



Anestesia para trasplante hepático en hepatitis fulminante

Anaesthesia for Liver Transplantation in Fulminant Hepatic Failure A practical approach

Joel Avancini Rocha Filho, MD,* Ricardo Souza Nani, MD,* Maria José Carvalho Carmona, MD,*
Mauricio Vanegas Ballesteros, MD,** Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, MD,**

Recibido: septiembre 18/2009. Aceptado: diciembre 11/2009

SUMMARY;

Fulminant hepatic failure (FHF) is defined by sudden onset of encephalopathy, coagulopathy and jaundice in an otherwise normal individual. Fulminant hepatic failure results in progressive multi-organ failure with a dramatic impact in the brain. Severe cerebral edema is a frequent finding that ultimately lead to intracranial hypertension and death. The management of patients with FHF is aimed mainly in prevent or reversing increased intracranial pressure associated with support treatment for other failing organs. The definitive treatment for patients with FHF is liver transplantation. This article aims to present a practical approach to anesthesia care and intraoperative management of patients with FHF.

Key Words; Fulminant Hepatic failure, Liver failure, Intracranial Hypertension, Liver Transplantation, Anesthesia (Source: MeSH, NLM)

RESUMEN

La falla hepática fulminante (FHF) es definida como el comienzo súbito de encefalopatía, coagulopatía e ictericia en un individuo 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.

El edema cerebral severo es un hallazgo frecuente que, finalmente, conlleva a hipertensión intracraneal y a la muerte. El manejo de pacientes con FHF apunta principalmente a prevenir o revertir el incremento de la presión intracraneal, asociada con el tratamiento de soporte para la falla de otros órganos. El tratamiento definitivo para pacientes con FHF es el trasplante de hígado. Este artículo tiene como objetivo presentar una aproximación práctica al cuidado anestésico e intraoperativo para el manejo de pacientes con FHF.

Palabras Clave: Fallo hepático agudo, insuficiencia hepática, hipertensión intracraneal, trasplante de hígado, anestesia (Fuente: DeCS, BIREME)

* Departamento de Anestesiología, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Brasil

E-mail: joelrocha@me.com

** Departamento de Trasplante y Cirugía de Hígado, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Brasil

INTRODUCTION

Fulminant hepatic failure (FHF) is a serious affection characterised by the development of encephalopathy and coagulopathy during the 8 weeks following the appearance of jaundice, in a patient without previous hepatic compromise. The most common causes are viral hepatitis (VHB in most cases), drug-induced hepatitis (paracetamol, halothane, isoniazide, rifampicin, AINES, sulphonamides, flutamide, valproic acid, carbamazepine, ecstasy) and exogenous intoxication (trichloroethylene, tetrachloroethane, fungi [*Amanita phalloides*]). There is spontaneous recovery of hepatic function in 70% of grade 1 and 2 hepatic encephalopathy and less than 20% in grades 3 and 4. Mortality approaches 80% without hepatic transplantation and its indication is based on King's College Hospital criteria (Table 1).(1)

Table 1. King's College Hospital criteria

Paracetamol	Other causes*
pH < 7.3* or all the following criteria: INR > 6.5 Creatinin > 3.4 mg/dL Encephalopathy grades 3/4	INR > 6.5 or at least 3 of the following criteria: Age < 10 or > 40 years Cause: hepatitis C, halothane, idiosyncratic reaction to drugs Jaundice > 7 days before encephalopathy INR > 3.5 Bilirubin > 17.5 mg/dL

*Independent of the degree of encephalopathy

Intracranial hypertension (IH), the main cause of mortality in these patients (responsible for 50% to 80% of deaths) and secondary to cerebral oedema, is the central process responsible for the hepatic encephalopathy. (2-4) The clinical manifestation of hepatic encephalopathy varies from confusion to coma and has a direct relationship with cerebral oedema's intensity and the evolution of FHF severity. Extra-hepatic manifestations rapidly evolve at the same time, characterised by circulatory hyperdynamism with growing dependence on α -adrenergic pharmacological support, ARF, coagulopathy and hypoglycaemia. Without liver transplantation progression occurs toward clinical deterioration, cerebral hypoperfusion and multiorgan failure.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis Fulminante (HF) es una afección grave caracterizada por el desarrollo de encefalopatía y coagulopatía dentro de las 8 semanas después de la aparición de ictericia, en un paciente sin compromiso hepático previo. La causa más común es una hepatitis viral (VHB en la mayoría de los casos), seguida por la hepatitis medicamentosa (paracetamol, halotano, isoniazida, rifampicina, AINES, sulfonamidas, flutamida, ácido valproico, carbamazepina, "éxtasis", etc.) e intoxicación exógena (tricloroetileno, tetracloroetano, hongos [*Amanita phalloides*]). La recuperación espontánea de la función hepática se da en el 70% de los grados de encefalopatía hepática I y II, y en menos del 20% en los grados III y IV. La mortalidad se aproxima al 80% sin trasplante hepático y su indicación está basada en los criterios del King's College Hospital. (Tabla 1) (1)

Tabla 1. Criterios Del King's College Hospital

Paracetamol	Otras Causas*
pH < 7.3* ó todos los siguientes criterios: INR > 6.5 Creatinina > 3.4 mg/dL Encefalopatía grados III/IV	INR > 6.5 ó al menos 3 de los siguientes criterios: Edad < 10 o > 40 años Causa: Hepatitis C, Halotano, reacción idiosincrática a drogas. Ictericia > 7 días antes de la encefalopatía. INR > 3.5 Bilirrubinas > 17.5 mg/dL

*Independiente del grado de Encefalopatía.

La Hipertensión endocraneana (HIC), mayor causa de mortalidad en estos pacientes (responsable del 50 a 80% de las muertes), y secundaria a edema cerebral, que es el núcleo del proceso responsable por la encefalopatía hepática. Una manifestación clínica de la encefalopatía hepática (2-4) varía de confusión a coma y mantiene relación directa con la intensidad del edema cerebral y con la evolución de la gravedad de la HF. Al tiempo y de forma también rápida evolucionan las manifestaciones extra hepáticas, caracterizadas por un hiperdinamismo circulatorio con dependencia creciente de soporte farmacológico α -adrenérgico, IRA, coagulopatía e hipoglicemia, con progresión sin el trasplante, hacia el deterioro e hipoperfusión cerebral y falla multiorgánica.

Disorders concerning the functions of a diseased liver's synthesis may be avoided to a certain point by the infusion of fresh frozen plasma, whilst metabolic function insufficiency responsible for cerebral oedema and extra hepatic manifestations of acute hepatic failure still do not have satisfactory support measures. Technological perspectives for the support and treatment of acute hepatic insufficiency are constantly being developed, ranging from hepatic dialysis systems (biological and non-biological) to xenotransplant (transplant between individuals from different species); however, early intervention in carrying out the orthotopic transplant of the liver is the only definitive current therapeutic option available for these patients.(1, 5-10)

THE PATIENT

Cardiovascular

Circulatory hyperdynamism is a cardiovascular alteration which is characteristic of acute hepatic insufficiency. This haemodynamic profile is directly proportional to the degree of hepatic dysfunction, being constituted by reduced systemic vascular resistance, increased cardiac index, arterial hypotension and tachycardia. Circulatory alteration is possibly due to an excess of vasoactive substances (mainly vasodilators) which are not duly cleansed from the circulation by hepatic affection (i.e. nitric oxide, c GMP, glucagon, ferritin and VIP).(11, 12)

Such predominance of arteriolar vasodilatation in acute hepatic insufficiency is accompanied by increased sympathetic activity and activation of the renin-angiotensin- aldosterone system, providing an increase in total blood volume; however, due to its poor distribution, central volemia frequently becomes reduced. Vasodilatation increases peripheral arteriovenous shunt, thereby raising the content and saturation of oxygen from mixed venous blood with consequent reduction of arteriovenous oxygen difference.

