto en nuestra institución, sin embargo; desconocemos a ciencia cierta los posibles factores que condiciona una morbilidad en los pacientes con hepatitis fulminante que ingresan a trasplante hepático en una situación de urgencia. Por lo que es esencial conocer y protocolizar su manejo dinámico médico-anestésico en esta situación y analizar las condiciones del manejo de hemoderivados y complicaciones transanestésicas del paciente con hepatitis fulminante.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el manejo anestésico en paciente pediátrico con insuficiencia hepática aguda (Hepatitis Fulminante), sometidos a trasplante hepático en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo 1998 al 2021?

Justificación:

Desde hace más de 20 años en el Hospital infantil de México Federico Gómez se implementó el programa de Trasplante Hepático. Se han realizado diversos estudios que han determinado cambios en su protocolo inicial. La mayoría de los pacientes que ingresan al programa de trasplante Hepático son niños con Insuficiencia Hepática Crónica. Sin embargo; no existen estudios específicos ni protocolos en el paciente con Insuficiencia Hepática Aguda (Hepatitis Fulminante) que ingresa al quirófano con diferentes condiciones y morbilidades para un trasplante hepático. No se cuenta con información en la literatura que nos propongan lineamientos en cuanto al manejo anestésico en la población general y en el paciente pediátrico. Por lo que es necesario proponer e implementar un protocolo en la Institución.

Hipótesis General:

Las consideraciones anestésicas más frecuentes en los pacientes pediátricos con insuficiencia hepática aguda que ingresan al trasplante hepático son de tipo coagulopático y metabólico

Hipótesis específicas:

La consideración anestésica más frecuente es la coagulopatía e hipoglicemia transquirúrgica.

La indicación más frecuente es la transfusión de plasma y crioprecipitados

El factor de riesgo de morbilidad es la transfusión aguda y/o masiva

Objetivo general:

Se Identifico las principales consideraciones en el manejo anestésico del paciente pediátrico con insuficiencia hepática aguda sometido a trasplante hepático en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivos secundarios:

- Se identifico los casos de insuficiencia hepática aguda que determino una falla hepática fulminante y el trasplante hepático.
- Se determino los factores de riesgo asociados a la morbilidad anestésica.
- Se describió las complicaciones anestésicas en los pacientes con falla hepática fulminante sometidos a trasplante hepático.
- Se dio a conocer y cuantifico el uso de hemoderivados empleados en pacientes con falla hepática fulminante sometido a trasplante hepático.

Metodología

Tipo de estudio:

Observacional descriptivo transversal bidireccional

Población de estudio:

Pacientes menores de 18 años que han sido sometidos a trasplante hepático con diagnóstico de falla hepática fulminante en el hospital Infantil de México en el periodo del 1 de junio 1998 al 31 de marzo 2021

Lugar de realización:

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Descripción general del estudio:

Se solicitó en archivo los números de expediente de los pacientes sometidos a trasplante hepático de 1998 a 2021.

Se delimitó los diagnósticos de falla hepática fulminante, de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

Se recabó los datos de los expedientes de pacientes con falla hepática fulminante.

Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 18 años con falla hepática fulminantes sometidos a trasplante hepático en el hospital infantil de México con expediente y registro anestésico en el periodo del 1 de junio 1998 al 31 de marzo 2021

Criterio de exclusión:

Pacientes menores de 18 años con falla hepática fulminantes sometidos a trasplante hepático con expedientes incompletos y registro anestésico incompleto.

Criterios de eliminación:

Pacientes sometidos a trasplante hepático por otro diagnóstico que no sea insuficiencia hepática aguda (Hepatitis fulminante)

Tamaño muestral:

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra por conveniencia, dado que se incluirán a todos los pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático con diagnóstico de hepatitis fulminante 1998 a 2021.

Análisis y métodos estadísticos:

Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y se calcularon frecuencias relativas para variables cualitativas.

Dependiendo de la naturaleza de las variables analizadas se consideró para su análisis el uso de pruebas paramétricas y no paramétricas.

Se ajustaron modelos de regresión multivariados de acuerdo con las características de los pacientes y a las complicaciones anestésicas.

Y se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Se utilizó el programa estadístico Stata 13.

Recursos necesarios para el desarrollo del protocolo:

Humanos:

- Investigadores.
- Residente de anestesiología pediátrica
- Personal de archivo

Recursos Físicos:

- Archivo.
- Computadora.
- Impresora.
- Hojas de papel
- Memoria USB

Recursos financieros:

- Propios de los investigadores y del Hospital.

No se solicitaron recursos financieros externos.

Consideraciones éticas:

Se llevo a cabo este protocolo, cuidando la confidencialidad de la información recabada en los expedientes, para su uso exclusivo en el presente protocolo.

TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Sexo	Diferencias biológicas y cualitativas entre femenino y masculino	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo el cual ha vivido una persona medido en años	Cuantitativa Discreta	Años
Peso	Fuerza con la cual la tierra atrae a un cuerpo, los cuales serán medidos en kg	Cuantitativa Continua	Kilogramos
Patología de base	Enfermedad principal, que padece una persona	Cualitativa Nominal	Etiología del diagnóstico
Tipo de Trasplante	Extracción de hígado dañado y reemplazado por un hígado de un donante fallecido o vivo.	Cualitativa Dicotómica	Cadavérico Vivo relacionado
Tiempo Quirúrgico	Tiempo transcurrido del procedimiento quirúrgico	Cuantitativa Discreta	Minutos
Tiempo Anestésico	Tiempo transcurrido durante la anestesia.	Cuantitativa Discreta	Minutos
Estancia UTIP	Tiempo de estancia post-operatoria en la Unidad de cuidados intensivos	Cuantitativa Discreta	Días
Volumen sanguíneo circulante	Cantidad total de Sangre que circula por el sistema cardiovascular	Cuantitativa Discreta	ml
Balance Hídrico Total	Cantidad de líquidos administrados de acuerdo a sus requerimientos de líquidos eliminados durante todo el procedimiento anestésico.	Cuantitativa Discreta	ml
Profilaxis de sangrado	Medicamento que ayuda a disminuir el sangrado transquirugico Ácido aminocaproico	Cualitativa dicotómica	SI NO

Concentrado eritrocitario	Contenido en mililitro de eritrocitos	Cuantitativa Discreta	ml
Plaquetas	Contenido en mililitro de plaquetas	Cuantitativa Discreta	ml
Plasma fresco congelado	Contenido en mililitro de plasma fresco congelado	Cuantitativa Discreta	ml

