

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**MANAGEMENTUL HEMODINAMIC PERIOPERATOR AL
PACIENȚILOR TRANSPLANTAȚI HEPATIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DICULESCU MIRCEA

Student-Doctorand:

BREZEANU (JIPA) LAVINIA NICOLETA

CUPRINS

Abrevieri folosite în text

Introducere

I. Partea generală	10
1. Pacientul cirotic - particularități.....	10
1.1. Aspecte generale ale funcției hepatice.....	10
1.2. Complicațiile cardiopulmonare ale cirozei hepatice și hipertensiunii portale.....	10
2. Transplantul hepatic.....	14
2.1. Indicații și contraindicații pentru transplantul hepatic.....	14
2.2. Tipuri de grefă și particularități anestetico-chirurgicale.....	16
2.3. Evaluarea preoperatorie a pacienților în vederea transplantului hepatic.....	17
2.4. Anestezia în transplantul de ficat.....	20
2.5. Monitorizarea hemodinamică în timpul operației de transplant hepatic.....	24
II. Contribuții personale	29
3. Ipoteza de lucru și obiective generale ale cercetării.....	29
4. Metodologia generală a cercetării.....	30
5. Rezultate.....	30
6. Discuții.....	109
7. Concluzii și contribuții personale.....	118
Bibliografia.....	122
Anexe.....	134

Introducere

Transplantul de ficat reprezintă tratamentul de elecție pentru boala hepatică terminală. Încă de la primul transplant hepatic efectuat cu succes în anul 1967, rata de supraviețuire s-a îmbunătățit considerabil. [1] În ciuda numeroaselor dezvoltări ale tehnicilor chirurgicale, ale imunosupresiei precum și al managementului anestezic perioperator, anestezia în transplantul de ficat este considerată cea mai mare provocare pentru medicul anestezist. Necesită o experiență vastă precum și o bună cunoaștere a fiziopatologiei bolii hepatice și a manifestărilor sale sistemice.

Creșterea duratei de supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică a dus la creșterea semnificativă a numărului de pacienți aflați pe lista de așteptare. Astfel pacienții supuși transplantului hepatic sunt mai vârstnici și au mai multe comorbidități asociate. [2] Pacientul cirotic este un pacient aflat la risc crescut perioperator cu afectări ale sistemelor cardiovascular, pulmonar, renal și cu tulburări de coagulare. [3]

Caracteristic pacienților cirofici este prezența unui status hiperdinamic, cu creșterea debitului cardiac și scăderea rezistenței vasculare sistemice. Unii pacienți prezintă cardiomiopatie cirotică cu tulburări de contractilitate și QT prelungit. [4] Diagnosticul precoce al instabilității hemodinamice din timpul transplantului hepatic precum și managementul acesteia reprezintă unul din factorii importanți pentru un prognostic favorabil. De-a lungul timpului au apărut diverse modalități pentru o monitorizare adecvată a debitului cardiac. Cateterul de arteră pulmonară a fost inițial folosit, dar studiile au demonstrat că acesta nu mai reprezintă gold standard de monitorizare a debitului cardiac în transplantul hepatic. [5]

În această lucrare am urmărit elucidarea unor aspecte legate de profilul hemodinamic al pacienților cu ciroză hepatică și modificarea acestuia pe parcursul celor 3 etape chirurgicale importante. Obiectivele prezentului studiu au inclus caracterizarea tulburărilor hemodinamice

întâlnite în timpul transplantului hepatic și studierea variațiilor pe parcursul celor 3 etape chirurgicale. Un alt obiectiv al lucrării a fost studierea corelației dintre cantitatea de sângerare, scorul de severitate și durata de supraviețuire și apariție a complicațiilor. Având în vedere aplicabilitatea practică a rezultatelor obținute, studiul de față a urmărit cantitatea de produși sangvini transfuzați și estimarea probabilității de apariție a complicațiilor în funcție de aceștia.

Pentru realizarea acestor obiective, în această lucrare am alcătuit un lot de pacienți supuși transplantului hepatic în perioada ianuarie-decembrie 2019. Pentru analizarea statusului hemodinamic s-au înregistrat datele obținute cu ajutorul sistemului de monitorizare a debitului cardiac PiCCO. Colectarea datelor hemodinamice s-a realizat în etapele preanhepatică, anhepatică și neohepatică, dar și în cazul apariției unor modificări hemodinamice importante.

I. Partea generală

1.1 Pacientul cirotic- particularități

Circulația hiperdinamică specifică pacienților cu ciroză hepatică se caracterizează prin creșterea debitului cardiac, a frecvenței cardiace precum și scăderea rezistenței vasculare sistemice (SVR) și a presiunii arteriale. [6] La nivelul circulației sistemice, vasodilatația arterială determină o hipovolemie aparentă, sistemul compensator vasoconstrictor devine inefficient și apare hipotensiunea arterială. În stadii incipiente aceste modificări pot fi compensate de creșterea debitului cardiac. În stadii avansate apare hipotensiune arterială și activarea mecanismelor compensatorii: activarea retenției de sodiu (Na) și apă, activarea sistemelor vasoconstrictorii (sistemul simpatic, renină angiotensină aldosteron și vasopresină) cu creșterea frecvenței cardiace, CO și a volumului bataie - SV. [7]

Cordul pacienților cirolici prezintă numeroase modificări, are loc creșterea volumului telediastolic al ventriculului stâng (LVEDV) precum și a volumului atriului stâng, hipertrofie septală, hipertrofierea și dilatarea ventriculului drept (VD), cardiomegalie. Toate acestea se corelează cu creșterea valorii BNP (peptidul natriuretic tip B). [8,9] Studiile au arătat că pacienții cirolici de etiologie alcoolică prezintă mai frecvent boală arterială coronariană față de pacienții cu ciroză non-alcoolică. [10] Ecografia cardiacă s-a dovedit extrem de importantă pentru

evaluarea pacienților incluși pe lista de așteptare. Ecocardiografia poate evalua FEVS, presiunea în artera pulmonară precum și prezența sindromului hepatopulmonar. [11] În funcție de rezultatele obținute, pot fi efectuate investigații suplimentare pentru a exclude hipertensiunea portopulmonară (cateterism cardiac drept). [12]

