

11202

22

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN**

**“EVOLUCION DEL MANEJO ANESTESICO DEL TRANSPLANTE
HEPatico EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN”**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA
PRESENTA**

DRA. GLORIA MERCEDES CARDONA SALGADO

**DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO
ASESOR**

286308



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.

11202

22



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

NOV. 22 2000

Unidad de Servicios Escolares
MMM de (Posgrado)



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Luis Federico Useanga Dominguez
Director de Enseñanza INCMNSZ.

Dr. Luis Alfonso Jauregui Flores
Profesor Titular del Curso de Anestesiología INCMNSZ.

Dr. Rafael Paulino Leal Villalpando
Asesor de tesis.

A Dios por la oportunidad...

A mis padres y hermana por su amor y apoyo incondicional a traves de la distancia...

A mis adscritos por su paciencia, enseñanzas y solidaridad...

A mis compañeras y amigas por su confianza en mi y todo lo compartido...

A quien llegó a mi vida cuando todo se estaba gestando ...

...Gracias!

INDICE

INTRODUCCION.....	1
INDICACIONES Y RESULTADOS.....	2
EVALUACION PREOPERATORIA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPATICA AGUDA Y CRONICA.....	3
ALTERACIONES FARMACOCINETICAS Y FARMACODINAMICAS EN LA ENFERMEDAD HEPATICA.....	9
PREPARACION PREOPERATORIA.....	12
PROCURACION DEL HIGADO.....	14
TECNICA ANESTESICA.....	14
TECNICA QUIRURGICA.....	17
CONSIDERACIONES ESPECIALES.....	20
COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS.....	32
MATERIALES Y METODOS.....	33
RESULTADOS.....	33
GRAFICA 1.....	37
GRAFICA 2.....	38
GRAFICA 3.....	39
GRAFICA 4.....	40
GRAFICA 5.....	41
ANEXO 1.....	42
ANEXO 3.....	44
ANEXO 4.....	45
ANEXO 5.....	46

EVOLUCION DEL MANEJO ANESTESICO DEL TRANSPLANTE HEPATICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN.

INTRODUCCION

En los años 60's los pioneros del transplante hepático en el mundo fueron Starlz y Calne, siendo establecido posteriormente como terapéutico en los inicios de los años 80's con la aparición de la Ciclosporina A y siendo reconocido como el único tratamiento efectivo para la mayoría de las formas de enfermedad hepática terminal. Mas de 5000 pacientes reciben transplantes hepáticos alrededor del mundo actualmente. La supervivencia general a un año es mayor del 80%, la mortalidad en años subsecuentes es menor y la calidad de vida a largo plazo de los receptores adultos es excelente **(1, 2, 3)**.

Avances en el manejo de ambas, falla hepática aguda y crónica han hecho posible y mandatorio el desarrollo del transplante hepático. El uso del mismo, ha procedido rápidamente desde el Consenso hecho en la Conferencia Nacional de Institutos de la Salud, que concluyó en 1983, que el transplante hepático debe concebirse como un servicio y no como un procedimiento experimental **(4)**.

El transplante hepático ha evolucionado dramáticamente durante la pasada época, guiado por la disponibilidad de mas drogas inmunosupresoras específicas (las mas notables Ciclosporina y terapia antimonoclonal), la mejoría de las técnicas médicas y quirúrgicas y el desarrollo de soluciones para preservación de los órganos **(5)**.

El hígado puede ser transplantado como un órgano extra (auxiliar) en un sitio ectópico ó en la localización ortotópica después de remover el hígado nativo.

La selección de receptores apropiados requiere un estricto asesoramiento individual. La oferta de órganos en aumento, influye los criterios para la selección y limita el uso del procedimiento.

El manejo anestésico del receptor del transplante hepático presenta un formidable reto. La falla hepática avanzada produce complejos efectos fisiológicos y bioquímicos frecuentemente asociados con falla de otros órganos y sistemas. El procedimiento quirúrgico es prolongado y a menudo causa inestabilidad hemodinámica, hemorragia mayor y significantes disturbios hemostáticos, electrolíticos y ácido base. Es esencial el conocimiento de la fisiopatología del daño hepático severo y los potenciales peligros de la cirugía.

Una buena organización y soporte técnico también son vitales, así como el cuidadoso monitoreo, comunicación efectiva con los cirujanos y un agresivo acercamiento a los eventos fisiológicos adversos **(1, 2, 3)**.

El transplante está indicado cuando el daño hepático progresa hasta el punto de mayor deterioro funcional y se calcula que puede llevar a la muerte dentro del siguiente año **(6)**.

INDICACIONES Y RESULTADOS

Las mayores indicaciones para trasplante hepático en adultos son :

- Estadío final de la Falla Hepática Crónica: Enfermedades colestásicas, hepatocelulares y vasculares.
- Falla Hepática Fulminante: Hepatitis Viral, Toxinas, Enfermedad de Wilson.
- Pacientes seleccionados con Anormalidades Inherentes al Metabolismo: Hiperoxaluria Primaria Tipo I, Hipercolesterolemia Familiar.
- Neoplasias Hepáticas Malignas

(5, 7)

Las condiciones que actualmente contraindican el trasplante hepático son:

- Malignidad diseminada.
- Infección no controlada por fuera de la via biliar.
- Enfermedad Cardíaca Severa.
- Patología Neurológica Mayor.
- Abuso intratable de alcohol ó drogas.
- Incapacidad para mantener la inmunosupresión apropiada y el seguimiento médico.

(5)

Esfuerzos constantes para refinar la predicción de los resultados continúan haciéndose, pero la mayoría de las decisiones están basadas en la experiencia y juicio clínico del equipo de trasplantes. Desafortunadamente la oferta de donadores de órganos ahora sobrepasada por la demanda, tiene como consecuencia un significativo aumento en el tiempo de espera para la cirugía y estos largos tiempos de espera han sido reflejados en ambos: más muertes de receptores en lista de espera y mayor desnutrición en muchos otros (8).

Es también muy difícil definir en qué estado del curso de la disfunción hepática progresiva deben ser referidos los pacientes para trasplante ortotópico. La opción más favorable es que el trasplante debe hacerse antes de que el paciente llegue a una incapacidad severa (tabla 1). La decisión de esta recomendación en estos casos requiere una cuidadosa consideración de las complicaciones a corto y largo plazo.

Tabla 1. El trasplante Hepático Debe Realizarse Antes del Deterioro Clínico Progresivo. (5)

-
1. Sangrado Varicoso Terminal
 2. Síndrome Hepatopulmonar ó Renal Irreversible
 3. Estado Catabólico Progresivo
 4. Coagulopatía Incorregible
 5. Inestabilidad Hemodinámica
 6. Peritonitis Bacteriana Subaguda ó Sépsis Recurrente
 7. Estadío Final de Daño Intestinal Asociado a la Falla Hepática
-

EVALUACION PREOPERATORIA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPATICA AGUDA Y CRONICA

Es parte de la asesoria inicial del paciente antes de estar en la lista de espera. Un experimentado miembro del equipo debe ver al receptor en prospectiva y dirigirlo como sigue:

- 1- Identificar y discutir con los hepatólogos y cirujanos involucrados los factores relevantes relacionados con los riesgos generales perioperatorios.
- 2- Condiciones menos severas que pueden deteriorar al paciente antes de la cirugía deben ser vigiladas y tratadas, incluyendo infección respiratoria baja, edema pulmonar, asma, derrame pleural, ascitis severa, anemia e hiponatremia.
- 3- Definir y documentar problemas en el periodo perioperatorio.

La base de la valoración preoperatoria está determinada por los disturbios fisiológicos comunes a todas las formas de enfermedad hepática avanzada y por problemas especiales asociados con grupos específicos de diagnóstico **(tabla 2)** **(7)**.

La enfermedad hepática crónica se manifiesta por malnutrición, hipertensión portal con ascitis, deterioro de la función de síntesis hepática y cortocircuitos periféricos y pulmonares microvasculares. La malnutrición es severa en mas del 30% de los pacientes, como consecuencia de anorexia, malabsorción, deterioro de la síntesis de proteínas y catabolismo crónico**(9)**. La reserva nutricional es fuertemente depletada por el catabolismo acelerado durante los episodios de infección y cirugía. Suplementación calórica y proteínica es recomendada; sin embargo, la evidencia de un efecto benéfico en el resultado no está definida.

La hipertensión portal e hipoalbuminemia puede estar asociada con ascitis severa y reducción de los volúmenes pulmonares, combinada con otros factores que limitan severamente la tolerancia al ejercicio. La ascitis es a menudo fácilmente reducida con restricción de sodio y terapia diurética, lo cual mejora la función pulmonar. En casos intratables, paracentesis de gran volumen e infusiones de albúmina son efectivas **(10)**.

CAMBIOS HEMATOLOGICOS

El deterioro de la función hepática se refleja en reducción de las concentraciones plasmáticas de albúmina y factores de la coagulación. La hipoalbuminemia agrava la ascitis y el edema periférico, pudiendo ser corregida con la infusión de solución de albúmina al 20% **(7)**.

El hígado normalmente sintetiza los factores de coagulación dependientes de vitamina K, inhibidores específicos de la coagulación y dos proteínas fibrinolíticas: plasminógeno y alpha 2 antiplasmina. La enfermedad hepática crónica está asociada con malabsorción de vitamina K, llevando a su vez a disminución en la producción de los factores de la coagulación II, VII, IX y X y de los factores anticoagulantes proteínas C y S **(5)**.

La trombocitopenia es común en los pacientes previo trasplante debido a supresión de la médula ósea, CID crónica, hiperesplenismo, hemodilución y hemorragia del tracto gastrointestinal (5).

La coagulopatía, si no está corregida, está asociada con grandes hemorragias operatorias, particularmente en presencia de grandes venas colaterales y adherencias abdominales relacionadas con previas cirugías o peritonitis. La malabsorción de vitamina K a partir del deterioro de la producción de sales biliares agrava esta situación y suplementos deben ser administrados al paciente. El número y tiempo de vida de las plaquetas está disminuido. Es esencial corregir los trastornos de coagulación con la administración apropiada de productos sanguíneos antes de la cirugía; sin embargo, esto puede no ser útil para corregir completamente las anomalías de coagulación en pacientes con disfunción hepática crónica (5, 7).

La concentración de hemoglobina está a menudo disminuida por deterioro de la hematopoyesis, sangrado gastrointestinal ó hiperesplenismo (7).

CAMBIOS BIOQUIMICOS

Son comunes hiponatremia, hipokalemia e hipomagnesemia, consecuencia de la terapia diurética ó secundarias a hiperaldosteronismo (un mecanismo pobremente entendido) y a anomalías renales. La corrección preoperatoria de hipokalemia leve (<3mmol/l) es raramente necesaria, ya que las arritmias atribuibles a esta causa son infrecuentes (11) y una sobrecorrección puede aumentar el riesgo de hipercalemia durante la cirugía, cuando grandes cantidades de potasio son introducidas dentro de la circulación por transfusiones y reperfusión del injerto.

Si la hiponatremia es severa (<120mmol/l) puede deteriorar la función del injerto por expansión celular inducida osmóticamente (12), lo que también aumenta el riesgo de mielinolisis pontina postquirúrgica, particularmente si el sangrado transoperatorio es substancial y el sodio plasmático aumenta abruptamente (13, 14).

El deterioro del metabolismo de la vitamina D puede llevar a la osteomalacia y susceptibilidad a fracturas como consecuencia. Sin embargo las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo son usualmente normales.

La hipomagnesemia es común y leve, pero las concentraciones de magnesio ionizado disminuyen durante la cirugía y las arritmias pueden ser mas frecuentes con valores preoperatorios bajos (15, 16, 17).

La hipoglicemia es un hallazgo infrecuente en los pacientes con enfermedad hepática crónica, pero a menudo es vista en pacientes con falla fulminante, en quienes los niveles sanguíneos de glucosa deben ser medidos frecuentemente(7).

FUNCION RENAL

La función renal es bien preservada en la mayoría de los pacientes; sin embargo la insuficiencia prerenal está asociada con ascitis a tensión y el uso agresivo de diuréticos.

La falla renal es indistinguible de la necrosis tubular aguda vista en pacientes con falla hepática aguda ó sepsis severa. En muchos pacientes la falla aguda

prerenal ocurre sin una causa clara y es descrita como **Síndrome Hepatorenal**, caracterizado por oliguria y retención urinaria que no responden a cargas de volumen. La fisiopatología de éste síndrome permanece inexplicada; existe disminución del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y el gasto urinario asociados a hiponatremia dilucional en ausencia de anormalidades histológicas renales (5). Sucede una exitosa recuperación postransplante.

La función renal puede estar deteriorada por la influencia de sustancias vasoactivas que incluyen: renina, angiotensina, catecolaminas, prostaglandinas renales, hormona antidiurética, endotoxinas y óxido nítrico (5).

El deterioro de la función renal está reportado como un fuerte predictor de sepsis postoperatoria y mortalidad (18, 19, 20) y en muchos centros medidas de protección renal son parte del protocolo de manejo.

Los pacientes que esperan transplante hepático deben tener adecuada presión de perfusión renal, mantener un estado normovolémico y si es necesario, hasta tener estimulación dopaminérgica.

Debe disminuirse el riesgo de necrosis tubular previniendo la infección y evitando el uso de nefrotóxicos.

La falla renal con necrosis tubular puede ser tratada con diálisis mientras se espera el transplante (5).

FUNCION CARDIOVASCULAR

En ausencia de enfermedad cardíaca subyacente, la función cardiovascular es bien mantenida. La falla hepática es caracterizada por un trastorno en la función microcirculatoria causando cortocircuitos arteriovenosos, aumentando el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno flujo- dependiente(20). La causa permanece poco clara; sin embargo parece estar implicado el aumento en la producción de óxido nítrico ó prostaciclina (22, 23) y la severidad parece depender de la gravedad del daño hepático concomitante; pero también se ha visto en presencia de hipertensión portal sin ictericia significativa.

En el 69% de los pacientes hay un índice cardíaco (IC) elevado con disminución de las resistencias vasculares sistémicas; las hipótesis planteadas para explicar éste hallazgo son la hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS), el aclaramiento inadecuado de sustancias vasoactivas, la existencia de cortocircuitos arteriovenosos y la hipoxia relativa en los tejidos periféricos(5).

Pacientes mayores de 40 años pueden tener enfermedad cardíaca coronaria oculta ó sintomática y aquellos con cirrosis alcohólica ó amiloidosis pueden tener cardiomiopatía. En la práctica, evidencia de falla cardíaca es vista con poca frecuencia. Cualquier evidencia de enfermedad cardíaca debe ser tomada seriamente en cuenta desde el punto de vista de las agresiones impuestas durante la cirugía y en el periodo postoperatorio. Una revisión reciente confirma que los pacientes con transplante hepático y enfermedad coronaria conocida tienen un alto riesgo intra y postoperatorio, con 50% de mortalidad a tres años con o sin revascularización arterial coronaria previa (24).

La aproximación recomendada es inicialmente, obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones, una radiografía de torax y un ecocardiograma. Si la historia ó cualquiera de las pruebas sugiere la presencia de enfermedad arterial coronaria, debe realizarse una prueba MIBI SPECT con tecnecio-99. Cuando se encuentra

un defécto de perfusión reversible, se lleva a cabo una angiografía y si está indicada, una angioplastia ó revascularización arterial coronaria antes del trasplante, si la disfunción hepática no es severa. El ecocardiograma de stress con dipiridamol también parece tener adecuada sensibilidad y es menos costoso e invasivo que las pruebas con radionucleótidos(25).

La falla ventricular izquierda está asociada con alta mortalidad en el contexto de que cualquier procedimiento de cirugía vascular mayor, en la mayoría de los casos contraindica el trasplante hepático. Sin embargo, enfermedad valvular leve sin disfunción ventricular significativa no ha sido asociada con alta mortalidad perioratoria y entonces en estos casos el estudio es usualmente limitado hasta el ecocardiograma (7).

Neuropatía autonómica ha sido descrita en pacientes con cirrosis y ha sido propuesta como causa de muerte súbita en ellos (26). Su significancia en pacientes para trasplante hepático no ha sido aún evaluada, pero aparentemente signos de este desorden parecen ser raros. Sin embargo, en pacientes con polineuropatía amiloide familiar, la hipotensión postural y los trastornos de conducción predicen inestabilidad hemodinámica(27).

Hipertensión pulmonar idiopática moderada ó severa, que puede resultar en falla ventricular derecha fatal durante la cirugía, es ahora bien reconocida en adultos con cirrosis, ocurriendo en el 1% de los receptores (28, 29). Su patogénesis no es clara, pero parece ser un trastorno autoinmune con base en los casos reportados. Esta se asocia con una alta mortalidad perioperatoria y puede no resolverse postrasplante, pero es fácilmente hallada en el preoperatorio con signos clínicos que aparecen tardíamente (30, 31). El ecocardiograma es una prueba sensible para detectar esta complicación. Los datos en lo que se refiere a respuesta a vasodilatadores pulmonares y pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar moderada son inconclusos, pero muestran que con una presión arterial pulmonar media menor de 40 mmHg y una función ventricular derecha bien mantenida, se tiene un aceptable riesgo perioperatorio (32).

FUNCION PULMONAR

El deterioro pulmonar en estos pacientes tiene múltiples causas potenciales. Un aumento en el gradiente alveolo- arterial de oxígeno en un paciente en el que ha sido excluida una enfermedad pulmonar intrínseca, ha sido descrito como **Síndrome Hepatopulmonar**. Este puede resultar a partir de uno o ambos de dos mecanismos fisiopatológicos de severidad variable: un defécto de difusión/perfusión asociado con cortocircuitos fisiológicos y deterioro de la capacidad de difusión del dióxido de carbono, es la anormalidad mas común, atribuida a dilatación y alto flujo sanguíneo capilar (33, 34). Una causa menos común y lejana de hipoxemia es el desarrollo de canales pulmonares arteriovenosos; éste desorden es sugerido por el hallazgo clínico de ortheodoxia, i.e una disminución en la saturación de oxígeno en el cambio desde la posición supina a erecta y una pobre respuesta a respiración con 100% de FiO₂. El manejo de pacientes con hipoxemia severa es difícil, se recomienda un cuidadoso monitoreo y trasplante temprano. Los riesgos perioperatorios no parecen ser muy altos si la condición del paciente es satisfactoria y si el tranplante es exitoso; ocurre, usualmente, una mejoría gradual.

Una tercera causa de hipoxemia y no mezcla venosa, es el cortocircuito portosistémico peribronquial, el cual ocurre cuando aumenta la presión venosa portal, abriendo colaterales venosas entre el plexo periesofágico y los plexos mediastinal y peribronquial, los cuales drenan dentro de las venas pulmonares hasta el hilio. Entonces, en igual magnitud el flujo colateral entra a la aurícula derecha via sistema ácigos. Flujo directo hacia las venas pulmonares ha sido confirmado por autopsia en pacientes cirróticos(35). Sin embargo, la incidencia e importancia clínica de éste mecanismo permanece en la oscuridad, pero debe esperarse una mejoría rápidamente con la descompresión portal que sigue al trasplante (7).

La cirrosis biliar primaria (CBP) está ocasionalmente asociada con daño pulmonar intersticial, que causa disnea desproporcionada y un defecto restrictivo en las pruebas de función pulmonar (7).

Los trastornos restrictivos pueden ser secundarios a disminución de la masa muscular esquelética, osteoporosis, ascitis y derrames pleurales (5).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La Encefalopatía Hepática se produce por cualquiera de los siguientes mecanismos:

- Acumulación de productos tóxicos que no pueden ser bien aclarados en el hígado.
- Alteración en la concentración de neurotransmisores.
- Cambios en la barrera hematoencefálica.
- Trastornos del metabolismo cerebral.