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
COMPLICACIONES ANESTÉSICAS	EVENTOS ADVERSOS TRANSANESTÉSICOS		ALTERACIÓN HEMODINAMICA
Hipotensión	Disminución de la presión arterial media por abajo del 20% del percentil 50 para su grupo de edad	Cuantitativa Discreta	SI NO
Hipertensión	Aumento de la presión arterial media por arriba del 20% del percentil 50 para su grupo de edad	Cuantitativa Discreta	SI NO
Bradycardia	Disminución de la frecuencia cardiaca (FC) del 25% del percentil 50 para su grupo de edad	Cuantitativa Discreta	Si No
Taquicardia	Aumento de la frecuencia cardiaca por arriba del 25% del percentil para su grupo de edad	Cuantitativa Discreta	Si No
Hiperlactatemia	Es un parámetro de gravedad asociado con la hipoxia tisular Lactato > 2 mmol/L	Cuantitativa Discreta	Si No

--	--	--	--

*Presión arterial sistémica PA (presión arterial sistólica PAS, presión arterial diastólica PSD, presión arterial media PAM)

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
COMPLICACIÓN ANESTÉSICA	EVENTO ADVERSO TRANSANESTÉSICO		ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA
Sangrado	Perdidas de sangre mayores al 20% de su VSC o 20ml/kh/hr	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Anemia	Hemoglobina (Hb) < 9g/dl previo al trasplante hepático	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Trombocitopenia	Disminución del número de plaquetas por debajo de 50 000 previo al trasplante hepático	Cualitativa Dicotómica	SI NO
INR	Índice internacional normalizado, es un cálculo que se basa en los resultados de las pruebas de tiempo de protrombina	Cuantitativa continua	Normal de 0.9 a 1.3 Prolongado Mayor a 1.3
Tiempo de protrombina	Pruebas que miden en cuanto tiempo se forma un coágulo en la sangre	Cuantitativa discontinua	Normal 11 a 15 Prolongado más 15
Tiempo parcial de tromboplastina	Pruebas que miden en cuanto tiempo se forma un coágulo en la sangre	Cuantitativa discontinua	Normal 25 a 35 Prolongado más de 35

*Insuficiencia Hepática Aguda = FV = FIV

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
COMPLICACIÓN ANESTÉSICA	EVENTO ADVERSO TRANSANESTÉSICO		ALTERACIÓN METABÓLICA
Hipoglicemia	Nivel de glucosa en sangre por debajo de <60mg/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hiperglicemia	Nivel de glucosa en sangre por arriba de > 180mg/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hiponatremia	Nivel de sodio (Na) en sangre < 130mEq/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO

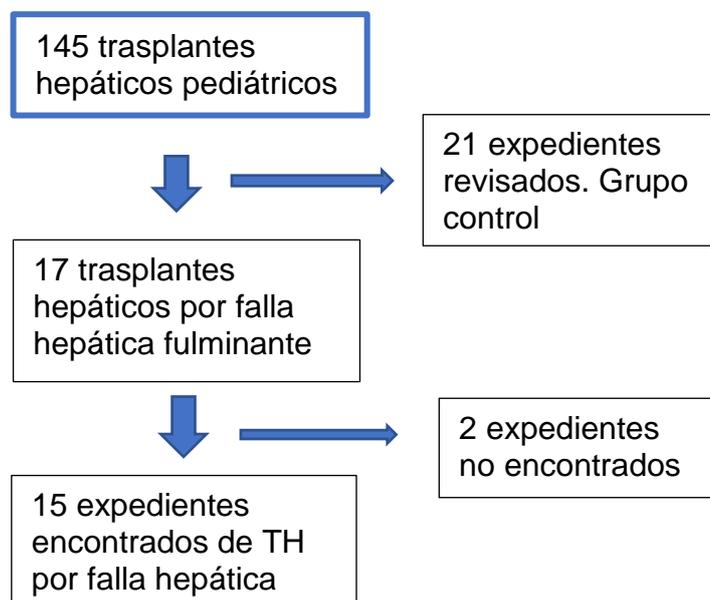
Hipernatremia	Nivel de sodio (Na) en sangre > 150mEq/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hipokalemia	Nivel de potasio (K) en sangre < 3.5mEq/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hiperkalemia	Nivel de potasio (K) en sangre K > 5.5 mEq/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hipocalcemia	Nivel de calcio ionico (Ca) Ca ionico < 0.9mmol/L Ca < 8mEq/dl	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Hipercalcemia	Nivel de calcio iónico (ca) Ca ionico > 1.5mmol/L Ca > 10.5 mEq/L	Cualitativa Dicotómica	SI NO

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
COMPLICACIONES ANESTÉSICA	EVENTO ADVERSO TRANSANESTÉSICA		ALTERACIÓN ACIDO-BASE
Acidosis metabólica	Disminución del Ph corporal causada por la reducción en la fracción de bicarbonato, sin cambios en la fracción de ácido carbónico Ph <7.30 HCO ₃ < 20mEq/L	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Acidosis respiratoria	Disminución del Ph corporal causada por el aumento en el ácido carbónico en relación con el bicarbonato Ph < 7.30 PCO ₂ >45mmHg	Cualitativa Dicotómica	SI NO

Acidosis Mixta	Disminución del Ph corporal por una reducción en la fracción de bicarbonato y aumento de ácido carbónico Ph < 7.30 HCO3 < 20mEq/L PCO2 > 45mmHg	Cualitativa Dicotómica	SI NO
----------------	--	---------------------------	----------

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
COMPLICACIONES ANESTESTÉSICA	EVENTO ADVERSO TRANSANESTÉSICO		ALTERACION SISTÉMICA Y/O ORGANOS
Edema pulmonar	Acumulación de líquido a nivel intrapulmonar con datos clínicos (síndrome de condensación) y/o radiológicos	Cualitativa Dicotómica	SI NO
Creatinina	Producto de desecho generado por los músculos	Cuantitativa continua	Normal 0.6 a 1.1mg/dl Elevado más de 1.2mg/dl
Diuresis	Volumen urinario en 24 horas mide la cantidad de orina producida en un día.	Cuantitativa continua	Baja < 0.5ml/kg/hr Normal 0.5 a 2ml/kg/hr
Síndrome Hepato-Renal	Datos de insuficiencia renal secundario a alteración hepática Creatinina > 1mg/dl Sodio urinario < 10mEq/L Uresis < 0.5ml/kg/hr	Cualitativa Dicotómica	SI NO