2. Pulmonary

Hypoxaemia ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg, room air) is a frequent sign, mainly due to intrapulmonary

En cuanto los trastornos de las funciones de síntesis del hígado enfermo pueden hasta cierto punto ser eludidas con la infusión de plasma fresco congelado, mientras que la insuficiencia de las funciones metabólicas (remover, metabolizar y detoxificar toxinas) responsables del edema cerebral y las manifestaciones extra hepáticas de la falla hepática aguda, aún no tienen medidas de soporte satisfactorio. Las perspectivas tecnológicas para el soporte y el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda están en constante desarrollo y van desde sistemas de diálisis hepática (biológicas y no-biológicas) al xenotrasplante (trasplante entre individuos de especies diferentes); pero actualmente la precocidad en la realización de trasplante ortotópico de hígado es la única opción terapéutica definitiva para estos pacientes.(1,5)

EL PACIENTE.

Cardiovascular.

El hiperdinamismo circulatorio es una alteración cardiovascular característica de la insuficiencia hepática aguda. Este perfil hemodinámico es directamente proporcional al grado de disfunción hepática, estando constituido por disminución de la resistencia vascular sistémica, aumento del índice cardíaco, hipotensión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca. La patogenia de la alteración circulatoria es posiblemente debido a un exceso de sustancias vasoactivas (principalmente vasodilatadoras) que no son debidamente depuradas de la circulación por la afección hepática, entre ellas el óxido nítrico, c GMP, Glucagón, ferritina y el VIP.(6,7)

En la Insuficiencia hepática aguda este predominio de vasodilatación arteriolar es acompañada de elevación de la actividad simpática y de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, proporcionando aumento del volumen sanguíneo total, pero debido a su mala distribución, la volemia central se encuentra frecuentemente disminuida. La vasodilatación aumenta el *shunt* arterio-venoso periférico, elevando así el contenido y la saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta con la consecuente disminución de la diferencia arterio-venosa de oxígeno.

Pulmonar.

La hiperemia ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg al aire ambiente) es un signo frecuente, debido al *shunte* intrapul-

shunt caused by abnormally vasodilated pulmonary arterioles and compromise of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Controlling CO₂ levels and protecting the airways constitute the main indications for early tracheal intubation. (13, 14)

3. Coagulation

The liver is the major site for the synthesis of procoagulants and anticoagulants (except for factor VIII, tissue plasminogen activator [t-PA] and plasminogen activator inhibitor), and it is also the major site for cleansing activated coagulation factors, t-PA and fibrin degradation products (FDPs). (15, 16)

Coagulopathy in advanced hepatic disease is due to reduced coagulation factor synthesis and function associated with a reduced number of platelets and compromised platelet aggregation. Thrombocytopenia in acute hepatic insufficiency is a frequent find and is directly related to bleeding. Prothrombin time (or INR) is an independent marker of the severity and prognosis in fulminant hepatic failure.

Renal

The first manifestation of renal compromise is the reduction of renal blood flow, secondary to neurohumoral stimulation due to increased sympathetic activity and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. The aetiology of renal affection in acute hepatic insufficiency is a combination of hepatorenal ARF and acute tubular necrosis (ATN) and up to 75% of these patients need dialytic therapy. Continuous haemofiltration is preferred to the intermittent type due to a lesser compromise in systemic haemodynamics and intracranial pressure (ICP). (14)

Hepatorenal syndrome (HRS) is a functional ARF picture characterised by intense renal vasoconstriction without significant morphological lesion, particularly frequent in chronic hepatic disease, as well as occurring in acute disease. Pathogenesis is not fully understood but includes central hypovolemia with reduced venous return due to splanchnic vasodilatation, manifesting itself

monar por arteriolas pulmonares anormalmente vasodilatadas y del compromiso de vasoconstricción pulmonar hipóxica. El control de los niveles de CO₂ y la protección de la vía aérea constituyen las principales indicaciones de intubación traqueal de estos pacientes. (8)

Coagulación.

El hígado es el mayor sitio de síntesis de procoagulantes y anticoagulantes del cuerpo (excepto el factor VIII, o activador tisular del plasminógeno [t-PA] y un inhibidor del activador del plasminógeno), y es también el mayor sitio de depuración de factores de coagulación activados, del t-PA y productos de degradación de la fibrina (PDFs). (9)

La coagulopatía en la enfermedad hepática avanzada es debida a la disminución de la síntesis y función de los factores de coagulación asociada a disminución del número de plaquetas y de la agregación plaquetaria. La trombocitopenia en la Insuficiencia hepática aguda es frecuente con o sin presencia de CID, y se relaciona directamente con el sangrado. El tiempo de protrombina (o INR) es un marcador independiente de gravedad y pronóstico de la afección hepática.

Renal.

La primera manifestación del compromiso renal es la disminución del flujo sanguíneo renal, secundaria a estimulación neuro-humoral debido al aumento de la actividad simpática y de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La etiología de la afección renal en la Insuficiencia hepática aguda es una combinación de insuficiencia renal aguda (IRA) hepato-renal y necrosis tubular aguda (NTA), y hasta el 75% de estos pacientes necesitan de terapia dialítica. La hemofiltración continua es preferida a la intermitente debido a su menor compromiso sobre la hemodinamia sistémica y la presión intracraneana (PIC). (8)

El síndrome Hepato-Renal (SHR) es un cuadro de IRA funcional caracterizada por una intensa vasoconstricción renal sin lesión morfológica significativa, particularmente frecuente en la enfermedad hepática crónica, mas también ocurre en la aguda. La patogénesis incluye la hipovolemia

with oliguria (<500 ml/day), serum creatinine >1.5 mg/dL (clearance <40 mL/min) and low urinary sodium (<10 mEq/L).(17) Differential diagnosis includes prerenal ARF (which responds to volemic expansion) and ATN (which presents urinary sodium >10 mEq/L).(17) HRS is a serious, potentially reversible clinical picture with liver transplantation and demands adequate volemy maintenance for preventing prerenal aggression in such already compromised kidneys.(18)

5. Central nervous system

Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome characteristic of acute hepatic insufficiency. Encephalopathy is a sign of severity, its progression in acute hepatic insufficiency implies an aggravating prognosis and it can be reverted with the re-establishment of hepatic function or via a liver transplantation.

