



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”**

“Relación entre los niveles preoperatorios de fibrinógeno y el riesgo de re-intervención quirúrgica por sangrado en pacientes sometidos a trasplante hepático”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

Oscar Francisco Silva Gómez

DIRECTORES DE TESIS:

DR. Víctor Acosta Nava
DR. Jorge Luis Zamudio Bautista

COMITÉ TUTORAL

DR. Víctor Acosta Nava
DR. Jorge Luis Zamudio Bautista
DRA. Delia Borunda Nava



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

La revisión y recolección de datos clínicos de los participantes del estudio se realizó en:

A) Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Secretaria de Salud por el estímulo económico recibido durante el periodo que duró el presente proyecto (número de cuenta).

A Universidad Nacional Autónoma de México

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Al Servicio de Anestesiología del INCMNSZ

.

AGRADECIMIENTOS A TITULO PERSONAL

A mis padres Francisco Silva Morales (Finado) y Leticia Gómez García

A mi hermano Vicente Ramón Jiménez Gómez y Marcia Elvira Adriana Jiménez Gómez

Al Dr. Víctor Acosta Nava

Al Dr. Jorge Luis Zamudio Bautista

A la Dra. Delia Borunda Nava

Al servicio de archivo del INCMNSZ que fueron una importante contribución a la investigación científica e hicieron posible la realización de este proyecto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
RESUMEN	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Subtítulo	2
1.2 Subtítulo	3
1.3 Subtítulo	4
2. ANTECEDENTES	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. JUSTIFICACIÓN	10
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
6. HIPÓTESIS	12
7. OBJETIVOS	13
7.1 Objetivo general	13
7.2 Objetivos específicos	13
8. MATERIALES Y MÉTODOS	14
8.1 Diseño metodológico	14
8.2 Muestra	14
8.3 Estrategia de muestreo	15
8.4 Criterios de selección	15
8.5 Tamaño de la muestra	16
8.6 Grupos de estudio	17

8.7	Recolección de datos	17
8.8	Definición operacional de variables	18
8.9	Análisis estadístico	19
8.10	Consideraciones éticas	20
9.	RESULTADOS	21
9.1	Características clínicas y demográficas de los participantes del estudio.	21
9.2	Niveles de fibrinógeno en participantes re-intervenidos por sangrado.	22
9.3	Factores asociados a riesgo de re-intervención por sangrado después del trasplante hepático.	24
9.4	Sensibilidad y especificidad del fibrinógeno para detectar riesgo de sangrado posterior al trasplante hepático.	26
10.	DISCUSIÓN	28
11.	CONCLUSIONES	32
12.	REFERENCIAS	33
13.	APÉNDICES	36
13.1	Apéndice A. Clasificación Child-Pug	37

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS	Página	
Figura 1. Niveles preoperatorios de fibrinógeno en los participantes del estudio.		
Figura 2. Correlación entre los niveles de fibrinógeno y otras variables clínicas.		
Figura 3. Regresión logística univariada de los factores asociados con sangrado.		
Figura 4. Regresión logística multivariada de los factores asociados con sangrado.		
Figura 5. Curva ROC de los niveles de fibrinógeno en casos y controles.		
TABLAS		
Tabla 1. Definición de las variables del estudio		
Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los participantes del estudio		
Tabla 3. Regresión logística univariada de los factores asociados a riesgo de sangrado en los participantes del estudio.		
Tabla 4. Regresión logística multivariada de los factores asociados a riesgo de sangrado en los participantes del estudio.		

LISTA DE ABREVIATURAS

Angio-TAC	Angiografía por tomografía axial computarizada
AUC	Área bajo la curva ROC*
CID	Coagulación intravascular diseminada
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
INR	Índice internacional normalizado*
ND	No determinado
OR	Odds ratio*
RIQ	Rango intercuartílico
SD	Desviación estándar*
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
CID	Coagulación Intravascular Diseminada

*Por sus siglas en inglés.

RESUMEN

Introducción: El fibrinógeno es el factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg / dL y que tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia y la síntesis se realiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. El hígado juega un papel clave en el proceso de coagulación ya que es el sitio de síntesis de todos los factores de coagulación y sus inhibidores. El daño hepático se ha asociado comúnmente con un deterioro variable en la hemostasia. El defecto estructural del fibrinógeno en la disfibrinogenemia relacionada con el hígado generalmente es causado por una glicosilación postraduccional alterada, lo que lleva a aumento del contenido de ácido siálico en los N-glicanos de las cadenas B β y γ que altera la coagulabilidad del fibrinógeno. Los pacientes con enfermedad hepática tienen tanto complicaciones trombóticas como hemorrágicas, pero la contribución relativa de la disfibrinogenemia a los trastornos hemostáticos sistémicos es difícil de evaluar porque están involucrados múltiples y a veces opuestos mecanismos, como la disminución de la producción de factores de coagulación sanguínea, incluido el fibrinógeno (hipofibrinogenemia) y estructura y propiedades trombogénicas de los coágulos de fibrina, coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis acelerada, trombocitopenia, etc.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo de tipo casos y controles, y la muestra fue conformada por 95 pacientes adultos que recibieron trasplante hepático.

Resultados: Dentro del análisis estadístico se buscó si el fibrinógeno o alguna de las otras variables que se integraron en la investigación podrían ser un factor de riesgo o factor protector para presentar re-intervención por sangrado en las primeras 24 hrs. Como factor de riesgo con un OR de 1.842 el estadio dentro de la clasificación de Child-Pug fue el resultado

estadísticamente relevante, ninguna de las otras variables tuvo un OR que fuera significativo ni como factor de riesgo o factor protector. Se analizó la especificidad y la sensibilidad de los niveles de fibrinógeno para detectar los pacientes que podrían presentar re-intervención por sangrado sin embargo la curva ROT no dio un resultado estadísticamente significativo.

Conclusiones: El sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático se presentó en el 8.42% de los participantes del estudio. Los niveles preoperatorios de fibrinógeno fueron similares entre los pacientes que presentaron sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático en comparación con los controles. Otras variables como la edad, género, niveles de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y albúmina no influyeron en los valores de fibrinógeno de los participantes del estudio.

ABSTRACT

Introduction: Fibrinogen is factor I of coagulation. It is a fibrous and adhesive glycoprotein that is in the plasma in an approximate amount of 200 to 400 mg / dL and that has an important role in all phases of hemostasis and the synthesis is carried out in the endoplasmic reticulum of hepatocytes. The liver plays a key role in the clotting process as it is the site of synthesis of all clotting factors and their inhibitors. The damage has been associated with a variable deterioration in hemostasis. The structural fibrinogen defect in liver-related dysfibrinogenemia is generally caused by impaired posttranslational glycosylation, leading to an increased content of sialic acid in the N-glycans of the B β and γ chains that impairs the coagulability of fibrinogen. Patients with liver disease have both thrombotic and hemorrhagic complications, but the relative contribution of dysfibrinogenemia to systemic hemostatic disorders is difficult to assess because multiple and sometimes opposing mechanisms are involved, such as decreased production of blood clotting factors, including fibrinogen (hypofibrinogenemia) and structure and thrombogenic properties of fibrin clots, disseminated intravascular coagulation, accelerated fibrinolysis, thrombocytopenia, etc.

Methods: A longitudinal, retrospective, observational, descriptive and comparative case-control study was carried out, and the sample consisted of 95 adult patients who received liver transplantation.