Resultados

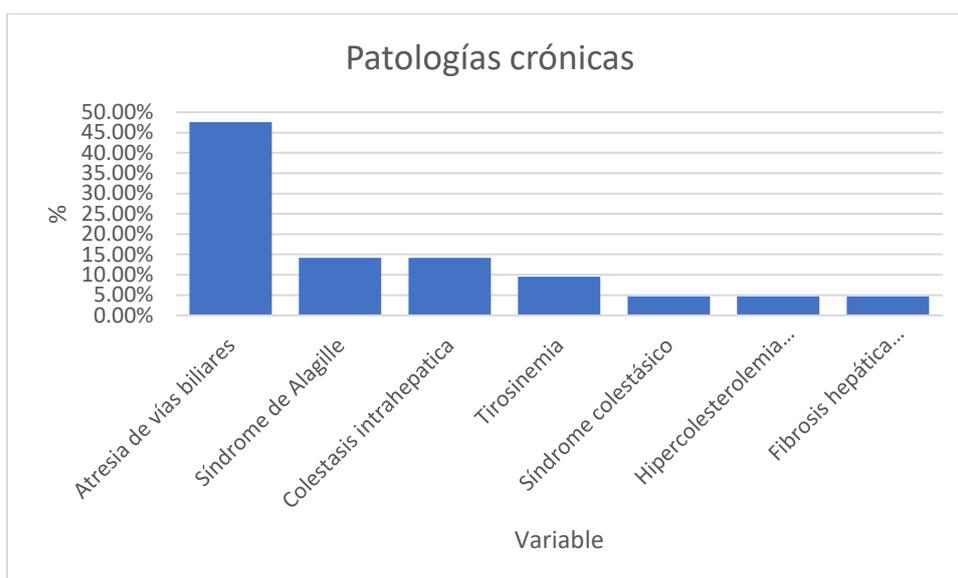


Grafica I. Diagrama de flujo de selección.

En la tabla número I se explica todas las diferencias demográficas entre el grupo a estudiar (I) que se refiere a los pacientes que ingresaron a quirófano para trasplante hepático como urgencia 0, (portadores de hepatitis aguda en la modalidad de hepatitis fulminante). Así mismo los resultados demográficos del grupo control (0), los cuales se refieren a 21 pacientes, los cuales se les realizó transfusión aguda o masiva, secundaria a la intervención quirúrgica, los cuales eran portadores de patologías crónicas que los llevaron a la insuficiencia hepática. Grafica II.

Variable	FHF (15)	No FHF (21)	P
Edad (años)	5.26 (DE: 4.72)	6.57 (DE: 3.66)	0.10
Peso (kg)	20.70 (DE: 11.64)	21.66 (DE: 11.40)	0.52
Sexo			
Femenino	7 (46.6%)	12 (57.14%)	1.0
Masculino	8 (53.3%)	9 (42.86%)	1.0
VSC (ml)	1546 (DE: 784)	1563 (DE: 772)	0.89

Tabla I. Variables demográficas



Grafica II. Patología crónica.

En la tabla II, se refiere a los tiempos quirúrgicos y anestésicos, los cuales demuestran una diferencia entre ambos grupos: Tiempo quirúrgico de 9.10 horas del grupo estudiado versus 10.30 horas del grupo control, de la misma manera en los tiempos anestésicos de 10.40 horas para el grupo a estudiar versus 12.15 horas del grupo control. Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante en el 100% son de abdomen virgen, los cuales no presentan intervenciones quirúrgicas previas al trasplante hepático.

Variable	FHF (15)	No FHF (21)	P
Tiempo quirúrgico (min)	556 (DE: 53.9)	636 (DE: 74 .4)	0.0007
Tiempo anestésico (min)	658 (DE: 56.3)	735 (DE: 76.6)	0.0014

Tabla II. Tiempo quirúrgico y anestésico.

La tabla III demuestra el estado hematológico y las condiciones del perfil coagulopático de ambos grupos desde su ingreso a quirófano. No existe

diferencias estadísticas respecto a la hemoglobina y hematocrito (hb y Hto), de la misma manera para la cantidad de plaquetas.

Respecto a los datos básicos de los Tiempos de coagulación si existe una diferencia estadística desde el ingreso a la sala quirúrgica. Donde el tiempo de protombina (Tp), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el índice internacional normalizado (INR), el cual es un índice que **nos indica** el tiempo que tarda en coagularse la sangre de una persona. En una persona normal el **INR** es igual a 1; presentan una diferencia estadística mayor, con presencia de alargamiento mayor al 200-250% presente en el grupo a estudiar (hepatitis fulminante) en relación con el grupo control.

Variable	FHF (15)		No FHF (21)		P
Anemia	No 2 (13.3 %)	Si 13 (86.6 %)	No 9 (42.86 %)	Si 12 (57.14 %)	0.97
Trombocitopenia	No 8 (38.10 %)	Si 13 (61.90 %)	No 7 (46.67 %)	Si 8 (53.33%)	0.73
Tp (sg)	36.17 (DE: 13.9)		12.5 (DE: 1.6)		0.00
Ttp (sg)	48.24 (DE: 18.21)		33.77 (DE: 5.5)		0.0061
INR	3.1 (DE: 1.1)		1.03 (DE: 0.2)		0.00

Tabla III. Estado Hematológico.

Tabla IV: En esta gráfica se expresa los manejos dinámicos de la fluido terapia en términos generales donde presentan una diferencia estadística respecto a los balances de los líquidos totales, pérdidas sanguíneas y la calidad de los productos a transfundir. Donde existe una diferencia entre ambos grupos.

El balance hídrico positivo fue para ambos grupos, siendo mayor por más del 100% en los pacientes del grupo control los cuales no presentaban la insuficiencia aguda secundaria a la hepatitis fulminante con un predominio de cristaloides.

Respecto a la calidad de los fluidos que se ingresaron, la cantidad y calidad de los productos sanguíneos es más estadísticamente significativo la administración de los componentes sanguíneos desde el inicio para el grupo a estudiar (hepatitis fulminante) respecto al grupo control. Utilizando plasma y concentrados de eritrocitarios hasta 100% más que en los pacientes del grupo control y crioprecipitados 100% más que en los del grupo control. No siendo necesario la administración de crioprecipitados en los pacientes del grupo control.