Cerebral oedema is at the centre of the process responsible for hepatic encephalopathy.(3, 4) Ammonia ceases to become converted into urea by the liver in hepatic insufficiency, thereby leading to hyperammonaemia and low serum urea. In the case of hyperammonaemia, significant amounts of ammonia will be detoxified in astrocytes generating glutamine, an amino acid having a potent osmotic effect, generating glial oedema, alteration of interneural communication and potentializing γ -aminobutyric neuroinhibition (GABA).(19)

Clinical repercussion depends on the speed of increased ammoniaemia and SNC's adaptive ability, having clinical manifestations directly proportional to cerebral oedema intensity, ranging from mental confusion to decortication, decerebration and anisocoria (Table 2). Manoeuvres and/or drugs increasing intracranial pressure in all patients having encephalopathy must thus be avoided, independently of encephalopathy grade.

In patients having refractory intracranial hypertension greater than 50 mmHg associated with less than 40 mmHg cerebral perfusion pressure for more than 2 hours liver transplantation may not be a therapeutic option.(1, 20)

central con disminución del retorno venoso debido a la vasodilatación esplácnica, manifestándose con oliguria (<500 ml/día), Creatinina sérica >1.5 mg/dL (clearance <40 mL/min) y sodio urinario bajo (<10 mEq/L).(10) . El diagnóstico diferencial incluye IRA pre renal (que responde a expansión volémica) y la NTA (que presenta sodio urinario >10 mEq/L).(10). El SHR es un cuadro grave, potencialmente reversible con el trasplante de hígado y exige un mantenimiento de la volemia para prevenir la lesión pre renal en estos riñones ya comprometidos.(11)

Sistema Nervioso Central.

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico característico de la insuficiencia hepática aguda. La progresión de la de la encefalopatía en la insuficiencia hepática aguda implica un agravamiento del pronóstico y sus manifestaciones clínicas son, de un modo general, potencialmente revertidas con el restablecimiento de la función hepática o con un trasplante de hígado.

El edema cerebral es el centro del proceso responsable por la encefalopatía hepática(3,4). En la insuficiencia hepática el amonio deja de ser convertido en urea por el hígado con la consecuente hiperamonemia y baja urea sérica. En el caso de la hiperamonemia el cerebro detoxifica en el astrocito, el amonio en glutamina, aminoácido con potente efecto osmótico, generando edema glial y alteración de la comunicación interneural, potencializando inclusive la neuro-inhibición γ -aminobutírica (GABA).(12)

La repercusión clínica depende de la velocidad de aumento de la amonemia y de la capacidad adaptativa del SNC, con manifestaciones clínicas directamente proporcionales a la intensidad del edema cerebral, que van desde confusión mental hasta decorticación, decerebración y anisocoria (Tabla 2). Así que se debe evitar maniobras y/o fármacos que aumenten la presión intracraneana en todos los pacientes con encefalopatía, independientemente del grado.

En los pacientes con Hipertensión intracraneana refractaria mayor de 50 mmHg asociada a presión de perfusión cerebral menor de 40 mmHg por más de 2 horas el trasplante hepático puede no ser mas una opción terapéutica.(1,13)

Table 2. Hepatic encephalopathy

Grade	Clinical manifestation	Cerebral oedema	
I	Altered behaviour and disorientation	x	
II	Inappropriate behaviour and somnolence	xx	
III	Unconscious but awakeable	xxx	ETI†
IV	Coma	xxxx	ICP††

Tabla 2. Encefalopatía Hepática

Grado	Manifestación clínica	Edema cerebral	
I	Alteración del comportamiento y desorientación	x	
II	Comportamiento inapropiado y somnolencia	xx	
III	Estuporoso pero despertable	xxx	IOT†
IV	Coma	xxxx	PIC††

III. INTRAOPERATIVE PERIOD

1. Anaesthesia

Anaesthetic induction may be normally done after conventional non-invasive monitoring, except in patients suffering from encephalopathy grade 3/4 or when using vasoactive drugs.

The risk which is always present of pulmonary aspiration during induction indicates intubation accompanied by a rapid sequence of drugs and Sellick's manoeuvre, after administering propofol or barbituric associated with opioid and neuromuscular blockade with succinylcholine. The use of inhalatory anaesthetics must be avoided in maintaining anaesthesia, mainly in patients with reduced cerebral compliance and in those depending on α -adrenergic pharmacological hemodynamic support. Anaesthesia must be complemented by opioids and neuromuscular blockers (NMB) having less compromised pharmacokinetics in advanced hepatic disease, such as fentanyl or sufentanil, associated with atracurium or, preferentially, cisatracurium due to it releasing less histamine (both being organ-independent elimination NMB).

In patients suffering hepatic encephalopathy due to fulminant hepatic failure all efforts must be concentrated on maintaining cerebral perfusion pressure above 50 mmHg (CPP=MAP-ICP) to avoid cerebral hypoperfusion and less than 65 mmHg to avoid cerebral hyperaemia.(21, 22) Orotracheal intubation must be promptly carried out during the pre-operative period in patients suffering grade 3 encephalopathy for protecting airways and so that hyperventilation can be available early on as part of the therapeutic arsenal. An ICP monitoring cathe-

EL INTRAOPERATORIO.

Anestesia.

La inducción anestésica es normalmente realizada después de la monitorización no invasiva convencional, excepto en los pacientes con encefalopatía grado III/IV o con uso de drogas vasoactivas.

En la inducción el riesgo siempre presente de aspiración pulmonar indica intubación con secuencia rápida de drogas y maniobra de Sellick, después de la administración de propofol o barbitúrico asociado a opioide y bloqueo neuromuscular con succinilcolina. En el mantenimiento de la anestesia se debe evitar el uso de anestésicos inhalatorios, principalmente en los pacientes con disminución de la compliance cerebral y en aquellos dependientes de soporte farmacológico hemodinámico α -adrenérgico. La anestesia es complementada con opioides y bloqueadores neuromusculares (BNM) de farmacocinética menos comprometida para la afección hepática terminal, como fentanil o sufentanil, asociada a atracurium ó, preferencialmente, cisatracurium por su menor liberación de histamina, ambos BNM de eliminación órgano-independiente.

En los pacientes con encefalopatía hepática por hepatitis fulminante, todo el esfuerzo debe ser concentrado en el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC=PAM-PIC) mayor de 50 mmHg para evitar hipoperfusión cerebral y menor de 65 mmHg para evitar hiperemia cerebral.(14). En los pacientes en encefalopatía grado III, la intubación orotraqueal debe ser prontamente realizada en el pre operatorio para protección de la vía aérea y para que se pueda disponer precozmente de hiperventilación como parte del arsenal terapéutico. En aquellos

ter must be placed of those in whom evolution to grade 4 is expected, this being fundamental in managing such patients.(23-25)

Patients having encephalopathy grades 3 and 4 are considered to be at greater risk for cerebral ischemia during the intraoperative period. Extra-hepatic alterations generally improve immediately with the explant of the native organ, the cerebral oedema has a slower resolution and ICH peaks can occur even after reperfusion of the graft and during the immediate postoperative period, in spite of the graft's good functioning.(26) Phase I and graft reperfusion are periods during which increased ICP and reduced cerebral perfusion most frequently occur.(26, 27) The head up position (20°) during the whole procedure and the intermittent use of mannitol (20% - 0.5 to 1.0 g/kg in 20 minutes), thiopental (125 mg in bolus) and hyperventilation whenever ICP rises above 25 mmHg are the recommended cerebral protection strategy. (14, 21, 28)

Moderate hypothermia (33.5°C) may prevent increases in ICP during liver transplantation in patients having ICH who are resistant to conventional therapy.(27, 29, 30) Its protection-inducing effects seem to be strengthened by reduced production and response in organs secondary to the toxic products released by the necrotic liver.(29) However, the increased risk of cardiac depression, arrhythmias, blood hypo-coagulation and reduced renal function must be considered regarding its neuroprotective effect.