Results: Within the statistical analysis, it was sought if fibrinogen or any of the other variables that were integrated in the research could be a risk factor or a protective factor for presenting re-intervention due to bleeding in the first 24 hours. As a risk factor with an OR of 1842, the stage within the Child-Pugh classification was the statistically relevant result, none of the other variables had an OR that was significant or as a risk factor or a protective factor. The specificity and sensitivity of the fibrinogen levels were analyzed to detect patients who could present re-intervention due to bleeding, however the ROT curve did not give a statistically significant result.

Conclusions: Bleeding requiring reoperation within the first 24 hours after liver transplantation occurred in 8.42% of the study participants. Preoperative fibrinogen levels were similar among patients who had bleeding requiring reoperation within the first 24 hours after liver transplantation compared to controls. Other variables such as age, gender, levels of hemoglobin, platelets, leukocytes and albumin did not influence the fibrinogen values of the study participants.

1. INTRODUCCIÓN

El concepto de coagulación sanguínea se remonta a la década de 1960, cuando Davie, Ratnoff y Macfarlane describieron las teorías de "cascada" que esbozaban el principio fundamental de la cascada de proenzimas que conducen a la activación de las respuestas posteriores. Este equilibrio trombo-hemorrágico se mantiene en el cuerpo mediante interacciones complejas entre la coagulación y el sistema fibrinolítico, así como las plaquetas y la pared de los vasos.

Habitualmente, el proceso de coagulación está bajo el control inhibitorio de varios inhibidores que limitan la formación del coágulo, evitando así la propagación del trombo. Este delicado equilibrio se interrumpe siempre que aumenta la actividad procoagulante de los factores de coagulación o disminuye la actividad de los inhibidores naturales.

La hemostasia primaria es el resultado de interacciones complejas entre las plaquetas, la pared de los vasos y las proteínas adhesivas que conducen a la formación del "tapón plaquetario" inicial.

La hemostasia secundaria se refiere a la cascada de reacciones enzimáticas que, en última instancia, dan como resultado la conversión de fibrinógeno en monómeros de fibrina. A continuación, los monómeros de fibrina se entrecruzan en hebras insolubles que sirven para estabilizar el coágulo plaquetario suelto formado en la hemostasia primaria. La hemostasia secundaria se desencadena por la liberación de factor tisular de las células epiteliales que están expuestas a la circulación en el sitio de la lesión vascular. Los defectos en la hemostasia secundaria disminuyen la producción de fibrina y reducen la estabilidad del coágulo formado. En estas condiciones, el sangrado generalmente se

retrasa en comparación con el observado en la hemostasia primaria defectuosa. El tapón de plaquetas suelto no se estabiliza con hebras de fibrina y comienza a gotear.

1.1 Fibrinógeno

El fibrinógeno es el factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg / dL y que tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia. Es una proteína de síntesis hepática con un peso molecular de 340 kDa, su vida media es de 100 horas y tiene cuatro funciones principales: Es la proteína estructural que da origen a la fibrina, participa como puente entre plaquetas para la agregación plaquetaria a través de la interacción con la GP IIb / IIIa, es un inhibidor de la coagulación porque se une a la trombina (se le conoció algún día como antitrombina I) y es un sustrato para la interacción con otras proteínas como el factor XIII y las proteínas de la fibrinólisis.

La síntesis se realiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Las tres cadenas son producidas a la par y después ensambladas uniéndose mediante puentes disulfuro. Posteriormente, en el aparato de Golgi se completa su maduración mediante procesos de glucosilación, sulfatación, fosforilación y adquisición de ácido siálico.

Las plaquetas también tienen fibrinógeno en sus gránulos alfa, pero ni la plaqueta ni el megacariocito lo producen. El fibrinógeno entra a la plaqueta mediante unión a los receptores $\alpha 2B\beta 3$ (glucoproteína IIb/IIIa), que son los receptores plaquetarios para el fibrinógeno.

El fibrinógeno también tiene un importante papel en la hemostasia primaria uniéndose a la integrina $\alpha 2b\beta 3$ de las plaquetas activadas a través de residuos localizados en el

extremo carboxiterminal de las cadenas γ . El fibrinógeno se comporta como una proteína de adhesión uniendo a las plaquetas entre sí (agregación plaquetaria).

El fibrinógeno es un reactivo de fase aguda clásico en el sentido de que las agresiones inflamatorias dan como resultado un aumento sustancial de la expresión hepática y un aumento de la proteína circulante. La potencia del fibrinógeno como mediador inflamatorio está relacionada con la capacidad de influir en múltiples aspectos de la biología de los leucocitos a través de mecanismos directos e indirectos. El fibrinógeno puede facilitar la trans migración de los leucocitos fuera de la vasculatura e inducir las funciones efectoras de los leucocitos al servir como una señal local definida espacialmente dentro del tejido dañado.

Los leucocitos tienen una integrina $\alpha M\beta 2$ (también llamado CD11b/CD18 o Mac-1) a través de la cual los leucocitos pueden integrarse al coágulo en el sitio de la lesión uniéndose al fibrinógeno/fibrina. Los leucocitos (principalmente monocitosmacrófagos) unidos al fibrinógeno activan vías intracelulares proinflamatorias, como la de NF- κ B, lo cual resulta en la producción de citocinas inflamatorias como IL-1 β y el TNF- α con capacidad de amplificar el proceso inflamatorio. El fibrinógeno y la fibrina además, cuando ocurre una infección pueden físicamente atrapar y limitar a las bacterias, evitando su crecimiento y diseminación.

1.2 Alteraciones de la coagulación en la enfermedad hepática

El hígado juega un papel clave en el proceso de coagulación ya que es el sitio de síntesis de todos los factores de coagulación y sus inhibidores. El daño hepático se ha asociado comúnmente con un deterioro variable en la hemostasia.

La hemostasia es el proceso de formación de coágulos para evitar una pérdida excesiva de sangre debido a una lesión en la vasculatura. Posterior a la lesión endotelial, las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial a través de dos receptores de colágeno plaquetario (glucoproteínas [GP] Ia, IIa y VI).

Las plaquetas activadas expresan el receptor GPIb-IX-V complejo que refuerza aún más la adhesión mediante la vinculación al factor von Willebrand (vWF) expresado en la matriz subendotelial.

La enfermedad hepática da como resultado un deterioro variable de hemostasia por múltiples causas: defectos plaquetarios cuantitativos y cualitativos; disminución de la producción de coagulación y factores inhibidores; deficiencia de vitamina K; síntesis anormal de factores de la coagulación, hiperfibrinólisis y CID.

1.3 Alteraciones del fibrinógeno en enfermedad hepática.

La disfibrinogenemia es un nombre colectivo para los defectos cualitativos del fibrinógeno que afectan su funcionalidad, casi invariablemente la capacidad de formar coágulos de fibrina, ya que este suele ser el modo de descubrimiento, y pueden tener consecuencias trombóticas o hemorrágicas o ser asintomáticas.

Las disfibrinogenemias pueden ser adquiridas o congénitas (hereditarias). La disfibrinogenemia congénita es un defecto cualitativo y debe distinguirse de la hipo o afibrinogenemia congénita, que representan anomalías cuantitativas del fibrinógeno. Todos los defectos del fibrinógeno adquiridos y congénitos tienen implicaciones clínicas, corroborando la importancia de la formación de fibrina in vivo.