50 % de los pacientes que mueren en falla hepática tienen evidencia de edema cerebral en un 30 al 50%. La muerte se produce por herniación (36).

La causa de cualquier deterioro en el estado mental de un paciente con encefalopatía, debe ser identificada y corregida prontamente: sangrado del tracto gastrointestinal, indiscreciones dietéticas ó infección oculta (5).

FALLA MULTIORGANICA

Problemas especiales son encontrados en pacientes con falla multisistémica, causa de hepatitis fulminante o descompensación terminal en falla hepática crónica. Estos pacientes usualmente tienen severa coagulopatía y encefalopatía con edema cerebral. Pueden estar presentes edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia renal y/o sepsis. La corrección de coagulopatía severa (TP>100 seg) solo con factores de la coagulación es difícil y posiblemente peligroso. Plasmaféresis seguida de plasma fresco congelado se administra sin aumentar el volumen plasmático, pero se ha visto que esto no mejora el resultado.

Aumento en la presión intracraneal (PIC) es comúnmente visto en falla hepática fulminante con encefalopatía. Esta puede progresar rápidamente hasta compresión cerebral fatal si no es tratada. Así que la monitorización de la PIC es ahora mandatoria en este escenario, pero ocurren complicaciones ocasionalmente fatales y no hay un consenso en el balance de riesgos. Métodos no invasivos de vigilancia del compliance intracraneal y el flujo sanguíneo que

incluyen Doppler transcraneal, ultrasonografía y espectroscopía con rayos infrarojos han sido usados y parecen prometedores, pero no están actualmente disponibles(37, 38). Deben evitarse todos los estímulos que aumenten la PIC y el tratamiento definitivo debe permitir que la actividad cerebral permanezca intacta, el trasplante es urgente.

La falla renal es mejor manejada por hemofiltración venovenosa continua. Esta técnica es superior a la hemodiálisis intermitente porque produce menos inestabilidad cardiovascular y mejor control del volumen intravascular.

La agresiva corrección de hipercalemia antes de la operación es particularmente importante ya que la rápida administración de sangre del banco durante la cirugía lleva consigo una significativa carga de potasio y el inevitable y exagerado aumento en la concentración plasmática de potasio en la reperfusión del injerto es potencialmente fatal.

La hemofiltración también lleva al control de la acidosis metabólica, mantenimiento de los valores plasmáticos normales de sodio y un ajuste apropiado de las presiones ventriculares de llenado. Esto es necesario intraoperatoriamente cuando la hipercalemia severa no responde a otras medidas.

La sepsis puede ser difícil de diagnosticar en este escenario ya que muchas de sus manifestaciones clínicas son mimetizadas durante la descompensación hepática terminal. Sin embargo, fiebre, hipotensión y dependencia de vasopresores, claramente sugiere su presencia y los riesgos de proceder con el trasplante en este estado son prohibitivos. Tratamiento antimicrobiano apropiado y estabilidad cardiovascular son necesarios antes de que se considere la cirugía.

Desafortunadamente muchos pacientes no responden al tratamiento cuando este estado ha sido buscado. En ausencia de signos de infección, colonización con organismos resistentes, comunes en pacientes con fibrosis quística y pacientes previamente inmunosuprimidos, no parece incrementar el riesgo perioperatorio (5).

Tabla 2. Trastornos Preoperatorios en el Paciente Receptor Hepático.

Sistema	Trastorno
Cardiovascular	Circulación Hiperdinámica: IC alto, HVI, Regurgitación Mitral Leve; cardiomiopatía (alcohólica, amiloide); HTP, Neuropatía Autonómica (amiloide).

Respiratorio	Defecto Restrictivo (ascitis); Derrames Pleurales; Cortocircuitos Intrapulmonares; Edema Pulmonar No Cardiogénico; Fibrosis Pulmonar (CBP).
Renal	Síndrome Hepatorenal; NTA; Deterioro Relacionado a Ciclosporina/Traclonimus; Síndrome de Fanconi/Acidosis Tubular Renal (Enfermedad de Wilson, Tirosinemia).
Electrolítico/ Acido-Base	Hiponatremia, Hipomagnesemia; Hipocalemia +/- Alcalosis Metabólica; Acidosis Metabólica e Hipoglicemia en Falla Hepática Aguda.
Hematológico/ Coagulación	Reducción/ Defecto en Síntesis de factores dependientes de Vitamina K; Bajo Grado de CID +/- Fibrinólisis; Anemia, Trombocitopenia (Hiperesplenismo); Disfunción Plaquetaria.
Sistema Nervioso Central	Encefalopatía; Edema Cerebral.

IC: INDICE CARDIACO . HVI: HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA. HTP: HIPERTENSION PULMONAR; CBP: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. NTA: NECROSIS TUBULAR AGUDA. CID: COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA. (7)

ALTERACIONES FARMACOCINETICAS Y FARMACODINAMICAS EN ENFERMEDAD HEPATICA

Recomendaciones para administracion perioperatoria de medicamentos en pacientes que se presentan para trasplante ortotópico no están realmente disponibles. El grado de disfunción hepática varía ampliamente en los pacientes y los grandes mecanismos de reserva hepática tienden a menudo a declinar en su función. Las pruebas de función hepática no invasivas no son útiles para predecir la extensión del daño hepático o el deterioro en la disponibilidad de los medicamentos. En pacientes con disfunción hepática, la relación entre administración y respuesta clínica deseada de un medicamento puede ser influenciada por ámbas, alteraciones en la concentración sanguínea (factores farmacocinéticos) y alteraciones en la respuesta a la concentración sanguínea del mismo (factores farmacodinámicos) (7).

La vida media de un medicamento es una función de la distribución. La eliminación y la relativa contribución de cada uno de estos procesos a la disminución de las concentraciones plasmáticas del medicamento es desconocida.

En pacientes con disfunción hepática, cambios en la distribución de los medicamentos pueden tener un gran impacto en la disminución de la concentración plasmática más que en su eliminación, por lo que se recomienda no seleccionar medicamentos solamente con base en la consideración de su vida media (35).

Es importante hacer una diferencia entre la distribución de un medicamento y su volumen de distribución (Vd). El Vd no está relacionado con ningún espacio fisiológico y los cambios inducidos en él por la enfermedad no deben ser interpretados como alteraciones en el acceso de los medicamentos a los diferentes tejidos (39).

El Vd puede variar ampliamente en pacientes con disfunción hepática dependiendo de las alteraciones inducidas por la enfermedad en el plasma y en la unión a proteínas. La unión de los medicamentos a las proteínas en la enfermedad hepática puede ser alterada por la producción defectuosa de proteínas del plasma ó acumulación de compuestos endógenos ó exógenos que pueden desplazar a los medicamentos de sus sitios de unión protéica (37).

La hipoalbuminemia está asociada con enfermedad hepática avanzada, pero la unión a proteínas correlaciona pobremente con los niveles de albúmina o el grado de disfunción hepática (38).

Alteraciones en la concentración plasmática de proteínas tienen un efecto mayor en la distribución y acción farmacológica de un medicamento que tenga un alto grado de unión a proteínas, con un pequeño Vd y un índice terapéutico bajo. Así que tal vez puede ocurrir un aumento transitorio de la toxicidad, si la eliminación del medicamento se deteriora.

El aclaramiento (Cl) puede involucrar diferentes procesos aditivos, por ejemplo, metabolismo y excreción hepático y extrahepático. La relación entre aclaramiento, volumen de distribución y vida media ($t_{1/2}$), es como sigue:

$$t_{1/2} = 0.693 \times Vd / Cl$$

sin embargo, es importante ver que una vida media prolongada en pacientes con falla hepática puede reflejar un aumento en el volumen de distribución sin un cambio real en el aclaramiento hepático.

En presencia de disfunción hepática, el flujo sanguíneo hepático, la unión a proteínas, los procesos hepáticos metabólicos y el transporte enterohepático de los medicamentos pueden estar afectados en un grado variable. El concepto de "extracción hepática medicamentosa" ha sido el mayor avance en el entendimiento de la disposición en pacientes con disfunción hepática (37).

La extracción hepática está influenciada por tres factores independientes: 1) flujo sanguíneo del hígado, 2) capacidad de unión de medicamentos a proteínas, 3) capacidad intrínseca mínima para metabolizar enzimas que aclaren el medicamento. La extracción hepática ha sido usada para plantear un modelo de

trabajo para la clasificación de los medicamentos , en la cual los mismos son divididos y agrupados según su mecanismo límite de aclaramiento (**tabla 2**).

Tabla 3. Aclaramiento Hepático de los Medicamentos Utilizados en el Periodo Perioperatorio (5).

Cl limitado por Flujo	Cl limitado por flujo y enzimas	Cl limitado por flujo, sensible a unión a proteínas	Cl limitado por flujo, no sensible a unión a proteínas
Morfina	Meperidina	Diazepam	Tiopental
Lidocaína	Metoprolol	Clordiazepóxido	Teofilina
Propranolol	Alfentanil	Warfarina	
Labetalol		Fenitoina	
Nitroglicerina		Lorazepam	
Midazolam			

Cl: aclaramiento.

Medicamentos con un alto grado de extracción son hábilmente removidos y metabolizados por el hígado y su aclaramiento es sólo dependiente del flujo sanguíneo hepático. El aclaramiento de medicamentos con bajo grado de extracción por una baja eficacia relativa en la capacidad de metabolizar, es independiente de cambios en el flujo sanguíneo hepático. Hay diferentes medicamentos que se encuentran en el espectro entre los dos extremos y su aclaramiento es sensible a cambios tanto en el flujo sanguíneo hepático, como en la capacidad intrínseca del hígado para aclararlos.

Los medicamentos con pobre extracción hepática son divididos de acuerdo a su capacidad de unión a proteínas. Estos medicamentos pueden ser afectados por alteraciones en la actividad metabólica enzimática y la capacidad de unión a proteínas. En contraste, el aclaramiento de los medicamentos con pobre extracción hepática, el cual es menor del 50% de la unión a proteínas, puede ser afectado solamente por cambios en la actividad enzimática metabólica y los medicamentos con alto grado de aclaramiento intrínseco son menos sensibles a las alteraciones en la unión a las proteínas (**40**).

El desarrollo de cirrosis está asociado con reducción en el flujo sanguíneo hepático efectivo. La arquitectura vascular intrahepática puede ser distorsionada por los tramos de hepatocitos en regeneración y su asociación con bandas de tejido conectivo. Cortocircuitos intra y extrahepáticos pueden distribuir el flujo sanguíneo hepático para mantener funcionantes los hepatocitos y de esta manera disminuye el aclaramiento de los medicamentos con alto grado de extracción (**41**).

También el depósito de colágeno en el espacio de Disse (un espacio entre el endotelio sinusoidal y el hepatocito) y la disminución en el número de

fenestraciones endoteliales de los sinusoides hepáticos puede deteriorar el transporte de los medicamentos desde los sinusoides hasta el interior de los hepatocitos. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, las reacciones de transformación de fase II (conjugación) se ven mejor preservadas que las de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis) (42).

En pacientes que se presentan para trasplante hepático también puede existir una relación alterada entre la concentración sanguínea de los medicamentos y su sitio de acción. Han sido descritas respuestas anormales a los depresores del sistema nervioso central en pacientes con disfunción hepática, pero éstas anormalidades farmacodinámicas han sido más difíciles de estudiar (43).

Tal vez sea por deterioro en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, cambios en el número o función de los receptores del ácido gamma-aminobutírico ó la circulación de receptores ligandos endógenos en estos pacientes (44).

En resumen, la consideración de alguna estimación de la función hepática sintética, el porcentaje de extracción y las características integradas de ambos, distribución y aclaramiento, deben llevar a anticipar algunos cambios farmacocinéticos que pueden ocurrir en los pacientes que van a trasplante hepático, teniendo una base racional para la elección de los medicamentos anestésicos (5).

PREPARACION PREOPERATORIA

ORGANIZACIÓN DEL EQUIPO DE ANESTESIA

El equipo debe estar conformado por personal altamente capacitado en cada una de sus funciones; es esencial el apoyo técnico, la preparación de la sala quirúrgica, de la monitorización y la presencia de alguien que tenga el conocimiento cuando se necesite realizar bypass venovenoso. Debe estar disponible el rápido acceso a los laboratorios de bioquímica y hematología; particularmente los resultados de estudios como gases en sangre arterial, hematocrito, índices de coagulación y electrolitos en plasma (sodio, potasio y calcio ionizado) deben estar disponibles en minutos (7).

Un exitoso programa de trasplante hepático es altamente dependiente de un banco de sangre y un servicio de transfusión cuidadosamente planeado. Con organización y coordinación entre el mismo y otros servicios hospitalarios.

El uso de transfusión autóloga transoperatoria ha demostrado ser benéfico durante el trasplante hepático y puede cubrir hasta un 32% del total de eritrocitos requeridos (45).

La transfusión de productos sanguíneos presenta un problema inusual durante el trasplante hepático, ya que siempre existe el riesgo de presentarse una pérdida sanguínea masiva de sangre y choque hemorrágico. Aparatos de infusión intravenosa han sido desarrollados para facilitar la rápida administración de fluidos y productos sanguíneos precalentados. La bomba de infusión rápida consiste en un reservorio, rodillo, intercambiador de calor, filtro y un sistema para purgar, coordinados todos para reducir al mínimo el traumatismo de los elementos formes de la sangre y evitar la transfusión de aire. Monitores de temperatura, presión y burbujas de aire son incorporados dentro del mismo. El reservorio puede ser llenado con soluciones cristaloides ó coloides, plasma fresco congelado y sangre. Plaquetas y crioprecipitados no son transfundidos a través de éste sistema ya que

fenestraciones endoteliales de los sinusoides hepáticos puede deteriorar el transporte de los medicamentos desde los sinusoides hasta el interior de los hepatocitos. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, las reacciones de transformación de fase II (conjugación) se ven mejor preservadas que las de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis) (42).

En pacientes que se presentan para trasplante hepático también puede existir una relación alterada entre la concentración sanguínea de los medicamentos y su sitio de acción. Han sido descritas respuestas anormales a los depresores del sistema nervioso central en pacientes con disfunción hepática, pero éstas anomalías farmacodinámicas han sido más difíciles de estudiar (43).

Tal vez sea por deterioro en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, cambios en el número o función de los receptores del ácido gamma- amino- butírico ó la circulación de receptores ligandos endógenos en estos pacientes (44).

En resumen, la consideración de alguna estimación de la función hepática sintética, el porcentaje de extracción y las características integradas de ámbos, distribución y aclaramiento, deben llevar a anticipar algunos cambios farmacocinéticos que pueden ocurrir en los pacientes que van a trasplante hepático, teniendo una base racional para la elección de los medicamentos anestésicos (5).

PREPARACION PREOPERATORIA

ORGANIZACIÓN DEL EQUIPO DE ANESTESIA

El equipo debe estar conformado por personal altamente capacitado en cada una de sus funciones; es esencial el apoyo técnico, la preparación de la sala quirúrgica, de la monitorización y la presencia de alguien que tenga el conocimiento cuando se necesite realizar bypass venovenoso. Debe estar disponible el rápido acceso a los laboratorios de bioquímica y hematología; particularmente los resultados de estudios como gases en sangre arterial, hematocrito, índices de coagulación y electrolitos en plasma (sodio, potasio y calcio ionizado) deben estar disponibles en minutos (7).

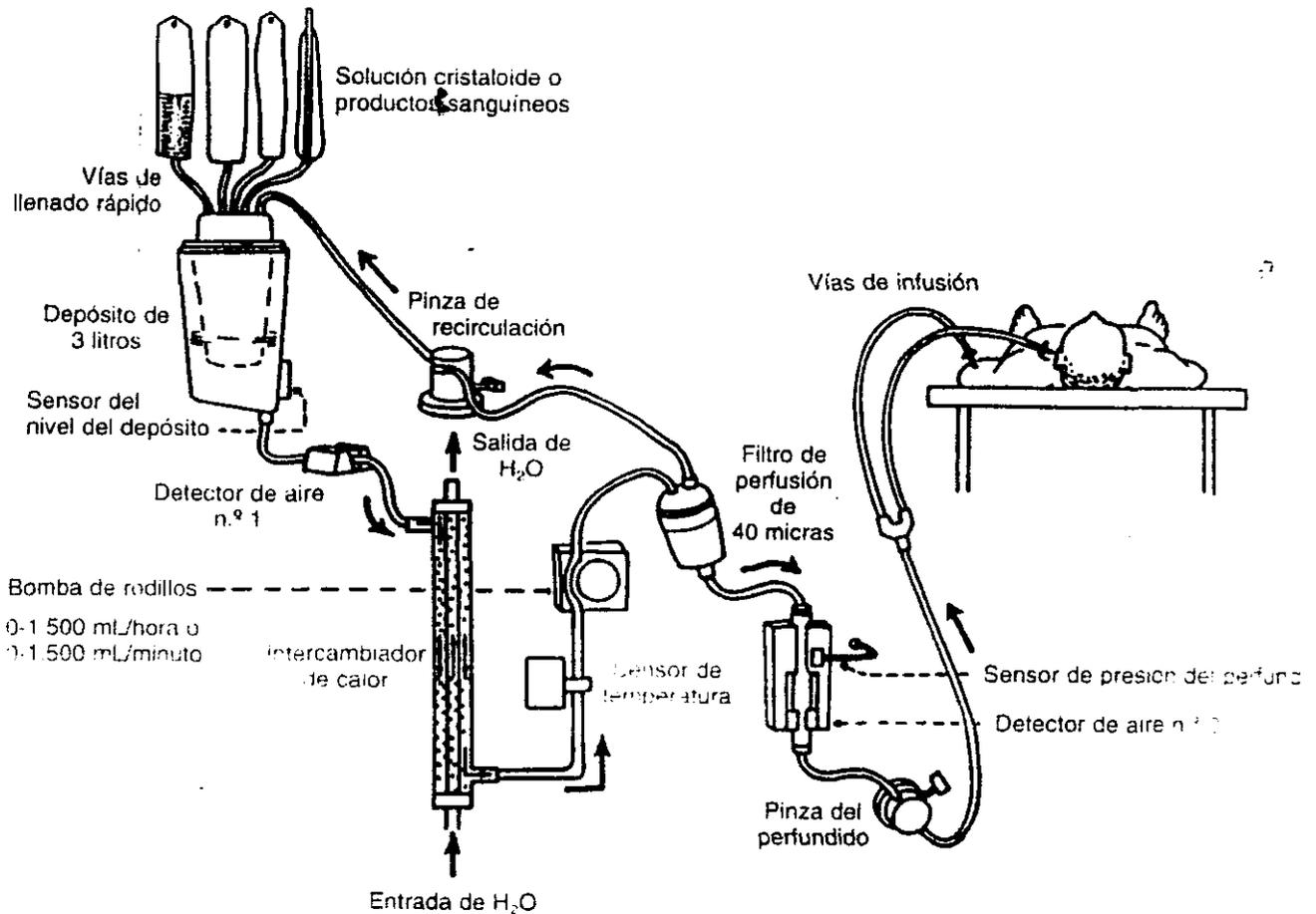
Un exitoso programa de trasplante hepático es altamente dependiente de un banco de sangre y un servicio de transfusión cuidadosamente planeado. Con organización y coordinación entre el mismo y otros servicios hospitalarios.

El uso de transfusión autóloga transoperatoria ha demostrado ser benéfico durante el trasplante hepático y puede cubrir hasta un 32% del total de eritrocitos requeridos (45).