2. Monitoring and equipment needed

Liver transplantation is a high complexity procedure in which the results are dependent on technological advances for avoiding multifactor hemodynamic instability and the metabolic alterations characterising the severity of fulminant hepatic failure. Invasive monitoring must include, at least, one arterial line and two venous accesses lines having a calibre greater than 8 Fr (one for attaching a Swan-Ganz catheter) (Table 3).(21)

que evolucionan a grado IV debe ser considerada la colocación de catéter de monitorización de PIC, fundamental en el manejo de estos pacientes.(15)

En el intraoperatorio, los pacientes en encefalopatía grados III y IV son considerados los de mayor riesgo para isquemia cerebral. Con respecto a las alteraciones extra hepáticas, de un modo general, mejoran inmediatamente con el explante del órgano nativo, el edema cerebral tiene resolución más lenta y picos de HIC pueden ocurrir aún después de la reperusión del injerto y en el post operatorio inmediato, a pesar del buen funcionamiento del injerto.(16). Los periodos que más frecuentemente cursan con aumento de PIC y disminución de la perfusión cerebral son la fase I y la de reperusión del injerto.(16,17) Posición semi-fowler (20°) durante todo el procedimiento y el uso intermitente de mannitol (20% - 0.5 a 1.0 g/kg en 20 minutos), tiopental (125 mg en bolos) e hiperventilación toda vez que la PIC pase de 25 mmHg, hacen parte de la estrategia protectora cerebral recomendada.(8)

En los pacientes con HIC refractaria a la terapia convencional, la hipotermia moderada (33.5 °C) previene el aumento de la PIC durante el trasplante hepático.(17,18). Sus efectos protectores parecen potencializados por la disminución de la producción y de la respuesta en órganos blanco de los productos tóxicos liberados por el hígado necrótico.(18). El riesgo aumentado de depresión cardíaca, arritmias, hipocoagulación sanguínea y disminución de la función renal deben ser considerados frente a su efecto neuroproductor.

Monitoria y equipamiento.

El trasplante hepático es un procedimiento de alta complejidad, en que los resultados demostrarán estar en dependencia de avances tecnológicos para evitar la inestabilidad hemodinámica multifactorial y las alteraciones metabólicas que caracterizan el procedimiento. Una monitoria invasiva debe incluir, al menos, una línea arterial y dos accesos venosos de mayor calibre que 8 Fr (uno par colocación de catéter de Swan-Ganz). Tabla 3

Table 3. Monitoring

Non-invasive: electrocardiography D2/V5 with ST segment analysis, pulse oximetry

Respiratory: capnography, flow and pressure analyser, oxygen analyser

Haemodynamic monitoring: invasive arterial pressure, CVP[†], PAP^{††}, transoesophageal ecocardiography;

Special: ICP^{†††}.

† Central venous pressure
 †† Pulmonary artery pressure
 ††† Intracranial Pressure

Monitoring intracranial pressure (ICP) provides essential information during the perioperative liver transplantation period in patients suffering from fulminant hepatitis. The ICP monitoring catheter for these patients must be placed after correcting coagulation alterations (<1.5 INR and >50,000 cell /mm³ platelets) and should preferably be localised in an intraventricular position for reducing the risk of intracranial haemorrhage.

Support equipment must be immediately available and constantly supervised; it can be classified into four groups as described in Table 4.

Table 4. Support equipment

1. Laboratory analysis: electrolytes (Na, K, Ca ion), gasimetry (O₂, CO₂), metabolic (pH, bicarbonate, glucose, lactate), haematocrite;
2. Thermal conservation: mattress, blanket, liquid heater;
3. Blood conservation: auto-transfusion system (Cell Saver), heated liquid rapid infusion system;
4. Coagulation analysis: traditional coagulation tests, thromboelastography, platelet count tests

Coagulation is routinely monitored during liver transplantation for reducing bleeding and the amount of haemocomponents administered, which is associated with increased perioperative morbimortality in liver transplantation.(31, 32) Monitoring by means of traditional coagulation tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin, thrombing time, fibrinogen, dimer D) or by thromboelastography (TEG) and platelet count must indicate whether there is coagulopathy, rapidly identify the cause and suitable therapy, thereby optimising the use of haemocomponents. The difficulty of making a suitable

Tabla 3.Monitorizacion

No invasiva: electrocardiografía D2/V5 con análisis del segmento ST, oximetría de pulso.

Respiratoria: Capnografía, analizador de flujos y presiones, analizador de oxígeno;

Hemodinamia Invasiva: Presión arterial invasiva, PVC[†], PAP^{††};

Especiales: PIC^{†††}.

† Presión venosa central
 †† Presión en la arteria pulmonar
 ††† Presión intracraneana

La monitoria de la presión intracraneana (PIC) proporciona información esencial en el perioperatorio de trasplante de hígado en pacientes con hepatitis fulminante. En estos pacientes, para reducir el riesgo de hemorragia intracraneana, la colocación del catéter de monitorización de la PIC debe ser hecha después de la corrección de las alteraciones de la coagulación (INR<1.5 y plaquetas >50000 cel./mm³) y preferiblemente localizado en posición intraventricular.

Los equipos de soporte deben estar disponibles inmediatamente y sobre constante supervisión, pudiendo ser clasificados en cuatro grupos, conforme se describen en la tabla 4.

Tabla4.Equipos De Soporte

1. Análisis de laboratorio: electrolitos (Na, K, Ca iónico), gasimetría (O₂, CO₂), metabólico (pH, bicarbonato, Glucosa, lactato), Hematocrito;
2. Conservación térmica: Colchón, manta, calentador de líquidos;
3. Conservación sanguínea: Sistema de auto-transfusión (Cell Saver), sistema de infusión rápida de líquidos calentados;
4. Análisis de coagulación: Test tradicionales de coagulación, tromboelastograma, recuento plaquetario.