La disfibrinogenemia adquirida suele acompañar a las enfermedades hepáticas graves, ya que el fibrinógeno es sintetizado en los hepatocitos.

El defecto estructural del fibrinógeno en la disfibrinogenemia relacionada con el hígado generalmente es causado por una glicosilación postraducciona l alterada, lo que lleva a aumento del contenido de ácido siálico en los N-glicanos de las cadenas B β y γ que altera la coagulabilidad del fibrinógeno. Los pacientes con enfermedad hepática tienen tanto complicaciones trombóticas como hemorrágicas, pero la contribución relativa de la disfibrinogenemia a los trastornos hemostáticos sistémicos es difícil de evaluar porque están involucrados múltiples y a veces opuestos mecanismos, como la disminución de la producción de factores de coagulación sanguínea, incluido el fibrinógeno (hipofibrinogenemia) y estructura y propiedades trombogénicas de los coágulos de fibrina, coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis acelerada, trombocitopenia, etc. Otros estados patológicos, como aumento de la producción de inmunoglobulinas (mieloma) o trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), también se asocian con disfibrinogenemia seguida de polimerización anormal de fibrina, que es causada por la generación de anticuerpos específicos contra fibrinógeno y / o fibrina. Los anticuerpos contra la fibrinógeno pueden interferir con la liberación de fibrinopéptido, la polimerización de fibrina o la reticulación mediada por el factor XIII y por lo general, se correlacionan con pruebas de coagulación anormales.

2. ANTECEDENTES

Posterior a una búsqueda bibliográfica sobre el tema de investigación no se encontraron artículos en los cuales la variable de estudio en el contexto de pacientes con sangrado posterior a trasplante hepático fuera el fibrinógeno, sin embargo, se encontraron estudios en los cuales se analizó el riesgo de sangrado midiendo otras variables en pacientes que van a trasplante hepático.

En 2012, Townsend et al, realizaron un estudio para determinar si un TP / INR anormal es predictivo de complicaciones hemorrágicas por procedimientos cardíacos invasivos, revisaron retrospectivamente, en busca de complicaciones hemorrágicas, las bases de datos y registros de casos de una serie de pacientes con cirrosis avanzada que se sometieron a cateterismo cardíaco. Ciento cincuenta y siete pacientes se sometieron a cateterismo cardíaco derecho aislado (RHC) y 83 se sometieron a cateterismo cardíaco izquierdo (LHC) o combinado del lado izquierdo y derecho. Los INR variaron de 0,93 a 2,35. No hubo cambios significativos en la hemoglobina después del RHC o LHC, y no hubo correlación entre el INR previo al procedimiento y el cambio en la hemoglobina posterior al procedimiento. Al comparar pacientes con INR normales ($\leq 1,5$) y elevados ($> 1,5$), no se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina después del procedimiento en ninguno de los grupos. En conclusión, a pesar de un INR elevado, los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal pueden someterse con seguridad a procedimientos cardíacos invasivos. La elevación del INR no predice las complicaciones hemorrágicas relacionadas con el cateterismo en esta población de pacientes.

De igual manera en 2012, otro grupo de investigación a cargo del Doctor Esmat Gamil del departamento de Hepatología, cirugía de trasplante abdominal y anestesiología del Hospital Gasthuisberg UK. Estudiaron a los pacientes con TOH entre 2005 y 2011 excluyendo los retrasplantes o casos por insuficiencia hepática aguda. Se colectaron prospectivamente datos clínicos y bioquímicos para evaluar el riesgo de hemorragia mediante modelos de regresión lineal, estos pre y post trasplante. El predictor más fuerte de supervivencia general entre 286 pacientes con una media del seguimiento de 32 meses fue el número de transfusiones de sangre. El factor de riesgo para el sangrado durante la cirugía investigado por análisis multivariado solo mostró el INR y la presencia de ascitis para correlacionar de forma independiente con la cantidad de transfusión sanguínea. Los resultados determinaron que el riesgo de transfusión masiva (más de 6 unidades) se relacionó con un valor de INR 1,6. Sin embargo los resultados no son concluyentes y determinan que se necesita un estudio mas grande para poder hacer una correlación significativa del INR con el riesgo de sangrado.

Se encontró un artículo en el cual evalúa el fibrinógeno en el contexto del paciente con enfermedad hepática, este estudio del 2019 del Dr. Eduardo Giannini publicado en la revista mexicana de Hepatología incluyó 109 pacientes con cirrosis sometidos a EVBL por profilaxis primaria del sangrado por varices. Se obtuvieron parámetros de coagulación comunes (INR, niveles de fibrinógeno) y hemograma completo en todos los pacientes y se evaluaron subdividiendo a los pacientes en sangrantes y no sangrantes después de EVBL. La incidencia de sangrado post-EVBL fue del 5,5% (6 pacientes).

Con INR y recuento de plaquetas, consideradas como variables continuas o dicotómicas según a los puntos de corte comunes (es decir, INR > 1,5, recuento de plaquetas <50 x

109 / L) no fueron predictores de hemorragia post-EVBL. Los pacientes que sangraron tenían niveles de fibrinógeno significativamente más bajos [146 mg / dL (98 - 262) vs.230 mg / dL (104 - 638), $P = 0.009$], y ninguna otra prueba bioquímica o clínica se identificó como predictor de hemorragia. El límite de fibrinógeno de 179 mg / dl tuvo un valor predictivo negativo de hemorragia del 98,6%. Concluyeron que los niveles bajos de fibrinógeno se asocian con un mayor riesgo de hemorragia después de la EVBL profiláctica en pacientes cirróticos, y podría utilizarse para estratificar el riesgo de los pacientes. Sin embargo, debido a su naturaleza preliminar, estos hallazgos deben confirmarse en poblaciones más grandes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones de la hemostasia y la coagulación relacionadas con la falla hepática crónica pueden ser causa de sangrado masivo en pacientes sometidos a trasplante hepático, aumentando su morbilidad y mortalidad perioperatoria. La hemodilución asociada a la resucitación con fluidos y la fibrinólisis propia del trauma inherente al procedimiento quirúrgico pueden agravar aún más el problema, especialmente en personas con alteraciones preoperatorias graves del fibrinógeno. Estas condiciones son de mayor importancia dada la prioridad de asegurar que la procuración de órganos para trasplante resulte en tasas crecientes de trasplantes exitosos, lo cual puede verse comprometido por la incidencia de complicaciones perioperatorias. Sin embargo, en la actualidad existe poca evidencia sobre biomarcadores que permitan pronosticar el riesgo de sangrado en pacientes que recibirán un trasplante hepático, o bien, herramientas diagnósticas que ayuden a guiar las decisiones terapéuticas respecto a la trasfusión de hemoderivados para prevenir dicha complicación. En este sentido, el fibrinógeno podría ser un candidato potencial para validación como herramienta diagnóstica predictiva, dada la alta prevalencia de alteraciones de esta molécula entre personas en lista de espera para trasplante de hígado. No obstante, existe poca evidencia científica disponible en la literatura médica respecto a la relación entre los niveles preoperatorios de fibrinógeno y la incidencia de sangrado postquirúrgico después del trasplante hepático. Además, el potencial pronóstico de este marcador tampoco ha sido analizado en estudios de investigación clínica en la población mexicana.

4. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo es pertinente dada la necesidad por contar con herramientas diagnósticas con alto valor predictivo para determinar el riesgo de sangrado clínicamente significativo posterior a la cirugía de trasplante hepático en los pacientes receptores y que puedan guiar de forma anticipada las decisiones terapéuticas necesarias para contrarrestar la incidencia de dicha complicación. Por lo tanto, la realización de este proyecto podría aportar evidencia sobre la posible relación de los niveles preoperatorios de fibrinógeno y la incidencia de sangrado que requiere re-intervención quirúrgica posterior al trasplante hepático. Lo anterior contribuyen al proceso de validación de nuevos marcadores pronósticos que permitan disminuir la morbimortalidad asociada a complicaciones perioperatorias de los pacientes receptores de trasplante de hígado y mejorar los resultados de la procuración de órganos en nuestra población.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre los niveles preoperatorios de fibrinógeno en el plasma de pacientes sometidos a trasplante hepático y el riesgo sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas del postoperatorio?

6. HIPÓTESIS

Los niveles preoperatorios de fibrinógeno en plasma de pacientes sometidos a trasplante hepático están relacionados con la incidencia de sangrado que requiere reintervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio. Por lo tanto, la medición de este marcador podría tener alto valor pronóstico para predecir el riesgo de dicha complicación.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Evaluar la relación entre los niveles preoperatorios de fibrinógeno en el plasma de pacientes sometidos a trasplante hepático y la incidencia de sangrado que requiere re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas del postoperatorio.

7.2 Objetivos específicos

- A. Describir las principales características clínicas y demográficas de pacientes sometidos a trasplante hepático.
- B. Determinar la frecuencia de sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas del postoperatorio como complicación del trasplante hepático.
- C. Comparar los niveles preoperatorios de fibrinógeno en el plasma de pacientes sometidos a trasplante hepático que presentan sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas del postoperatorio y pacientes que no desarrollan dicha complicación.
- D. Evaluar la importancia de los niveles preoperatorios de fibrinógeno en plasma como factor de riesgo independiente para el desarrollo de sangrado en las primeras 24 posteriores al trasplante hepático.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño metodológico

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo de tipo casos y controles.

8.2 Muestra

La muestra fue conformada por 95 pacientes adultos que recibieron trasplante hepático en el Departamento de Trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) en el periodo comprendido entre Enero de 2016 y Diciembre de 2017.

8.3 Estrategia de muestreo

Fueron elegibles en el estudio los individuos que cumplieran con los siguientes criterios de selección mediante un muestro de tipo no probabilístico a conveniencia del investigador.

8.4 Criterios de selección

- **Inclusión**

Pacientes de cualquier género mayores a 18 años con nacionalidad mexicana y afiliación vigente INCMNSZ que recibieron trasplante hepático de donante vivo o fallecido por causa de hepatopatía crónica, esteatohepatitis no alcohólica, infección crónica por virus de la hepatitis B y C (VHB, VHC), hepatopatía autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria,

hemocromatosis, deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, falla hepática aguda, falla hepática aguda sobre hepatopatía crónica, hepatopatía estable con alto riesgo de muerte, carcinoma hepatocelular, y colangiocarcinoma.

- **Exclusión**

No fueron elegibles para el estudio aquellos individuos con alteraciones hematológicas primarias no relacionadas a la falla hepática (talasemia, anemia aplásica, etc.), trastornos hereditarios de la coagulación, trastornos hereditarios del fibrinógeno, malignidad extrahepática asociada, historia reciente (un mes previo a la cirugía) o presencia durante el perioperatorio de bacteremia, sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad tromboembólica venosa, así como aquellos sometidos a re-trasplante.

- **Eliminación**

Fueron eliminados de los análisis finales aquellos participantes cuyo expediente clínico no estuviera disponible o presentara información clínica incompleta.

8.5 Tamaño de la muestra

Se estimó un tamaño ideal de muestra representativa de 62 individuos empleando la siguiente fórmula:

$$n = (Z^2)(S)(1-S)/d^2$$

Lo anterior considerando que la principal variable de estudio es cualitativa (incidencia de sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas del postoperatorio) y fué expresada como proporción (Lwanga et al., 1991), y que el tamaño

de la población de estudio es de 170 personas, que representa el promedio de trasplantes hepáticos realizados en México entre 2016 y 2017 (Centro Nacional de Trasplantes, 2021). En dicha ecuación Z es el nivel de confianza, S es la desviación estándar esperada de la proporción de individuos de la población que presentan la principal variable del estudio, y d es el nivel de precisión absoluta o la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor dicha proporción de individuos que se esperaba que presenten la variable en cuestión. Se empleó un valor Z de 1.96, mientras que el valor de d fue establecido en 0.1. Finalmente se asignó un valor de S de 0.5, tomando en cuenta que no existen antecedentes sobre la incidencia de hemorragia postoperatoria con necesidad de re-intervención quirúrgica en la población mexicana de pacientes sometidos a trasplante de hígado y dado que la máxima probabilidad con que se puede presentar la variable principal del estudio es del 50% por tratarse de una variable cualitativa. Dado que para el presente estudio fue posible obtener una muestra de 95 pacientes, el valor de d final fue corregido a 0.067, lo que significa un margen de error estadístico del 6.7%.

8.6 Grupos de estudio

Los individuos elegibles para el estudio fueron agrupados en dos categorías: aquellos que presentaron sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático (casos) y pacientes que no presentaron dicha complicación (controles).

8.7 Recolección de datos

Los datos de los participantes del estudio fueron obtenidos mediante revisión de sus registros clínicos accediendo a los mismos a través del software de expediente clínico electrónico SoTeCi y el sistema de información de laboratorio clínico Labsis del INCMNSZ. Dichos datos fueron vertidos en una base de datos electrónica creada usando la paquetería de Excel (Microsoft 365®, Microsoft, Estados Unidos de América) cuyo formato y valores crudos se muestran en el **Apéndice A**. La información recopilada mediante esta metodología incluyó diferentes variables demográficas (género, edad), datos clínicos (severidad de la insuficiencia hepática de acuerdo a la clasificación por clases de la escala de Child-Pugh) y parámetros de laboratorio preoperatorios. Estos últimos a su vez incluyeron los niveles de fibrinógeno, así como otros parámetros disponibles en el registro clínico de los participantes del estudio como la hemoglobina, plaquetas, leucocitos totales y albúmina medidos en la mayoría de los casos dentro de las 24 horas previas a la cirugía de trasplante hepático. Así mismo, se registró la ocurrencia de la variable principal del estudio, que como ya se mencionó, fue el sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas del postoperatorio.

8.8 Definición operacional de variables

Las variables del estudio mencionadas anteriormente fueron definidas como se muestra a continuación en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Definición de las variables del estudio.