Variable	FHF (15)	No FHF (21)	P
Líquidos de ingreso (ml)	4323 (DE:663)	5215 (DE: 2231)	0.45
Líquidos de egreso (ml)	4047 (DE: 780)	4731 (DE: 2272)	0.76
Balance hídrico (ml)	276 (DE: 279)	684 (DE: 991)	0.03
Perdidas sanguíneas (ml)	913 (DE:664)	745 (DE: 539)	0.26
Transfusión de eritrocitos (ml)	717 (DE:511)	373 (DE:314)	0.03
Transfusión de plasma (ml)	454 (DE:374)	91 (DE: 161)	0.0004
Transfusión de plaquetas (ml)	48 (DE: 73)	5.95 (DE: 27.2)	0.02
Transfusión de crioprecipitados (ml)	10 (DE:21)	0	0.035

Tabla IV: Fluidoterapia y Hemotransfusión.

La tabla V, referente a las condiciones metabólicas, existió diferencia estadística en los pacientes del grupo a estudiar (hepatitis fulminante) con mayor predominio de alteraciones metabólicas con una, presencia de 93.3% en relación con el grupo control. De la misma manera predominio de alteración en la coagulación del grupo a estudiar hasta en un 100% en comparación del grupo control.

Variable	FHF (15)		No FHF (21)		P
Alteraciones metabólicas	No 1 (6.6%)	Si 14(93.3%)	No 14 (66.6%)	Si 7(33.3%)	0.00
Alteraciones acido base	No 1 (6.6%)	Si 14 (93.3%)	No 6 (25.5%)	Si 15 (71.4)	0.2
Alteraciones de la coagulación	No 0	Si 15(100%)	No 12 (57.1)	Si 9 (42.8%)	0.00
Acidosis metabólica	No 3(20%)	Si 12 (80%)	No 1 (4.7%)	Si 20 (95.32%)	0.287
Acidosis respiratoria	No 12 (80%)	Si 3 (20%)	No 17 (80.9%)	Si 4 (19.5)	1.01
Acidosis mixta	No 12 (80%)	Si 3(20%)	No 17 (80.9%)	Si 4 (19.5%)	1.01

Tabla V: Condiciones metabólicas.

En tabla VI vemos los diversos cambios hemodinámicos, con diferencia estadística de bradicardia (poner la referencia o la definición operativa) con la presencia de esta en 100% del grupo estudiado, en relación con el grupo control que sólo fue presente en el 42.8% de los pacientes.

Por último, el análisis de las posibles complicaciones de la tabla VII, secundaria al manejo de líquidos y de productos hemáticos no existió diferencias estadísticas.

Variable	FHF (15)		No FHF (21)		P
Hipertensión arterial	No 15 (100%)	Si 0	No 21 (100%)	Si 0	
Hipotensión arterial	No 7(46.6%)	Si 8 (53.3%)	No 17 (80.9%)	Si 4 (19.05%)	0.071
Taquicardia	No 11 (73.3%)	Si 4 (26.6%)	No 18 (85.7%)	Si 3 (14.2%)	0.41
Bradicardia	No 9 (60%)	Si 6 (40%)	No 19 (90.4%)	Si 2 (9.5%)	0.046
Hiperglicemia	No 5 (33.3%)	Si 10 (66.6%)	No 9 (42.86%)	Si 12 (57.7%)	0.73
Hipoglicemia	No 12 (80%)	Si 3 (20%)	No 21 (100%)	Si 0	0.064
Hipernatremia	No 10 (66.6%)	Si 5 (33.3%)	No 21 (100%)	Si 0	0.008
Hiponatremia	No 15 (100%)	Si 0	No 21 (100%)	Si 0	

Hiperkalemia	No 12 (80%)	Si 3 (20%)	No 21 (100%)	Si 0	0.064
Hipokalemia	No 13 (96.6%)	Si 8 (38.10%)	No 13 (61.9%)	Si 8 (38.10%)	0.142
Hipercalcemia	No 10 (66.6%)	Si 5 (33.3%)	No 19 (90.4%)	Si 2 (9.5%)	0.103
Hipocalcemia	No 14 (93.3%)	Si 1 (6.6%)	No 20 (95.2%)	Si 1 (4.6%)	1.0
Hiperlactatemia	No 7 (46.6%)	Si 8 (63.3%)	No 17 (80.9)	Si 4 (19.5)	0.071
Creatinina (mg/dl)	0.37 (DE:0.24)		0.412 (DE: 0.16)		0.32
Diuresis (ml)	661 (DE:308)		1020 (DE: 617)		0.02
Estancia en UTIP	9 (DE: 9.9)		9.5 (DE: 1.91)		

Tabla VI: Condiciones hemodinámicas.

Variable	FHF (15)		No FHF (21)		P
Edema pulmonar	No 15 (100%)	Si 0	No 21 (100%)	Si 0	
Síndrome hepatorenal	No 15 (100%)	Si 0	No 21 (100%)	Si 0	
Complicaciones	No 14 (93.3%)	Si 1 (6.6%)	No 21 (100%)	Si 0	0.41
Estado actual	Asintomático 14 (93.3%)	Deterioro neurológico 1 (6.6%)	Asintomático 21 (100%)	Deterioro neurológico 0	0.41

Tabla VII: Complicaciones asociadas.

En la tabla VIII y VIX, se relaciona el volumen sanguíneo circulante con la transfusión total de hemoderivados en paciente de falla hepática fulminante y el grupo control, pacientes de no falla hepática fulminante, viendo que existe mayor porcentaje de transfusión de hasta el 203%, en el grupo de FHF.

GRUPO FALLA HEPÁTICA FULMINANTE (FHF)	VOLUMEN SANGUÍNEO CIRCULANTE (VSC)	P SANGUÍNEA TOTAL (PST)	TRANSFUSIÓN TOTAL (TT)	RELACIÓN VSC/TT (%)
1	1080 ml	700 ml	683 ml	63.2%
2	715 ml	500 ml	582 ml	81.3 %
3	2775 ml	1100 ml	2505 ml	90.2 %

4	1120 ml	1250 ml	1330 ml	118.7 %
5	1104 ml	2630 ml	2250 ml	203.8 %
6	1750 ml	150 ml	150 ml	8.5 %
7	1440 ml	500 ml	810 ml	56.2 %
8	1280 ml	2100 ml	2130 ml	166.4 %
9	1056 ml	750 ml	1995 ml	188.9 %
10	3220 ml	600 ml	910 ml	28.2 %
11	2590 ml	1100 ml	2400 ml	92.6 %
12	1425 ml	640 ml	815 ml	57.1 %
13	880 ml	780 ml	695 ml	78.9 %
14	2100 ml	550 ml	650 ml	30.9 %
15	656 ml	350 ml	148 ml	22.5 %
TOTAL				86.1%

Tabla VIII. Relación VSC con TT, grupo FHF.