La monitorización de coagulación es realizada de rutina durante el trasplante hepático para disminuir el sangrado y la cantidad administrada de hemocomponentes, que en trasplante de hígado está asociado a aumento de morbimortalidad perioperatoria(19,20). Por medio de los test de coagulación tradicionales (tiempo de protrombina, INR, tiempo de tromboplastina activado, tiempo de trombina, fibrinógeno, Dímero D) o por la tromboelastografía (TEG) y el recuento plaquetario, la monitoria debe indicar si existe coagulopatía, identificar la causa y la terapia adecuada de forma rápida, optimizando el uso de hemocomponentes. La dificultad de va-

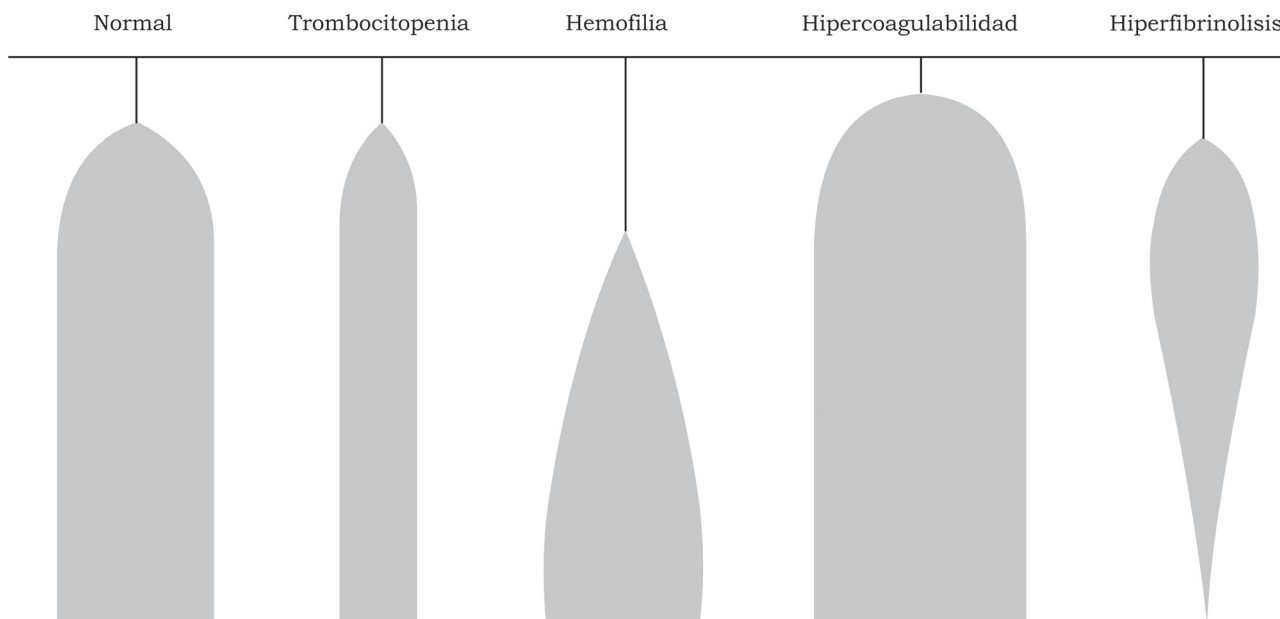


Figura 1. Patrones de TEG

evaluation and the time spent in carrying out the battery of conventional coagulation exams hampers their intraoperative implementation and favours incorporating TEG which, in fact, is the only test providing information about coagulation and fibrinolysis via a single blood analysis. It is easy to carry out and interpret, even allowing an *in vitro* analysis of therapeutics.(33) The overall coagulation profile may be qualitatively and quantitatively interpreted in terms of hypo, normal or hypercoagulability state and also allows an analysis of the degree of lysis (Figure 1). Our intraoperative strategy is based on TEG together with platelet number count.

Blood coagulation is thus monitored by clinical and laboratory analysis; the use of blood components is limited to dealing with clinically important disturbances of coagulation, particularly when these have been confirmed by the laboratory analysis.

3. Transplant

Surgery (for didactic purposes) consists of three phases. The first or pre-anhepatic phase begins with anaesthetic induction, includes the hepatectomy and ends with hepatic vascular

loración y el tiempo de realización de la batería de exámenes convencionales de coagulación dificultan su implementación intraoperatoria y favorecen la incorporación del TEG, que de hecho es el único test que a través de un único análisis sanguíneo proporciona informaciones con respecto al balance entre coagulación y fibrinólisis, con agilidad y facilidad de realización e interpretación, permitiendo inclusive un análisis *in vitro* de la terapéutica.(21) El perfil global de coagulación puede ser cualitativa y cuantitativamente interpretado en términos de estado hypo, normal o hipercoagulabilidad y permite también un análisis del grado de lisis (Figura 1). Nuestra estrategia intraoperatoria está basada en el TEG junto al recuento del número de plaquetas. La coagulación sanguínea, de esta forma, es monitorizada por la clínica y orientada laboratorialmente y el uso de componentes sanguíneos está limitado a tratar aquellos disturbios de la coagulación que son clínicamente importantes, particularmente cuando estos tienen confirmación laboratorial.

Trasplante.

La cirugía para fines didácticos, comprende tres fases. La fase I o *fase pre-anhepática* se inicia con la inducción anestésica e incluye la hepatectomía, por lo tanto finaliza con la exclusión

exclusion and the removal of the native organ. Phase 2 or the anhepatic phase extends from hepatic vascular exclusion to revascularisation of the graft. Phase 3 or the neo-hepatic phase begins with hepatic reperfusion and re-establishing venous return to the heart and ends with closing the abdominal wall.(21)

3.1. Pre-anhepatic phase

Phase 1 is generally the surgery's most laborious phase, bleeding with all its consequences (hypovolemia, hypocalcaemia, hypothermia and transfusions) being the most common complication. Our intraoperative volemic reposition protocol consists of maintaining 25% to 30% haematocrite throughout all transplant phases.

Hypocalcaemia (ionised calcium <1.13 mmol/L) frequently occurs during this phase, mainly during the administration of haemocomponents. There is reduced circulatory cleansing of citrate present in the haemocomponents in hepatic disease (which is rapidly metabolised by the normal liver), making these patients particularly sensitive to citrate poisoning. Hypocalcaemia is typically manifested with myocardial depression (arterial hypotension, increased filling pressures) and lengthening of the QT interval may be detected in the electrocardiogram. The treatment consists of administering calcium chloride (10 mg/Kg) or calcium gluconate (30 mg/Kg).

Serum ionic magnesium levels also become reduced by the citrate infusion rate and hypomagnesaemia is associated with myocardial depression and cardiac arrhythmias.(34) Even though intraoperative magnesium determination may not be frequent, myocardial depression and arrhythmia clinical pictures following polytransfusion and reperfusion resistant to conventional therapeutics (mainly in patients with preoperative hypomagnesaemia) indicate magnesium reposition.

The risk of hypoglycaemia is always present in hepatic insufficiency due to reduced deposits of hepatic glycogen, compromised activation of glyconeogenesis and reduced insulin cleansing

vascular hepática y retiro del órgano nativo. La fase II o *fase anhepática* se extiende desde la exclusión vascular hepática hasta la revascularización del injerto. La fase III o *fase neo-hepática* se inicia con la reperusión hepática y con el restablecimiento del retorno venoso al corazón y finaliza con el cierre de la pared abdominal.

Pre-Anhepática.

La fase I es en general, la fase más laboriosa de la cirugía siendo la intercorriencia más común de sangrado con todas sus consecuencias – hipovolemia, hipocalcemia, hipotermia y transfusiones. Nuestro protocolo de reposición volémica intra operatoria a mantener un hematocrito entre 25 y 30% durante todas las fases del trasplante.

La hipocalcemia (calcio ionizado <1.13 mmol/L) ocurre con frecuencia en esta fase principalmente durante la administración de hemocomponentes. El citrato, presente en los hemocomponentes, que es rápidamente metabolizado por el hígado normal, en la enfermedad hepática tiene su depuración circulatoria disminuida, haciendo a estos pacientes particularmente sensibles a la intoxicación por citrato. Típicamente la hipocalcemia se manifiesta con depresión miocárdica (hipotensión arterial, aumento de las presiones de llenado) y en el electrocardiograma puede ser detectado un alargamiento del intervalo QT. El tratamiento consiste en la administración de Cloruro de calcio (10 mg/Kg) o gluconato de calcio (30 mg/Kg).