Variable	Definición operacional	Tipo	Unidad	Codificación
Variables independientes				
Género	Condición genotípica y fenotípica que distingue entre masculino (propio del hombre) y femenino (propio de la mujer).	Cualitativa nominal	No aplica	0 = femenino 1 = masculino
Edad	Tiempo a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa discreta	Años	No aplica
Severidad de la insuficiencia hepática	Grado de disfunción hepática de acuerdo con las alteraciones clínicas y bioquímicas consideradas en la clasificación por clases de Child-Pugh (Apéndice B) .	Cualitativa nominal	Clase	0 = clase A 1 = clase B 2 = clase C
Fibrinógeno	Concentración de fibrinógeno en plasma sanguíneo obtenido por punción de una vena superficial periférica	Cuantitativa continua	g/L	No aplica
Hemoglobina	Concentración de hemoglobina en sangre periférica obtenida por punción de una vena superficial	Cuantitativa continua	g/dL	No aplica
Plaquetas	Número de plaquetas en sangre periférica obtenida por punción de una vena superficial	Cuantitativa continua	$\times 10^9/L$	No aplica
Leucocitos	Número de leucocitos totales en sangre periférica obtenida por punción de una vena superficial	Cuantitativa continua	$\times 10^9/L$	No aplica
Albúmina	Concentración de albúmina en plasma sanguíneo obtenido por punción de una vena superficial periférica	Cuantitativa continua	g/dL	No aplica
Variables dependientes				
Sangrado postoperatorio con necesidad de re-intervención	Hemorragia del sitio quirúrgico manifestada como choque hipovolémico y/o caída en los valores de hemoglobina, corroborada mediante angio-TAC de abdomen	Cualitativa nominal	No aplica	0 = no 1 = si
Angio-TAC, angiografía por tomografía axial computarizada.				

8.9 Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se empleó estadística descriptiva con medidas de dispersión y tendencia central para describir clínicamente a los participantes del estudio. Las variables cuantitativas se reportan como medias, medianas, desviaciones estándar (SD), rangos intercuartílicos (RIQ) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables categóricas se reportan en términos de frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de las variables continuas. Se compararon las características demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio preoperatorios entre los grupos de participantes del estudio. Para dicho propósito, las diferencias en variables cuantitativas se determinaron empleando la prueba de T de Student no pareada, o la prueba U de Mann-Whitney de acuerdo con la normalidad de la distribución de los datos. Así mismo, las diferencias en variables categóricas se determinaron mediante la prueba de Chi² o la prueba exacta de Fisher, según fuese apropiado para cada variable. Para comparaciones entre más de dos grupos se empleó la prueba de ANOVA con análisis post-hoc de Tukey, o bien la prueba de Kruskal-Wallis con análisis post-hoc de Dunn de acuerdo a la normalidad de los datos. Los resultados se presentan como tablas y gráficas de barras.

Se construyó una matriz de correlación para determinar si los niveles de fibrinógeno fueron influenciados por otras variables cuantitativas empleando coeficientes de correlación de Spearman. Además, utilizaron modelos de regresión logística univariada y multivariada para determinar si los valores preoperatorios de fibrinógeno en plasma y otras variables clínicas y demográficas se comportaron como factores de protección o factores de riesgo para la incidencia de sangrado con necesidad de re-intervención

quirúrgica en los participantes del estudio. Los resultados de dicho análisis se reportan en términos de Odds ratio (OR) e IC 95% y se presentan como tablas y gráficas *forest plot*. Finalmente, se determinó el área bajo la curva de ROC empleando los niveles preoperatorios de fibrinógeno con el objetivo de determinar su sensibilidad y especificidad para diferenciar entre los grupos del estudio. Todos los análisis fueron realizados empleando los paquetes de estadística GraphPad Prism Versión 8.0 (San Diego, CA, USA). Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

8.10 Consideraciones éticas

El estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética del INCMNSZ bajo el número de protocolo. Todos los participantes del estudio se ingresaron con la base de datos del INCMNSZ de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los procedimientos y el procesamiento de datos fueron realizados con estricto apego a los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012: Que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos.

9. RESULTADOS

9.1 Características clínicas y demográficas de los participantes del estudio.

Se incluyeron en el estudio un total de 95 individuos que recibieron trasplante hepático por diversas causas durante los años 2016 y 2017 en el INCMNSZ y que cumplieron con los criterios de selección previamente descritos. De estos, 52 fueron mujeres (54.7%) y 43 hombres (45.3%), con una mediana de edad de 52 años (rango 18 a 69 años). La mayoría de los participantes del estudio reunieron los criterios para ser clasificados dentro de la clase C de la clasificación de Child-Pugh (47 pacientes, 49.47%), seguidos por 45 individuos que presentaron daño hepático clase B (47.36%) y 3 personas con criterios para clase A (3.15%).

Por otro lado, se observó que un total de 8 pacientes presentaron sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático, lo que corresponde a una incidencia de dicha complicación del 8.42% en la población del estudio. Por lo tanto, dichos individuos fueron categorizados dentro del grupo de casos, mientras que el resto de los participantes que no presentaron sangrado se consideraron dentro del grupo control. Las variables edad, género y clasificación de Child-Pugh no mostraron diferencias significativas entre los casos y los controles. Las principales características clínicas y demográficas analizadas en los pacientes se describen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los participantes del estudio.

Característica	Casos N = 8	Controles N = 87	Total N = 95	Valor de p
Género				
Masculino	3 (37.5)	40 (46)	43 (45.3)	0.7251
Femenino	5 (62.5)	47 (54)	52 (54.7)	
Edad (años), mediana (rango)	56.5 (24–67)	52 (18–69)	52 (18–69)	0.7747
Clasificación Child-Pugh				
Clase A	0 (0)	3 (3.44)	3 (3.15)	>0.99
Clase B	3 (37.5)	42 (48.27)	45 (47.36)	0.7177
Clase C	5 (62.5)	42 (48.27)	47 (49.47)	0.4860
Fibrinógeno (g/L), media (SD)	157.1 (108.2)	186.4 (77.5)	183.8 (80.52)	0.3297
Hemoglobina (g/dL)	9.1 (8.5–10)	9.7 (9.1–10.9)	9.7 (9.1–10.6)	0.1433
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	112 (64.5– 187)	105 (87–155)	105 (8 –155)	0.8205
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	5.6 (5–6.5)	6.1 (5.3–7.1)	6.1 (5.3–7)	0.4224
Albúmina (g/dL)	2.9 (2.5–3.1)	2.9 (2.6–3.5)	2.9 (2.6–3.4)	0.4410

Los datos categóricos o cualitativos se presentan como n (%), mientras que las variables continuas se presentan como medianas (rango/ rango intercuartílico (RIQ), desviación estándar (SD)). Las diferencias entre grupos fueron determinadas empleando las pruebas T de Student no pareada, U de Mann-Whitney no pareada, Chi² o prueba exacta de Fisher según fuera apropiado de acuerdo al tipo y normalidad de las variables.

9.2 Niveles de fibrinógeno en participantes re-intervenidos por sangrado.

Ninguno de los parámetros de laboratorio evaluados en los participantes del estudio (hemoglobina, plaquetas, leucocitos, albúmina) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles (**Tabla 2**). Esta situación fue similar en el caso de los niveles preoperatorios de fibrinógeno, los cuales mostraron un valor promedio de 183.8 g/L en el total de pacientes incluidos en el estudio, con una tendencia hacia menores niveles en los pacientes que presentaron sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en comparación con los controles (ver **Figura 1A**), aunque esta diferencia no fue significativa (157.1 ± 108.2 g/L vs. 186.4 ± 77.5 g/L, $p = 0.3297$).