*Falla hepática Fulminante (Falla hepática fulminante) *VSC (Volumen sanguíneo circulante) * No HPF (grupo control) *PST (Pérdida sanguínea total) * T.T (Transfusión total = CE+plasma+plaquetas+crioprecipitados) *CE (Concentrado Eritrocitario) * PFC (Plasma fresco congelado)

GRUPO CONTROL (No FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	P SANGUINEA TOTAL (PST)	TRANSFUSION TOTAL (TT)	RELACION VSC/TT (%)
1	1027 ml	550 ml	1130 ml	110 %
2	1275 ml	1800 ml	1032 ml	80.9 %
3	1032 ml	700 ml	551 ml	53.3 %
4	1750 ml	1200 ml	200 ml	11.4 %
5	3220 ml	2000 ml	1132 ml	35.1%
6	1575 ml	400 ml	0	0
7	975 ml	400 ml	403 ml	41.3%
8	975 ml	300 ml	130 ml	13.3 %
9	975 ml	1300 ml	561 ml	60.6%
10	1425 ml	900 ml	1064 ml	74.6%
11	1540 ml	1400 ml	1105 ml	71.7%
12	1200 ml	250 ml	315 ml	26.2%
13	1032 ml	650 ml	590 ml	57.1 %
14	1500 ml	1320 ml	870 ml	58 %
15	750 ml	350 ml	150 ml	20 %
16	1470 ml	250 ml	0	0
17	1750 l	250 ml	0	0
18	3290 ml	400 ml	130 ml	3.9%
19	1960 ml	350 ml	390 ml	19.8 %
20	3220 ml	460 ml	250 ml	7.7 %
21	900 ml	420 ml	295 ml	32./ %
				37 %

Tabla IX. Relación VSC con TT, grupo No FHF.

En la tabla X y IX se relaciona el volumen sanguíneo circulante con la transfusión de concentrado eritrocitario, en el grupo de falla hepática fulminante se observó

el porcentaje de 135.8% en el grupo de falla hepática no fulminante se observó un porcentaje en cuanto a la relación de 58%.

GRUPO FALLA HEPATICA FULMINANTE (FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	C.ERITROCITARIO (CE)	RELACION VSC/CE (%)
1	1080 ml	472 ml	43.7 %
2	715 ml	312 ml	43.6 %
3	2775 ml	1670 ml	60.1 %
4	1120 ml	530 ml	47.3 %
5	1104 ml	1500 ml	135.8 %
6	1750 ml	150 ml	8.5 %
7	1440 ml	580 ml	40.2 %
8	1280 ml	1095 ml	85.5 %
9	1056 ml	600 ml	56.8 %
10	3220 ml	500 ml	15.5 %
11	2590 ml	1640 ml	63.3 %
12	1425 ml	600 ml	42.1 %
13	880 ml	460 ml	52.2 %
14	2100 ml	500 ml	23.8 %
15	656 ml	300 ml	45.7 %
TOTAL			50.9 %

Tabla X. Relación VSC con CE, grupo FHF

GRUPO CONTROL (No FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	T C ERITROCITARIO (TCE)	RELACION VSC/TCE (%)
1	1027 ml	580 ml	56.4%
2	1275 ml	564 ml	44.2%
3	1032 ml	316 ml	30.6%
4	1750 ml	200 ml	11.4%
5	3220 ml	1132 ml	35.1%
6	1575 ml	0	0
7	975 ml	140 ml	14.3%
8	975 ml	130 ml	13.3%
9	975 ml	561 ml	57.5%
10	1425 ml	651 ml	45.6%
11	1540 ml	850 ml	55.1%
12	1200 ml	315 ml	26.2%
13	1032 ml	590 ml	57.1%
14	1500 ml	870 ml	58%
15	750 ml	150 ml	20%
16	1470 ml	0	0
17	1750 l	0	0

18	3290 ml	130 ml	3.9%
19	1960 ml	200 ml	10.2%
20	3220 ml	250 ml	7.7%
21	900 ml	295 ml	32.7%
			27.5%

Tabla XI. Relación VSC con CE, grupo No FHF.

En la tabla XII y XIII, se relaciona el volumen sanguíneo circulante con la transfusión de plasma fresco congelado, observándose en el grupo de falla hepática fulminante el mayor porcentaje de 132%, en comparación con el grupo control que el mayor porcentaje de relación es de 36.7%

GRUPO FALLA HEPATICA FULMINANTE (FPF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	PLASMA (PFC)	RELACION VSC/PFC (%)
1	1080 ml	211 ml	19.5 %
2	715 ml	230 ml	32.1 %
3	2775 ml	710 ml	25.5 %
4	1120 ml	650 ml	58 %
5	1104 ml	600 ml	54.5%
6	1750 ml	0 ml	0
7	1440 ml	230 ml	15.9%
8	1280 ml	935 ml	73 %
9	1056 ml	1395 ml	132%
10	3220 ml	410 ml	12.7%
11	2590 ml	700 ml	27 %
12	1425 ml	215 ml	15%
13	880 ml	235 ml	26.7 %
14	2100 ml	150 ml	7.1 %
15	656 ml	148 ml	22.5 %
			34.7%

Tabla XII. Relación VSC con PFC, grupo FHF.

GRUPO CONTROL (NO FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	PLASMA (PFC)	RELACION VSC/PFC (%)
1	1027 ml	0	0
2	1275 ml	468 ml	36.7
3	1032 ml	235 ml	22.7
4	1750 ml	0	0
5	3220 ml	0	0
6	1575 ml	0	0
7	975 ml	263 ml	26.9
8	975 ml	0	0
9	975 ml	0	0
10	1425 ml	503 ml	35.2
11	1540 ml	255 ml	16.5
12	1200 ml	0	0
13	1032 ml	0	0
14	1500 ml	0	0
15	750 ml	0	0
16	1470 ml	0	0
17	1750 l	0	0
18	3290 ml	0	0
19	1960 ml	190 ml	9.6
20	3220 ml	0	0
21	900 ml	0	0
			7 %

Tabla XIII. Relación VSC con PFC, grupo No FHF.

En la tabla XIV y XV, se observa la relación del volumen sanguíneo circulante con la trasfusión de plaquetas, en el grupo de falla hepática fulminante se observa un porcentaje de relación de 13.5%, y en el grupo control un porcentaje de relación de 8.1%.

