

GESTIONE ANESTESIOLOGICA ED INTENSIVISTICA

Francesco Pugliese Et Al.

DA: TRAPIANTI DI ORGANI E TESSUTI

DI: Venuta - Rossi

CAPITOLO 22

Società Editrice Universo

Negli ultimi anni il miglioramento della gestione anestesiológica dei pazienti sottoposti a trapianto ha contribuito criticamente al successo di questo intervento, grazie ad una migliore conoscenza delle problematiche legate alla insufficienza d'organo, alla prevenzione delle principali complicanze ed alla gestione attenta del periodo postoperatorio. In questo contesto assumono grande valore alcune considerazioni nell'ambito della farmacocinetica in anestesia che consentono di personalizzare l'approccio intraoperatorio.

Come è noto la distribuzione di un farmaco nell'organismo può subire importanti variazioni legate in primo luogo alle caratteristiche fisiche della molecola (lipo- o idrofilia), alla capacità di legame alle proteine plasmatiche (fondamentalmente albumina) e di diffusione nei compartimenti corporei (sangue, tessuto adiposo, liquido extracellulare). Questi parametri possono variare in relazione alla protidemia (che può essere gravemente diminuita nei pazienti con insufficienza epatica), alla percentuale di massa magra e massa grassa e all'età del paziente, determinando una variazione della frazione libera del farmaco, oppure un suo accumulo in un determinato distretto. L'emodinamica del paziente gioca un ruolo fondamentale nella distribuzione dei farmaci nei diversi compartimenti e la presenza di uno squilibrio acido base può ridurre l'efficacia (per esempio i diuretici di ansa in caso di un'acidosi metabolica non corretta) (1).

Il metabolismo e l'escrezione di molti farmaci risultano alterati nell'insufficienza epatica e nell'insufficienza renale; questo è particolarmente evidente per alcuni miorilassanti non depolarizzanti (Tabella 1). Inoltre, molti farmaci comunemente impiegati nella pratica clinica non solo vengono metabolizzati a livello epatico, ma costituiscono anche composti potenzialmente epatotossici (Tabella 2).

È importante ricordare che spesso in uno stesso paziente la farmacocinetica degli anestetici risulta alterata per la compromissione di più sistemi contemporaneamente, e ciò rende la gestione del paziente sottoposto a trapianto d'organo particolarmente complessa ed in continua evoluzione.

Valutazione del paziente

La valutazione preoperatoria rappresenta un momento fondamentale di raccolta di dati preziosi per inquadrare dettagliatamente il quadro clinico del paziente e programmare con largo anticipo ogni intervento utile a migliorare la sicurezza e quindi le possibilità di successo del trapianto (richiesta di ulteriori approfondimenti diagnostici, programmazione di particolari presidi farmacologici o strumentali durante l'intervento). Il primo approccio dell'anestesta prevede il colloquio con il paziente, la raccolta dell'anamnesi anestesiológica (precedenti interventi chirurgici e loro decorso), dell'anamnesi farmacologica, con particolare attenzione alle terapie mediche in atto e ad eventuali reazioni allergiche (FANS, antibiotici), l'analisi dei referti delle indagini cliniche, di laboratorio e strumentali ed una attenta valutazione delle vie aeree, come per qualunque altro intervento chirurgico; tuttavia, nel paziente candidato al trapianto coesistono spesso numerose condizioni cliniche meritevoli di attenzioni particolari.

Trapianto di rene

L'insufficienza renale cronica (IRC) ha un impatto notevole sul sistema cardiovascolare. Lo stato di infiammazione microvascolare cronica è testimoniato dal persistente innalzamento dei valori ematici di

Tabella 1 - Farmacocinetica dei principali miorellassanti non depolarizzanti nell'IRC