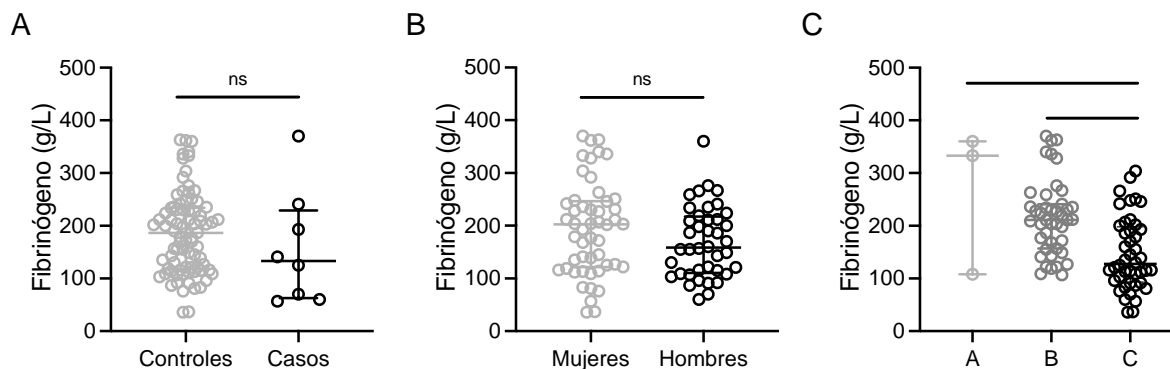


Figura 1. Niveles preoperatorios de fibrinógeno en los participantes del estudio. (A) Diferencias en los niveles de fibrinógeno entre casos y controles. (B) Comparación de los niveles de fibrinógeno de acuerdo con el género de los participantes del estudio. (C) Diferencias en los niveles de fibrinógeno de acuerdo con la severidad de la falla hepática en términos de las clases de la clasificación de Child-Pugh. Las gráficas presentan medianas con rangos intercuartílicos (RIQ). * $p < 0.05$, **** $p < 0.0001$, ns, no significativo.

Dado que algunas variables demográficas y clínicas podrían influir sobre los niveles de fibrinógeno y actual como co-variables en la comparación entre casos y controles, también se analizaron las diferencias entre los participantes del estudio agrupados de acuerdo con su género y clase de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh (ver **Figura 1B-C**). En dicho análisis, se observó que los niveles de fibrinógeno no difieren entre mujeres y hombres (195 ± 88.73 g/L vs. 169.8 ± 67.39 g/L, $p = 0.1405$), mientras que se encontró una disminución significativa en los pacientes con falla hepática clase C respecto a aquellos con clase B (146.9 ± 68.87 g/L vs. 215.7 ± 70.74 g/L, $p < 0.0001$), así como entre los individuos con falla hepática clase C respecto a aquellos con clase A (146.9 ± 68.87 g/L vs. 267 ± 138.4 g/L, $p = 0.0175$), respectivamente. Para determinar otras co-variables que pudieran influir en los niveles de fibrinógeno, se realizó una matriz de correlación lineal con todas las variables continuas de los participantes del

estudio. En este análisis no se encontró alguna correlación significativa entre los niveles de fibrinógeno con la edad, hemoglobina, plaquetas, leucocitos y albúmina (**Figura 2**).

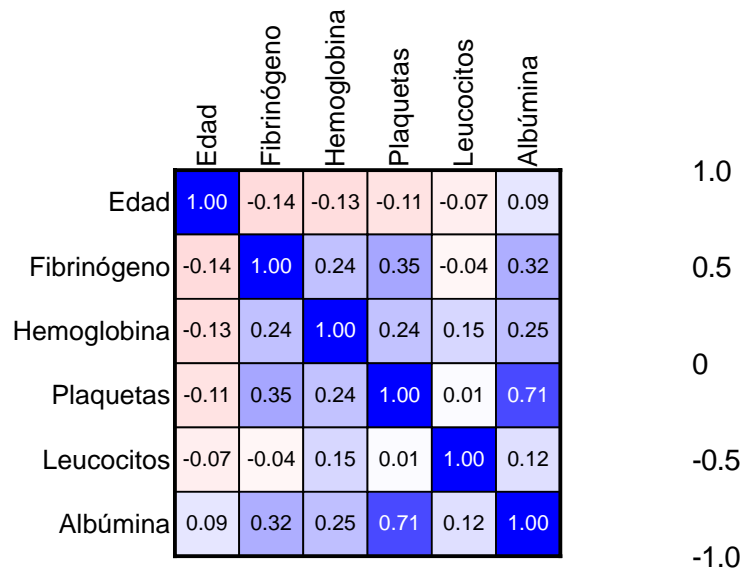


Figura 2. Correlación entre los niveles de fibrinógeno y otras variables clínicas. Se analizaron las relaciones lineales entre variables continuas de los individuos del estudio (edad, fibrinógeno, hemoglobina, plaquetas, leucocitos y albúmina). El gradiente de colores fue construido con los valores del coeficiente de correlación de Spearman, los cuales también se muestran dentro de cada recuadro.

9.3 Factores asociados a riesgo de re-intervención por sangrado después del trasplante hepático.

Para determinar si los niveles preoperatorios de fibrinógeno son un factor de riesgo para la incidencia de sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica en las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático, se realizó una regresión logística univariada. Dicho modelo mostró que el fibrinógeno no es un factor pronóstico independiente de sangrado en los participantes del estudio, ya que mostró un valor de OR de 0.9950 (0.9841 – 1.004, IC 95%; ver **Figura 3** y **Tabla 3**). De igual manera, como se observa

en la **Figura 3** y en la **Tabla 3**, otras variables de los pacientes tampoco mostraron valores de OR significativos, por lo que no fue posible determinar factores protectores o factores de riesgo para la incidencia de sangrado en la población de estudio.

Tabla 3. Regresión logística univariada de los factores asociados a riesgo de sangrado en los participantes del estudio.

Variable	OR	IC 95%
Género	0.7050	0.1378 - 3.054
Edad	1.008	0.9546 - 1.075
Fibrinógeno	0.9950	0.9841 - 1.004
Child-Pugh	1.842	0.4877 - 8.994
Hemoglobina	0.6953	0.3216 - 1.301
Plaquetas	0.9980	0.9823 - 1.009
Leucocitos	0.8629	0.5211 - 1.311
Albúmina	0.4369	0.08860 - 1.737

OR, Odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

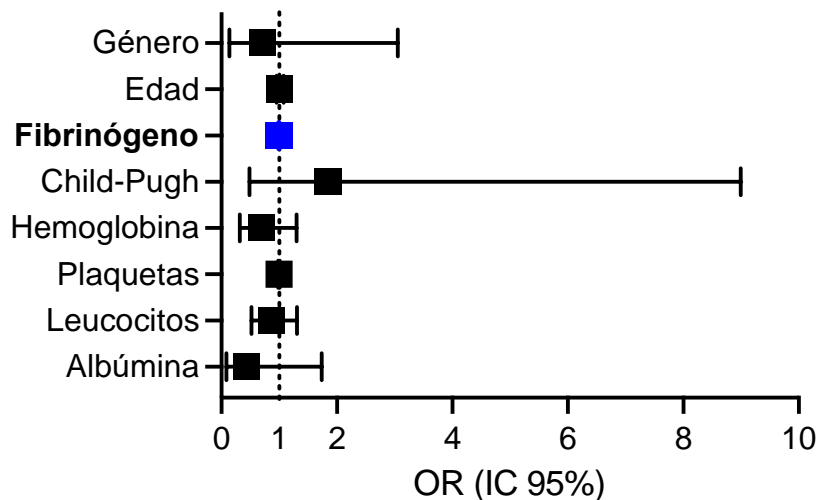


Figura 3. Regresión logística univariada de los factores asociados con sangrado. “Forest plot” que muestra los valores de Odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de cada variable analizada como posible factor independiente asociado a sangrado mediante regresión logística simple.