GRUPO FALLA HEPÁTICA FULMINANTE (FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	PLAQUETAS	RELACION VSC/PLAQUETAS (%)
1	1080 ml	0	0
2	715 ml	0	0
3	2775 ml	125 ml	4.5
4	1120 ml	150 ml	13.3
5	1104 ml	150 ml	13.5
6	1750 ml	0	0
7	1440 ml	0	0
8	1280 ml	100 ml	7.8
9	1056 ml	0	0
10	3220 ml	0	0

11	2590 ml	200 ml	7.7
12	1425 ml	0	0
13	880 ml	0	0
14	2100 ml	0	0
15	656 ml	0	0
			3.1%

Tabla XIV. Relación VSC con PLAQUETAS, grupo FHF.

GRUPO CONTROL (No FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	PLAQUETAS	RELACION VSC/PLAQUETAS (%)
1	1027 ml	0	0
2	1275 ml	0	0
3	1032 ml	0	0
4	1750 ml	0	0
5	3220 ml	0	0
6	1575 ml	0	0
7	975 ml	0	0
8	975 ml	0	0
9	975 ml	0	0
10	1425 ml	0	0
11	1540 ml	125 ml	8.1%
12	1200 ml	0	0
13	1032 ml	0	0
14	1500 ml	0	0
15	750 ml	0	0
16	1470 ml	0	0
17	1750 l	0	0
18	3290 ml	0	0
19	1960 ml	0	0
20	3220 ml	0	0
21	900 ml	0	0
			0.3%

Tabla XV. Relación VSC con PLAQUETAS, grupo No FHF.

En la relación del volumen sanguíneo circulante con la transfusión de crioprecipitados solo fue observado en el grupo de falla hepática fulminante con un porcentaje de 5.5%, mientras que en el grupo de no falla hepática fulminante no hubo transfusión de crioprecipitados.

GRUPO FALLA HEPÁTICA FULMINANTE (FHF)	VOLUMEN SANGUINEO CIRCULANTE (VSC)	CRIOPRECIPITADOS (CRIO)	RELACION VSC/CRIO (%)
1	1080 ml	0	0
2	715 ml	40 ml	5.5%
3	2775 ml	0	0

4	1120 ml	0	0
5	1104 ml	50 ml	4.5 %
6	1750 ml	0	0
7	1440 ml	0	0
8	1280 ml	0	0
9	1056 ml	0	0
10	3220 ml	0	0
11	2590 ml	60 ml	2.3 %
12	1425 ml	0	0
13	880 ml	0	0
14	2100 ml	0	0
15	656 ml	0	0
		0	0.82%

Tabla XVI. Relación VSC con CRIOPRECIPITADOS, grupo FHF

Comparación entre ambos grupos

RELACION VSC/TT FPF	RELACION VSC/TT	RELACION VSC/TCE FPF	RELACION VSC/TCE	RELACION VSC/PFC FPF	RELACION VSC/PFC	RELACION VSC/PLAQUETAS FPF	RELACION VSC/PLAQUETAS	RELACION VSC/CRIO FPF	RELACION VSC/CRIO
86.1%	37 %	50.9 %	27.5%	34.7%	7 %	3.1%	0.3%	0.82%	0%

Tabla XVII. Comparación entre ambos grupos

DISCUSIÓN

Realizamos esta revisión retrospectiva de 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis fulminante (HF) que se sometieron a un Trasplante hepático de donador cadavérico (THDC) entre 2008 al 2020, se analizaron, las pérdidas sanguíneas y la utilización de hemoderivados en relación de su volumen sanguíneo circulante y peso de cada uno de los pacientes; sus implicaciones de la transfusión aguda o masiva de los diferentes componentes sanguíneos, comparando con un grupo control (21 pacientes) que presentaron transfusión masiva en el trasplante hepático de donador cadavérico (THDC) pero con diferentes etiologías de insuficiencia hepática crónica.

Definir la incidencia de la pérdida de sangre y el uso de componentes sanguíneos en ambos grupos, para determinar los posibles factores y complicaciones que se acompañan en la transfusión aguda y/o masiva en un entorno transoperatorio en los pacientes que presentan una hepatitis fulminante (HPF) hiperaguda o aguda de un solo centro de atención de tercer nivel.

Nuestro estudio confirmó que la cirugía de trasplante de hígado pediátrico urgente (código 0) en pacientes con hepatitis fulminante (HF) está asociada con pérdida masiva de sangre y utilización significativa de productos sanguíneos, desde el ingreso a la sala de operaciones, por las condiciones del estado fisiopatológico de la enfermedad.

La insuficiencia hepática aguda o fallo hepático agudo (FHA) es un síndrome clínico causado por la necrosis masiva o submasiva de las células hepáticas. Se caracteriza por un deterioro grave de las funciones del hígado, en pacientes sin historia previa conocida de enfermedad hepática. Suele asociarse a ictericia,

trastornos graves de la coagulación y encefalopatía, así como a una afectación multisistémica con alteraciones hemodinámicas, respiratorias, hidroelectrolíticas, insuficiencia renal. El FHA en la infancia es poco frecuente. Hay un gran número de causas que pueden desencadenar este cuadro. En el niño mayor, la etiología es semejante a la del adulto, con predominio de los FHA de causa desconocida, seguido de los de infección viral y los de origen toxicomedicamentoso. En el lactante, la causa más frecuente es la metabólica, seguido de los FHA de causa desconocida y de causa viral. En el lactante presenta unas características distintas a las del niño mayor y del adulto. Por un lado, la insuficiencia hepática puede ser la primera manifestación de un error congénito del metabolismo (galactosemia, tirosinemia, etc.) y por el otro, hay una incidencia menor de encefalopatía hepática, que, si aparece, suele ser tardía con manifestaciones neurológicas sutiles e inespecíficas. Sin embargo, predominan las manifestaciones hemorrágicas por coagulopatía.

Debido a las diferencias con respecto a los adultos, se han propuesto las definiciones siguientes de fallo hepático en pediatría, donde la clasificación se basa en el momento de aparición de la coagulopatía, siempre con ausencia de enfermedad hepática previa conocida:

Hiperagudo: coagulopatía debida a disfunción hepática aguda de 10 días o menos de evolución. La ictericia está ausente y con diferentes grados de encefalopatía. Esta FHA es secundario a toxicidad por paracetamol, intoxicación por amanita phalloides, shock y trastornos metabólicos, incluida la enfermedad mitocondrial.