La transfusión de productos sanguíneos presenta un problema inusual durante el trasplante hepático, ya que siempre existe el riesgo de presentarse una pérdida sanguínea masiva de sangre y choque hemorrágico. Aparatos de infusión intravenosa han sido desarrollados para facilitar la rápida administración de fluidos y productos sanguíneos precalentados. La bomba de infusión rápida consiste en un reservorio, rodillo, intercambiador de calor, filtro y un sistema para purgar, coordinados todos para reducir al mínimo el traumatismo de los elementos formes de la sangre y evitar la transfusión de aire. Monitores de temperatura, presión y burbujas de aire son incorporados dentro del mismo. El reservorio puede ser llenado con soluciones cristaloides ó coloides, plasma fresco congelado y sangre. Plaquetas y crioprecipitados no son transfundidos a través de éste sistema ya que

el microfiltro agregado de 20-40um puede remover la mayoría de las plaquetas y los crioprecipitados pueden ser administrados mas efectivamente como bolos, mas que diluirse en el sistema reservorio y sus tubos. La bomba puede mantener rangos de infusión hasta de 2 litros/ minuto (5).

Figura 1. Esquema del sistema de perfusión rápida desarrollado en la Universidad de Pittsburg para el transplante hepático. (Tomado de Anestesia / Miller 4a. Edición).



PROCURACION DEL HIGADO

El hígado es relativamente vulnerable a la isquemia como consecuencia de su tasa metabólica intrínsecamente elevada y de su masa, que impide realizar una refrigeración uniforme y rápida. Como consecuencia, hasta hace poco tiempo no era infrecuente la disfunción primaria del injerto secundaria a isquemia. Posteriormente la solución de Belzer ó de la Universidad de Wisconsin (UW), demostró tener éxito al reducir en gran medida la disfunción primaria del injerto, así como a prolongar la conservación del hígado en hipotermia durante al menos 24 horas ex vivo (**46, 47**), facilitando considerablemente el traslado del órgano. Las sustancias no permeables, como el lactobionato (100mM) y la rafinosa (30mM), suprimen el edema celular inducido por la hipotermia, siendo consideradas los aditivos clave. El resto de su composición es fosfato potásico 25 mM, adenosina 5mM, sulfato de magnesio 5mM, glutatión 3mM y alopurinol 1mM, así como la insulina 100UI/L, penicilina 40U/L, dexametasona 8mg/L e hidroxietilalmidón 50g/L. A 4° C el pH es 7,4 y la osmolalidad es de 320 a 330 mOsm (**46**).

TECNICA ANESTESICA

PREMEDICACION

Se recomienda utilizar benzodiazepinas de corta duración y dar protección gástrica administrando algún agente bloqueador de los receptores H2.

Los pacientes con encefalopatía o marcada distensión abdominal pueden ser vulnerables a depresión respiratoria y deben ser medicados y vigilados con precaución.

Debe colocarse una vía periférica venosa antes del ingreso al quirófano (**7**).

MONITORIZACION

- **ELECTROCARDIOGRAFIA.**
- **PULSIOXIMETRIA.**
- **PRESION ARTERIAL NO INVASIVA.**
- **TEMPERATURA.**
- **MONITOR DE GASES ANESTESICOS.**
- **GASTO URINARIO.**
- **LINEA ARTERIAL:** derecha e izquierda con catéteres 20ga.
- **CATETER PULMONAR:** computadora de saturación venosa continua y gasto cardiaco.
- **TONOMETRO GASTRICO.**
- **OTROS:** electroencefalograma, análisis biespectral, PIC, marcapasos, ecografía transesofágica.

Los monitores hemodinámicos invasivos pueden ser colocados antes ó después de la inducción dependiendo del estado hemodinámico del paciente. Los catéteres arteriales radiales son insertados para tener monitoreo continuo de la presión arterial y tomar muestras, así mismo para asegurar el funcionamiento de uno

cuando el primero disfunciona. La presión arterial radial puede ser mas baja que la aórtica cuando las resistencias vasculares sistémicas son muy bajas y se recomienda la cateterización arterial femoral (48). Sin embargo, la aorta puede ser ocluida durante la anastomosis de la arteria hepática. Otros sitios para la cateterización arterial incluyen las arterias axilar, braquial ó la dorsal del pie en el lado opuesto al sitio de corte para inserción de la cánula venosa del bypass.

INDUCCION

Las principales consideraciones desde el punto de vista anestésico durante el periodo de inducción son: evitar la aspiración pulmonar de contenido gástrico y mantener la estabilidad metabólica y hemodinámica. La desnitrogenización y la aplicación de presión cricoidea deben ser consideradas parte esencial de este proceso (5).

Las alteraciones en la capacidad para metabolizar los medicamentos en pacientes con enfermedad hepática, pueden influenciar el porcentaje de eliminación pero no la duración de la acción anestésica de los inductores después de única administración intravenosa. Los efectos farmacológicos de los anestésicos intravenosos pueden ser profundos en pacientes con falla hepática descompensada, mientras pacientes con cirrosis alcohólica bien compensada pueden demostrar una tolerancia- límite entre los anestésicos y el etanol(49).

Diferentes medicamentos son susceptibles de uso para la inducción de la anestesia:

- **TIOPIENTAL**: su aclaramiento puede estar aumentado en pacientes con cirrosis alcohólica leve ó moderada, secundario al aumento de la fracción enzimática libre y la inducción enzimática; ó disminuido en aquellos con cirrosis avanzada, secundario a disminución en la capacidad oxidativa (49- 50).
- **ETOMIDATO**: es hidrolizado en el hígado, pero con un buen porcentaje de extracción (0.67) y una vida media de eliminación relativamente prolongada debido a su gran volumen de distribución (51).
- **KETAMINA**: tiene un alto porcentaje de extracción hepática y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos, pero no se unen significativamente a la albúmina plasmática (52).
- **PROPOFOL**: la recuperación después de un único bolo intravenoso es mas prolongada en pacientes con cirrosis severa y moderada que en pacientes sanos (53).

La presencia de presión intraabdominal aumentada asociada con ascitis es mandatoria de una secuencia rápida de intubación orotraqueal y el uso de succinilcolina es frecuente como parte de ella. En enfermedad hepática avanzada, hay un marcado deterioro de la función de síntesis por hipoalbuminemia y bajos niveles de colinesterasa. En un grupo de pacientes que se presentó para trasplante hepático, se encontró una relación inversa entre actividad de colinesterasa en plasma y la duración de acción de la succinilcolina. Lo que puede anticipar que la duración del bloqueo neuromuscular en pacientes con trasplante hepático puede ser prolongado después de aplicar succinilcolina 1- 2 mg/kg, pero

es clínicamente significativa, siempre y cuando los niveles de colinesterasa sean extremadamente bajos **(54)**.

MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

La elección de los agentes para mantener la anestesia está determinada por la necesidad de preservar una buena función miocárdica. Ambas, precarga y poscarga pueden ser dramáticamente alteradas durante la cirugía y la depresión miocárdica por agentes anestésicos debe ser minimizada **(7)**.

Una combinación de narcóticos intravenosos, benzodiazepinas y agentes inhalados son empleados para mantener la estabilidad y la profundidad anestésica durante el trasplante. Las alteraciones de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anestésicos inhalados en los pacientes con disfunción hepática son probablemente menos importantes que los efectos potenciales de los mismos sobre la circulación esplácnica y el riesgo de hepatotoxicidad. La mayoría de los anestésicos disminuyen el flujo sanguíneo total esplácnico, mientras que el consumo de oxígeno puede aumentar. Estas alteraciones en la circulación hepática, particularmente en el flujo arterial pueden tener un profundo efecto en el aporte de oxígeno y contribuir al desarrollo de disfunción hepática perioperatoria **(55)**.

La estabilidad cardiovascular favorece el uso de isoflurano sobre enflurano ó propofol en infusión **(43, 56)**. La autoregulación arterial hepática y el aporte de oxígeno se ven más efectivamente mantenidos con isoflurano que con halotano **(57)**.

El óxido nitroso usualmente es evitado por algunas razones teóricas y prácticas. Exposición prolongada al mismo puede afectar la síntesis de ADN y la función de la médula ósea por oxidación de la vitamina B12 e interferir con el metabolismo del folato **(40)**. Trabajos en animales sugieren que el flujo sanguíneo hepático puede ser reducido en forma significativa por el óxido nitroso **(58)**, consistentes con la evidencia de que su causa está mediada por vasoconstricción vía simpática **(59, 60)**.

La posibilidad de embolismo aéreo es un riesgo reconocido en trasplante hepático **(61, 62)** y la probabilidad se hace mayor y más peligrosa en presencia de óxido nitroso **(58)**, lo que es una razón de peso para evitar su uso.

También el isoflurano puede reducir el flujo sanguíneo hepático; datos en estudios hechos en animales sugieren que puede ser mucho menor que lo que ocurre con otros agentes **(63, 64)**.

En pacientes con enfermedad coronaria se han usado altas dosis de fentanil, inicialmente entre 10-20 mcg/kg, seguidas de infusiones continuas a dosis de 2- 5 mcg/kg, lo cual puede ser mas seguro que 1.3 MAC de isoflurano **(7)**.

La elección del relajante muscular presenta menos controversia. Pancuronio ha sido utilizado exitosamente durante muchos años y su dependencia parcial en la eliminación hepática no ha tenido relevancia clínica. Vecuronio también ha sido usado y su dependencia en la eliminación hepática ha sido usada como monitor de la función del injerto postreperfusión **(65)**. Se ha visto que a dosis de 0,1 mg/kg tiene una farmacocinética normal y que a dosis de 0.2 mg/kg se asocia con prolongación de la acción **(66, 67)**.

Atracurio carece de efectos cardiovasculares significantes cuando se dá en dosis apropiadas y en contraste con los demás agentes, su vida media no se prolonga en pacientes con enfermedad hepática (68); sus metabolitos se acumulan durante la fase anhepática y después de infusión prolongada, pero no ha tenido relevancia clínica.

A menudo se utilizan benzodíacepinas intravenosas como suplemento anestésico durante la cirugía. Sus propiedades amnésicas pueden ser particularmente útiles si los agentes inhalados no son usados ó si su concentración inspirada es reducida por cortos periodos cuando hay inestabilidad hemodinámica. En pacientes con disfunción hepática, puede anticiparse alteración en las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de éstos fármacos. La fracción no unida a proteínas del lorazepam está aumentada en pacientes con enfermedad hepática crónica, llevando a duplicar su volúmen de distribución; sin embargo la glucoronización del mismo no se vé afectada en pacientes con cirrosis y hepatitis viral aguda (69). El diazepam tiene una vida media prolongada en pacientes con cirrosis debido a la disminución en su aclaramiento (70). Igualmente en pacientes con severo daño hepático alcohólico, existe un significante deterioro en la eliminación del midazolam (71).

En el manejo anestésico del paciente que va a transplante hepático, se han usado extensamente analgésicos narcóticos intravenosos. La extracción hepática de morfina es alta y su aclaramiento plasmático no es afectado por los trastornos del metabolismo ó la unión a proteínas. La disposición y eliminación normal de morfina reportada en pacientes con cirrosis moderada a severa, sugiere deterioro de la extracción hepática, tal vez por un mecanismo extrahepático para su glucoronización (72). El aclaramiento del fentanil y sufentanil permanece sin cambios en los pacientes cirróticos (73, 74). En contraste, el aclaramiento del alfentanil está disminuido, mientras su fracción libre está aumentada (75).

TECNICA QUIRURGICA

El procedimiento del transplante hepático es comúnmente dividido en tres fases: preanhepática, anhepática y postanhepática (76); cada una con importantes implicaciones fisiológicas y hemodinámicas, debido a la variación de las técnicas quirúrgicas (tabla 3). El anestesiólogo debe estar atento a esas variaciones fisiológicas para optimizar el manejo intraoperatorio del receptor hepático. Ejemplos de estas variaciones incluyen: oclusión de la vena cava durante la implantación del hígado, utilización de bypass venovenoso y el uso de incisión baja del hígado (77).

FASE PREANHEPATICA (hepatectomía)

Durante esta fase el hilio hepático es disecado y el hígado es movilizado a través de una incisión subcostal derecha. La oclusión de la vena porta devasculariza el hígado y marca el inicio de la fase siguiente. La hepatectomía puede ser un laborioso procedimiento en pacientes con hipertensión portal severa, coagulopatía ó previa cirugía de abdomen superior. En tales circunstancias las pérdidas sanguíneas pueden ser significativas y tal vez puedan ser minimizadas con poner al paciente en bypass venovenoso ó creando un cortocircuito portocava temporal para disminuir la hipertensión portal (77). Es frecuente la inestabilidad

Atracurio carece de efectos cardiovasculares significantes cuando se dá en dosis apropiadas y en contraste con los demás agentes, su vida media no se prolonga en pacientes con enfermedad hepática (68); sus metabolitos se acumulan durante la fase anhepática y después de infusión prolongada, pero no ha tenido relevancia clínica.

A menudo se utilizan benzodiacepinas intravenosas como suplemento anestésico durante la cirugía. Sus propiedades amnésicas pueden ser particularmente útiles si los agentes inhalados no son usados ó si su concentración inspirada es reducida por cortos periodos cuando hay inestabilidad hemodinámica. En pacientes con disfunción hepática, puede anticiparse alteración en las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de éstos fármacos. La fracción no unida a proteínas del lorazepam está aumentada en pacientes con enfermedad hepática crónica, llevando a duplicar su volúmen de distribución; sin embargo la glucoronización del mismo no se vé afectada en pacientes con cirrosis y hepatitis viral aguda (69). El diazepam tiene una vida media prolongada en pacientes con cirrosis debido a la disminución en su aclaramiento (70). Igualmente en pacientes con severo daño hepático alcohólico, existe un significativo deterioro en la eliminación del midazolam (71).

En el manejo anestésico del paciente que va a transplante hepático, se han usado extensamente analgésicos narcóticos intravenosos. La extracción hepática de morfina es alta y su aclaramiento plasmático no es afectado por los trastornos del metabolismo ó la unión a proteínas. La disposición y eliminación normal de morfina reportada en pacientes con cirrosis moderada a severa, sugiere deterioro de la extracción hepática, tal vez por un mecanismo extrahepático para su glucoronización (72). El aclaramiento del fentanil y sufentanil permanece sin cambios en los pacientes cirróticos (73, 74). En contraste, el aclaramiento del alfentanil está disminuido, mientras su fracción libre está aumentada (75).

TECNICA QUIRURGICA

El procedimiento del transplante hepático es comúnmente dividido en tres fases: preanhepática, anhepática y postanhepática (76); cada una con importantes implicaciones fisiológicas y hemodinámicas, debido a la variación de las técnicas quirúrgicas (tabla 3). El anestesiólogo debe estar atento a esas variaciones fisiológicas para optimizar el manejo intraoperatorio del receptor hepático. Ejemplos de estas variaciones incluyen: oclusión de la vena cava durante la implantación del hígado, utilización de bypass venovenoso y el uso de incisión baja del hígado (77).

FASE PREANHEPATICA (hepatectomia)

Durante esta fase el hilio hepático es disecado y el hígado es movilizado a través de una incisión subcostal derecha. La oclusión de la vena porta devasculariza el hígado y marca el inicio de la fase siguiente. La hepatectomía puede ser un laborioso procedimiento en pacientes con hipertensión portal severa, coagulopatía ó previa cirugía de abdomen superior. En tales circunstancias las pérdidas sanguíneas pueden ser significativas y tal vez puedan ser minimizadas con poner al paciente en bypass venovenoso ó creando un cortocircuito portocava temporal para disminuir la hipertensión portal (77). Es frecuente la inestabilidad

hemodinámica motivada por varios factores, como descompresión aguda de la ascitis, exacerbación de la hipovolemia crónica debida a las pérdidas en el tercer espacio, hemorragia de las colaterales venosas de la pared corporal y el mesenterio; hipocalcemia inducida por citrato (78), hiperpotasemia por transfusión rápida y hemólisis, derrames pericárdicos que ganan importancia por la hipovolemia y disminución del retorno venoso por retracción del abdomen. La hemorragia puede ser exacerbada por hemodilución, fibrinólisis (79) ó déficit de factores de la coagulación.

En la universidad de Pittsburgh se emplea rutinariamente el sistema de perfusión rápida diseñado para suministrar líquidos ó productos sanguíneos precalentados a una tasa de hasta 5L/minuto. Todos sus componentes están coordinados para reducir al mínimo el traumatismo de los elementos formes de la sangre y evitar la transfusión de aire. También se utilizan los sistemas de autotransfusión para recuperar la sangre extravasada, suponiendo que no exista infección ni trastornos malignos (80).

La oliguria es frecuente en esta fase y, una vez eliminadas las causas prerenales, se inicia el tratamiento con diuréticos potentes de asa u osmóticos, así como una "dosis renal" de dopamina. La acidosis metabólica acompaña a menudo a la inestabilidad hemodinámica, especialmente si está ausente la función metabólica hepática. Si es intensa, la perfusión de trometamina (tris-hidroxi metil aminometano) (THAM) evitará la hipernatremia hiperosmolar asociada a las dosis repetidas de bicarbonato sódico (81).

FASE ANHEPATICA

Comienza cuando la irrigación sanguínea del hígado natural (arteria hepática y vena porta) es seccionada y se ocluye la vena cava inferior a nivel supra e infrahepático. La derivación venovenosa se utiliza a menudo para evitar un descenso abrupto del retorno venoso y el gasto cardiaco, así como la ingurgitación venosa en la región inferior del cuerpo, intestino y riñones (82). El circuito venovenoso redirige la sangre venosa portal y sistémica (femoral) de forma extracorpórea, a la vena axilar (después a la vena cava superior) a unas tasas de flujo sistémico con un valor entre el 20 y 50% inferior a las normales. Los tubos recubiertos con heparina evitan la necesidad de anticoagulación sistémica (83). Aunque la derivación sistémica contribuye claramente a proteger la función renal, se ha asociado a embolias gaseosas y tromboembolismo (84); puede alargar el procedimiento y contribuir a la pérdida de calor (85) y no mejora claramente la morbilidad y mortalidad globales (86).

La hepatectomía del órgano natural y la implantación del aloinjerto requieren una retracción enérgica en las proximidades del hemidiafragma derecho, produciendose atelectasia, hipoventilación y disminución de la distensibilidad pulmonar. La PEEP y la elevación de la presión inspiratoria pueden compensar esos cambios en cierta medida (87). La intoxicación por citrato en la transfusión rápida es frecuente durante esta fase, debido a la ausencia de funciones metabólicas del hígado. Por eso es preciso aportar calcio suplementario para mantener el nivel de calcio ionizado por encima de 1mM. Tanto el cloruro como el gluconato sería suficiente, incluso en ausencia del hígado (88). La hiperpotasemia,

debida a la transfusión rápida, puede ser tratada todavía de forma convencional, con perfusión de glucosa e insulina, aunque los ácidos metabólicos, especialmente el lactato, siguen sin ser eliminados durante ésta etapa (88).