Sindromul hepatopulmonar este una din complicațiile respiratorii importante în cazul pacienților cirofici. Acesta determină scăderea capacității de difuzie, alterarea raportului ventilație/perfuzie, dilatații vasculare intrapulmonare, precum și saturație arterială în oxigen scăzută. [13] Hipertensiunea portopulmonară este confirmată de asocierea dintre hipertensiunea portală și hipertensiunea pulmonară. Simptomele apar progresiv, dispnee, durere retrosternală sau chiar sincopă, iar tratamentul include administrarea diureticelor, substanțelor vasodilatatorii și a oxigenoterapiei. Transplantul hepatic efectuat pacienților cirofici care prezintă o valoare a PAP medie $>35\text{mmHg}$ se asociază cu mortalitate crescută postoperator. [14,15]

1.2 Transplantul hepatic

Începând cu anul 2007, scorul MELD este folosit pentru alocarea grefelor hepatice la pacienții cu ciroză hepatică. [16] Transplantul hepatic se poate realiza cu ficat întreg sau cu fragment hepatic, iar intervenția chirurgicală este divizată în 3 etape chirurgicale importante, etapa preanhepatică, anhepatică și etapa neohepatică. [17] Din punct de vedere al tehnicii chirurgicale, se poate realiza prin metoda piggy back: prezervarea venei cave inferioare retrohepatice sau prin metoda clasică (resectia VCI retrohepatice), ambele cu impact semnificativ asupra statusului hemodinamic al pacientului transplantat. [18] Echipa anestezică are rolul de a evalua gradul de toleranță al pacientului în cazul acestei manevre, severitatea instabilității cardiovasculare precum și managementul acesteia.

Datorită perfecționării tehnicilor chirurgicale, experienței anestezico-chirurgicale dobândite, precum și creșterii numărului de pacienți incluși pe lista de transplant, potențialii primitori sunt mai vârstnici și prezintă multiple comorbidități asociate. Aceștia necesită o evaluare preoperatorie adecvată și complexă pentru efectuarea cu succes a transplantului hepatic. Evaluarea ecocardiografică este efectuată de rutină la toți pacienții aflați pe lista de transplant; se dozează Troponina I și BNP, valori crescute sugerând o agravare a funcției cardiace. Evaluarea CAD se efectuează la toți pacienții care prezintă cel puțin 2 factori de risc prin teste noninvazive de stres

- ecografie cardiacă cu dobutamină și SPECT. [19] În funcție de protocolul fiecărui centru de transplant hepatic, pot fi efectuate și alte examinări non invazive precum MRI cardiac și angio CT de coronare – un scor calciu >400 Housefield e asociat cu CAD semnificativă clinică. Există și alte modalități de evaluare a statusului funcțional: testul de mers de 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar (CPET) sau rata metabolică (METs). Rezultatele se corelează cu incidența evenimentelor cardiace și cu prognosticul pacienților după transplant. [20,21]

Transplantul hepatic este o operație cu risc chirurgical crescut efectuat sub anestezie generală. În ciuda dezvoltării tehnicilor chirurgicale și a monitorizării anestezice complexe, această intervenție rămâne o provocare pentru medicul anestezist datorită implicării și modificărilor multiorganice. [22] Operația se efectuează sub anestezie generală, pacienții sunt monitorizați hemodinamic invaziv și se folosesc dispozitive de infuzie rapidă precum și teste vâscoelastice pentru controlul coagulopatiei. Managementul hemodinamic este specific fiecărei etape chirurgicale. În funcție de tehnica chirurgicală, faza anhepatică se caracterizează prin instabilitate cardiovasculară marcată deoarece outflowul hepatic e obstruat și fluxul de sânge e sechestrat în sistemul port. Va determina o scădere importantă a presarcinii, debitului cardiac și presiunii arteriale. Stabilitate hemodinamică este menținută cu ajutorul substanțelor vasoactive și inotrope. Tulburările de coagulare sunt foarte importante deoarece sinteza factorilor este inexistentă în această fază. Reperfuzia grefei poate determina apariția sindromului de reperfuzie, agravarea hipertensiunii pulmonare până la apariția insuficienței cardiace drepte și creșterea presiunii intracraniene.

Monitorizarea hemodinamică adecvată este extrem de importantă la pacienții supuși intervenției de transplant hepatic. Nu există o monitorizare standard pentru pacienții transplantați, sunt prezente mai multe variante cu o serie de avantaje și dezavantaje. Tipul de monitorizare utilizat variază în funcție de centrul unde se efectuează intervenția, experiența echipei chirurgicale, statusul economic al țării respective, evaluarea și optimizarea preoperatorie a pacientului, tehnica chirurgicală. Medicul anestezist este responsabil de alegerea celei mai bune opțiuni în funcție de nevoile fiecărui pacient. [23]

Monitorizarea invazivă a presiunii arteriale este imperios necesară pentru toți pacienții supuși acestei intervenții chirurgicale. Monitorizarea hemodinamică a debitului cardiac cu ajutorul sistemului PiCCO necesită semnalul unei presiuni arteriale centrale (artera femurală)

pentru calibrare prin metoda termodiluției. [24] Pacienții cirofici prezintă un status hiperdinamic, iar CO este cel mai frecvent parametru folosit pentru măsurarea statusului cardiovascular în caz de instabilitate hemodinamică. Studii recente au arătat utilizarea ecocardiografiei transesofagiene cu o frecvență de 87-94% în centrele de transplant hepatic din SUA; 38% dintre acestea folosesc TOE de rutină în timpul transplantului hepatic. [25] Folosirea TOE oferă posibilitatea de a evalua direct cavitățile drepte și stângi, presarcina, prezența trombozei sau a emboliei gazoase, cardiomiopatia Takotsubo. [26]

Sistemul PiCCO permite măsurarea debitului cardiac prin analiza unde de puls dar și prin metoda termodiluției transpulmonare. Acesta necesită amplasarea unui cateter de termodiluție la nivelul arterei femurale; este o metodă mai puțin invazivă decât PAC. Un alt avantaj este reprezentat de determinarea volumului telediastolic global și poate fi folosit pentru calcularea volumului sangvin intratoracic și cantitatea de apă extravasculară ca marker al edemului pulmonar interstițial. [24]