De forma similar, los valores de fibrinógeno no se comportaron como factor protector o factor de riesgo para sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica 24 horas después del trasplante hepático en los individuos analizados, ya que mostraron un valor de OR de 0.9965 con IC 95% de 0.9840 – 1.008 (ver **Tabla 4** y **Figura 4**).

Tabla 4. Regresión logística multivariada de los factores asociados a riesgo de sangrado en los participantes del estudio.

Variable	OR	IC 95%
Género	0.8324	0.1494 - 3.988
Edad	1.007	0.9492 - 1.079
Fibrinógeno	0.9965	0.9840 - 1.008
Child-Pugh	0.9395	0.09428 - 12.86
Hemoglobina	0.8133	0.3584 - 1.571
Plaquetas	1.006	0.9854 - 1.022
Leucocitos	0.9307	0.5586 - 1.462
Albúmina	0.3885	0.03931 - 3.674

OR, Odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

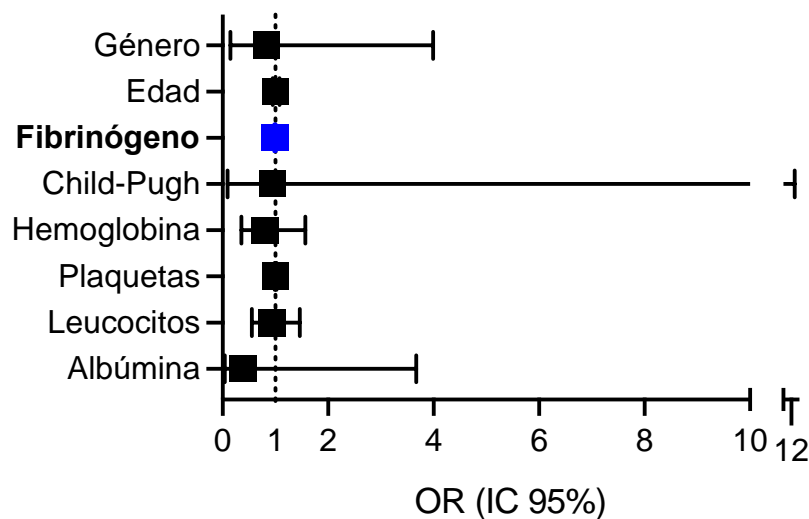


Figura 4. Regresión logística multivariada de los factores asociados con sangrado. “Forest plot” que muestra los valores de Odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de cada variable analizada como posible factor independiente asociado a sangrado mediante regresión logística múltiple.

9.4 Sensibilidad y especificidad del fibrinógeno para detectar riesgo de sangrado posterior al trasplante hepático.

Finalmente, para evaluar si los niveles preoperatorios de fibrinógeno pueden diferenciar entre los grupos de participantes de manera precisa, se realizó un análisis de curva ROC. Los resultados de dicho análisis mostraron que los niveles de fibrinógeno tienen una sensibilidad de 62.5% (30.57% - 86.32%, IC 95%) y especificidad de 65.85% (55.09% - 75.2%, IC 95%) empleando un valor de corte de 142 g/L, con un área bajo la curva de 0.62 (0.37 – 0.86, IC 95%).

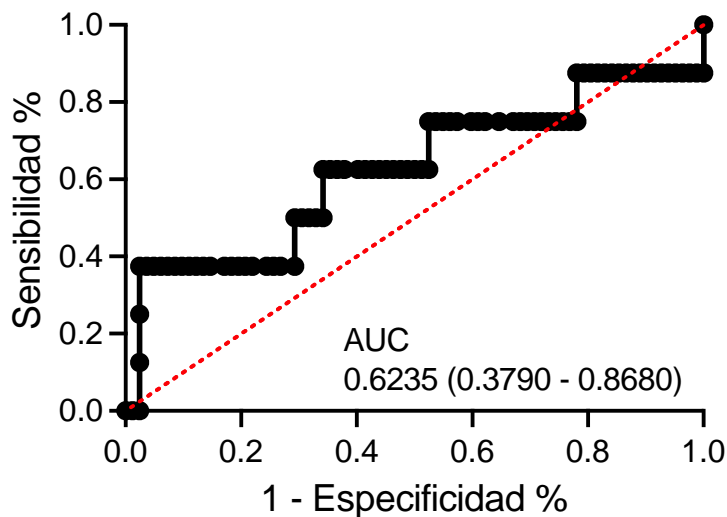


Figura 5. Curva ROC de los niveles de fibrinógeno en casos y controles. Se analizó la precisión diagnóstica de los niveles preoperatorios de fibrinógeno para diferenciar entre pacientes que presentaron la principal variable del estudio respecto a los controles en términos de área bajo la curva ROC (AUC, por sus siglas en inglés) con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

10. DISCUSIÓN

En este estudio nos enfocamos en el estudio del fibrinógeno como un factor de riesgo para presentar sangrado en las primeras 24 hrs posteriores al trasplante hepático. Se decidió enfocarnos en esta proteína ya que no es algo que se haya estudiado previamente en este tipo de población. Los estudios que se han realizado similares a este se han enfocado en otras variantes como el INR, plaquetas con resultados estadísticamente no significativos, sin tomar al fibrinógeno como un factor de riesgo para el sangrado.

Los resultados de este estudio con una N de 95 pacientes con las características clínicas y demográficas que se presentan en la **Tabla 2** y ciertos parámetros de laboratorio como plaquetas, hemoglobina, albúmina, leucocitos y la clasificación Child-Pug de cada paciente no presentaron algunas diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles ni alguna relación significativa con los niveles de fibrinógeno.

Al igual con los niveles preoperatorios de fibrinógeno, que mostraron un valor promedio de 183.8 g/L, con tendencia la baja en los pacientes que presentaron sangrado con necesidad de re-intervención **Figura 1^a**, aunque esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, hubo una marcada diferencia entre los niveles de fibrinógeno de los pacientes Child C en comparación con los B y A.

Dentro del análisis estadístico se buscó determinar si los niveles preoperatorios de fibrinógeno o de alguna de las otras variables podrían presentar un factor de riesgo o un factor protector para la incidencia de sangrado con necesidad de re-intervención en las primeras 24 hrs sin embargo ninguna de las variables tuvo un OR significativo. Únicamente la clasificación Child-Pug la cual tuvo un OR de 1.842 siendo el único

parámetro que se podría asociar como factor de riesgo para presentar sangrado, al presentar un OR mayor, sin llegar a ser estadísticamente significativo. Ninguna de las variables que se estudiaron demostraron tener algún valor estadísticamente relevante como factor de protección.

Se calculó la especificidad y la sensibilidad de los niveles de fibrinógeno preoperatorios por medio de una curva ROC, buscando diferenciar entre los grupos y detectar a los pacientes que podrían presentar sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático, la cual no tuvo un resultado significativo **Figura 5**.