El magnesio iónico también tiene sus niveles séricos disminuidos por la tasa de infusión de citrato y la hipomagnesemia está asociada a depresión miocárdica y arritmias cardíacas. (22) A pesar de no ser frecuente la aplicación intraoperatoria, cuadros de depresión miocárdica y arritmias, después de politransfusión y de la reperusión, refractarios a terapéutica convencional, principalmente en aquellos pacientes con hipomagnesemia preoperatoria, indican la reposición de magnesio.

El riesgo de hipoglucemia está siempre presente en la insuficiencia hepática por disminución

by the diseased liver in acute hepatic insufficiency; intensive monitoring must be carried out during transplant phases 1 and 2.(35, 36)

Hypopotasemia is common in fulminant hepatitis, independent of renal compromise; however, aggressive corrections anticipating the hypercalemic period accompanying hepatic reperfusion must be avoided. Intraoperative dialysis must be considered early on during surgery in oliguric patients suffering from hypopotasemia.

3.2. Anhepatic phase

The most significant haemodynamic alterations in liver transplantation occur at the beginning and end of this phase, generally lasting around 60 minutes. In spite of circulatory hyperdynamism possibly improving with the removal of the native organ, alterations in venous return secondary to hepatectomy at the beginning of this phase, together with haemodynamic alterations in reperfusion at the end of it make this period the one having the most agitated haemodynamic profile during the surgery.

This phase begins with pinching off the vena porta (flow: 1,300 mL/min) and (depending on the operative technique) also interrupting the lower vena cava's blood flow, being haemodynamically characterised by reduced cardiac index, increased peripheral vascular resistance and low cardiac filling pressures.

Hepatectomy can be done by two surgical techniques (piggyback technique or by the conventional technique which is haemodynamic differentiated by pinching off the lower vena cava), thereby affecting the degree of compromise of cardiac venous return during the whole anhepatic phase. The conventional technique requires the lower vena cava to be totally pinched off for hepatic extraction, thus reducing cardiac preload by 50%. The vena cava remains almost intact during graft implant in the piggyback technique, thereby providing better hemodynamic stability during this period. Choosing one technique and/or another depends on both preference of the surgical team and technical difficulties occurring during hepatectomy.

de los depósitos de glicógeno hepático, compromiso de la gliconeogénesis y disminución de la depuración de insulina por el hígado enfermo en la insuficiencia hepática aguda; monitoria intensiva debe ser realizada en las fases I y II del trasplante.(23,24)

La hipopotasemia es común en la hepatitis fulminante independiente del compromiso renal, pero se deben evitar correcciones agresivas anticipando al período hipercalémico que acompaña la reperfusion hepática. En los pacientes oligúricos con hiperpotasemia la diálisis intraoperatoria debe ser considerada precozmente en cirugía.

Anhepática.

Las alteraciones hemodinámicas más significativas del trasplante hepático ocurren al inicio y al final de esta fase, que de un modo general duran cerca de 60 minutos. A pesar del hiperdinamismo circulatorio puede mejorar con el retiro del órgano nativo, las alteraciones del retorno venos secundarias a la hepatectomía al inicio de esta fase, junto con las alteraciones hemodinámicas de reperfusion al final de la misma, hace de este período el de perfil hemodinámico mas agitado de la cirugía.

Esta fase se inicia con el pinzamiento de la vena porta (flujo: 1300 mL/min) y, dependiendo de la técnica operatoria, también con una interrupción del flujo sanguíneo de la vena cava inferior, siendo hemodinámicamente caracterizada por disminución del índice cardíaco, aumento de la resistencia vascular periférica y bajas presiones de llenado cardíaco.

La hepatectomía puede ser realizada por dos técnicas quirúrgicas, por la técnica convencional o por la técnica de *piggyback*, que se diferencian por el pinzamiento o no de la vena cava inferior y, por lo tanto por el grado de compromiso del retorno venoso cardíaco durante toda la fase anhepática. Una técnica convencional requiere pinzamiento total de la vena cava inferior para la extracción hepática, con reducción de hasta el 50% del débito cardíaco. En la técnica de *piggyback* la vena cava permanece intacta durante el implante del injerto, proporcionando mejor estabilidad hemodinámica en este período.

Hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypothermia and hypoglycaemia become more intense and occur more frequently during phase 2 with the total absence of hepatic function. Fibrinolysis may have its clinical picture aggravated during this phase due to the absence of hepatic depuration of t-PA. Patients suffering from advanced hepatic affection and prolonged phase 2 are those in whom laboratory exams more commonly reveal hyperfibrinolysis with an important clinical manifestation. Their therapy must be performed with 50 mg/Kg aminocaproic acid or 10 mg/Kg tranexamic acid for clinical control of hyperfibrinolysis until the graft functions.

The main objective during the anhepatic phase is to prepare the patient for hepatic reperfusion. Considering this to be the moment during transplant where hemodynamic alterations occur with greater frequency and intensity, it is recommended to increase the inspired O₂ fraction (FIO₂) to 1.0, five minutes before reperfusion.

3.3. Neohepatic phase - reperfusion

Hepatic reperfusion (i.e. restoring hepatic blood flow) is a critical moment during liver transplantation and the most frequent period of hemodynamic instability.(37-40) In patients suffering from fulminant hepatic failure, this period is of high risk for cerebral ischemia.(26-28)

Haemodynamic response occurs due to the sudden release of acidotic, hypothermic and hyperpotasaemic blood in the circulation which is rich in vasoactive substances and toxic agents released by both the graft during ischemia and reperfusion as well as those accumulated in splanchnic circulation during pinching off the vena porta.(41)

From the hemodynamic point of view, this period is characterised by a fall in mean arterial pressure and systemic vascular resistance with increased cardiac index, usually declining in one or two hours.(39)

Post-reperfusion syndrome (PRS) is an acute, transitory hemodynamic cardiovascular collapse phenomenon which happens following

La elección de una técnica u otra depende tanto de la preferencia del equipo quirúrgico como la presencia de dificultades técnicas presentadas durante la hepatectomía.

En la fase II, con la ausencia total de la función hepática, la hipocalcemia, la hipomagnasemia, la hipotermia y la hipoglicemia suceden más intenso y más frecuentemente. La fibrinólisis puede tener su cuadro agravado en esta fase por ausencia de depuración hepática de t-PA. Los pacientes con afección hepática avanzada, con fase II prolongada, son los que más comúnmente hiperfibrinolisis en los exámenes de laboratorio con importante manifestación clínica; en ellos, la terapia debe ser realizada con ácido aminocaproico a dosis de 50 mg/Kg o ácido tranexámico a dosis de 10 mg/Kg para el control clínico de la hiperfibrinolisis hasta que el injerto funcione.

El objetivo principal de la fase anhepática es preparar al paciente para la perfusión hepática, considerado el momento del trasplante donde las alteraciones hemodinámicas ocurren con mayor frecuencia e intensidad, recomendándose, cinco minutos antes de la perfusión aumentar la fracción inspirada de O₂ para 1.0.