II. Partea specială

Pentru realizarea obiectivelor cercetării în studiul prezent au fost incluși 70 de pacienți supuși transplantului hepatic în cadrul centrului de transplant hepatic din Institutul Clinic Fundeni în perioada ianuarie - decembrie 2019 și care au fost monitorizați hemodinamic invaziv prin intermediul sistemului PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output). Includerea pacienților în acest studiu a fost realizată imediat preoperator și s-au înregistrat date demografice, de laborator, scoruri de severitate, etiologia bolii hepatice, transfuzia de produși sangvini precum și parametrii hemodinamici mășurați cu ajutorul dispozitivului PiCCO în cele 3 etape chirurgicale (IC, SVRI, GEF, GEDI, ELWI). S-au înregistrat date postoperatorii: durata de ventilație mecanică postoperatorie, complicațiile apărute, durata staționării pe secția de terapie intensivă și mortalitatea la 30/90 zile. Datele au fost colectate în Microsoft Excel și prelucrate folosind limbajul de programare Python 3.9.

2.1 Rezultate

În acest studiu au fost incluși 70 de pacienți, 38 bărbați (54.2%) și 32 femei (45.8%) diagnosticați cu ciroză hepatică și supuși intervenției chirurgicale de transplant hepatic. Vârsta mediană a pacienților este de 53.5 ani. 27% (19) din pacienții transplantați au fost diagnosticați cu ciroză hepatică-VHC, 21.5% (15 pacienți) ciroză hepatică-VHB+VHD, 21.5% (15 pacienți) ciroză hepatică toxic nutrițională, un număr de 7 pacienți au prezentat Boala Wilson, iar 2 pacienți au fost supuși transplantului de ficat pentru insuficiență hepatică acută.

Valoarea medie a scorului de severitate Meld pentru pacienții transplantați hepatic a fost de 18 puncte. În studiul de față, 10 pacienți au fost supuși transplantului cu segment hepatic de la donator înrudit, iar restul de 60 de pacienți au primit ficat întreg de la donator aflat în moarte cerebrală. Valoarea mediană a lichidului de ascită drenat intraoperator a fost de 900 ml. O proporție de 44.28% din pacienți (n=31) au dezvoltat complicații în perioada imediat postoperatorie.

2.1.1 Variația parametrilor hemodinamici în cele 3 etape chirurgicale importante

Pe parcursul intervenției chirurgicale s-au observat variații semnificative ale parametrilor hemodinamici cu scădere importantă a indexului cardiac, fracției de ejeție globale precum și a volumului global end diastoli în etapa anhepatică comparativ cu cea preanhepatică.

În faza anhepatică datorită clampării venei cave inferioare, toți pacienții au prezentat o scădere semnificativă a debitului cardiac. În această etapă, față de cea preanhepatică, jumătate din pacienți prezintă scădere a indexului cardiac cu peste 40%. Valoarea mediană a variației este de -0.4, ceea ce reprezintă o scădere de 40%. În etapa neohepatică, în urma declampării și creșterii returului venos, IC tinde să revină la valoarea inițială. Mai mult de jumătate din pacienții studiați prezintă o valoare a IC mai mare cu mai mult de 10% față de valoarea din faza preanhepatică.