Farmaco	Paziente	t/2 eliminazione(min)	Clearance (ml/kg/min)	Volume di distribuzione(L/kg)
Vecuronio	normale	54	5.0	0.20
	IRC	84	3.1	0.24
Atracurio	normale	20	5.5	0.14
	IRC	24	6.7	0.22
Pancuronio	normale	132	1.8	0.26
	IRC	264	0.9	0.30
Rocuronio	normale	42	3.0	0.20
	IRC	54	2.9	0.26
Cisatracurio	normale	24	5.0	0.12
	IRC	invariato	invariato	invariato
Mivacurio	normale	2	106	0.28
	IRC	4	80	0.47

proteina C reattiva (PCR) correlato alla disfunzione endoteliale; questo quadro si esprime biologicamente con l'attivazione delle cellule endoteliali, la diastasi delle giunzioni intercellulari, un'alterata espressione delle molecole di adesione, la sintesi ed il rilascio anormale di citochine (IL-6), e costituisce il substrato per lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche. I livelli ematici di PCR hanno recentemente dimostrato di poter predire la mortalità cardiovascolare dei pazienti con insufficienza renale terminale (2). Nella patogenesi di queste modificazioni che favoriscono l'aterogenesi, sono chiamati in causa diversi fattori bioumorali che nell'insufficienza renale cronica vengono alterati sia quantitativamente (perché non più catabolizzati ed escreti) che qualitativamente: per esempio, la disponibilità di ossido nitrico (NO), una molecola fondamentale per l'equilibrio dell'endotelio e della tonaca muscolare arteriosa, risulta notevolmente ridotta in questi pazienti a causa dell'aumentata concentrazione sierica di dimetil-L-arginina, e della sua cattura da parte dei radicali liberi dell'ossigeno (3). Questa situazione espone i pazienti ad un rischio cardiovascolare elevato rispetto alla popolazione generale; questa

condizione viene ulteriormente potenziata quando l'insufficienza renale è legata al diabete mellito e/o all'ipertensione arteriosa. Una attenta valutazione cardiologica è quindi indispensabile per una stima del rischio anestesilogico; è necessario un elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma di base, per rivelare l'eventuale presenza di una pregressa o concomitante ischemia miocardica, per la stima della cinesi ventricolare e della frazione di eiezione; eventualmente può essere utile una scintigrafia miocardica (4). L'ipertrofia ventricolare sinistra e la miocardiopatia dilatativa costituiscono infatti un fattore di rischio elevato come risultato dell'azione sinergica di ipervolemia, ipertensione, ed anemia non controllate dalla terapia medica; nei casi più gravi esiste un vero e proprio rimodellamento miocardico con caduta dell'indice cardiaco.

In presenza di fattori di rischio aggiuntivi (età > 50 anni, diabete mellito, dislipidemia) i pazienti devono eseguire una prova da sforzo che in caso di esito positivo o dubbio dovrebbe essere seguita da coronarografia, con eventuale correzione delle lesioni stenotiche significative.

Tabella 2 - Alcuni farmaci di uso comune nella pratica clinica che possono indurre alterazione degli indici di funzionalità epatica ed epatotossicità. (NPT: Nutrizione Parenterale Totale)

Antipertensivi e Antiaritmici	Antiinfiammatori e Analgesici	Antibiotici	Altri
captopril	acetaminofene	amoxicillina	alcol
enalapril	diclofenac	oxacillina	NPT
Ca-antagonisti	naproxene	eritromicina	Ac.valproico
amiodarone	etodolac	isoniazide	fenitoina
propafenone	indometacina	nitrofurantoina	bosentan
chinidina	piroxicam	ketokonazolo	allopurinolo

La valutazione dell'equilibrio elettrolitico fornisce importanti informazioni, in particolare sulla kaliemia (fattore critico per lo sviluppo di aritmie intraoperatorie), che devono essere valutate in relazione al tempo trascorso dall'ultima seduta dialitica; questo dato è fondamentale per stabilire il bilancio idrico del paziente e l'atteggiamento da seguire nel corso dell'intervento (somministrazione di fluidi).

L'emocromo testimonia il grado di anemia del paziente; questo valore, assieme alla conta piastrinica indirizza il corretto uso degli emoderivati durante l'intervento.

In questi pazienti l'assetto coagulativo è spesso alterato in maniera subdola, in particolare nella sindrome nefrosica; lo squilibrio tra fattori procoagulanti ed anticoagulanti (proteina C, proteina S, antitrombina) e l'alterata adesività piastrinica (inibizione della fase di aggregazione piastrinica mediata dall'adenosindifosfato) conferisce al paziente uremico una tendenza trombotica intrinseca e allo stesso tempo un rischio emorragico aumentato (5).