FASE POSTANHEPATICA (neohepática)

Comienza con las reanastomosis de los vasos hepáticos principales. Antes de retirar las pinzas, el aloinjerto se irriga con sangre venosa portal para eliminar la solución conservadora, el aire y los residuos. A pesar de todo, la retirada final de las pinzas vasculares todavía se puede asociar a la liberación de una carga elevada de potasio y ácidos metabólicos hacia la circulación (89). Pueden aparecer posteriormente hipotensión, arritmias y parada cardiaca; puede ser necesario el apoyo inotrópico para tratar la depresión miocárdica por hipotéticos mediadores cardioactivos (90) ó por embolismo aéreo venoso (91, 92). La hipertensión pulmonar transitoria puede verse durante la reperfusión, usualmente relacionada al aumento del volúmen sanguíneo venoso central después de reestablecerse el flujo sanguíneo de la vena cava. La presión pulmonar en cuña se aumenta pero el gradiente transpulmonar es mínimo (<5 mmHg). Si la hipertensión pulmonar es severa (media >50 mmHg) , puede ocurrir falla ventricular derecha con compromiso del injerto e hipoperfusión sistémica. El tratamiento con prostaglandina E1 y nitroglicerina es recomendado, adicionando dobutamina ó noradrenalina si se presenta hipotensión arterial. También han sido usados diltiazem y óxido nítrico, pero la mortalidad sigue siendo alta (96). El colapso cardiovascular también puede ser por tromboembolismo pulmonar durante la reperfusión (92, 94).

Con el retorno de la función del aloinjerto, la estabilidad metabólica y hemodinámica se reestablece gradualmente. Es típica la mejoría de la diuresis, incluso en pacientes con síndrome hepatorenal previo (95). Las variables de coagulación vuelven generalmente a la normalidad, por una combinación de la terapéutica específica de sustitución y la producción por el aloinjerto. El procedimiento se completa con la reconstrucción biliar, mediante anastomosis biliar directa "conducto a conducto" o mediante una coledocoyeyunostomía en Y de Roux (77).

Tabla 4. Transplante ortotópico del hígado.

Fase	Maniobras quirúrgicas	Alteraciones fisiológicas
Preanhepática	Disección de la porta hepática Movilización del hígado	Descompresión aguda de ascitis Hemorragia (colaterales)
Anhepática	Pinzamiento vena porta Pinzamiento VCI y arteria hepática Derivación venovenosa	Obstrucción del retorno venoso Oliguria Atelectasia

	Retracción del diafragma	< distensibilidad Intoxicación por citrato
Neohepática	Anastomosis VCI Irrigación del aloinjerto Anastomosis vena porta y arteria hepática Drenaje biliar	Hemorragia, coagulopatía Hiperpotasemia Hipotermia Acidosis metabólica

VCI: Vena Cava Inferior.

La revascularización del hígado puede ser el momento mas crítico de la cirugía. Es durante este periodo cuando los pacientes pueden experimentar hipertensión pulmonar severa, seguida de falla ventricular derecha e hipotensión profunda, las cuales deben tratarse agresivamente (77).

CONSIDERACIONES ESPECIALES BYPASS VENOVENOSO

Hay muchas controversias respecto al uso del bypass venovenoso, pero en la actualidad no hay estudios clínicos controlados que especifiquen resultados basados en las diferentes variables tales como función renal postoperatoria, requerimientos de transfusión, función inmediata del injerto y morbimortalidad de los pacientes y que evalúen los potenciales beneficios de su uso (96).

Algunos equipos de trabajo usan el bypass venovenoso rutinariamente en el trasplante ortotópico en el adulto, mientras que algunos nunca lo hacen. La presencia de hipertensión portal (y por inferencia de cortocircuitos portosistémicos) no protege al paciente de la dramática inestabilidad hemodinámica a partir de la fase anhepática (97). La hipotensión (TAM < 30%) ó la disminución del índice cardiaco (>50%) durante 5 minutos a partir de la oclusión arterial, son usados por algunos equipos como prueba para definir en qué paciente usarlo (98). Es bien conocida la sugerencia de que se use en pacientes ancianos con enfermedad colestásica e hipertensión pulmonar y portal agregadas, ya que son particularmente sensibles a la oclusión de la vena cava (97).

Algunos de los beneficios reportados en diferentes estudios incluyen: reducción en los requerimientos de transfusión (99), mejoría de la función renal perioperatoria (96, 100), menos prisa y mayor facilidad de hemostasia para el equipo quirúrgico.

Tabla 5. Indicaciones para Bypass Venovenoso (87).

**TROMBOSIS VENOSA PORTAL
PREVIOS CORTOCIRCUITOS PORTOSISTEMICOS
DETERIORO CARDIACO O RENAL PREEXISTENTES
EVIDENCIA DE DETERIORO EN LA PERFUSION SISTEMICA (Acidosis
metabólica, dependencia de inotrópico o vasoconstrictor)
HIPOTENSION (TAS < 90mmHg) DURANTE LA OCLUSION**

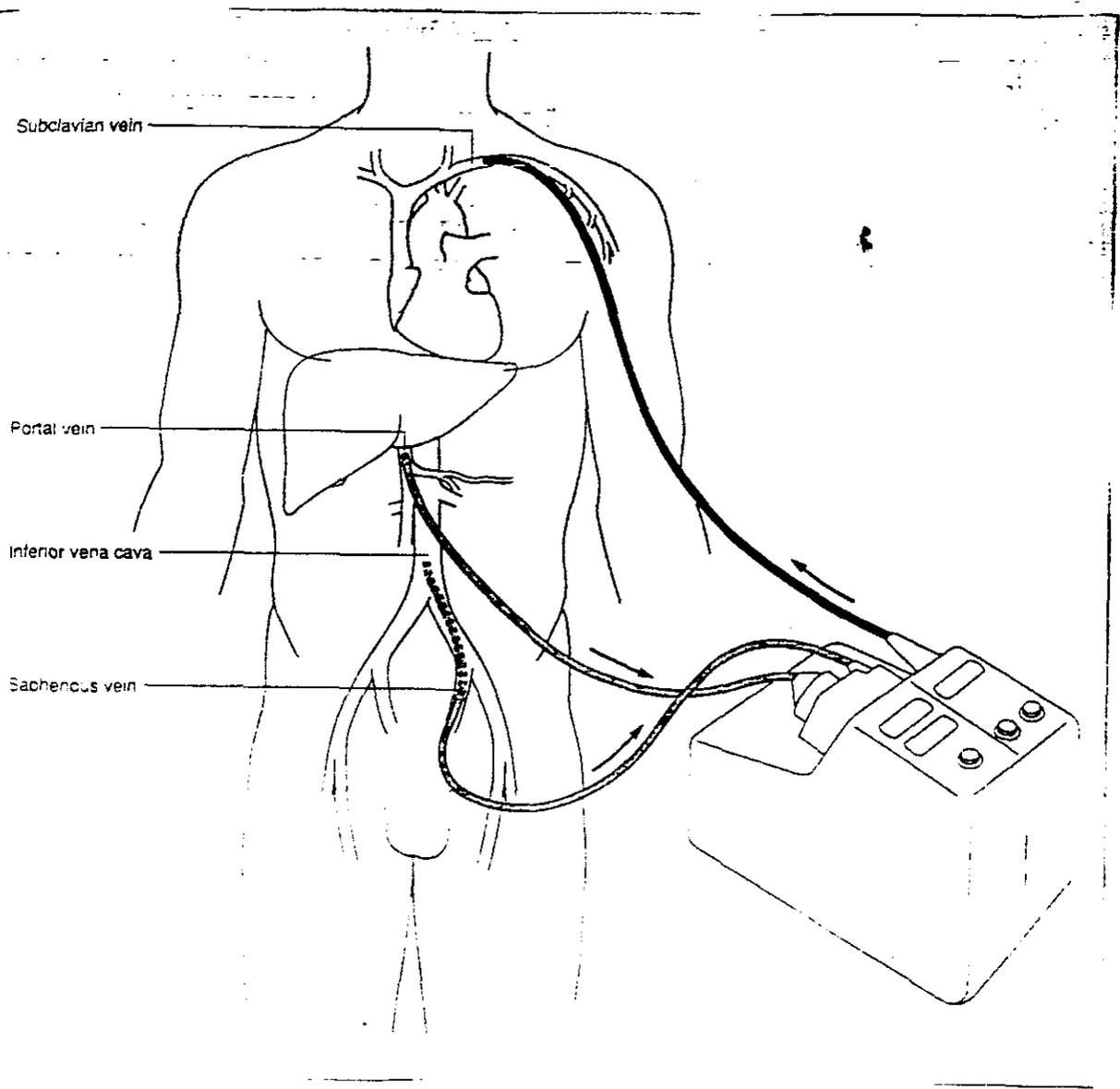
TAS: Tensión Arterial Sistólica.

La eficacia del bypass venovenoso durante la descompresión de la vena cava puede vigilarse por medio del gradiente de presión entre la vena cava infrahepática y la aurícula derecha **(100)**. Un déficit de base acumulativo durante la fase anhepática puede indicar que el bypass venovenoso está asociado con menor perfusión óptima al abdomen y las extremidades inferiores**(101)**.

En ausencia de bypass venovenoso, la oclusión de la vena cava durante la hepatectomía produce un marcado descenso de la presión venosa y el gasto cardíaco **(102, 103)**. En pacientes en quienes se instala el bypass venovenoso, la disminución del gasto cardíaco es atenuada desde un 40- 50% hasta 20- 30%. La presión arterial es bien mantenida, obviamente dependiendo de los flujos obtenidos a través del circuito. Cuando no ocurre una disminución progresiva del gasto cardíaco durante la fase anhepática y el bypass falla en mantener un estado circulatorio normal, es reflejado en la producción de acidosis metabólica, así como también en el aumento de la presión coloidosmótica y el éstasis venoso resulta en extravasación de agua plasmática y electrolitos **(104)**.

Muchas preguntas permanecen sin respuesta respecto al uso del bypass venovenoso durante la fase anhepática del trasplante hepático ortotópico. Sin embargo, éste debe estar disponible durante el procedimiento y el equipo de trasplantes debe estar familiarizado con sus usos y limitaciones.

Figura 2. Circuito del Bypass Venovenoso (7).



ESTABILIDAD HEMODINAMICA

La inestabilidad hemodinámica es común durante el trasplante hepático ortotópico por la condición debilitada de los pacientes, la intensidad del procedimiento quirúrgico y la asociación de la disfunción de otros órganos y sistemas. En adición al impredecible deterioro hemodinámico que puede ocurrir después de la reperfusión del hígado implantado, se presentan como reto para el anestesiólogo las anormalidades electrolíticas y acido- base, hipotermia y sangrado masivo (105). Es difícil predecir en el preoperatorio, qué pacientes van a tener inestabilidad hemodinámica. Estos pacientes pueden tener pobre tolerancia al ejercicio con una función ventricular izquierda relativamente normal (fracción de eyección >60%) y el índice cardiaco basal no identifica los pacientes en riesgo de inestabilidad hemodinámica durante el trasplante (106, 107).

Después de la instalación de los monitores invasivos, se puede anticipar el hallazgo de un alto gasto cardiaco y bajas resistencias vasculares sistémicas. La descompresión de la alta presión intraabdominal (con drenaje de grandes cantidades de ascitis o gran sangrado intraabdominal prequirúrgico) puede asociarse a hipotensión arterial, marcada disminución de las resistencias vasculares sistémicas y un pequeño aumento del gasto cardiaco (108).

De tal manera que, una determinación exacta de las pérdidas hemáticas durante el trasplante hepático ortotópico puede ser imposible; el estado de volumen intravascular puede ser asesorado por cambios en la frecuencia cardiaca, presión pulmonar en cuña, índice cardiaco y gasto urinario. La transfusión de productos hemáticos está basada en las alteraciones de esos parámetros hemodinámicos y una serie de pruebas seriadas del estado de coagulación y concentración de hemoglobina (87).

Las variables hemodinámicas usualmente permanecen estables durante las fases preanhepática y anhepática (106). La presión de perfusión renal puede disminuirse por la compresión intermitente de la vena cava, la cual ocurre frecuentemente durante la disección y manipulación del hígado (100).

Inicialmente puede presentarse una ligera disminución del alto índice cardiaco durante la fase anhepática, posiblemente reflejo de la disminución del retorno venoso en presencia de bypass venovenoso (101). Un continuo monitoreo de las presiones de las venas cava inferior y porta puede ser de valor para interpretar y manejar trastornos agudos hemodinámicos (110).

Los cambios hemodinámicos mas dramáticos ocurren inmediatamente después de la reperfusión del hígado transplantado y son caracterizados por hipotensión arterial, bradicardia, arritmias supraventriculares y ventriculares y ocasionalmente colapso cardiovascular. Adicionalmente, la reperfusión del hígado transplantado puede ser complicada por embolos de aire ó trombos (111, 112).

Aggarwal y cols. fueron los primeros en definir el "síndrome postreperfusión", que describe una disminución de hasta el 30% del basal en la presión arterial entre uno y cinco minutos a partir de la reperfusión. La incidencia de éste síndrome puede ser hasta del 30% (113). La explicación para la hipotensión después de reperfusión no se ha aclarado. La disfunción ventricular derecha aislada ha sido sugerida como probable mecanismo de inestabilidad

hemodinámica asociada al trasplante hepático. Por medio de ecocardiografía transesofágica se han observado durante el procedimiento: movimiento paradójico del septum interventricular sumado a falla ventricular derecha, elongación auricular derecha, desviación izquierda- derecha del septum interauricular, embolización paradójica y pulmonar **(114)**.

Una pobre correlación entre la presión en cuña pulmonar y el índice cardiaco sugiere que el deterioro de la función ventricular puede ser la causa de la inestabilidad hemodinámica durante el trasplante hepático ortotópico **(113)**. Sin embargo, la disfunción ventricular aislada no ha sido demostrada en otros estudios **(115, 116, 117)**; de tal forma que la ecocardiografía transesofágica y la estimación de la fracción de eyección ventricular derecha son indicadores sensibles de la función ventricular en estos pacientes. El significado clínico de las anomalías detectadas por estos monitores es desconocido.

La descompresión de la circulación portal después de la reperfusión puede estar asociada con liberación de algunas sustancias vasoactivas hacia la circulación sistémica y puede explicar la marcada vasodilatación y la depresión miocárdica. Múltiples factores etiológicos están involucrados en los pacientes que exhiben hipotensión arterial extrema, bradicardia ó colapso cardiovascular durante la reperfusión del injerto **(87)**.

En anticipación a los cambios hemodinámicos asociados con el periodo de reperfusión, la ventilación del paciente debe dejarse con FiO₂ al 100% y deben estar listos los sistemas de infusión rápida. Si se están usando dosis dopaminérgicas profilácticas en las fases preanhepática y anhepática, la infusión debe ser incrementada antes de la reperfusión **(118)**. El tratamiento del síndrome postreperfusión incluye el asegurar adecuadas presiones de llenado intravascular y administración intravenosa de progresivas dosis de cloruro de calcio antes de la reperfusión. En el periodo postoperatorio hay una disminución progresiva en el índice cardiaco y un aumento en las resistencias vasculares sistémicas. El tiempo requerido para la atenuación de la circulación hiperdinámica es desconocido, pero la normalización de los parámetros hemodinámicos tiende a ser paralela a la mejoría en la función hepática después del trasplante **(117)**.

COAGULACION

La coagulación sanguínea perioperatoria es un proceso dinámico y complejo. Cambios dramáticos pueden ocurrir durante cualquier procedimiento quirúrgico pero particularmente en el trasplante hepático ortotópico, cuando el sistema hemostático está sujeto a múltiples estímulos cambiantes. Pruebas de coagulación preoperatorias han sido evaluadas con el fin de predecir el riesgo de sangrado intraoperatorio en los candidatos a trasplante hepático **(120)**.

Pruebas como el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTP) y el tiempo de protombina (TP) han probado ser más útiles que los estudios individuales de los factores de la coagulación **(120)**.

Pacientes con hepatitis crónica activa tienen un perfil de coagulación anormal más frecuentemente que aquellos con cirrosis biliar primaria ó colangitis esclerosante; sin embargo el número de unidades transfundidas durante el trasplante hepático no es significativamente diferente entre los dos grupos de pacientes **(120)**.

Pacientes con clasificación C de Child- Pugh y aquellos con disminución en la concentración de colinesterasa en el preoperatorio pueden tener altos niveles de requerimientos transfusionales **(121, 122)**.

Pacientes con perfiles de coagulación relativamente normales, a menudo tienen altos requerimientos transfusionales de sangre en el transoperatorio y puede ser un parámetro irreal predecir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias basados solamente en el perfil de coagulación preoperatorio. Muchos factores pueden influenciar la cantidad y porcentaje de sangrado intraoperatorio, incluyendo la variable reserva hepática de síntesis de los candidatos, la presencia de enfermedad renal concomitante, adherencias vasculares consecuencia de cirugías abdominales previas y otras dificultades técnicas encontradas durante el acto quirúrgico **(87)**.

Las alteraciones en la coagulación deben ser monitorizadas cuidadosamente durante el periodo transoperatorio para asistir el manejo general de la hemodinamia y asegurar una oportuna y efectiva transfusión de los productos sanguíneos **(123)**.

En algunos centros de transplante solo se miden las pruebas de coagulación convencionales (TP, TTP y conteo plaquetario), mientras que en otros un perfil de coagulación más completo incluye estudios de factores de coagulación y tiempos de sangrado **(124)**.

Resultados de pruebas convencionales de coagulación tales como TP, TTP, conteo plaquetario, concentración de fibrinógeno y degradación de productos de fibrina, pueden tenerse en 20 minutos después de ser tomadas las muestras, pero estudios de factores específicos son considerablemente prolongados **(125)**.

El desarrollo de un sistema rápido de monitorización de la coagulabilidad fue estimulado por episodios de sangrado masivo súbito e inesperado que respondía pobremente al reemplazo con productos sanguíneos de forma empírica. El uso de tromboelastografía ha sido sugerido como útil durante el transplante hepático por Kaulla en 1966, Howland en 1974 y Kang y cols. en 1985 **(126)**. En 30 minutos el tromboelastógrafo da una medida inicial de la actividad de los factores de coagulación, la función plaquetaria y documenta importantes interacciones entre las plaquetas y las proteínas de la cascada de coagulación. Cualquier actividad fibrinolítica significativa es fácilmente apreciada en el tromboelastógrafo y registros seriados son obtenidos a menudo, paralelamente durante periodos de cambios rápidos. Las pruebas comunes de coagulación cuantifican discretos puntos de corte en la cascada de coagulación (por ejemplo, tiempo de inicio de formación del coagulo de fibrina), mientras el tromboelastógrafo provee una vigilancia dinámica de la interacción entre los factores de coagulación y las plaquetas. De tal manera que debe haber una asociación entre las variables del tromboelastógrafo y las pruebas hemostáticas convencionales, pero no debe esperarse una correlación exacta entre los dos **(123)**.

En pacientes pre- transplante hepático el tiempo de reacción en el tromboelastógrafo correlaciona mejor con el tiempo parcial activado de tromboplastina y la máxima amplitud con el conteo plaquetario y la concentración de fibrinógeno **(126)**. La vigilancia intraoperatoria del conteo plaquetario puede ser difícil y no estar relacionada con el conteo real; sin embargo, la amplitud

máxima del tromboelastograma ha correlacionado bien con la respuesta in vitro de la agregación plaquetaria a colágeno y difosfato de adenosina **(127)**.

El tromboelastógrafo ha sido usado efectivamente en el trasplante hepático ortotópico para guiar la transfusión de productos de la coagulación y posteriormente para confirmar su efecto **(126)**.

En las fases preanhepática y anhepática, la progresiva trombocitopenia puede deberse al proceso dilucional, consumo plaquetario por coagulación intravascular ó secuestro plaquetario asociado con esplenomegalia congestiva e hipertensión portal. El TP permanece practicamente sin cambios durante las fases preanhepática y anhepática con una leve prolongación en la reperfusión del injerto **(109, 124)**.