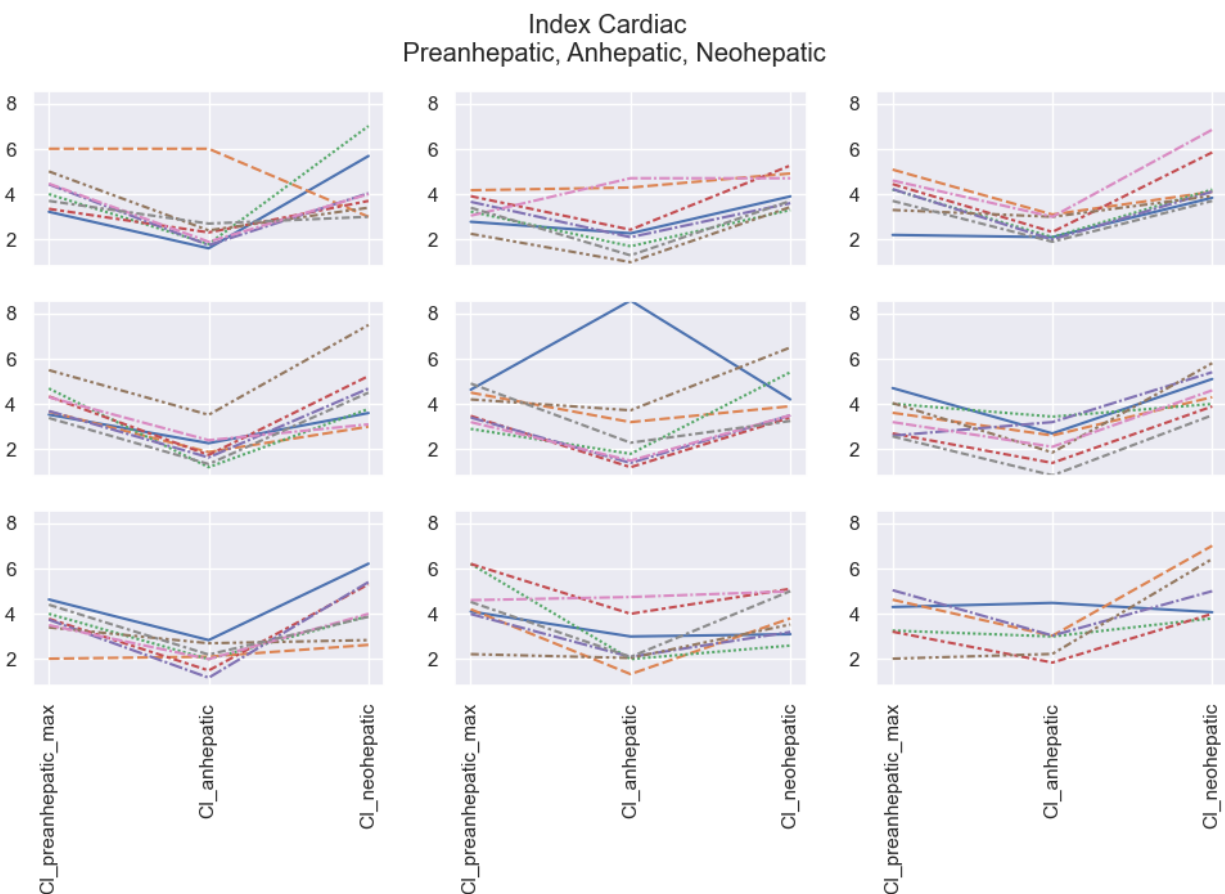


Figura 1. Variația indexului cardiac

Secundar modificărilor importante ale debitului cardiac, apar și modificări ale SVRI. În etapa anhepatică, secundar scăderii importante a debitului cardiac are loc o creștere semnificativă a SVRI, peste 75% dintre pacienți prezintă creștere a SVRI. După declamparea venei cave și reluarea circulației hepatice, SVRI tinde să revină la valoarea inițială, dar 60% dintre pacienți vor avea rezistențe vasculare sistemice mai mici comparativ cu faza preanhepatică. Cu ajutorul sistemului PiCCO, se poate calcula fracția de ejeție globală. În lotul studiat valoarea medie a GEF a fost de 33.7 % în etapa preanhepatică. În etapa anhepatică are loc scăderea presarcinii cu diminuarea GEF, 78% din pacienți prezintă scăderi ale fracției de ejeție globale, cu o valoare mediană de 30%. În etapa neohepatică comparativ cu etapa inițială a transplantului, etapa preanhepatică, tendința este de creștere a GEF peste valoarea din faza inițială. Astfel 60% din pacienți prezintă o creștere a fracției de ejeție globale, cu o valoare mediană de 10%.

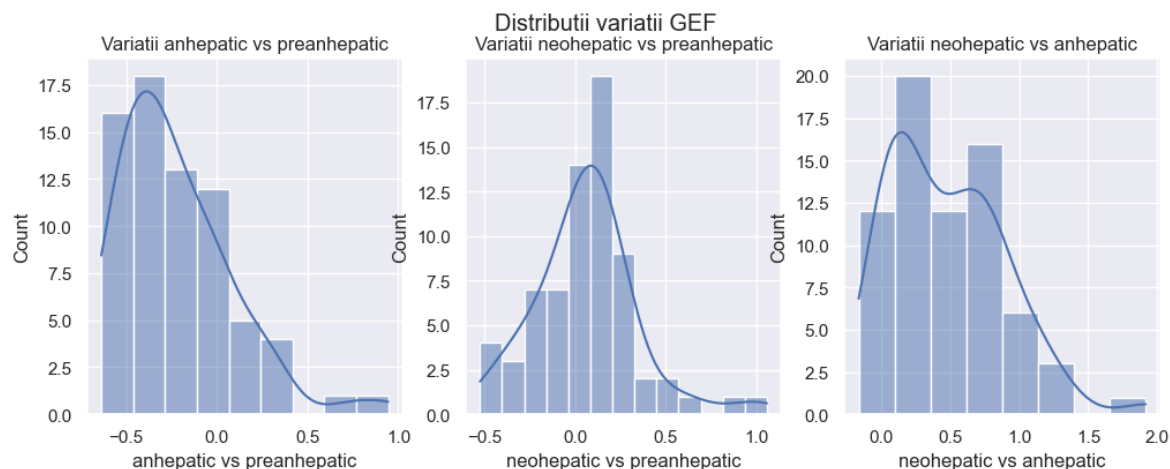


Figura 2. Distribuția fracției de ejeecție globale

Un alt avantaj al monitorizării hemodinamice este posibilitatea caracterizării statusului volemic în diverse etape ale intervenției chirurgicale cu ajutorul parametrului GEDI. Valoarea medie a GEDI la pacienții din lotul studiat a fost de 667 ml/kgc în etapa preanhepatică. În etapa anhepatică 75% dintre pacienți prezintă o scădere a GEDI. După declamparea VCI și reluarea circulației hepatice, 75% din pacienți înregistrează creșteri de până la 70% a GEDI, iar restul de 25% prezintă scăderi ale GEDI. Managementul volemic al pacienților în această etapă este foarte important deoarece clamparea venei cave inferioare va duce la o accentuare a hipovolemiei, în cazul în care aceasta a fost prezentă inițial, cu consecințe asupra hemodinamicii anhepatice. Din acest motiv investigarea periodică a statusului volemic prin metodele disponibile (GEDI, gap CO₂, PVC), dinamica acestora precum și evaluarea răspunsului la repleția volemică (PPV, SSV) sunt elemente foarte importante ce pot constitui cheia succesului unui transplant de ficat. În același timp, repleția volemică trebuie efectuată cu mare precauție, cu precădere în cazul unei pierderi sangvine importante, verificând responsivitatea pacienților.

Variația dozei de suport vasopresor, noradrenalină în cazul lotului studiat, este în conformitate cu statusul hemodinamic prezentat mai sus de-a lungul celor 3 etape ale transplantului hepatic. Majoritatea pacienților (peste 90%) vor avea nevoie de un minim suport vasopresor în etapa preanhepatică (valoarea medie 0.22 mcg/kgc/min). În etapa anhepatică, datorită scăderii semnificative a debitului cardiac are loc creșterea importantă a dozei de noradrenalină cu o valoare mediană de 380%. În etapa neohepatică, necesarul de suport vasopresor scade, doza de noradrenalină este asemănătoare cu cea inițială, valoarea mediană a

variației fiind 0, cu mențiunea că aproximativ 25% din pacienți înregistrează totuși creșteri cu 150-250% față de etapa preanhepatică. Valoarea medie a lactatului seric în etapa preanhepatică este de 2.49 mmol/L, în etapa anhepatică este de 4.17mmol/L, iar în etapa neohepatică valoarea medie este de 3.92 mmol/L. 98% din totalul pacienților prezintă creșteri ale lactatului seric în etapa anhepatică. În această etapă a transplantului observăm că jumătate din pacienți prezintă creșteri cu peste 70% a valorii lactatului seric comparativ cu etapa inițială. Ultima fază a transplantului hepatic se caracterizează printr-o discretă scădere a valorii lactatului față de etapa anhepatică (valoare mediană de -10%).