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR), l'emogasanalisi e l'Rx torace aiutano a valutare la funzionalità respiratoria del paziente, il grado di ossigenazione e l'eventuale presenza di edema interstiziale polmonare; questi fattori sono dirimenti nella scelta del profilo ventilatorio intraoperatorio più idoneo.

Trapianto combinato rene-pancreas

La quasi totalità dei pazienti sottoposti a questa procedura è affetta da diabete mellito di tipo 1. In questa categoria, la valutazione preoperatoria è sovrapponibile a quella del paziente candidato al trapianto di rene isolato. Anche questi pazienti dovrebbero essere controllati periodicamente per il rischio di malattia delle coronarie. La correzione preoperatoria delle stenosi coronariche ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza dei pazienti (6).

I pazienti insulino-dipendenti sono a rischio di chetoacidosi intraoperatoria sia per la carenza intrinseca di insulina, sia per la presenza di una risposta deficitaria degli ormoni regolatori.

La disfunzione autonoma, espressione della neuropatia diabetica, deve essere valutata con attenzione considerando che penalizza questi pazienti dal punto di vista emodinamico con ipotensioni anche severe al momento dell'induzione dell'anestesia, una ridotta variabilità della frequenza cardiaca e instabilità emodinamica. La valutazione di queste problematiche guiderà quindi la scelta del tipo di induzione e mantenimento dell'anestesia, nonché l'impiego di farmaci con azione cardioprotettiva nei pazienti a rischio aumentato.

Trapianto di fegato

L'insufficienza epatica costituisce una situazione fisiopatologica estremamente complessa, considerato il ruolo svolto dal fegato nell'omeostasi dell'or-

ganismo. Numerose funzioni vitali possono essere compromesse in questa condizione e questo complica la valutazione del paziente. L'assetto coagulativo è spesso notevolmente alterato per la presenza di una diminuita sintesi epatica dei fattori della coagulazione (fibrinogeno, protrombina, fattori V, VII, IX e X) e di una piastrinopenia da sequestro splenico. La valutazione di queste alterazioni consente di pianificare l'uso degli emoderivati (plasma e concentrati piastrinici) e degli agenti antifibrinolitici durante l'intervento. L'anemia può essere la conseguenza di emorragie croniche di lieve entità (a partire dalla mucosa gastrica) nonché della mielodepressione che spesso caratterizza i pazienti con infezione cronica da HCV o i pazienti con cirrosi post-ettica. La valutazione dell'entità dell'ipertensione portale e la presenza di varici esofagee contribuisce a definire il rischio operatorio. La protidemia totale, in particolare l'albuminemia, è frequentemente ridotta con un conseguente squilibrio oncotico (ascite, versamento pleurico, imbibizione del parenchima polmonare).

Le ripercussioni dell'insufficienza epatica sulla funzionalità renale sono notevoli: la ritenzione di sodio da parte del rene e l'iperaldosteronismo secondario si sommano all'ipoprotidemia nel favorire l'insorgenza di ascite ed instabilità volêmica, configurando nei casi più gravi la sindrome epato-renale (SER) caratterizzata da riduzione del VFG < 40 mL/h ed una creatinemia > 1.5 mg/dL in assenza di altre cause di insufficienza renale; questi parametri delineano la SER di tipo 2, in cui i meccanismi di compenso dell'ipopercuzione renale sono attivi, ma destinati ad un graduale esaurimento; un'insufficienza renale ingravesciente con vasocostrizione renale massiva e raddoppio della creatinemia fino a valori > 2.5 mg/dL nell'arco di due settimane definisce la SER di tipo 1, con un peso prognostico gravissimo per il paziente (sopravvivenza stimata < 15 giorni). La SER di tipo 1 non sempre è preceduta dalla SER di tipo 2 e riconosce spesso come fattori precipitanti la peritonite batterica spontanea (PBS), le paracentesi evacuative massive senza adeguata espansione plasmatica, le emorragie e la chirurgia maggiore (7).