Durante la última parte de la fase anhepática y el comienzo de la postanhepática el proceso de coagulación puede ser inefectivo **(124)**. En contraste con la gradual disminución intraoperatoria de las concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación II, VII, IX, X, XI y XII, hay un abrupto descenso en la concentración plasmática del factor VIII asociado con una marcada prolongación del TTP en el momento de la reperfusión **(124)**. Los factores responsables de la fibrinólisis acelerada no han sido identificados, pero pueden incluir un aumento en la liberación del activador de plasminógeno del endotelio vascular, acidosis, hipotermia, catecolaminas y reducción del aclaramiento hepático del activador del plasminógeno durante la fase anhepática. Las concentraciones plasmáticas del factor activador del plasminógeno están aumentadas y las del inhibidor están disminuidas durante las fases anhepática tardía y postanhepática temprana **(128, 129, 130)**.

Respecto a la fibrinólisis que aparece durante la reperfusión, se sugiere que las sustancias originadas en el hígado del donador pueden ser las responsables **(131)**. También puede originarse debido a coagulación intravascular acelerada, aunque solo se han detectado en moderadas cantidades, productos de degradación de la fibrina y monómeros **(132)**.

Igualmente, niveles de antitrombina III, que se sabe están reducidos en la coagulación intravascular, son bien mantenidos durante la fase postanhepática temprana, lo cual sugiere que la coagulación intravascular diseminada puede no ser una prominente muestra de ésta coagulopatía **(133)**.

La posibilidad de monitorizar rapidamente la coagulación ha puesto gran interes en la manipulación farmacológica de la misma. Los ácidos ϵ - aminocaproico y tranexámico han sido usados clinicamente durante la fase postanhepática y su adición "in vitro" a la sangre del paciente en el reservorio del tromboelastógrafo resultó en inhibición de la fibrinólisis **(134)**. También la Aprotinina, un potente inhibidor de la kalicreina, ha sido usado "in vitro" y clinicamente para limitar la fibrinólisis y disminuir los requerimientos transfusionales **(135)**.

Las indicaciones definitivas para la terapia antifibrinolítica no han sido establecidas en el trasplante hepático. El riesgo general de eventos trombóticos puede aumentar después del trasplante, por un desequilibrio temporal entre la producción neohepática de factores procoagulantes (II, V, VII, IX, X, XI y XII) y factores anticoagulantes (antitrombina III y proteínas C y S) **(136)**.

Figura 3. Mecanismos de Fibrinólisis. Activadores endógenos de fibrinólisis incluyen activador tisular del plasminógeno (tPA) y activador del plasminógeno tipo- urokinasa. Estos son activados en el plasma por el inhibidor activador del plasminógeno (PAI), así como la plasmina es inactivada por alfa-2 – antiplasmina (α_2 AP). Durante el trasplante hepático, especialmente en las fases anhepática y de reperfusión, con el éstasis venoso, se liberan kalikreina y otros factores que simulan la liberación de tPA , cuyo aclaramiento hepático esta alterado. En presencia de bajas concentraciones de alfa- 2- antiplasmina, que es sintetizada por el hígado, esto puede resultar en un estado hiperfibrinolítico. También se observan los efectos antifibrinolíticos de Aprotinina, Acido Tranexámico y Acido Epsilon E- Aminocaproico (EACA). (tomado de Hematología de Williams- 5ª. Edición).

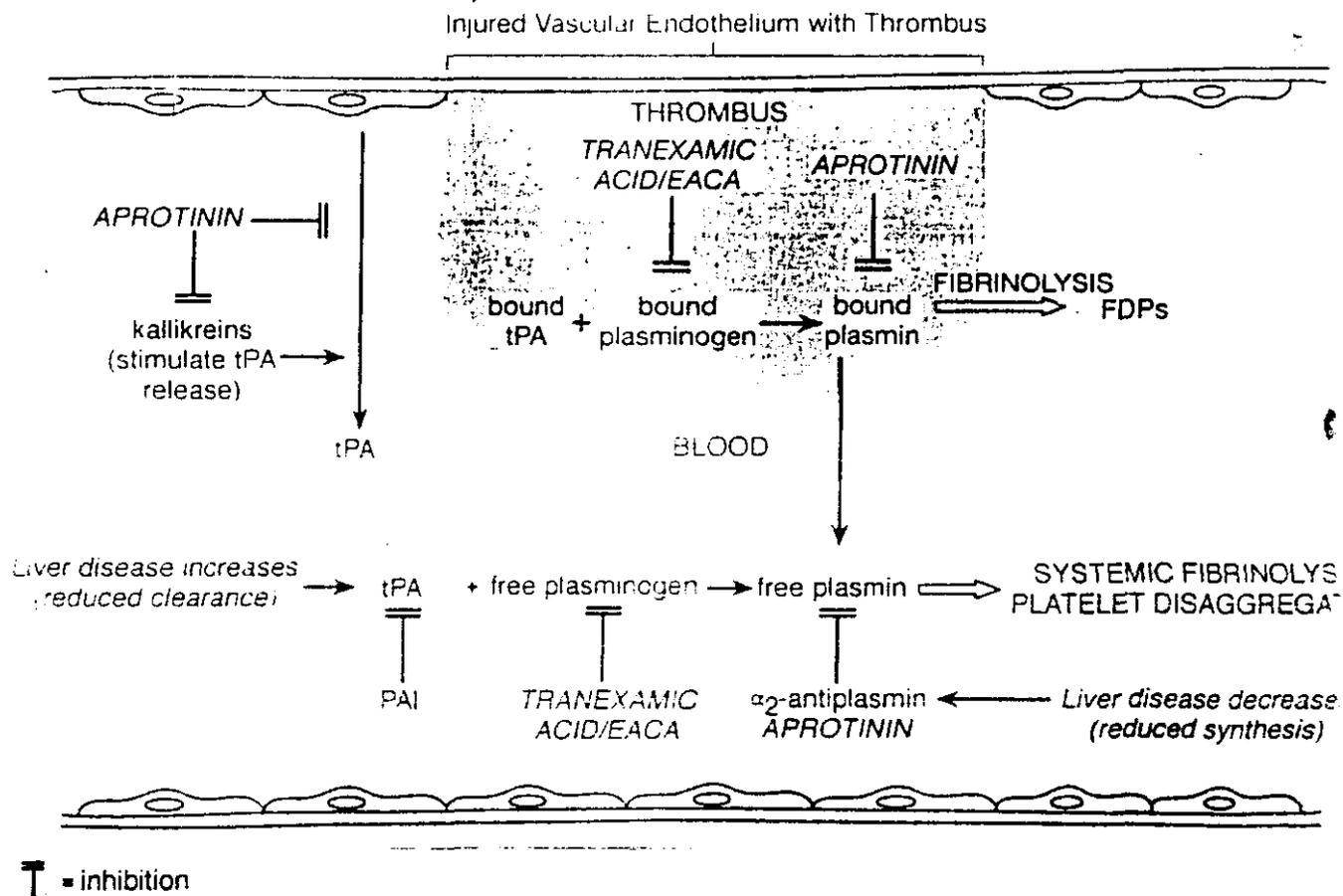


Figura 4. Principios de Tromboelastografia.

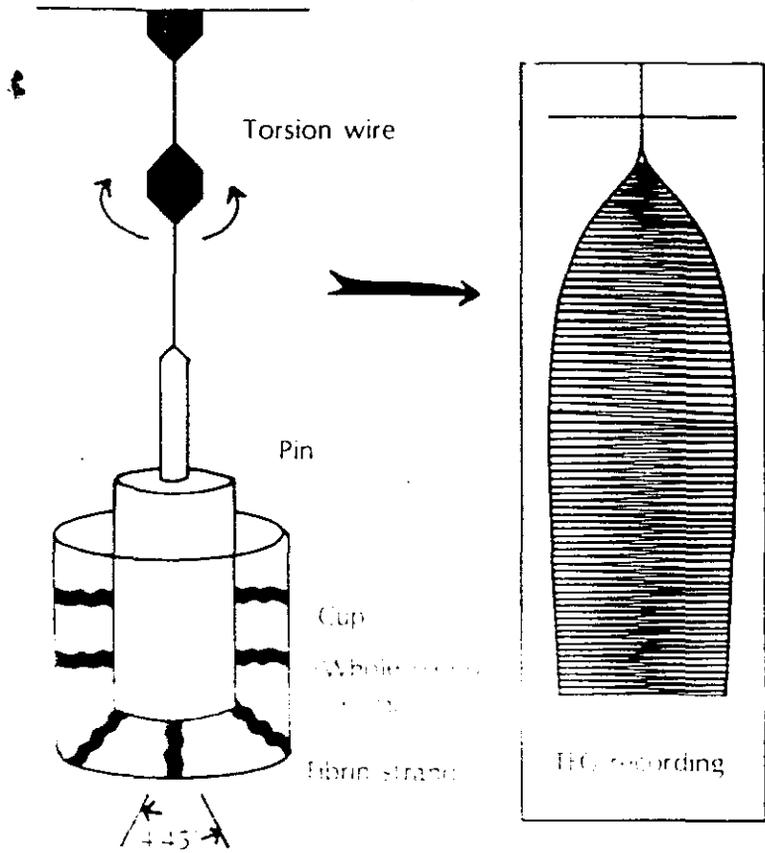


Figura 5. Variables y valores normales medidas por tromboelastografía.

R- tiempo de reacción, 6- 8 minutos

R+k- tiempo de coagulación, 10- 12 minutos

α - % de formación del coagulo, >50%

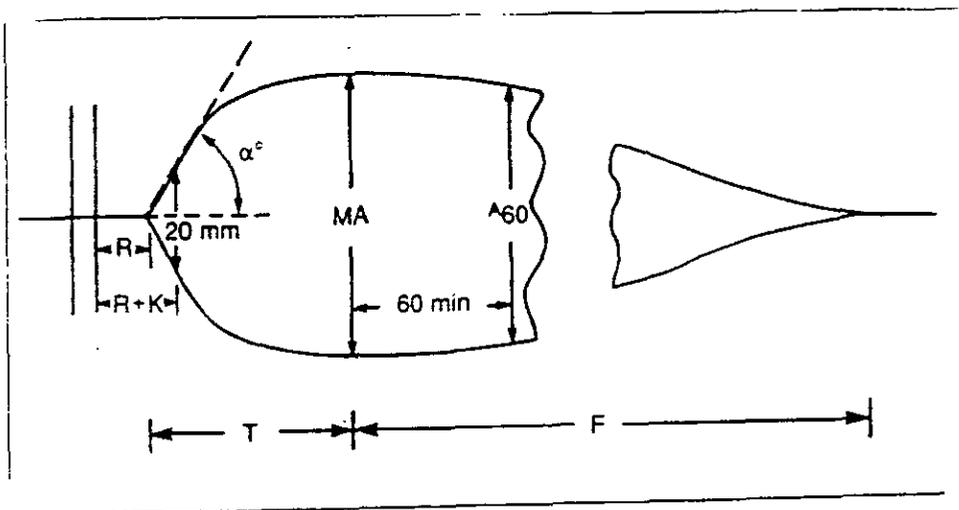
MA- amplitud máxima, 50- 70 mm

A60- amplitud máxima a los 60 minutos después de MA

A60/ MA – 100- Índice de lisis del coagulo, >85%

F- tiempo de lisis del coagulo, >300min.

(77).



Qualitative Interpretation

Normal

R, K, MA, Angle = Normal



Heparin

R/K = Prolonged; MA/Angle = Decreased



Thrombocytopenia

R = Normal; K = Prolonged; MA = Decreased



Fibrinolysis (e.g., streptokinase)

R = Normal; MA = Continuous decrease



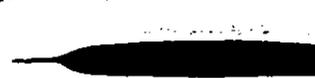
Hypercoagulation

R/K = Decreased; MA/Angle = Increased



No Platelet Function (DIC)

R = Prolonged; MA/Angle = Decreased



En algunos pacientes fallan todos los esfuerzos para obtener hemostasia quirúrgica después de la reperfusión por coagulopatía intratable y sangrado generalizado de pequeños vasos. Ante esta situación se recomienda dar gran cantidad de factores de la coagulación, basados en el TP, concentración plasmática del fibrinógeno y conteo plaquetario. La hipotermia debe ser corregida y administrarse ácido tranexámico, e-amonocaproico ó aprotinina. Si estas medidas fallan, debe iniciarse una infusión de vasopresina a 10 U/h. El abdomen debe ser empaquetado y si es posible colocar un aditamento neumático antichoque. Esta complicación afecta al 2- 3 % de los receptores hepáticos adultos (7).

ESTABILIDAD METABOLICA

La disfunción renal coexistente puede complicar el manejo perioperatorio de la inestabilidad hemodinámica, los trastornos de la coagulación y electrolíticos. Es difícil definir qué factores (causas prerenales, necrosis tubular aguda ó síndrome hepatorenal) son los predominantemente responsables de la oliguria perioperatoria. Múltiples factores pueden estar involucrados en cada caso individual y la contribución de cada factor puede cambiar con el tiempo. El tratamiento de soporte incluye optimizar las presiones de llenado, terapia diurética, dopamina y diálisis. Hemodiálisis arteriovenosa continua y hemofiltración con y sin heparina han sido descritas en pacientes oligúricos antes del trasplante hepático ortotópico (137, 138). Los beneficios potenciales asociados a estas terapias pueden ser la corrección de hiponatremia severa y una más fácil aproximación al tratamiento de la coagulopatía, evitando la inestabilidad hemodinámica asociada con la hemodiálisis convencional. Hemofiltración arteriovenosa continua puede llevar a mejoría de la oxigenación, disminución de la presión positiva al final de la espiración y reducción de los cortocircuitos derecha- izquierda en pacientes que van a trasplante hepático con enfermedad renal coexistente (139).

La hiponatremia preoperatoria es un hallazgo frecuente en estos pacientes; transfusiones intraoperatorias, hiperglicemia, deterioro renal y administración de bicarbonato pueden asociarse con un rápido aumento de la osmolaridad plasmática. El aumento en la osmolaridad puede ser de suficiente magnitud como para producir resultados neurológicos adversos como mielinólisis pontina. La administración de agua libre (DAD5%) y cantidades reducidas de bicarbonato de sodio, atenúan el aumento de la osmolaridad plasmática (140).

No es infrecuente una anormal homeóstasis de potasio en estos pacientes. Pérdidas gastrointestinales e inducidas por diuréticos, alcalosis metabólica ó respiratoria, hiperglicemia, hiperaldosteronismo y administración exógena de estrógenos pueden contribuir al estado hipocalémico (87). Las concentraciones de potasio permanecen estables durante las fases preanhepática y anhepática (109). Las fuentes mas importantes de administración de potasio exógeno son las transfusiones de paquetes globulares y la infusión de la solución de preservación del nuevo injerto (141). Si se presenta hipercalemia transoperatoria, puede ser útil la administración de glucosa e insulina durante la fase anhepática (142).

También es común que se presente hipocalcemia durante el trasplante hepático ortotópico (143). El citrato se une rápidamente al calcio ionizado y la disminución intraoperatoria de éste es inversamente proporcional al aumento de la

concentración sérica del citrato. Deterioro ó ausencia del metabolismo del citrato en adición a transfusiones intraoperatorias puede inducir hipocalcemia, resultando ésta en profunda depresión miocárdica (144).

Cuando se detecta hiperlactatemia en el paciente críticamente enfermo con enfermedad hepática, la primera consideración debe ser para la hipoperfusión tisular más que para el metabolismo del lactato (145).

El bicarbonato de sodio es recomendado para tratar la acidosis metabólica intraoperatoria (7, 87).

Paradójicamente, puede desarrollarse una alcalosis metabólica después de la reperfusión y persistir en la fase postoperatoria. Los factores que pueden contribuir a la alcalcemia son el hiperaldosteronismo, la hiperventilación, succión nasogastrica, administración de bicarbonato de sodio, agentes diuréticos y corticoesteroides y el metabolismo del citrato por el injerto funcionante. Sin embargo no se ha encontrado correlación entre el uso intraoperatorio de bicarbonato y la alcalosis metabólica postoperatoria (146).

El metabolismo de la glucosa durante el trasplante hepático ortotópico permanece pobremente entendido. Con el deterioro en los depósitos de glucógeno y falla en la gluconeogénesis, la hipoglicemia puede complicar la disfunción hepática profunda ó la fase anhepática del trasplante. De todas formas la concentración de glucosa plasmática permanece estable ó aumenta levemente durante las fases preanhepática y anhepática. Después de la reperfusión hay un abrupto aumento que permanece durante varias horas (147). Existen múltiples factores que pueden favorecer la hiperglicemia intraoperatoria. La respuesta metabólica a la cirugía y la anestesia se asocia a hiperglicemia; la hipotermia disminuye la utilización de glucosa y la mayoría de los pacientes reciben grandes dosis de corticoesteroides en el transoperatorio como parte de su terapia inmunosupresora (87).

Las concentraciones de insulina sérica disminuyen después de la reperfusión, retornando a lo normal cuando se completa la cirugía, mientras que hay un aumento no significativo en los niveles séricos de glucagón y concentraciones de catecolaminas después de la reperfusión (148).

CAMBIOS Y MANTENIMIENTO DE LA TEMPERATURA CORPORAL

La temperatura central disminuye invariablemente durante el trasplante hepático. Factores que contribuyen a esto incluyen un pobre estado nutricional, exposición de las superficies corporales durante la preparación para la cirugía, substancial pérdida de calor del área del peritoneo expuesta durante la cirugía, infusión de grandes volúmenes de fluidos, uso de bypass venovenoso y la colocación del hígado donado en el abdomen a temperatura de 2- 4° C. La hipotermia deteriora la coagulación, el metabolismo de los medicamentos, la función renal, la contractilidad miocárdica y la resistencia a la infección nosocomial (149, 150, 151, 152).

Medidas protectoras apropiadas integran el uso de mantas termicas, humidificación y calentamiento de los gases inspirados y de los líquidos a infundir (153).

COMPLICACIONES POSTRANSPLANTE

La evolución postoperatoria de los pacientes con transplante hepático varia desde no complicada hasta extremadamente compleja. La circulación hiperdinámica persiste dentro del periodo postoperatorio en la gran mayoría de los pacientes (154). Hipertensión arterial sistémica se presenta en el 77% de los pacientes postransplantados durante el periodo postoperatorio inmediato (155), relacionado probablemente con la administración de ciclosporina o la liberación de sustancias a la circulación sistémica tales como la endotelina (156, 157).

Con adecuada función del injerto, el TP y TTP alcanzan valores normales aproximadamente en 2 a 3 días después del transplante, sin embargo, persiste la trombocitopenia esencialmente en todos los pacientes. Los conteos muy bajos de plaquetas se presentan durante el tercer y cuarto día postransplante y no retornan a lo normal hasta una semana ó mas después (158).

Tabla 6. Complicaciones después del transplante hepático (87).

Neurológicas	convulsiones, encefalopatía hepática, edema cerebral, mielinolisis pontina central, hemorragia intracerebral.
Pulmonares	hipoxemia con ó sin edema pulmonar, derrames pleurales uni ó bilaterales, infección.
Renales	temprano deterioro en la función, necrosis tubular aguda, pérdidas aceleradas de nitrógeno.
Del injerto	Quirúrgicas hemorragia, trombosis vascular, obstrucción biliar. No quirúrgicas disfunción primaria, rechazo agudo.