2.1.2 Impactul sângerării asupra statusului hemodinamic și evoluției postoperatorii

Valoarea mediană a sângerării intraoperatorii este de 3000 ml. 75% din pacienții acestui studiu prezintă o cantitate de sângerare de sub 6000 ml. Din lotul de pacienți studiat, 31 (44.28%) au dezvoltat complicații postoperatorii. S-a observat că pacienții care au prezentat complicații postoperatorii au avut un grad mai mare de sângerare intraoperatorie. În urma modelului de regresie logistică efectuat se observă că variabila complicații este semnificativ diferită de 0 pentru că p-value este 0.002 (sub 0.05). Astfel, probabilitatea de apariție a complicațiilor postoperatorii în funcție de cantitatea de sângerare este afișată în graficul de mai jos.

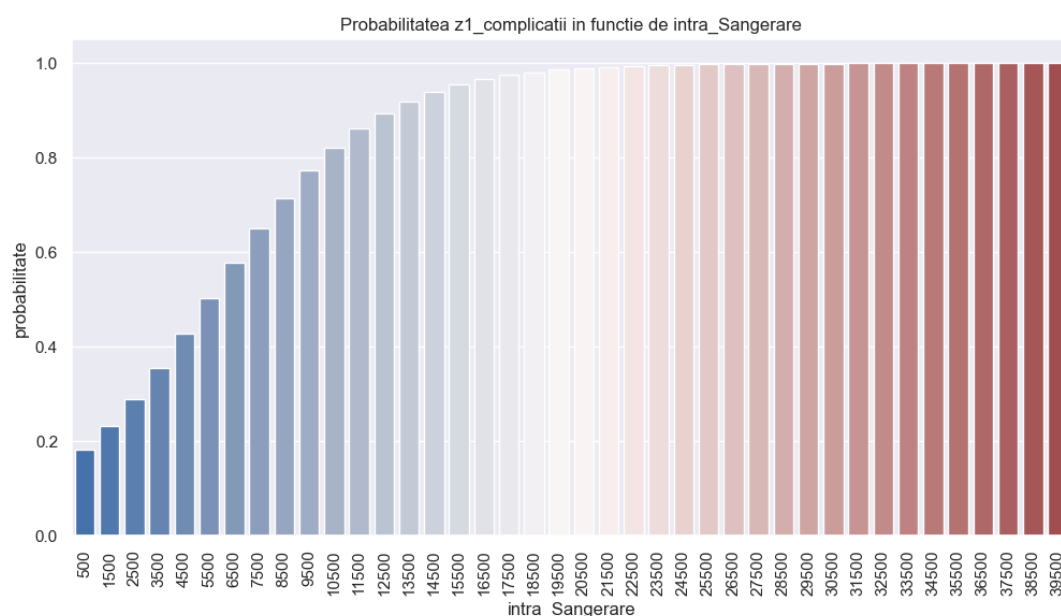


Figura 3. Probabilitatea de apariție a complicațiilor în funcție de sângerarea intraoperatorie

Din graficul de mai sus reiese o probabilitate de 50% de apariție a complicațiilor postoperatorii în cazul în care sângerarea depășește 6500 ml. În cazul unei cantități mai mari de sângerare, de 10000ml vom avea 80% șanse de apariție a complicațiilor post transplant hepatic.

În lotul acestui studiu, 7 pacienți (10%) nu supraviețuiesc la 30 zile după intervenția chirurgicală de transplant hepatic. Observăm că variabila supraviețuire la 30 de zile este semnificativ diferită de 0 pentru că p-value este 0.002 (sub 0.05). În cazul unei sângerări de 10000 ml există 90% șanse de supraviețuire la 30 de zile. În cazul unei cantități mai mari de sângerare, de 22000 ml, șansele de supraviețuire la 30 de zile se reduc la 50%. 8 pacienți (11.42%) nu supraviețuiesc la 90 zile după intervenția chirurgicală. Majoritatea deceselor s-au înregistrat în prima lună, aceasta constituie perioada critică post transplant hepatic. În cazul unei pierderi de sânge de aproximativ 5500 ml există 92% șanse de supraviețuire la 90 zile. În cazul unei sângerări mai mari, de 10000 ml șansele de supraviețuire se reduc la 82%. O sângerare importantă de aproximativ 20000 ml va scădea șansele de supraviețuire la 90 zile la 50%.

Modelul de regresie logistică efectuat demonstrează că durata de staționare pe secția de terapie intensivă nu este influențată de cantitatea de sângerare intraoperatorie, nu este o legătură semnificativă statistic (p-value 0.239). De asemenea, vârsta pacienților nu influențează cantitatea de sângerare. Se observă că valoarea R-squared este 0, deci 0% din variație este explicată de vârsta pacienților. Coeficientul pentru vârstă este de -0.4892, ceea ce semnifică că pe măsură ce vârsta crește, sângerarea scade, dar p-value este 0.994, deci ne semnificativ statistic.

2.1.3 Legătura dintre nivelul lactatului seric (în fazele anhepatică/neohepatică) și evoluția pacienților transplantați

Valoarea mediană a lactatului seric anhepatic este de 3.8 mmol/L. 50% din pacienți prezintă valori ale lactatului seric de peste 5 mmol/L în faza anhepatică. Modelul de regresie logistic efectuat arată că variația lactatului în etapa anhepatică este explicată în proporție de 13% de variația variabilei sângerare intraoperatorie. Aceasta este semnificativă statistic, cu p-value 0.002. Durata mediană de staționare în terapie intensivă este de 6 zile. Se observă o corelație între nivelul lactatului în faza anhepatică și durata de staționare pe secția de terapie intensivă. Zilele de staționare cresc în medie cu 0.53 când lactatul crește cu o unitate. Acest model arată că variația duratei de staționare postoperator este explicată în proporție de 9% de variația variabilei

lactat anhepatic. Aceasta este semnificativă statistic, cu p-value 0.012. Valoarea mediană a lactatului neohepatic este de 3.7 mmol/L. Prin testele statistice folosite observăm că nivelul lactatului în faza neohepatică nu se corelează cu durata de staționare prelungită pe secția de terapie intensivă (p-value 0.17).