Neo hepática – Reperusión.

La reperusión hepática, o sea, la restauración del flujo sanguíneo hepático, es un momento crítico del trasplante de hígado y el período más frecuente de inestabilidad hemodinámica,(25-28), aumento de la PIC y gran riesgo de isquemia cerebral en los pacientes con hepatitis fulminante.(16,17)

La respuesta hemodinámica ocurre por la súbita liberación en la circulación de sangre acidótica, hiperpotasémica, rica en sustancias vasoactivas y agentes tóxicos liberados tanto por el injerto en el proceso de isquemia y reperusión hepática como por los acumulados en la circulación esplácnica durante el pinzamiento de la vena porta.(29)

Desde el punto de vista hemodinámico este período se caracteriza por caída de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica con aumento del índice cardíaco, que generalmente persiste por una o dos horas.(27)

liver revascularisation, leading to reduced arterial pressure, systemic vascular resistance and myocardial contractility accompanied by increased filling pressures, pulmonary vascular resistance (manifest by increased mean pulmonary arterial pressure)(42) and bradycardia,(43) which could suddenly evolve to cardiac arrest.(44) PRS occurs in around 30% of liver transplants and classically has a hemodynamic pattern characterised by a fall in mean arterial pressure of more than 30% of pre-reperfusion values, lasting for more than one minute and occurring during the first five minutes of reperfusion.(39) Other groups define PRS as a fall in mean arterial pressure to values lower than 60 mmHg in adults and 50 mmHg in children during the first minutes of reperfusion.(38) Donors and marginal grafts (high degree of steatosis, history of cardiac arrest, depending on increased α -adrenergic pharmacological support, hypotension and older than 50 years) and prolonged ischemia time constitute risk factors for developing reperfusion syndrome and hyperpotasaemia during graft reperfusion.(12, 45)

The syndrome tends to be more severe during the first minute of reperfusion and generally stops being critical after the 5th minute. Mean arterial pressure less than 60 mmHg is preferentially treated with adrenalin in 50 mg bolus and an infusion of liquids orientated by venous pressures. The need for continuous adrenergic support is decided by the evolution of hemodynamic data.

Prophylaxis is currently the only way of attenuating the hemodynamic effects of reperfusion during the intraoperative period and is based on rigorous hemodynamic control by means of invasive monitoring associated with metabolic and hydroelectrolytic control during the periods preceding reperfusion.

Hyperpotasaemia is the electrolytic alteration having the most serious consequences during reperfusion, making it obligatory that prophylactic measures for maintaining serum potassium levels stay below 4.0 mEq/L during the anhepatic phase. A potassium level greater than

El síndrome post reperusión es un fenómeno hemodinámico agudo y transitorio de colapso cardiovascular que sucede con la revascularización, ocurriendo disminución de la presión arterial, de la resistencia vascular sistémica y de la contractilidad miocárdica acompañada de aumento de las presiones de llenamiento, de la resistencia vascular pulmonar (manifestada por aumento de las presiones de la arteria pulmonar media y en cuña) (30) y bradicardia(31), pudiendo evolucionar súbitamente a paro cardíaco(32). El síndrome post reperusión ocurre en cerca del 30% de los trasplantes hepáticos y clásicamente tiene un patrón hemodinámico caracterizado por caída de la presión arterial media de más del 30% de los valores pre reperusión, con duración mayor de un minuto, ocurriendo en los primeros cinco minutos de la reperusión. (27) Otros grupos definen el síndrome como una caída de la presión arterial media a valores inferiores a 60 mmHg en adultos y 50 mmHg en los niños en los primeros minutos de la reperusión.(26) Donadores e injertos marginales (alto grado de esteatosis, historia de paro cardíaco, dependientes de elevado soporte farmacológico α -adrenérgico, hipotensos y con edad mayor de 50 años) y tiempo de isquemia prolongado constituyen factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de reperusión e de (7,33) El síndrome tiende a ser más grave en el primer minuto de reperusión y de manera general deja de ser crítico después del 5° minuto, presión arterial media menor de 60 mmHg es preferencialmente tratada con adrenalina en *bolos* de 50 μ g y con una infusión de líquidos orientada por las presiones venosas, la necesidad de soporte continuo adrenérgico es decidida por la evolución de los datos hemodinámicos.

Actualmente en el intraoperatorio, la profilaxis es la única forma de atenuar los efectos hemodinámicos de la reperusión y tiene como base un riguroso control hemodinámico por medio de la monitoria invasiva asociado al control metabólico y hidroelectrolítico en los periodos que anteceden a la reperusión.

La hiperpotasemia es la alteración electrolítica de consecuencias más graves en la reperusión, tornando obligatorio las medidas profilácticas para mantenimiento del potasio sérico en nive-

5.0 mEq/L during anhepatic phase constitutes a risk factor for developing hyperpotasaemia during reperfusion(46) and must therefore be treated aggressively.(35, 47)

Electrocardioscopically, hyperpotasaemia is manifest by sharp, symmetrical T-waves and, in the most serious cases, by lengthening of the QRS complex, which could evolve to ventricular tachycardia or VF. Calcium and sodium bicarbonate administration are the most efficient measures for treating hyperpotasaemia secondary to reperfusion.

Coagulopathy occurring early during the neohepatic phase is due to an exacerbated and transitory increase in t-PA activity, increase in proteolytic activity, heparin or heparinoid factors release from the graft, hypothermia and acidosis, resulting in a clinical picture of hyperfibrinolysis and hypocoagulation.(48-51) Coagulopathy (if the implanted liver functions suitably) is restricted to the first hour of reperfusion and usually does not require intervention.(50)

The growing need for hemodynamic pharmacological support, serious and prolonged hyperfibrinolysis, hypocalcaemia, persistent metabolic acidosis, refractory hypothermia, hypoglycaemia and oliguria are classical signs of graft dysfunction.(37, 39)

The fact that hemodynamic, metabolic, coagulation, electrolytic and acid-based reperfusion alterations become self-limited typically characterises a graft's good functioning (Table 5).

Table 5. Evidence of good graft functioning

Normalising coagulation
Normalising pH
Absence of a need for calcium reposition
Temperature raising
Diuresis >1 mL/Kg/h
Reduced adrenergic support
Production of bile (colour, viscosity and amount)
Macroscopic aspect of the liver (colour and consistency)

les inferiores a 4.0 mEq/L durante la fase anhepática. Un nivel de potasio mayor de 5.0 mEq/L en la fase anhepática constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia en a reperusión(34) y debe ser y debe ser tratado de forma agresiva antes de ella.(23,35) Electrocardioscópicamente la hiperpotasemia se manifiesta por ondas T picudas y simétricas y en los casos más graves con alargamiento del complejo QRS, pudiendo evolucionar a taquicardia ventricular o FV, siendo la administración de calcio y bicarbonato de sodio las medidas más eficaces para llevar el potasio al medio intracelular con rapidez suficiente para tratar la hiperpotasemia de reperusión.

La coagulopatía en la fase neo hepática es debida a un aumento exacerbado y transitorio de la actividad de t-PA, de la actividad proteolítica, de la liberación de heparina o factores *heparinoides* del injerto, hipotermia y acidosis, resultando en un cuadro de hiperfibrinolisis e hipocoagulación.(36-38) La coagulopatía, si el hígado implantado funciona adecuadamente, se restringe a la primera hora de reperusión y no requiere intervención.