MATERIALES Y METODOS

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos y registros de anestesia de cada uno de los pacientes y se recolectaron datos de edad, sexo, enfermedad hepática de base, clasificación de child plug, valores de tiempo de protrombina (TP) y albúmina, presencia de ascitis, falla renal y síndrome hepatorenal; tiempo quirúrgico, cantidad transfundida de plasma, plaquetas, criprecipitados y paquetes globulares; total de ingresos, egresos, sangrado y balance de líquidos; presencia de hipotensión transoperatoria (definida como la suma de periodos con TAS<90mmHg durante 5 minutos); valores en el transoperatorio de Oximetría de pulso, Presión Venosa Central (PVC), Presión Pulmonar en Cuña (PCP), diuresis, déficit de base, necesidad de apoyo con fármacos vasopresores e inotrópicos (Dopamina, Dobutamina), desarrollo de síndrome postreperusión, tiempo de permanencia en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en horas, tiempo de permanencia hospitalaria en días, mortalidad quirúrgica y días de sobrevida hasta la fecha de última consulta desde el evento quirúrgico.

Con base en estos datos registrados se realizó un análisis descriptivo de la evolución en el manejo anestésico del transplante hepático en el INCMNSZ.

El análisis estadístico global se realizó con el paquete STATA 6.0. Las variables se expresaron como media \pm desviación estándar (DS).

Se excluyó en la descripción a un paciente cuyo expediente no se encontró.

No se incluyeron en el análisis, los datos de 2 pacientes que fueron retransplantados.

Se realizó también un análisis descriptivo con base en la división de la muestra en tres grupos de acuerdo a la década en la cual fueron sometidos al transplante, en la cual si se incluyeron los dos pacientes retransplantados.

RESULTADOS

28 pacientes han sido sometidos a Transplante Hepático Ortotópico (THO) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador de Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo comprendido entre los años 1977 y 2000.

De los 25 pacientes incluidos en la revisión, 20 (80%) fueron mujeres y 5 (20%) hombres.

En la década de los 80's se operó un grupo de 10 pacientes, cuya edad promedio (años) se calculó en $41, 2 \pm 10,5$ DS; de los cuales 3 (30%) eran hombres y 7 (70%) mujeres; en la década de los 90's se operaron 13 pacientes de los cuales 3 (25%) eran hombres y 10 (75%) eran mujeres; en el año 2000 se han operado 4 pacientes de los cuales 1 es hombre (25%) y 3 mujeres (75%). Para esta descripción fraccionada si se incluyeron los retransplantados.

Los datos registrados de los pacientes clasificados en tres grupos en el preoperatorio se encuentran en la tabla 7. Las variables medidas durante el transoperatorio para cada uno de los grupos se encuentran en las gráficas 1 a 6.

Tabla 7. Estado clínico pretransplante de los pacientes sometidos a transplante hepático en el INCMNSZ.

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO3
EDAD	41.2	35.7	36
MASCULINO	30%	23%	25%
FEMENINO	70%	69.2%	75%
CHAN	30%	15.3%	0%
CHPN	40%	48.4%	0%
OTROS	40%	38.4	100%
CHILD A	30%	20%	25%
CHILD B	30%	30.76%	25%
CHILD C	40%	38.4%	50%
TP (seg)	3	3.85	5.35
ALBUMINA	3	3.2	3.2
ASCITIS	50%	30.7%	50%
FALLA RENAL	20%	20%	0%
HEPATORENAL	10%	7.6%	0
ENCEFALOPATIA	20%	15.38%	50%

Las enfermedades hepáticas de base se clasificaron en cuatro grupos:

- 1** Cirrosis Hepática Alcohólico Nutricional (CHAN).
- 2** Cirrosis Hepática Postnecrótica (CHPN).
- 3** Cirrosis Biliar Primaria (CBP) ó Colangitis Esclerosante(CE).
- 4** Otras: Hígado graso, Enfermedad de Wilson, Hepatitis por Virus C.

De los cuales 6 (24%) tenían CHAN, 5 (20%) CHPN, 11 (44%) CBP ó CE y 3 (12%) otras enfermedades.

En el momento del transplante 7 pacientes (28%) estaban en estadio child- plug A, 7 (28%) en B y 11 (44%) en C.

Tenían falla renal asociada 5 pacientes (20%) y síndrome hepatorenal 2 pacientes (8%).

Respecto al estado de coagulación, en 19 pacientes (76%) el TP estaba prolongado entre 0.3 y 5 segundos; en 5 pacientes (20%) estaba prolongado entre 6 y 10 segundos y en 1 paciente (4%) estaba prolongado mas de 10 segundos.

Durante el transoperatorio:

- El tiempo quirúrgico (horas) tuvo una media de 9.2 ± 2.6 DS. Con un mínimo de 5 y un máximo de 14.3 horas.
- De los 25 pacientes, 16 (64%) fueron sometidos a bomba de circulación

extracorpórea. De éstos murieron 5 (31%).

- Se presentaron complicaciones transoperatorias asi:
Muerte transoperatoria en 3 pacientes (12%)
Choque hipovolémico por hemorragia severa en 3 pacientes (12%)
Fibrilación ventricular en 2 pacientes (8%)
Edema pulmonar en 1 paciente (4%)
Hipertensión pulmonar en 1 paciente (4%)
Hipotermia en 1 paciente (4%)
Anuria en 1 paciente (4%)
Acidosis metabólica en 1 paciente (4%)
Hipokalemia en 1 paciente (4%)
- Presentaron hipotensión 21 pacientes (88.1%), con una media de tiempo (minutos) de 11.5 ± 12.6 DS con un mínimo de 0 y un máximo de 60 minutos.
- Se obtuvieron valores de PVC mínima (cmH₂O) con una media de 6.7 ± 4.7 DS con un valor mínimo de 0 y un valor máximo de 14 . PCP mínima (mmHg) de 7.29 ± 4.7 DS con un valor mínimo de 0 y un valor máximo de 15.
- Se cuantificaron pérdidas sanguíneas (ml) con una media de 4125 ± 3445 DS. Con valor mínimo de 350 y máximo de 12600.
- Los egresos de líquidos (ml) se analizaron obteniendo una media de 16234 ± 9526 DS; con valor mínimo de 4070 y máximo de 32870 ml. Para los ingresos se obtuvo una media de 20278 ± 11681 DS; con un valor mínimo de 4250 y máximo de 44250 ml.
- Los requerimientos de paquetes globulares (#), plasmas (ml), concentrados plaquetarios (#) y crioprecipitados (#) se analizaron resultando una media de 14.7 ± 12.6 DS, 2855 ± 2400 DS, $17.8 \pm 13,1$ DS y 16.6 ± 9.2 respectivamente. Con valores mínimos y máximos para cada uno de 3 y 57 paquetes globulares; 0 y 9300 ml de plasma ; 0 y 48 concentrados plaquetarios; 0 y 30 crioprecipitados.
- Para el balance de líquidos (ml) se calculó una media de 3966 ± 3827 DS; con un mínimo de -2500 y un máximo de +11380 ml.

La mortalidad quirúrgica se definió como el evento de muerte dentro de un periodo comprendido desde el transoperatorio hasta 30 días después de la cirugía. Murieron 9 pacientes (36%) y vivieron 16 pacientes (64%).

Respecto a la sobrevida a un mes se calculó un 60% que equivale a 15 pacientes. Para la sobrevida (días) calculada hasta la fecha de la última consulta de control en el año 2000 se obtuvo una media de 507.1 ± 1135.9 ; con un valor mínimo de 0 y un máximo de 4380 días.

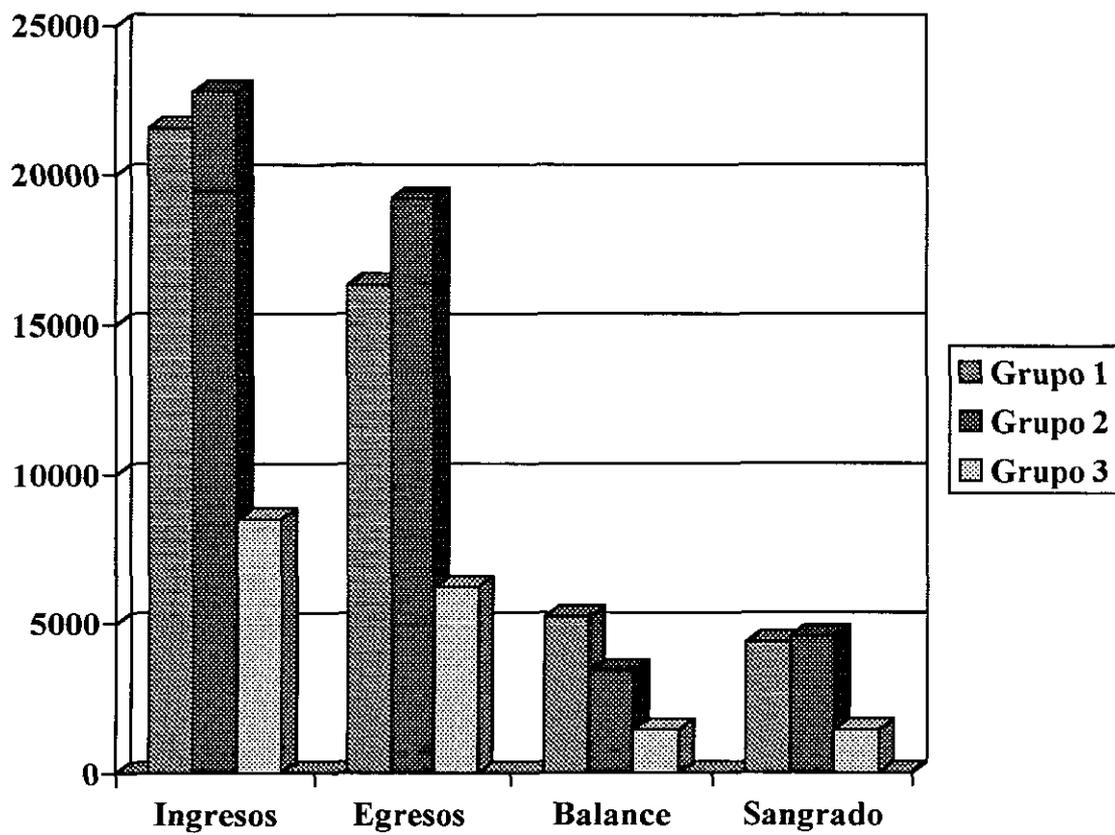
Las complicaciones postoperatorias que se presentaron fueron en orden de frecuencia Insuficiencia renal aguda en 5 pacientes, hemorragia severa en 3 pacientes, rechazo agudo en 2 pacientes y coagulación intravascular diseminada en 2 pacientes. En 1 paciente se presentó hemorragia cerebral intraparenquimatosa frontal derecha.

Las tablas y gráficos anexos muestran algunas correlaciones hechas con las diferentes variables registradas, que si bien no tuvieron significancia estadística si la tuvieron desde el punto de vista clínico.

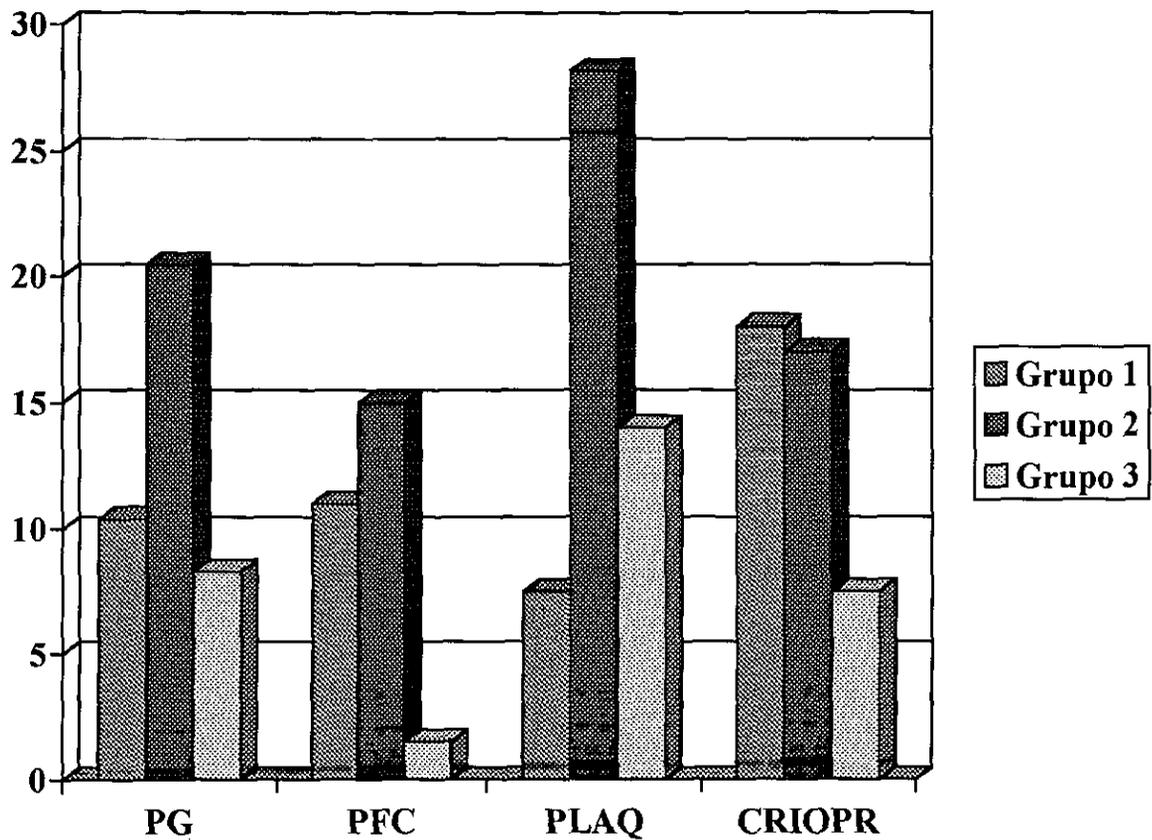
Haciendo una observación con base en los datos registrados durante el transoperatorio de los tres grupos de pacientes, logramos concluir que hay una relación directa entre la evolución de la técnica y tiempo quirúrgico que ha sido reducido significativamente y que a su vez influye directamente sobre las pérdidas y requerimientos de líquidos transoperatorios, tanto como en las variables hemodinámicas que se evaluaron durante la cirugía (gráficas 1, 2, 3, 4, 5).

Con base en los datos obtenidos se logró tener una visión global de lo que ha sido la experiencia en el INCMNSZ en el manejo anestésico del trasplante hepático ortotópico desde sus inicios hasta la actualidad.

Gráfica 1. Relación de líquidos en los 3 grupos de pacientes sometidos a transplante hepático en el INCMNSZ.



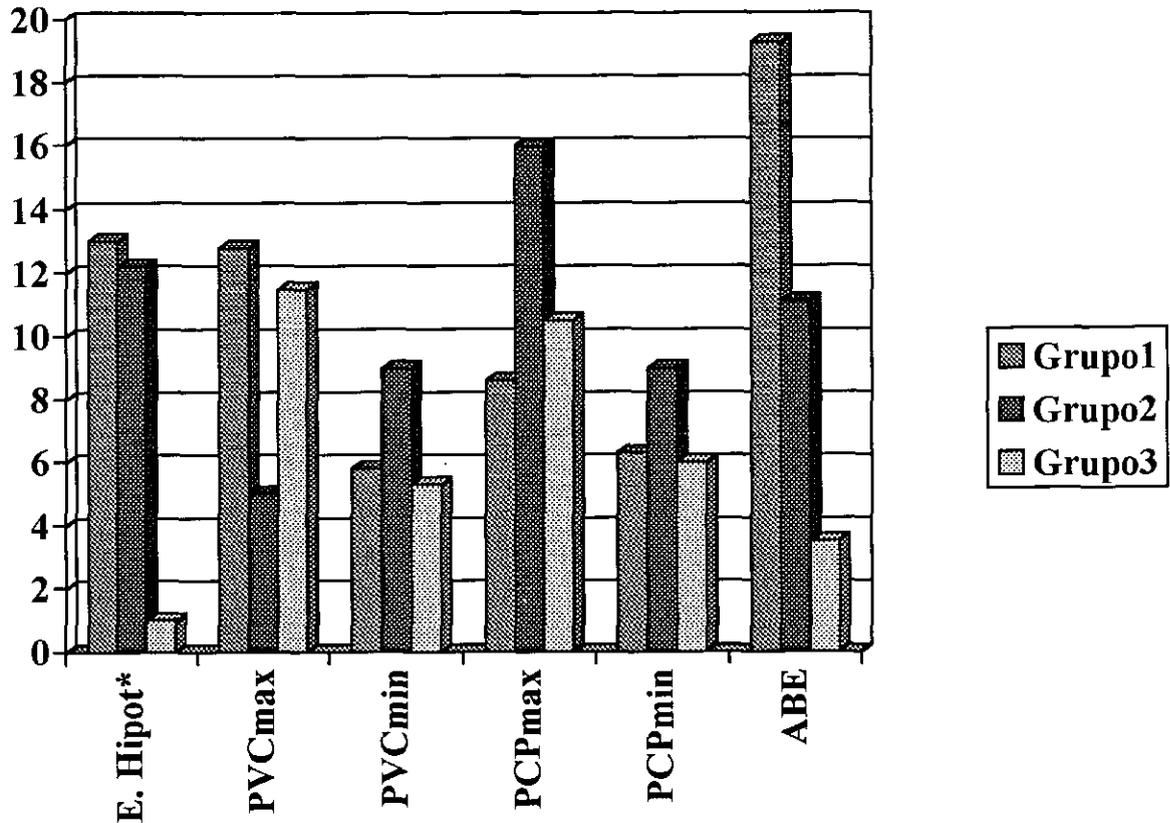
Gráfica 2. Requerimientos de derivados sanguíneos en los tres grupos de pacientes sometidos a transplante hepático en el INCMNSZ.



PG: paquetes globulares
PFC: plasma fresco congelado

PLAQ: concentrados plaquetarios
CRIOPR: crioprecipitados

Gráfica 3. Variables hemodinámicas medidas en el transoperatorio de los pacientes sometidos a transplante hepático en el INCMNSZ.



E. Hipot: eventos de hipotensión.

PVC max: Presión Venosa Central Máxima.

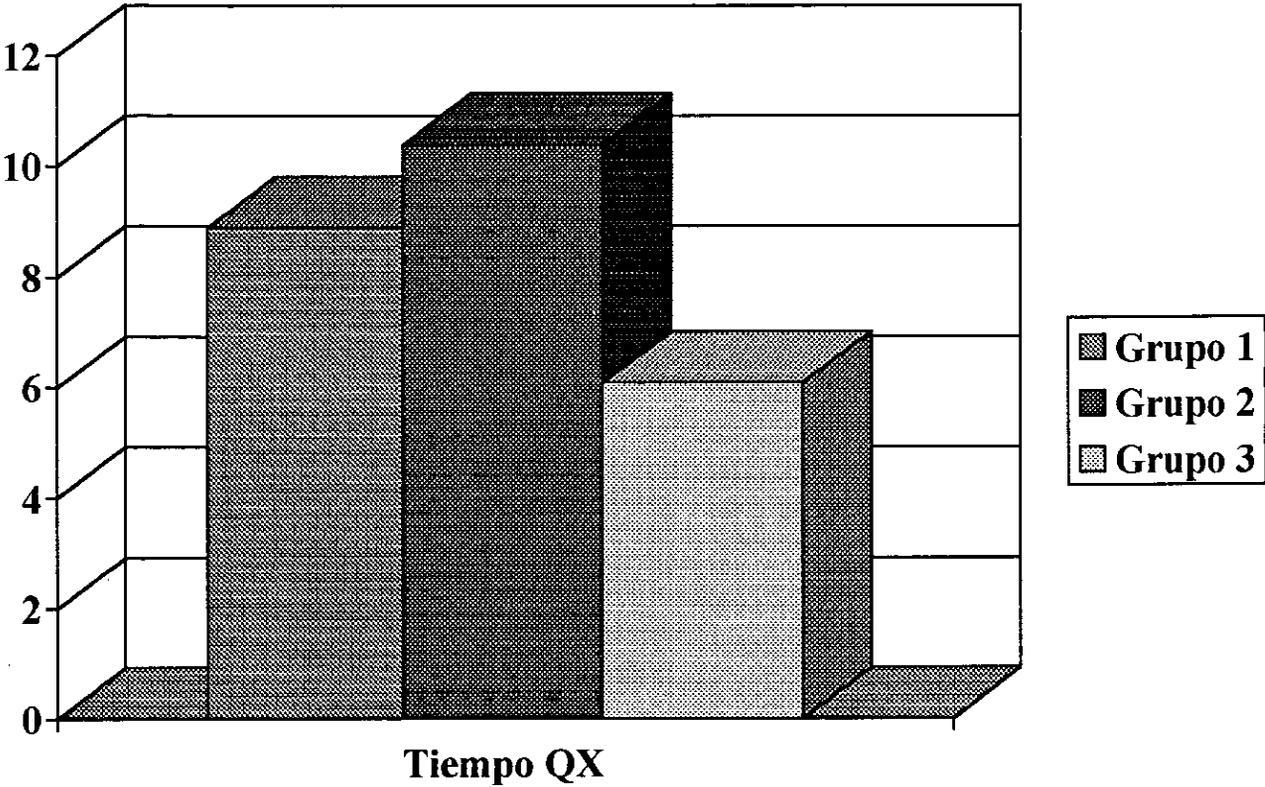
PVC min: Presión Venosa Central Mínima.