Pacienții care au dezvoltat complicații postoperatorii au o valoare a lactatului în faza neohepatică mai mare față de cei care nu au dezvoltat complicații. Modul în care variabila lactat neohepatic afectează variabila complicații postoperator este investigat printr-un model de regresie logistică. Se poate observa că variabila lactat neohepatic este semnificativ diferită de 0 pentru că p-value este 0.033. Astfel, probabilitatea de apariție a complicațiilor postoperatorii în funcție de valoarea lactatului seric în etapa neohepatică este afișată în graficul de mai jos. Un nivel al lactatului seric de 5 mmol/L în etapa neohepatică determină o probabilitate de apariție a complicațiilor de 50%.

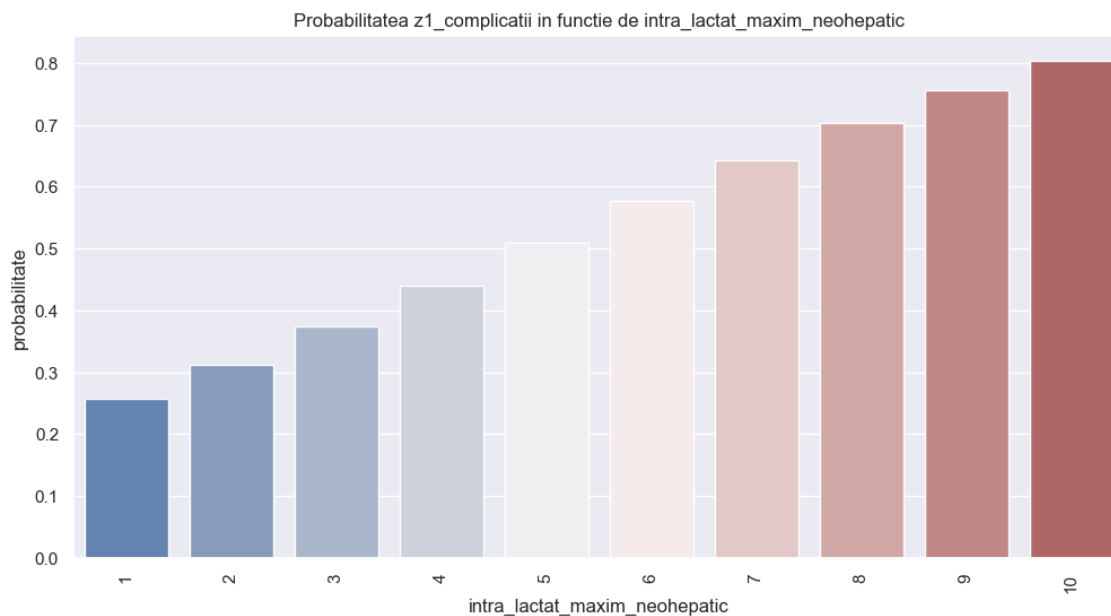


Figura 4. Probabilitatea de apariție a complicațiilor în funcție de nivelul lactatului neohepatic

2.1.4 Evoluția pacienților în funcție de tipul de transplant hepatic (ficat întreg sau segment hepatic de la donator viu)

În studiul de față 10 (14.2%) pacienți au fost supuși transplantului hepatic cu segment hepatic de la donator înrudit, iar restul de 60 (85.8%) de pacienți au fost transplantați cu ficat

întreg de la donator aflat în moarte cerebrală. Se observă o valoare mai mare a sângerării intraoperatorii la pacienții care au primit un segment hepatic comparativ cu cei transplantați cu ficat întreg. Din regresia logistică efectuată se observă ca doar 6% din variația sângerării este explicată de transplantul hepatic de la donator înrudit. În cazul unui TH-LR vom avea în medie cu 5283 ml mai multă sângerare față de un transplant cu ficat întreg. (p-value 0.045). Durata de staționare în secția de terapie intensivă nu arată diferențe semnificative statistic la pacienții cu ficat de la donator înrudit față de cei cu ficat de la donator aflat în moarte cerebrală. (p-value 0.62). În ceea ce privește complicațiile apărute postoperator, în cazul transplantului cu ficat întreg 40% din pacienți dezvoltă complicații postoperatorii, pe când în cazul celor cu TH-LR, 70% din aceștia dezvoltă complicații post intervenție chirurgicală, dar cu o valoare nesemnificativă statistic, p-value 0.09. Nu putem fi foarte siguri de această diferență, probabil deoarece sunt puține date și testul statistic necesită colectarea mai multor date despre pacienții transplantați.

Pacienții transplantați cu ficat întreg de la donator aflat în moarte cerebrală vor avea 95% șanse de supraviețuire la 30 zile, pe când în cazul celor cu TH-LR supraviețuirea la 30 zile va fi mai scăzută, sunt 60% șanse de supraviețuire. Regresia logistică efectuată ne arată că este o diferență semnificativă confirmată statistic. (p-value 0.004)

2.1.5 Cum influențează cantitatea de ascită evoluția pacienților?

Valoarea mediană a cantității de ascită drenată intraoperator este de 900 ml. Jumătate din pacienții transplantați prezintă o cantitate de ascită de peste 1000 ml. Testele efectuate demonstrează că există o corelație între cantitatea de ascită drenată intraoperator și apariția injuriei renale acute în ziua 1 postoperator. Se efectuează o regresie logistică care confirmă semnificația statistică (p-value 0.027). Un procent de 7.1% din apariția injuriei renale acute postoperator este explicată de cantitatea de ascită drenată intraoperator la pacienții supuși transplantului hepatic.

2.1.6 Impactul transfuziei de produși sangvini și apariția complicațiilor postoperatorii

Studiul efectuat arată că acei pacienți care au primit transfuzii cu masă eritocitară (MER) au dezvoltat mai multe complicații față de cei care nu au primit masă eritocitară. Din testul efectuat reiese că variabila MER este semnificativ diferită de 0 pentru că p-value este

0.001 (sub 0.05). Transfuzia cu 7 unități de masă eritrocitară va duce la o probabilitate de 50% de apariție a complicațiilor postoperatorii. De asemenea, pacienții care au primit transfuzii cu plasmă proaspătă congelată au dezvoltat mai multe complicații față de cei care nu au primit PPC. Transfuzia cu 5 unități de plasmă proaspătă congelată va crește cu 40% șansele de apariție a complicațiilor postoperator. Asemănător investigațiilor de mai sus, teste statistice s-au efectuat și pentru a investiga corelația dintre transfuzia de crioprecipitat și respectiv de masă trombocitară cu apariția complicațiilor post transplant hepatic. Testele au dovedit că nu există nicio legătură între aceste variabile și apariția complicațiilor în perioada post transplant hepatic.