La necesidad creciente de soporte farmacológico hemodinámico, hiperfibrinolisis grave y prolongada, hipocalcemia, acidosis metabólica persistente, hipotermia refractaria, hipoglicemia y oliguria son signos clásicos de disfunción del injerto.

Típicamente caracteriza un buen funcionamiento del injerto el hecho de que las alteraciones hemodinámicas, metabólicas, de coagulación, electrolíticas y acido-básicas de reperusión se autolimiten. (Tabla 5)

Tabla 5. Evidencias de buen funcionamiento del injerto

Normalización del pH.
Ausencia de necesidad de reposición de calcio.
Elevación de la temperatura.
Diuresis >1 mL/Kg/h.
Disminución de soporte adrenérgico.
Producción de bilis (color, viscosidad y cantidad).
Aspecto macroscópico del hígado (coloración y consistencia)

REFERENCIAS

1. Punch JD. Bridges to transplantation. *Anesthesiol Clin North America*. 2004 Dec;22(4):863-9.
2. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003 Aug;23(3):259-69.
3. Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW, Jr., Sorrell MF. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet*. 1998 Mar 7;351(9104):719-21.
4. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol*. 2000 Jun;32(6):1035-8.
5. Bacher A, Zimpfer M. Hot topics in liver intensive care. *Transplant Proc*. 2008 May;40(4):1179-82.
6. Debray D, Yousef N, Durand P. New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2006;8(1):1-13.
7. Han MK, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9 Suppl):S225-31.
8. Eksler B, Gridelli B, Tector AJ, Cooper DK. Pig liver xenotransplantation as a bridge to allotransplantation: which patients might benefit? *Transplantation*. 2009 Nov 15;88(9):1041-9.
9. Galvao FH, Pompeu E, de Mello ES, da Costa Lino Costa A, Mory E, Dos Santos RM, et al. Experimental multivisceral xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2008 May;15(3):184-90.
10. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hickstein H, Reisinger EC. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J*. 2009 Sep-Oct;55(5):498-502.
11. Mushlin PS, Gelman S. Anesthesia and the Liver, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anesthesia*, 4ª edição, Filadélfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;1067-101.
12. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North America*. 2004 Dec;22(4):687-711.
13. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc*. 1997 Jan;72(1):44-53.
14. Lai WK, Murphy N. Management of acute liver failure. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2004;4(2):40-3.
15. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, Russell MW, Bon-tempo FA, Niren LS, et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*. 1987 Jun;66(6):766-73.
16. Petrovich CT. An approach to the patient who may have a bleeding disorder. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. 2004;32(236):1-5.
17. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:491-500.
18. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med*. 1973 Nov 29;289(22):1155-9.
19. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):648-53.
20. Mukherjee KK, Chhabra R, Khosla VK. Raised intracranial pressure in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol*. 2003 Dec;22 Suppl 2:S62-5.
21. Rocha Filho JA, Rocha JPS, Nani RS. Anestesia para transplante hepático. In: Cangiani LM, Posso IP, Pooterio GMB, editors. *Tratado de Anestesiologia*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 1899-909.
22. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis*. 2003 Aug;23(3):271-82.
23. Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis*. 1996 Nov;16(4):379-88.
24. Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care*. 2008;9(1):97-102.
25. Rabadan AT, Spaho N, Hernandez D, Gadano A, de Santibanes E. Intraparenchymal intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Jun;66(2B):374-7.
26. Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, Kahaku E, Margulies J, Arnaout W, et al. Intracranial pressure during liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 1999 Mar 15;67(5):767-70.
27. Jalan R, Davies NA, Damink SW. Hypothermia for the management of intracranial hypertension in acute liver failure. *Metab Brain Dis*. 2002 Dec;17(4):437-44.
28. Filho JA, Machado MA, Nani RS, Rocha JP, Figueira ER, Bacchella T, et al. Hypertonic saline solution increases cerebral perfusion pressure during clinical orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic

- failure: preliminary results. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Jun;61(3):231-8.
29. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Davies NA, Garden OJ, Madhavan KK, et al. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*. 2003 Jun 27;75(12):2034-9.
 30. Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2009 Oct 22.
 31. Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, et al. Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:S158-61.
 32. Mor E, Jennings L, Gonwa TA, Holman MJ, Gibbs J, Solomon H, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Mar;176(3):219-27.
 33. Srinivasa V, Gilbertson LI, Bhavani-Shankar K. Thromboelastography: where is it and where is it heading? *Int Anesthesiol Clin*. 2001 Winter;39(1):35-49.
 34. Scott VL, De Wolf AM, Kang Y, Altura BT, Virji MA, Cook DR, et al. Ionized hypomagnesemia in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a complication of citrate intoxication. *Liver Transpl Surg*. 1996 Sep;2(5):343-7.
 35. Hammer GB, Krane EJ. Anaesthesia for liver transplantation in children. *Paediatr Anaesth*. 2001 Jan;11(1):3-18.
 36. Kelley SD, Cauldwell CB. Anesthesia for transplantation, em - Gregory, H. *Pediatric Anesthesia*, 2ª edição, 1996.
 37. Kang YG, Freeman JA, Aggarwal S, DeWolf AM. Hemodynamic instability during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989 Jun;21(3):3489-92.
 38. Estrin JA, Belani KG, Ascher NL, Lura D, Payne W, Najarian JS. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989 Jun;21(3):3500-5.
 39. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987 Aug;19(4 Suppl 3):54-5.
 40. Dec G, Kondo N, ML F, J D, AB C, MJ S. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 1995 1995, DEC;9(6):463-71.
 41. Blanot S, Gillon MC, Lopez I, Ecoffey C. Circulating endotoxins and postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1995 Jul 15;60(1):103-6.
 42. Goode HF WN, Howdle PD, et al. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994 1994;19(2):354.
 43. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Jr., Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care*. 1993 Sep;8(3):154-60.
 44. Ayoub T, Ahmed K. Liver transplant anesthesia: an update. *Curr Opin Organ Transplant*. 2003;8(3):252-7.
 45. Chui AK, Shi L, Tanaka K, Rao AR, Wang LS, Bokallil M, et al. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000 Nov;32(7):2116-7.
 46. Nakasuji M, Bokallil MJ. Pathophysiological mechanisms of postrevascularization hyperkalemia in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1351-5.
 47. Braunfeld M. Anesthesia for liver transplantation. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. 2001;29(1):83-96.
 48. Chapin JW, Peters KR, Winslow J, Becker GL, Skinner H. Circulating heparin during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1993 Apr;25(2):1803.
 49. Legnani C, Palareti G, Rodorigo G, Gozzetti G, Mazzotti A, Martinelli G, et al. Protease activities, as well as plasminogen activators, contribute to the "lytic" state during orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1993 Sep;56(3):568-72.
 50. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Tissue-type-plasminogen-activator-associated fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989 Jun;21(3):3542.
 51. De Gasperi A, Corti A, Mazza E, Prosperi M, Amici O, Bettinelli L. Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis. *Transplant Proc*. 2009 May;41(4):1256-9.