PCPmax: Presión en Cuña Pulmonar Máxima.

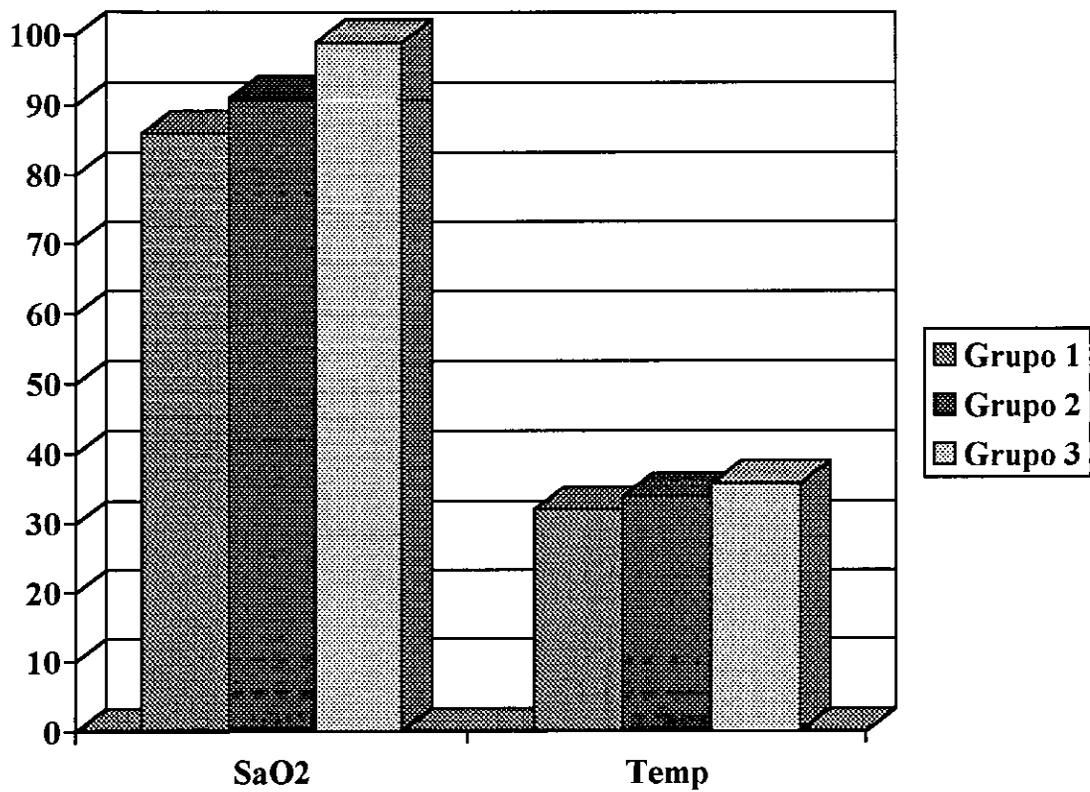
PCPmin: Presión en Cuña Pulmobar Mínima.

ABE: Exceso de base.

Gráfica 4. Comparación de los tiempos quirúrgicos totales(horas) entre los tres grupos de pacientes sometidos a transplante hepático en el INCMNSZ.



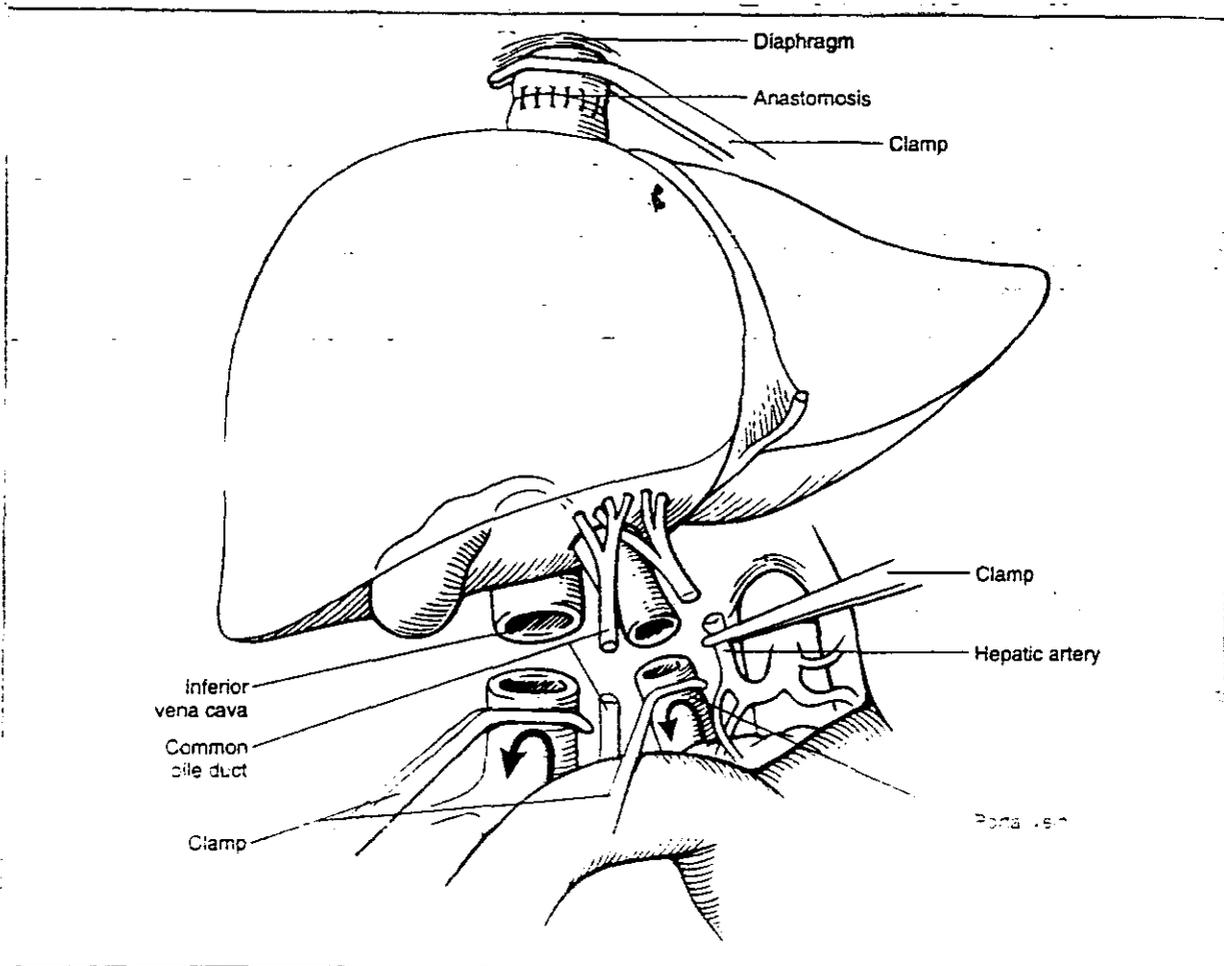
Gráfica 5. Comparación entre los tres grupos de pacientes sometidos a transplante hepático en el INCMNSZ respecto a temperatura (°C) y oximetría de pulso (SaO2).



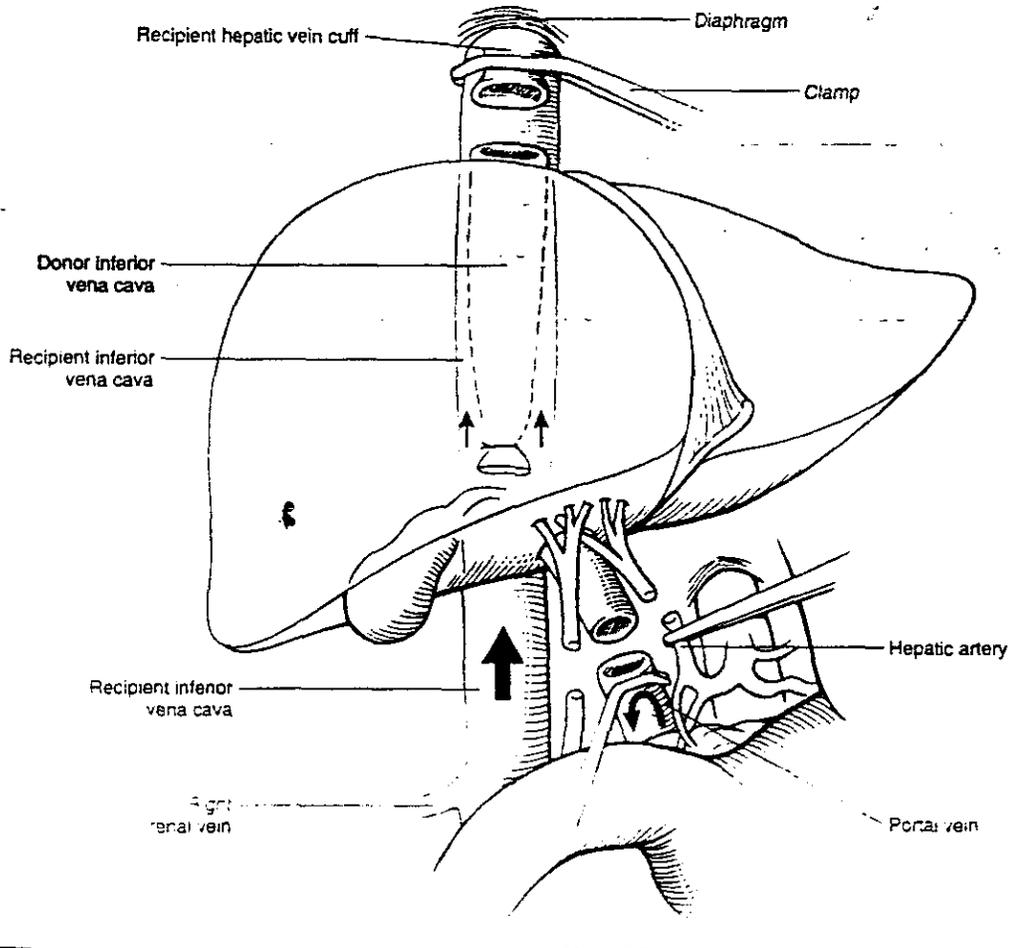
SaO2: saturación de oxígeno medida por pulsioximetría.

Temp: temperatura (°C).

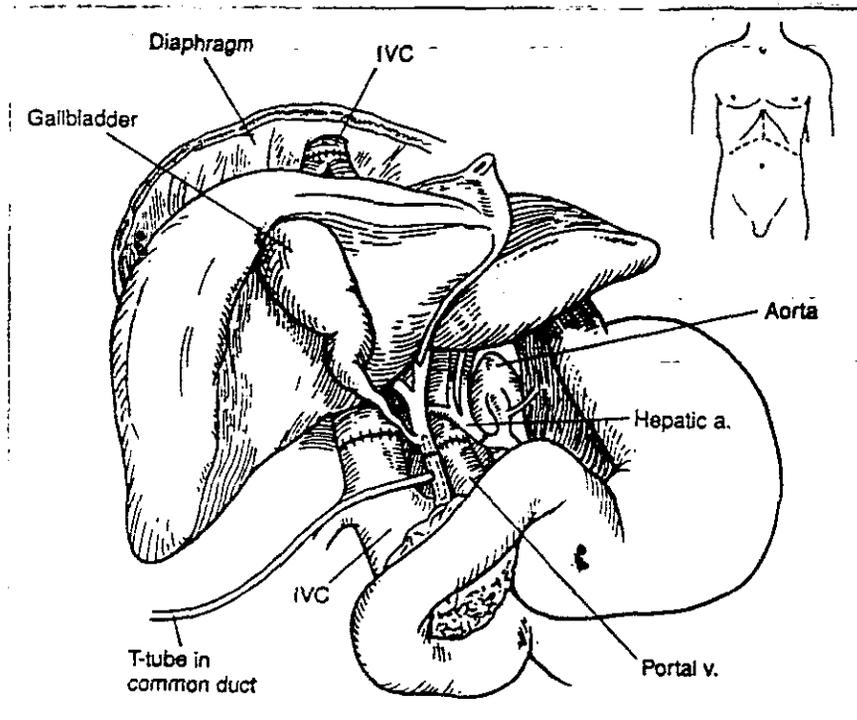
ANEXO 1. Transplante hepatico con tecnica convencional sin bypass venoso. El retorno venoso esta significativamente comprometido (77).



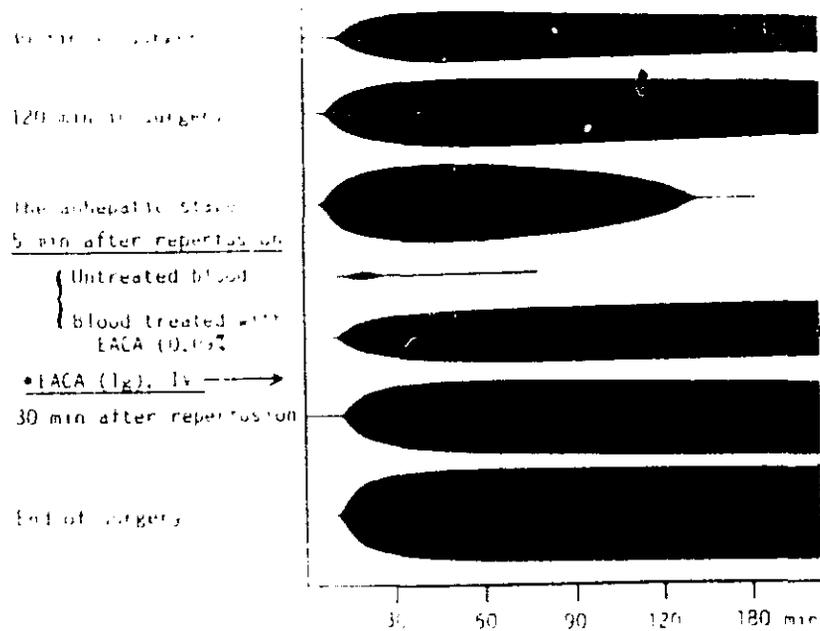
Anexo 2. Transplante hepatico con tecnica "piggy back". Notese que la vena cava inferior del receptor esta intacta y el retorno venoso no esta comprometido (77).



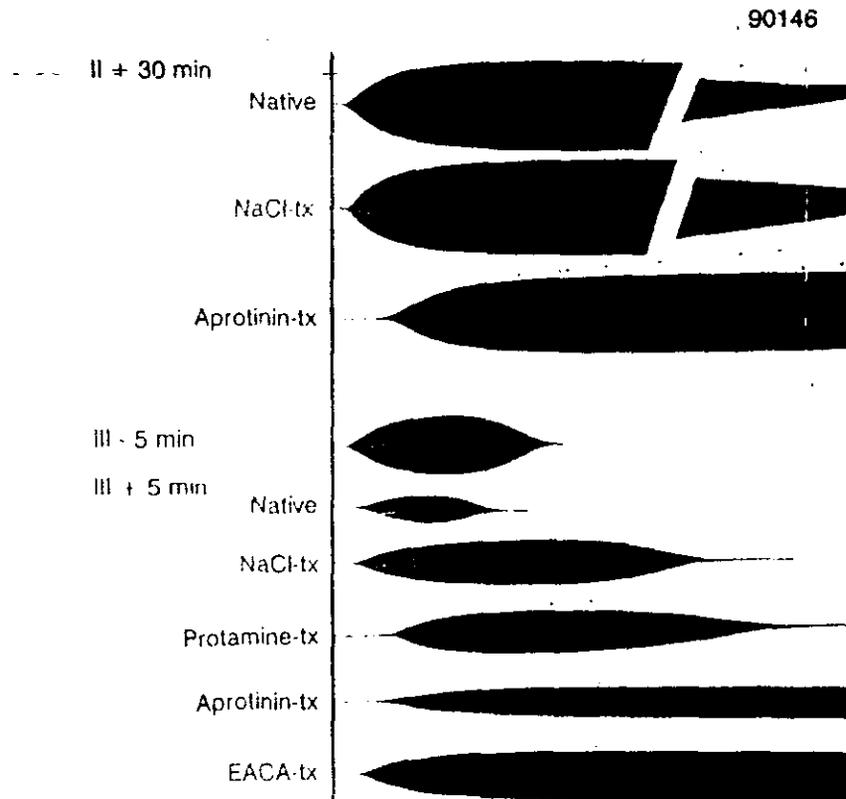
Anexo 3. Anastomosis en el transplante hepático (77).



Anexo 4. Patron tromboelastografico en un paciente sometido a transplante hepatico. Fue administrado Acido e- aminocaproico intravenoso cuando se observo en el TEG fibrinolisis severa (5).



Anexo 5. Patrones TEG de sangre tratada con agentes farmacologicos.



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Zitelli BJ, Gartner JC Jr, Malatack JJ, et al. Pediatric liver transplantation: patient evaluation and selection, infectious complications and life style after transplantation. *Transplant proc* 1987; XIX: 3309-16.
2. Pennington JC Jr. Quality of life following liver transplantation. *Transplant proc* 1989; 21: 3514.
3. Adams PC, Ghent CN, Grant DR, et al. The effect of age on quality of life following liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 749.
4. Starlz TE, Demetrys AJ, Van D. Liver transplantation. *New Engl J Med* 1989; 321: 1014- 22. 1092- 99.
5. Carton EG, Rettke SR, Plevak DJ, et al. Perioperative care of the liver transplant patient: part 1. *Anesth Analg* 1994; 78: 120- 33.
6. Neuberger J. When should patients be referred for liver transplantation? *Br Med J* 1987; 295: 565- 6.
7. Klinck JR, Lindop MJ. Anesthesia and Intensive Care for Organ Transplantation. 1998.
8. Toogod GJ, Frick TW, Jamieson NV, et al. 27 years of liver transplantation AT Addenbrooke's Hospital, Cambridge. *Clin Transplant* 1995; 171- 6.
9. Hehir DJ, Jenkins RL, Bistrain BR, et al. Nutrition in patients undrgoing orthotopic liver transplantation. *J Parenteral Enteral Nutr* 1985; 9: 695- 704.
10. Epstein M. Treatment of refractory ascites (editorial). *New Engl J Med* 1989; 321: 1675- 7.
11. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffe, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *New Engl J Med* 1977: 405-9.
12. Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, et al. Lipoprotein abnormalities in primary bilary cirrhosis: association with hepatic lipase inhibition as well as cholesterol esterification. *Gastroenterology* 1985; 89:1266- 78.
13. Swales JD. Dangers in trating hyponatremia. *Br Med* 1987; J 294: 261- 2.
14. Laureano R, Karp BI. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Lancet* 1988; i: 1439- 41.
15. Bennet NW, Webster NR, Sadek SA. Alteration in plasma magnesium concentrations during liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56:859- 61.
16. Ranasinghe DN, Mallett SV. Hypomagnesemia, cardiac arrytrmias and orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 1994; 49: 403- 5.
17. Scott V, Kang Y, De Wolf A, et al. Altered ionized magnesium level in plasma during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 725.
18. Cuervas- Mons V, Millan I, Gaveler J, et al. Prognostic value of pre- operatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6: 922- 7.
19. Alder M, Gavalier JS, et al. Relationship between diagnosis, preoperative evaluation and prognosis after liver transplantation. *Ann Surg* 1988; 208: 196- 202.
20. Rimola A, Gavalier JS, Schade RR, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 93: 148- 56.