La funzionalità respiratoria e l'emodinamica polmonare meritano speciale attenzione in quanto possono essere compromesse indipendentemente dalla gravità della epatopatia, oppure delineare il quadro della sindrome epatopolmonare, caratterizzata da ipossia cronica probabilmente legata ad un incremento del "mismatch" ventilazione-perfusione: varie ipotesi sono state formulate per spiegarne la fisiopatologia e, sebbene sussistano ancora quesiti irrisolti, è verosimile che la mancata clearance epatica di sostanze vasoattive ne favorisca l'accumulo nel circolo polmonare, dove esplicherebbero un'azione vasodilatatrice [8]. La presenza di ipertensione polmonare associata ad ipertensione portale definisce la cosiddetta ipertensione porto-polmonare: i criteri

più comunemente utilizzati per la diagnosi comprendono una pressione arteriosa polmonare media > 25 mmHg a riposo o > 30 durante sforzo, una pressione polmonare sistolica > 40 mmHg, la presenza di ipertensione portale documentata e l'assenza di altre cause secondarie di ipertensione polmonare. La patogenesi non è del tutto chiara, ma l'analisi istologica del letto capillare polmonare rivela la presenza di ipertrofia della tunica media e trombi. La sindrome, in passato ritenuta una controindicazione al trapianto epatico, è considerata oggi suscettibile di notevole miglioramento clinico fino anche alla completa normalizzazione dopo trapianto (9).

Una valutazione cardiologica accurata assume importanza fondamentale in tutti i pazienti, alla luce delle nuove conoscenze sull'impatto dell'insufficienza epatica a livello cardiocircolatorio. Elemento predominante in questi pazienti (nel 70% circa dei casi) è la presenza della sindrome circolatoria iperdinamica, caratterizzata da una caduta delle resistenze vascolari periferiche e da una riduzione della reattività cardiovascolare agli stimoli vasocostrittori. Numerosi fattori giocano un ruolo importante nel determinare questa alterazione emodinamica: l'apertura degli shunts portosistemici (conseguenza diretta dell'ipertensione portale), l'espansione relativa del volume plasmatico dovuta alla ritenzione sodica, l'aumentato riempimento ventricolare diastolico a cui segue l'incremento della gittata cardiaca a riposo. Un ruolo importante sembra essere svolto anche dalla neuropatia del sistema autonomo (coinvolge sia le fibre orto che parasimpatiche), che penalizzerebbe ulteriormente il tono vasomotore periferico oltre ad influire negativamente sulla variabilità della frequenza cardiaca a riposo. Nella sua piena espressione clinica la sindrome iperdinamica si caratterizza quindi con la presenza di ipotensione arteriosa, ampia pressione differenziale, vasodilatazione periferica, aumentata gittata cardiaca a riposo, estremità calde e subcianotiche. L'instabilità emodinamica che ne deriva incrementa il rischio operatorio (9).

La cardiomiopatia cirrotica è invece una condizione clinica caratterizzata da una gittata cardiaca persistentemente elevata a riposo, una ridotta risposta ventricolare a stimoli fisiologici/farmacologici (esercizio fisico, catecolamine esogene), una disfunzione sisto-diastolica, un allungamento dell'intervallo Q-T (nel 30-60% dei pazienti) in assenza di insufficienza ventricolare a riposo. Vi è accordo fra i diversi autori nel ritenere che la cardiomiopatia cirrotica sia virtualmente presente in tutti i pazienti con insufficienza epatica, pur non ritenendo necessaria ai fini della diagnosi la presenza di tutti i criteri sopra citati. Si tratta infatti di una condizione estremamente subdola, per lo più asintomatica o subclinica, che viene slatentizzata nella maggior parte dei casi dallo stress (esercizio fisico, farmaci, chirurgia, emorragie). La patogenesi è multifattoriale, riconoscendo il contributo costante

di un'alterazione biochimica a livello delle membrane citoplasmatiche del cardiomiocita, con alterata composizione lipidica e conseguente diminuita espressione dei recettori β_1 adrenergici di superficie, alterata funzionalità dei canali del calcio, incrementata attività della NO-sintasi macrofagica di tipo inducibile (nel contesto di una risposta infiammatoria innescata dall'epatocita in necrosi); l'incremento della produzione dell'NO ha un'azione depressiva sulla contrattilità cardiaca.