S-a studiat corelația dintre transfuzia de masă eritrocitară și durata de ventilație mecanică postoperatorie. Se observă că există o corelație între aceste 2 variabile, confirmată și prin regresia logistică efectuată (p-value 0.002). Un procent de 13.7% din durata prelungită de ventilație mecanică postoperatorie este influențată de transfuzia de MER. Aceleași teste statistice s-au efectuat pentru a vedea dacă transfuzia de crioprecipitat și respectiv de masă trombocitară influențează durata de ventilație mecanică postoperatorie. S-a demonstrat că acestea nu influențează într-un mod semnificativ statistic durata de ventilație mecanică, nu există legătură între aceste variabile. De asemenea, testele statistice efectuate au demonstrat că nu există nicio legătura semnificativă statistic între durata de staționare pe secția de terapie intensivă și transfuzia cu produși sangvini intraoperator, respectiv cu MER, PPC, crioprecipitat sau masă trombocitară.

2.1.7 Apariția disfuncției de grefă la pacienții transplantați hepatic

Datele colectate au arătat că pacienții care au un nivel al lactatului seric în etapa anhepatică mai mare au șanse mai mari de a dezvolta disfuncție de grefă postoperator. Se poate observa că variabila lactat seric anhepatic este semnificativ diferită de 0 pentru că p-value este 0.009 (sub 0.05). Atunci când valoarea lactatului în faza anhepatică este de 8 mmol/L sunt 50% șanse de apariție a disfuncției de grefă în perioada imediat post transplant hepatic. Nivelul lactatului seric în faza neohepatică afectează variabila disfuncție de grefă apărută postoperator. Observăm că variabila lactat seric neohepatic este semnificativ diferită de 0 pentru că p-value este 0.03 (sub 0.05). Astfel, probabilitatea de apariție a disfuncției de grefă postoperator în funcție de nivelul lactatului seric în etapa neohepatică este afișată în graficul de mai jos.

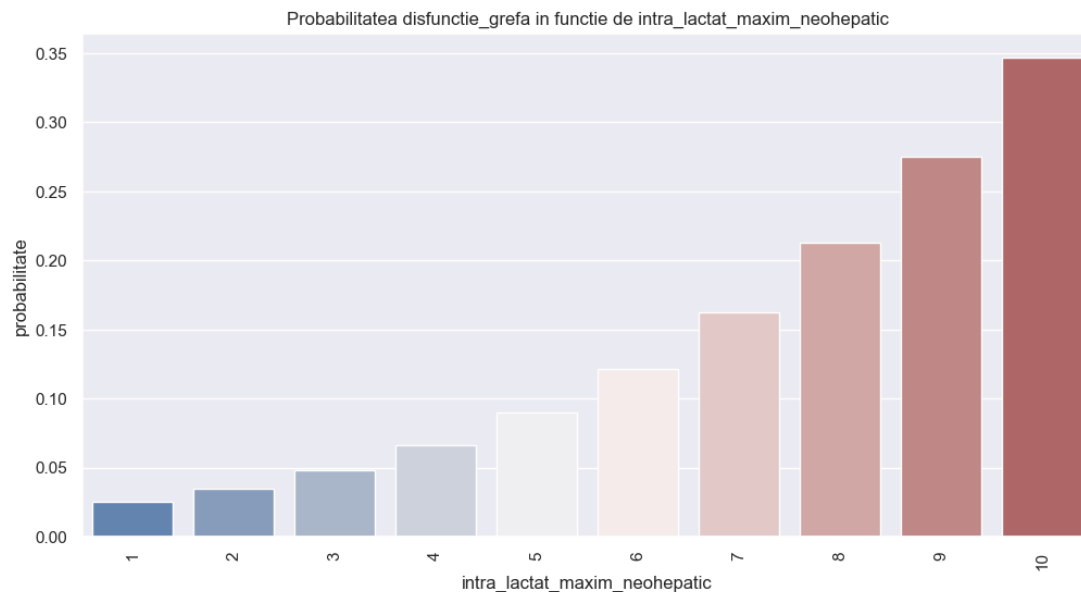


Figura 5. Probabilitatea de aparitie a disfunctiei de grefa in functie de lactatul neohepatic

În acest lot s-a studiat existența unei legături dintre tromboza de venă portă existentă preoperator și nivelul albuminei serice la pacienții supuși transplantului hepatic. Se observă că pacienții care au prezentat tromboză de venă portă aveau un nivel mai scăzut al albuminei preoperator față de cei fără tromboză. Reiese că variabila tromboză de venă portă are o valoare statistică diferită de 0, dar cu un p-value la limita semnificației, de 0.059. Un nivel al albuminei serice de 2 mg/dl se asociază cu o probabilitate de 35% de apariție a trombozei de venă portă la pacienții cu ciroză hepatică.

În etapa finală a acestui studiu am analizat factorii care pot influența apariția sindromului de reperfuzie (PRS). Testele statistice aplicate au arătat că sângerarea nu contribuie la apariția PRS (p-value 0.09). Din regresia logistică efectuată s-a demonstrat că doar 5% din apariția PRS este influențată de transfuzia de MER, o legătură nesemnificativă statistic (p-value 0.06). Deci MER crește în medie cu 3 unități la pacienții care prezintă sindrom de reperfuzie. Durata transplantului hepatic crește în medie cu 44 de minute la cei care au prezentat sindrom de reperfuzie.