21. Bihari D, Gimson AES, Waterson M, et al. Tissue hypoxia during fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1985; 13: 1034-9.
22. Van Obberg L, Leonard V, Chen H, et al. The endothelial and non endothelial mechanism responsible for attenuated vasoconstriction in cirrhotic rats. *Exp Physiol* 1995; 80: 609- 17.
23. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 110-3.
24. Plotkin JS, Scott VI, Pinna A, et al. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1995; 1: 453.
25. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JS. Prognostic implications of dobutamine stress echocardiography in patients with end- stage liver disease undergoing liver transplantation. *Circulation* 1995; 90: 1- 454 (Abs).
26. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992; 339: 1462- 4.
27. Jack T, Jooste C, Stangou A, et al. Hemodynamic management of amyloidosis in OLT. Presentation to liver intensive care group of Europe, Helsinki. Unpublished data.
28. De Wolf AM, Gasior T, Kang Y. Pulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2000-1.
29. Prager MC. Liver disease and pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; 25: 2017.
30. Moscoso G, Mieli- Vergani G, Mowat AP, et al. Sudden death caused by unsuspected pulmonary hypertension, 10 years after surgery for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol* 1991; 12: 388- 93.
31. Prager MC, Cauldwell CA, Asher NL, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1993; 78: 213- 14.
32. Plevak D, Krowka M, Rettke S, et al. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993 25: 1840.
33. Fahy JV, Kerr KM, Lake JR, et al. Pulmonary function before and after liver transplantation. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145 (Suppl.): A303.
34. Mohamed R, Neuberger J, Freeman JW. Assessment of pulmonary function in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1995; 1: 444.
35. Calabresi P, Abelman WH. Portocaval and portopulmonary anastomoses in Laenec's cirrhosis and heart failure. *J Clin Invest* 36: 1257- 65.
36. Schafer DF, Shaw BW. Fulminant hepatic failure and orthotopic liver transplantation. *Seminar Liver Dis* 1989; 9: 189- 94.
37. Aggarwal S, Witt JP, Kang YE. Transcranial doppler (TXD) waveform analysis: a new approach to predict ICP in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1993; 18: 735.
38. Hopton P, Walsh T, Lee A. Cerebral near infrared spectroscopy (NIRS). Presentation to liver intensive care group of Europe, Helsinki. Unpublished data, 1996.

39. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MCE. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992; 16: 1- 7.
40. Amess JAL, Burman JF, Rees GM, Nancekievill DG, Mollin DL. Megaloblastic hemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 1978; ii; 339- 42.
41. Lappas DG, Buckley MJ, Laver MB, et al. Left ventricular performance and pulmonary circulation following addition of nitrous oxide to morphine during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1975; 43: 61-9.
42. Lunn JF, Stanley TH, Eisele J, et al. High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth Analg* 1979; 58: 390- 5.
43. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al. The cardiovascular effects of a new inhalational agent, Forane, in human volunteers at constant carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971; 35: 8- 16.
44. Dolan WM, Stevens WC, Eger III, et al. The cardiovascular and respiratory effects of isoflurane- nitrous oxide anesthesia. *Can Anaesthetist Soc J* 1974; 21: 557- 68.
45. Kang Y, Aggarwal S, Virji M, et al. Clinical evaluation of autotransfusion during liver transplantation. *Anesth Analg* 1991; 72: 94- 100.
46. Belzer FQ, Southard J. Principles of solid organ transplantation by cold storage. *Transplant* 1988; 45: 673.
47. Todo S, Nery J, Yanaga K, et al. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989; 261: 711.
48. De Wolf AW, Begliomini B, Gasior TA, et al. Right ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1993; 76: 562- 8.
49. Courdec E, Ferrier C, Habeger JP, et al. Thiopentone pharmacokinetics in patients with chronic alcoholism. *Br J Anesth* 1984; 56: 1393- 7.
50. Pandele G, Chaux F, Salvadori G, et al. Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1983; 59: 123- 6.
51. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ. Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978; 49: 274-7.
52. Ghoneim MM, Korttila K. Pharmacokinetics of intravenous anesthetic: implications for clinical use. *Clin Pharmacokinet* 1977; 2: 344- 72.
53. Srevin F, Cockshot ID, Farinotti R, et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anesth* 1990; 65: 177- 83.
54. Ritter DM, Rettke SR, Ilstrup DM, et al. Effect of plasma cholinesterase activity on the duration of action of succinylcholine in patients with genotypically normal enzyme. *Anesth Analg* 1988; 67: 1123- 6.
55. Gelman S. General anesthesia and hepatic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 65: 1762- 79.
56. Webster NR, Bellamy MC, Lodge JPA, et al. hemodynamics of liver reperfusion: comparison of two anesthetic techniques. *Br J Anesth* 1994; 72: 418- 21.
57. Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 85- 90.
58. Seyde WC, Ellis JE, Longnecker DE. The addition of nitrous oxide to halothane decreases renal and splanchnic flow and increases cerebral blood flow in rats. *Br J Anesth* 1986; 58: 63- 8.

59. Smith MT, Eger EII, Stoelting RK, et al. The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 1970; 32: 410- 21.
60. Eisele jh, Smith NTY. Cardiovascular effects of 40% nitrous oxide in man. *Anaesth Analg* 1972; 51: 956- 61.
61. Mazzoni G, Koep I, Starzl TE. Air embolus in liver transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 267-8.
62. Borland LM, Roule M, Cook DR. Anaesthesia for paediatric orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 117- 24.
63. Hursh DJ, Gelman S, Bradley ELJ. Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in guinea pigs. *Anesthesiology* 1987; 67: 701- 6.
64. Debaene B, Goldfarb G, et al. Effects of ketamine, halothane, enflurane and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats. *Anesthesiology* 1990; 73: 119- 24.
65. Luckin CL, Hein HA, Swigert TH, et al. Duration of vecuronium- induced neuromuscular block as predictor of liver allorraft dysfunction. *Anesth Analg* 1995; 80: 526- 33.
66. Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, et al. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet* 1989; 2: 924- 5.
67. Mallett SV, Cox D, Burroughs AK, Rolles K. Aprotinin and reduction of blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1990; 2: 886- 7.
68. Ward S, Neill EAM. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). *Br J Anaesth* 1983; 55: 1169- 72.
69. Gravlee BD. Optimal use of blood components. *Int Anesthesiol Clinics* 1990; 28: 216- 23.
70. Nilsson L, Hedner U, Nilsson IM, et al. Shelf life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion* 1983; 23: 377- 81.
71. Pannell MA, Milroy SJ, Mc Ginty M. The straight line reperfusion thromboelastograph (TEG) trace: heparin or fibrynolysis? *Liver Transplantation and Surgery* 1995; 1: 412.
72. Bayly PJM, Thick M. Reversal of postreperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1994; 73: 840- 2.
73. Himmelreich G, Hundt K, Neuhaus P, et al. Decreased platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantattion* 1992; 53: 582- 6.
74. Porte RJ, Bontempo FA, Knot ER, et al. Systemic effects of tissue plasminogen activator- associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transpaltation* 1989; 47: 978- 84.
75. Arnoux D, Boutiere B, Houvenaeghel M, et al. Intraoperative evolution of coagulation parameters and t PAI/ PAI balance in orthotopic liver transplantation. *Trombosis Res* 1989; 55: 319- 28.
76. Krom RAF, Wiesner RH, Rettke SR, et al. The first liver transpalntation in the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 84- 94.

77. Jaffe RA, Samuels SI. Anesthesiologist's Manual of Surgical Procedures. Second Edition. 1999.
78. Marquez J, Martin D, Virgi MA, et al. Cardiovascular depression secondary to citrate intoxication during hepatic transplantation in man. *Anesthesiology* 1986; 65: 457.
79. Lewis JH, Awad SA, et al. Liver Transplantation intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology* 1989; 9: 710.
80. Kang Y, Aggarwal S, Pasculle R, et al. Clinical evaluation of autotransfusion during liver transplantation. *Anesth Analg* 1991; 72: 94.
81. Kang Y. Liver transpalntation. Anesthesia for Organ Transplantation. 1991.
82. Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, et al. Venous Bypass in liver transplantation. *Ann Surg* 1984; 200: 524.
83. Griffith BP, Shaw BW Hardesty RL, et al. Veno- venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 270.
84. Khoury GF, Mann ME, Porot MJ, et al. Air embolism associated with veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 67: 848.
85. Paulsen AW, Whitten CW, Ramsay MAE, et al. Considerations for anesthetic management during veno- venous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth Analg* 1989; 68: 849.
86. Wall WJ, Grant DR, Duff JH, et al. Blood transfusion requirement and renal function in patients undergoing liver transplantation without venous bypass. *Tranplant Proc* 1987; suppl 3 19: 17.
87. A&A 94:2
88. Martin TJ, Kang Y, Marquez JM, et al. Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology* 1990; 73: 62.
89. Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, et al. Liver transplantation hemodinamic and electrolyte changes seen immediately follwing revascularization, abstracted. *Anesth Analg* 1984; 63: 246.
90. Aggarwall S, Kang Y, Freeman JA, et al. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Tranplant Proc* 1987; suppl 3 19: 54.
91. Prager MC, Gregory GA, Asher NL, et al. Massive venous air embolism during orthotopic air embolism. *Anesthesiology* 1990; 72: 198.
92. Duvaldstin P, Agoston s, Hensel D, et al. Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaest* 1078;p 50: 1331.
93. Csete M. Intraoperative management of liver transplant patients with pulmonary hypertension. Presentation to International Liver Transplantation Society Anesthesia Conference, New Orleans (unpublished data).
94. Navalgund AA, Kang Y, Sarner JB, et al. Massive pulmonary thromboembolism during liver transplantation. *Anesth Analg* 1988;67: 400.
95. Iwatsuki S., Popovtzer MM, Corman JL, et al. Recovery from " hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973; 289: 155.
96. Kelley SD. Venovenous bypass during liver transplantation. *Anesth Analg* 1992; 75: 481- 3.

97. Schaw BW. Some further notes in venovenous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transplant Proc* 1987; 19: 13- 6.
98. Veroli P, El Hage G, Ecoffey C. Does adult liver transplantation without venovenous bypass result in renal failure? *Anesth Analg* 1992; 75: 489- 94.
99. Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, et al. Advantages of venous bypass during orthotopic liver transplantation of the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 344- 8.
100. Merrit WT, Beattie C, Peck R, et al. Vena caval pressure gradients during liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 336- 8.
101. Paulsen AW, Whitten CW, Ramsay MA, et al. Considerations for anesthetic management during veno- venous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth Analg* 1989; 68: 489- 96.
102. Carmichael FJ, Lindop MJ, Farman JV. Anaesthesia for hepatic transplantation: cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth Analg* 1985; 64: 108- 16.
103. Marquez JM, Martin D. Anaesthesia for liver transplantation, in *Hepatic Transplantation* 1986.
104. Paulsen AW, Whitten CW, et al. Considerations for anesthetic management during venovenous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth Analg* 1989; 68: 489- 96.
105. Seifert RD, Kang GY, Begliomini B, et al. Baseline cardiac index does not predict hemodynamic instability during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3526- 7.
106. Kelbaeck H, Ericksen J, Brynjolf I, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54: 582- 5.
107. Kang JY, Freeman JA , Aggarwall S, et al. Hemodynamic instability during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3489- 92.
108. Shelly MP, Robinson RA, Hersford JW, et al. Haemodynamics effects following surgical release of increased intra- abdominal pressure. *Br J Anaesth* 1987; 59: 800-5.
109. Retke SR, Janossy TA, Chantigan RC, et al. Hemodynamic and metabolic changes in hepatic transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 232- 40.
110. Peachey T, Eason J, Potter D, et al. Observations on abdominal pressures during orthotopic liver transplantation in man. *Transplant Proc* 1989; 21: 1236- 7.
111. Khoury GF, Mann ME, Porot MJ, et al. Air embolism associated with venovenous bypass during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 67: 848- 51.
112. Navalgund AA, Kang Y, Sarnar JB, et al. Massive pulmonary air embolism during liver transplantation. *Anesth Analg* 1988; 67: 400- 2.
113. Estrin JA, Belani KG, Asher NL, et al. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3500- 5.
114. Ellis JE, Lichtor JL, Feinstein SB, et al. Right heart dysfunction, pulmonary embolism and paradoxical embolization durin liver tranplantation. *Anesth Analg* 1989; 68: 777- 82.

115. Gabriel A, Müller C, Tüchy G, et al. Reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: echocardiographic analysis of ventricular dynamics. *Anesthesiology* 1991; 75: A92.
116. Steltser H, Blazec G, Gabriel A, et al. Two-dimensional transesophageal echocardiography in early diagnosis and treatment of hemodynamic disturbances during liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1557- 8.
117. Zetlaoui P, Catoire P, Guillon MC, et al. Changes in cardiac output during liver reperfusion in hepatic transplantation. *Anesthesiology* 1989; 71; A82.
118. Rettke SR, Chantigian RC, Janossy TA, et al. Anesthetic approach to hepatic transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 224- 31.
119. Glausser FL. Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chest* 1990; 98: 1210- 15.
120. Ritter DM, Owen CA, Bowie EJ, et al. Evaluation of preoperative hematology- coagulation screening in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 216- 23.
121. Dubbink DA, Rettke SR, Sittipong R, et al. Preoperative pseudocholinesterase level as an indicator of intraoperative blood usage inpatients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1991; 72: S55.
122. Kromm RAF, Rettke SR, Taswell HF, et al. Liver transplantation and blood usage. In *Coagulation and Blood Transfusion; Academic Publishers* 1991; 241- 5.
123. Mallett SV, Cox DJA. Tromboelastography. *Br J Anesth* 1992; 69: 307- 13.
124. Lewis LH, Bontempo FA, Awad SA, et al. Liver transplantation intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology* 1989; 9: 710- 4.
125. Owen CA, Rettke SR, Bowie EJ, et al. Hemostatic evaluation of patients undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 761- 72.
126. Kang Y, Martín DJ, Marquez J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and tromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888- 96.
127. Tuman KJ, McCarty RJ, Patel RV, et al. Comparison of tromboelastography and platelet aggregometry. *Anesthesiology* 1991; 75: A433.
128. Virgi MA, Aggarwall S, Kang Y. Alterations in plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor levels durin liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3540- 1.
129. Lewis JH, Bontempo FA, Awad SA, Kang Y, Kiss JE, Ragni MV, Spero JA, Starlz TE. Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in the first transplants. *Hepatology* 1989; 9: 710- 14.
130. Murphy WG, Davies MJ, Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma. *Br J Anesth* 1993; 205- 213.
131. Bontempo FA. Monitoring of coagulation during liver transplantation- how much is enough? *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 848- 9.
132. Pechet L, Groth GG, Dalozze PM, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis after orthotopic canine liver homotransplantations. *J Lab Clin Med* 1969; 73: 91- 102.

133. Lewis LH, Bontempo FA, Ragni MV, et al. Antithrombin III during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3543- 4.
134. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, et al. Epsilon- aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 66: 766- 33.
135. Porte R, Molenaar IQ, Begliomini B, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double- blind study. *Lancet* 2000; 355: 1303- 09.
136. Sthal RL, Duncan A, Hooks MA, et al. A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 12: 553- 8.
137. Salord F, Bailly MP, Gaussorgues P, et al. Continuous arteriovenous haemodialysis during emergency hepatic retransplantation: two case reports. *Intensive Care Med* 1990; 16: 330- 1.
138. Larners AJ, Vickers CR, Adu D, et al. Corection of severe hyponatraemia by continuous arteriovenous haemofiltration before liver transplantation. *Br J Med* 1988; 297: 1514- 15.
139. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, et al. Effects of continuous arteriovenous haemofiltration on cardiopulmonary abnormalities during anesthesia for orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1988; 67: 363- 9.
140. Holt AW, McHall PR, Gutteridge GA, et al. Plasma osmolality changes during liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1986- 7.
141. Chapin JW, Wood RP, Hurlberth BJ, et al. Sources of increased serum potassium following reperfusion of liver allografts. *Transplan Proc* 1987; 19: 51- 3.
142. De Wolff A, Frenette L, Kang Y, et al. Insulin decreases the serum potassium concentration during the anhepatic stage of liver transplantation. *Anesthesiology* 1993; 78: 677- 82.
143. Ickx B, Walker S, Farman JV, et al. Ionized calcium levels during liver transplantation. *Eur J Anesth* 1987; 4: 421- 7.
144. Marquez J, Martin D, Virgi MA, et al. Cardiovascular depresión secondary to ionic hypocalcemia during hepatic transplantation in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 457- 61.
145. Krusse JA, Saidi SA, Carlson RW, et al. Significanse of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987; 83: 77- 82.
146. Fortunato FL, Kang Y, Aggarwall S, et al. Acid base status durin and after orthotopic liver *tranplantation*. *Transplant Proc* 1987; 19: 59- 60.
147. Atchitson SR, Rettke SR, Fromme GA, et al. Plasma glucose concentrations during liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 241-5.
148. Mallet S, Virgi MA, De Wolf AM, et al. Hormonal control of glucose metabolism during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3529.
149. Valery RC, Cassidy G, et al. Hypothermia induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175- 81.
150. Rubin I, Swica H, Belani K. Effects of in vitro alterations in temperature on thromboelastography- implications during liver transplantation. *Presentation to joint Congress on liver transplantation, London 1995. Unpublished data.*

151. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347: 289- 92.
152. Kurz A, Sessler DI. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical- wound infection and shorten hospitalization. *New Engl J Med* 1996; 334: 1209- 15.
153. Russel SH, Freeman J. Prevention of hypothermia during orthotopic liver transplantation: comparison of three different intraoperative warming methods. *Br J Anesth* 1995; 74: 415- 18
154. Plevak DJ. The hyperdynamic circulatory state after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1839.
155. Diaz MA, Cisneros C, Montejo JC, et al. Systemic and arterial hypertension in the immediate postoperative period of liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3547- 48.
156. Kirk AJB, Omar I, Bateman DN, et al. Cyclosporine associated hypertension in cardiopulmonary transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 428- 30.
157. Lerman A, Click RL, Narr BJ, et al. Elevation of plasma endothelin associated with systemic hypertension in humans following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 646- 50.
158. Plevak DJ, Halma GA, Forstrom LA, et al. Thrombocytopenia after liver transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20: 630- 3.