Agudo: coagulopatía debida a disfunción hepática aguda de más de 10 y menos de 30 días de evolución. La Ictericia suele estar presente y generalmente no hay encefalopatía.

Subagudo: coagulopatía debida a disfunción hepática aguda de más de 30 días y menos de 6 meses de evolución. La ictericia está siempre presente. La encefalopatía generalmente es un marcador de situación predeterminada. Como ya hemos referido, el FHA produce afectación multisistémica. Excepto en el fallo hepático hiperagudo, de comienzo brusco y con intensa afectación desde el principio. La coagulopatía definida por el alargamiento del tiempo de protrombina por encima de 50 segundos y de un índice internacional normalizado (INR) > 3,5 no responde al tratamiento con vitamina K (16).

Para algunos equipos de trasplante Hepático pediátrico como en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, la cuantificación de los factores V y VII, (si el factor V está por debajo del 20% de actividad y el factor VII por debajo del 10% de su actividad) son la base del diagnóstico y toma de decisión para el trasplante hepático urgente con solicitud a nivel nacional para la asignación del órgano existente en la primera donación, previo a los exámenes de rutina dependiendo del grupo sanguíneo y peso del paciente-donador.

Nuestros resultados demuestran una incidencia de hemorragia masiva del 85.8% respecto a su volumen sanguíneo circulante (VSC) de los pacientes sometidos a trasplante hepático con diagnóstico de hepatitis fulminante versus con el grupo control del 37%; transfusión de concentrado eritrocitario promedio del 50.9% respecto VSC, versus 27.5% del grupo control (P=0.03), plasma 34.7% respecto a su VSC, versus 7% (P=0.0004); plaquetas 3.1% (VSC) versus 0.3% (P=0.02)

y crioprecipitados 0.82% versus sin administración respectivamente en el grupo control (P=0.035)

Sin embargo, al comparar estos resultados con los pacientes sometidos a trasplante hepático con diagnósticos de insuficiencia hepática crónica, presentaron una pérdida sanguínea masiva promedio de 37%, presentando una diferencia significativa en el balance total; siendo positivo en la administración balanceada de soluciones fisiológicas al 0.9%, Hartmann y albumina al 5% de 684 ml vs 276 ml (P 0.03).

Existe una amplia variación en el manejo de la coagulación y en la práctica de transfusión de productos hemáticos en el trasplante de hígado. Los hemoderivados alogénicos han demostrado que aumenta la morbilidad y la mortalidad. La Hemostasia primaria, la coagulación y la fibrinólisis se alteran por la enfermedad hepática. Esto, aunado con alteraciones intraoperatorias de la coagulación, aumenta el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el reequilibrio de la homeostasis de la coagulación puede poner a los pacientes en riesgo de hipercoagulabilidad y trombosis.

Los métodos farmacológicos para reducir la pérdida de sangre incluyen el uso de medicamentos antifibrinolítico para reducir la fibrinólisis y, en raras ocasiones, el uso de factor recombinante VIIa.

Los riesgos genéricos de la transfusión de sangre siguen siendo altos. Estos incluyen: inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM) debido a la acumulación de mediadores inmunes inespecíficos en la sangre almacenada; transfusión asociada a sobrecarga circulatoria que causa falla cardiaca ventricular izquierda o congestión pulmonar asociado a (TRALI) (17).

Dentro de las posibles complicaciones esperadas en este tipo de pacientes que son sometidos a trasplante hepático, la literatura, realiza ciertas diferencias entre el paciente pediátrico y el adulto, de la misma manera posibles factores de riesgo para la presencia de complicaciones por la insuficiencia hepática y en trasplante en sí (7). Sin embargo, es importante mencionar que el niño presenta una serie de complicaciones que son muy relacionadas con las características de la etiología que lo llevo a la insuficiencia hepática (7).

En nuestro estudio solo analizamos a los pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático de donador cadavérico con diagnóstico de hepatitis fulminante (HPF), los cuales como se ha mencionado, la base de su diagnóstico es la presencia de una coagulopatía, motivo que condiciona a que estos niños ingresen desde el inicio con un manejo dinámico de componentes sanguíneos. Por lo que el monitoreo directo e indirecto, y la cuantificación por el laboratorio de los componentes de la coagulación (TP, TPT, INR, y plaquetas) son de gran importancia para el establecimiento de la conducta a seguir en este tipo de pacientes con Hepatitis Fulminante (HPF) sometidos a trasplante hepático de urgencia (7).

No existieron diferencias entre la presencia de anemia y la cuantificación de plaquetas (100.000-75.000); presente en 13 pacientes del grupo con hepatitis fulminante versus de 8 pacientes del grupo control, y muy común en el paciente con daño hepático. Sin embargo, la relación de tiempo de protombina (TP) en el paciente portador de HPF Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y INR, versus grupo control fue de $P= 0.006$. Todos nuestros pacientes de falla hepática fulminantes presentaban una alteración o alargamiento por más del 300%.

La presencia de sangrado en el paciente con falla hepática fulminante común, por lo que es indispensable el manejo inicial de plasma fresco congelado; sin embargo, muy rara vez se realiza de forma aguda, ya que tienen que existir una relación clínica de un sangrado evidente y muy probable con inestabilidad hemodinámica; pero pueden existir algunos otros factores que pudiesen condicionar algunas alteraciones hemodinámicas y metabólicas.

En nuestro estudio el 40% (6 pacientes) de los pacientes con falla hepática fulminante presentaron una bradicardia estadísticamente significativo $P=0.046$ al grupo control 9.2% (2 pacientes). Hipernatremia en los niños con HPF 33.3% (5 pacientes) y ninguno de los casos control $P=0.008$. Para otros grupos, existen otros factores que condicionan sangrado masivo en el trasplante hepático pediátrico, no relacionado a la hepatitis fulminante. Lichtor y col. en 1988 informó siete variables (jóvenes edad, tiempo de protrombina prolongado, encefalopatía, varices hemorrágicas, **enfermedad hepática aguda**, trasplante segmentario planificado y UCI admisión antes de la cirugía para asociarse con pérdida de sangre intraoperatoria. Ozier y col. informó una asociación de tres variables (hipoplasia de la vena porta, apoyo hospitalario, hígado de tamaño reducido trasplante) con pérdida de sangre intraoperatoria. Más recientemente, Huang et al. en 2013, **identificó al INR como el único factor de riesgo que predice transfusión de sangre** durante el trasplante de hígado pediátrico en pacientes pediátricos pacientes que reciben trasplantes de hígado de donantes vivos (17). Nuestro estudio confirma la utilidad de la elevación del INR, TP y TPT preoperatorio como predictor de hemorragia masiva, en pacientes con falla hepática fulminante y, además, agrega dos variables más como predictores

independientes de hemorragia masiva en el hígado pediátrico cirugía de trasplante; recuento de hemoglobina y plaquetas.