En el estudio de 2012 de Townsend et al. decidieron utilizar el TP / INR como sus variables buscando si estas tenían algún valor predictivo de complicaciones hemorrágicas, esto en procedimientos cardiacos invasivos en pacientes con cirrosis. Con una N de 157 pacientes que ingresaron a cateterismo cardiaco. Concluyeron con que el INR independientemente de su elevación no es un parámetro con el cual puedan predecir las complicaciones hemorrágicas de este procedimiento en este grupo de pacientes y que para tener resultados mas concretos se necesitaba un estudio más grande.

Otro artículo del 2021 del Dr Esmat Gamil estudió pacientes que entraron a trasplante entre 2005-2011, con una N de 286 pacientes, con múltiples variables (INR, plaquetas, ascitis, varices, bilirrubina, creatinina, hemoglobina) y buscaban si alguna de estas variables podría ser factor de riesgo para que se realizara transfusión masiva en los paciente durante el trasplante hepático. Concluyendo con que el INR mayor a 1.6 es el único factor de riesgo que se relaciona con transfusión masiva durante el trasplante y al

igual que el estudio anterior, consideran que se necesita un análisis más grande para tener resultados clínicamente significativos.

Cabe mencionar que, aunque estos artículos no tienen como variable el fibrinógeno, parte de su estudio es la coagulación en el paciente hepatópata, ambos con el INR como la variable más relevante dentro del estudio. Es por eso por lo que se decidió realizar esta investigación dirigida al fibrinógeno como la variable inicial sin considerar el INR.

El único estudio que tiene como variable el fibrinógeno, pero en otro contexto patológico es el artículo de 2019 del Dr. Giannini en el cual el con una N de 109 pacientes con cirrosis y trombocitopenia que fueron sometidos a ligadura de varices esofágicas por vía endoscópica profiláctica, tomando como sus variables el INR, fibrinógeno, albúmina, bilirrubina, creatinina, MELD score, Child-Pug y de estas como variables continuas el INR y las plaquetas con puntos de corte de INR >1.5 y plaquetas <50 . Notaron que estas no tenían ningún valor predictivo de hemorragia posterior al procedimiento, la variable que tuvo alteraciones en pacientes que presentaron sangrado posterior al procedimiento fue el fibrinógeno, con niveles significativamente más bajos (<146 mg/dl). Ninguna otra prueba bioquímica o clínica se identificó como predictor de hemorragia. El límite de fibrinógeno de 179 mg / dl tuvo un valor predictivo negativo de hemorragia del 98,6%. Concluyeron que los niveles bajos de fibrinógeno se asocian con un mayor riesgo de hemorragia sin embargo consideran que para que esto sea significativo se debe de hacer en poblaciones más grandes.

Comparando con los estudios previamente mencionados, aunque nuestros resultados no hayan sido significativos podemos considerar que probablemente querer abordar el riesgo de sangrado con las variables fibrinógeno, INR o plaquetas de manera individual

no sea suficiente para dar un resultado estadísticamente relevante e igual se deben de realizar en una población mucho mas grande que nos permita diversificar mas los resultados para que estos tengan una implicación clínica. Agregando más variables como el tiempo de cirugía, tiempo de isquemia o tomando las mismas variables dentro del postoperatorio inmediato. Incluso se podrían agregar a este tipo de estudios donde nos interesa ver la coagulación del paciente hepatópata, pruebas tromboelastométricas que nos permiten tener un control más detallado, más preciso a lo largo de la cirugía y en el postoperatorio.

11. CONCLUSIONES

- El sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático se presentó en el 8.42% de los participantes del estudio.
- Los niveles preoperatorios de fibrinógeno fueron similares entre los pacientes que presentaron sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático en comparación con los controles.
- Otras variables como la edad, género, niveles de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y albúmina no influyeron en los valores de fibrinógeno de los participantes del estudio.
- Los niveles preoperatorios de fibrinógeno son significativamente más bajos en pacientes con falla hepática clase C de la clasificación de Child-Pugh con respecto a aquellos pertenecientes a las clases A y B.
- Los niveles preoperatorios de fibrinógeno no se comportan como un factor de independiente relacionado con la incidencia de sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático en la población del estudio.
- Los niveles preoperatorios de fibrinógeno tienen una sensibilidad y especificidad bajas para detectar a los individuos que desarrollarán sangrado con necesidad de re-intervención quirúrgica dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante hepático.

12. REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Trasplantes. Gobierno de México. Estadísticas sobre donación y Trasplantes. Ciudad de México, 2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060>. Consultado el 13 de Octubre del 2021.
2. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
3. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health O. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios : manual práctico / S. K. Lwanga y S. Lemeshow: Ginebra : Organización Mundial de la Salud; 1991 1991.
4. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646-649.
5. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, Monbaliu D, Aerts R, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Van Steenberghe W, Van Pelt J, Nevens F. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. Transplant Proc. 2012 Nov;44(9):2857-60.
6. Wu SC, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Shih TH, Yang JC, Javan B. Predictive factors associated with re-exploration for hemostasis in living donor liver transplantation. Ann Transplant. 2012;17:64–71
7. Rouillet S, Biais M, Millas E, Revel P, Quinart A, Sztark F. Risk factors for bleeding and transfusion during orthotopic liver transplantation. Ann Fr Anesth Reanim. 2011;30:349–352.

8. Townsend JC, Heard R, Powers ER, Reuben A. Usefulness of international normalized ratio to predict bleeding complications in patients with end-stage liver disease who undergo cardiac catheterization. *Am J Cardiol.* 2012;110:1062–1065.
9. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365:147–156.
10. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, Monbaliu D, Aerts R, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44:2857–2860.
11. Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost.* 2013 Aug;11(8):1519-26.
12. Weinkove, R., & Rangarajan, S. (2008). Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfusion Medicine*, 18(3), 151–157.
13. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann NY Acad Sci* 2001; 936: 11–30.
14. Palascak JE, Martinez J. Dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest.* 1977;60(1):89-95.
15. Standeven KF, Ariëns RA, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood Rev.* 2005 Sep;19(5):275-88.
16. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost.* 2012; 108(3):419-426.

17. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013;121(10):1712-1719.
18. Litvinov RI, Weisel JW. What Is the Biological and Clinical Relevance of Fibrin? *Semin Thromb Hemost*. 2016 Jun;42(4):333-43.
19. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*. 2003 Oct;96(10):711-29.
20. Giannini EG, Giambruno E, Brunacci M, Plaz Torres MC, Furnari M, Bodini G, Zentilin P, Savarino V. Low Fibrinogen Levels Are Associated with Bleeding After Varices Ligation in Thrombocytopenic Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol*. 2018 Jun 5;17(5):830-835.
21. Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, Huffmyer JL. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg*. 2018 Jan;126(1):46-61.

13. APÉNDICES

13.1 Apéndice A. Clasificación de Child-Pugh.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve a moderada (responde a diuréticos)	Severa (refractaria a diuréticos)
Bilirrubina, mg/dL	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempos de protrombina Segundos sobre el control	<4	4-6	>6
INR*	<1.8	1.7-2.3	>2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Clase A = 5 a 6 puntos; clase B = 7 a 9 puntos; clase C = 10 a 15 puntos.

*INR, índice internacional normalizado.

Referencia: Child, et al., 1961; Pugh, et al., 1973.