Concluzii și contribuții personale

Teza de față raportează variația parametrilor hemodinamici determinați cu ajutorul sistemului PiCCO pe parcursul celor 3 etape chirurgicale importante din timpul transplantului hepatic. Tehnica chirurgicală utilizată determină o scădere importantă a presarcinii și a debitului cardiac cu implicații asupra statusului cardiovascular. Sistemul de monitorizare invazivă a debitului cardiac este extrem de important pe parcursul transplantului hepatic datorită instabilității hemodinamice marcate ce poate apărea și ne poate oferi informații suplimentare legate de debitul cardiac, dozarea substanțelor vasopresoare/inotrope precum și ghidarea managementul volemic și răspunsul pacienților la repleție volemică. Studiul a arătat că în faza anhepatică are loc o scădere importantă a debitului cardiac, a fracției de ejeție globale precum și a volumului global end-diastolic. În etapa neohepatică, mai mult de jumătate din pacienții studiați prezintă o valoare a debitului cardiac mai mare cu peste 10% față de valoarea din faza preanhepatică.

S-a demonstrat că sângerarea intraoperatorie influențează evoluția pacienților transplantați, există 50% șanse de apariție a complicațiilor postoperatorii în cazul în care sângerarea depășește 6500 ml. Majoritatea deceselor s-au înregistrat în prima lună postoperator, aceasta constituie perioada critică post transplant hepatic. În cazul unei pierderi de sânge de aproximativ 5500 ml există 92% șanse de supraviețuire la 90 zile.

Pacienții transplantați cu segment hepatic de la donator înrudit prezintă o cantitate mai mare de sângerare comparativ cu cei transplantați cu ficat întreg. Durata de staționare pe secția de terapie intensivă precum și apariția complicațiilor postoperatorii nu sunt influențate de tipul grefei utilizate.

Testele statistice efectuate pe acest lot de pacienți oferă informații legate de probabilitatea de supraviețuire la 30/90 zile și de apariție a complicațiilor în funcție de variabile precum sângerarea intraoperatorie, scorul Meld de severitate. De asemenea valorile lactatului maxim anhepatic și neohepatic oferă date legate de probabilitatea de apariție a complicațiilor și disfuncției de grefă postoperator. Transfuzia intraoperatorie de produși sangvini se corelează cu apariția complicațiilor postoperatorii și durata prelungită de ventilație mecanică.

Rezultatele studiului prezent deschid noi ipoteze către studii viitoare privind modalități de monitorizare hemodinamică a debitului cardiac în timpul transplantului hepatic. Utilitatea ecografiei transesofagiene în comparație cu mijloace invazive de monitorizare a statusului hemodinamic reprezintă unul din obiectivele următorului studiu.

Bibliografie selectivă:

1. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jan-Mar;13(1):149-52.
2. Tovikkai C, Charman SC, Praseedom RK, Gimson AE, Van der Meulen J. Time-varying impact of comorbidities on mortality after liver transplantation: a national cohort study using linked clinical and administrative data. *BMJ open*. 2015;5(5):e006971
3. Jimenez-Romero C, Caso Maestro O, CambraMolero F, et al. Using older liver grafts for liver transplantation: where are the limits?. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10691-10702
4. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2555–63.
5. Rudnick MR, Marchi LD, Plotkin JS. Hemodynamic monitoring during liver transplantation: A state of the art review. *World J Hepatol*. 2015 Jun 8;7(10):1302-11.
6. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008;57(2):268–78.
7. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut*. 2011;60:1254–9.
8. Wiese S, Bendtsen F, Møller S. Cardiovascular biomarkers in cirrhosis and portal hypertension—relation to cardiac and circulatory dysfunction. In: Patel VC, Preedy VR, editors. *Biomarkers in cardiovascular disease*. 1st ed. Dordrecht: Springer; 2016. p. 573–99

9. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci*. 1999;97(3):259–67.
10. Zhao J, Li N, Sun H, Liang C. The prevalence of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(1):118–20
11. Harinstein ME, Iyer S, Mathier MA, Flaherty JD, Fontes P, Planinsic RM, et al. Role of baseline echocardiography in the preoperative management of liver transplant candidates. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1852–5
12. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2010;54:810–22.
13. Møller S, Krag A, Madsen JL, Henriksen JH, Bendtsen F. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009;29:1528–37.
14. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int*. 2015;35(6):1646–60
15. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2006;41(6):1407–32
16. Trivedi HD. The Evolution of the MELD Score and Its Implications in Liver Transplant Allocation: A Beginner's Guide for Trainees. *ACG Case Rep J*. 2022 May 4;9(5):e00763.
17. Makowka L, Stieber AC, Sher L, Kahn D, Mieles L, Bowman J, Marsh JW, Starzl TE. Surgical technique of orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 1988 Mar;17(1):33–51
18. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210:649–52.
19. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the american society of transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144–65.

20. Wray CL. Liver transplantation in patients with cardiac disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22:111–21.
21. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2017;23:386–95.
22. Aggraval S, Bane BC, Boucek BC, Planinsic RM, Lutz JV, Metro DG, et al. Simulation: a teaching tool for liver transplantation anesthesiology. *Clin Transplant.* 2012;26:564–70.
23. Feltracco P, Biancofuore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anesthesiologica.* 2012;78:1372–84.
24. Rudnick MR, Marchi LD, Plotkin JS. Hemodynamic monitoring during liver transplantation: A state of the art review. *World J Hepatol.* 2015 Jun 8;7(10):1302-11.
25. Wax DB, Torres A, Scher C, Leibowitz AB. Transesophageal echocardiography utilization in high-volume liver transplantation centers in the United States. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:811–3
26. Khurmi N, Seman M, Gaitan B, Young S, Rosenfeld D, Giorgakis E, et al. Nontraditional use of TEE to evaluate hepatic vasculature and guide surgical management in orthotopic liver transplantation. *Case Rep Transpl.* 2019;19:1–6.

Lista lucrărilor științifice publicate în cadrul cercetării doctorale

Brezeanu LN, Brezeanu RC, Diculescu M, Droc G. Anaesthesia for liver transplantation. An update. J Crit Care Med.2020 May 6;6(2):91-100

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216023/>

Jipa LN, Diculescu M, Droc G. The influence of intraoperative fluid management on postoperative pulmonary complications in liver-transplant patients. Arch Balk Med Union. 2017;52(3):278-284

https://umbalk.org/wp-content/uploads/2017/09/06.The_influence_of_intraoperative_fluid.pdf

Brezeanu L, Evans M, Milan Z. Anaesthesia for Liver Transplantation in *Anaesthesia for Hepatico-Pancreatic-Biliary Surgery and Transplantation*. Springer Nature 2021. p 161-176