Debido a que la muestra fue pequeña, limitada a que la causa de trasplante hepático por falla hepática aguda no es una causa muy frecuente, se decidió realizar tablas de acuerdo al grupo de falla hepática aguda y grupo control que representan patologías hepáticas crónicas, cada una con porcentaje de las relaciones de volumen sanguíneo circulante con los hemoderivados transfundidos.

Obviamente, dado que el momento de la mayoría de los trasplantes de hígado están dictados por la disponibilidad de órganos, esto solo sea factible para trasplantes urgentes. Además, debe ser considerado que estas variables predictoras también pueden ser independientes marcadores de gravedad de la enfermedad como la encefalopatía. Sin perder de vista que pudiesen trasladar estas variables predictoras en pacientes sometidos a trasplantes hepáticos y con enfermedad hepática terminal más avanzada.

Conclusión

El trasplante hepático que se lleva a cabo por una causa de insuficiencia hepática aguda en el paciente pediátrico es un evento en el cual el manejo anestésico es complejo y se debe hacer hincapié en la pérdida sanguínea y transfusión de hemoderivados, teniendo en cuenta que es de causa aguda y que en la mayoría de veces se encuentra asociado a trastornos graves de la coagulación y encefalopatía, ictericia, así como a una afectación multisistémica con alteraciones hemodinámicas, respiratorias, hidroelectrolíticas, insuficiencia renal. El manejo a diferencia de las patologías hepáticas crónicas que también requieren de trasplante hepático se basa en el manejo dinámico con transfusión de hemoderivados una vez que ingresa a quirófano incluso antes de empezar el procedimiento quirúrgico, siendo de importancia en estos pacientes y evidenciado en nuestro estudio, alteración en los laboratorios de coagulación Tp, Ttp e INR, los cuales se van monitorizando a través de todo el transanestésico, para llevar un adecuado control de la pérdida y transfusión de hemoderivados, a su vez valorar otras posibles complicaciones como alteraciones metabólicas y de electrolitos que se pueden llegar a dar, y evidenciadas en nuestro estudio.

Cronograma de actividades:

Períodos en: meses bimestres otros

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Mar	Abril	May	Jun	Jul.	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	Mayo
Preparación del protocolo	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Recopilación de datos									x	x	x	x			
Análisis estadístico													x		
Resultados discusión y conclusión														x	
Entrega de tesis															x

Limitaciones:

- Al valorar expedientes con muchos años de antigüedad puede existir información no fidedigna.
- Que no se encuentren todos los expedientes completos.
- Es una patología grave pero no tan frecuente.

Referencias bibliográficas

1. Casillas-Ramírez A, Ben Mosbah I, Síndrome de isquemia-reperfusión asociado al trasplante hepático: una visión actualizada, progresos en hepatología, Gastroenterol Hepatol. 2006;29(5):306-13
2. Nicholas R. Wasson, Jeremy D. Deer, Santhanam Suresh, Anesthetic Management of Pediatric Liver and Kidney Transplantation, Anesthesiology Clin 35 (2017) 421–438
3. Estella M. Alonso, Simon P. Horslen, Pediatric Acute Liver Failure of Undetermined Cause: A Research Workshop, American Association for the Study of Liver Diseases, November 2, 2016
4. James E. Squires, Patrick McKiernan, Robert H. Squires, Acute Liver Failure an Update, Children's Hospital of Pittsburgh, Clinics Liver, Elsevier 2018.
5. Reyes-Cerecedo Alicia, Flores-Calderón Judith, Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría, Revista Mexicana de PEDIATRÍA, Vol. 84, No. 3 mayo-junio 2017 pp 120-128
6. Ciocca Mirta, Insuficiencia hepática aguda pediátrica. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), Acta Gastroenterologia Latinoamericana 2016;46:52-70

7. James E Squires, David A Rudnick, Regina M Hardison, Liver Transplant Listing in Pediatric Acute Liver Failure (PALF): Practices and Participant Characteristics, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2018
8. Sarah A. Taylor and Peter F. Whittington, Neonatal Acute Liver Failure, American Association for the Study of Liver Diseases, Liver Transplantation 2016.
9. *K. Ghadimi, J. H. Levy, I. J. Welsby, Perioperative management of the bleeding patient, BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 117, Issue suppl_3, December 2016, Pages 18–30.*
10. *Fanna M, Baptiste A, Preoperative risk factors for intra-operative bleeding in pediatric liver transplantation. Pediatric Transplantation. 2016 Dec;20(8):1065-1071.*
11. Kazuaki Tokodai, Claudia Lannsjö, Association of post-reperfusion syndrome and ischemia-reperfusion injury with acute kidney injury after liver transplantation, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2020;64:742–750.

12. Daniel J. Firl , 1,2 Kazunari Sasaki,1, Improved Survival Following Living Donor Liver Transplantation for Pediatric Acute Liver Failure: Analysis of 20 Years of US National Registry Data, Liver Transplantation, May 5, 2019.
13. López González Karen, López Cruz Omar, Metabolic perturbations in orthotopic liver transplantation, Invest. Medicoquir 2019 (marzo-abril); 11 (Supl. 1)
14. K.K. Tsinari, E.P. Misiakos, C.T. Lawand, M.A, Factors Affecting Metabolic and Electrolyte Changes After Reperfusion in Liver Transplantation, Transplantation Proceedings, 2004 by Elsevier.
15. Zhi-Ying Pan, Yi-Chen Fan, Xiao-Qiang Wang, Pediatric living donor liver transplantation decade progress in Shanghai: Characteristics and risks factors of mortality, World J Gastroenterol 2020 March 28; 26(12): 1352-1364
16. Aguirre-Valadez Jonathan, Indicaciones de trasplante hepático, Revista de Investigación Clínica i es / Vol. 66, Núm. 6 / Noviembre-diciembre, 2014 / pp 534-546

17. Clevenger Ben, Mallett Susan V, Transfusion and coagulation management in liver transplantation, World Journal Gastroenterology 2014 May 28; 20(20): 6146-6158