Dal punto di vista diagnostico, il test da sforzo con ecocardiografia si è rivelato sicuro e sensibile, dimostrando la marcata diminuzione della riserva cardiaca. Le alterazioni istopatologiche (ipertrofia miocardica, fibrosi, essudazione e vacuolizzazione nucleare) e quelle funzionali si correlano positivamente con lo stadio dell'insufficienza epatica e regrediscono dopo trapianto (10).

Infine, nel paziente con insufficienza epatica è presente un'alterata permeabilità della barriera emato-encefalica, con possibile passaggio nel SNC di farmaci che normalmente non potrebbero passare. Nei pazienti con anamnesi positiva per episodi di encefalopatia epatica si rende inoltre necessaria una valutazione neurologica completa, eventualmente integrata con lo studio della sostanza bianca tramite RMN, al fine di porre in evidenza eventuali focolai di alterato segnale riferibili ad aree di demielinizzazione (11).

Trapianto di polmone

L'insufficienza respiratoria determina problematiche ventilatorie, cardiologiche ed emodinamiche profondamente diverse a seconda del tipo di patologia di base. L'enfisema polmonare e la fibrosi cistica sono patologie tipicamente ostruttive caratterizzate da un incremento delle resistenze delle vie aeree, una riduzione marcata del FEV₁ ed un aumento del volume residuo; nella fase terminale della malattia si aggiunge una riduzione della capacità vitale. La distruzione della componente parenchimale elastica provoca il fenomeno dell'air-trapping con un incremento della pressione nelle vie aeree a fine espirazione e lo stabilirsi di una PEEP intrinseca o auto-PEEP.

Nelle patologie restrittive invece, la compliance toraco-polmonare è profondamente alterata: il prevalere delle forze centripete tende a retrarre il polmone, causando una omogenea riduzione di tutti i volumi polmonari e dei flussi aerei. Nella fibrosi polmonare idiopatica si assiste al totale sovvertimento dell'unità alveolocapillare, con grave compromissione degli scambi gassosi, a causa della deposizione di tessuto fibroso in sede interstiziale: mantenere una ventilazione ottimale ed evitare l'ipossia in questi pazienti è spesso difficile.

Nelle affezioni del circolo polmonare (ipertensione polmonare idiopatica, ipertensione secondaria a patologie parenchimali polmonari o a tromboembolia cronica) si verifica un progressivo incremento delle

resistenze vascolari polmonari con aumento del lavoro cardiaco e importanti ripercussioni emodinamiche a livello delle sezioni destre del cuore; solo in un secondo momento si hanno ripercussioni sulle sezioni di sinistra.

La valutazione clinica inizia con l'esame obiettivo e la raccolta dell'anamnesi, prendendo visione delle indagini di laboratorio, radiologiche e strumentali, incluse le prove di funzionalità respiratoria e l'emogasanalisi.

È ovviamente fondamentale una valutazione cardiologica completa rapportata all'età del paziente: ECG ed ecocardiogramma documentano efficacemente la presenza di cuore polmonare cronico e valutano la frazione di eiezione ventricolare; il cateterismo cardiaco destro è di importanza cruciale nella valutazione dell'ipertensione polmonare: è proprio sulla base di questi dati che potranno essere intraprese precocemente tutte le misure necessarie per garantire la stabilità cardiovascolare del paziente (impiego del by-pass cardiopolmonare, somministrazione di agenti vasodilatatori endovenosi o per via inalatoria, ecc).

È necessario inoltre stabilire l'idoneità del paziente al cateterismo peridurale, tecnica estremamente vantaggiosa nella gestione dell'analgia post-operatoria in chirurgia toracica (12).

Trapianto di cuore

La valutazione preoperatoria di questi pazienti comprende tutti gli esami di base riportati in precedenza. Deve essere valutata la terapia farmacologica di supporto, nonché la presenza di supporti meccanici (pacemakers, defibrillatori o anche supporti circolatori), la cui rimozione nella prima fase chirurgica del trapianto può contribuire a prolungare notevolmente i tempi dell'intervento, unitamente ad eventuali pregressi interventi di cardiocirurgia. La terapia con anticoagulanti orali (warfarin), di cui molti di questi pazienti fanno uso anche in considerazione del rischio di trombosi legato alla presenza dei suddetti supporti meccanici, deve essere indagata tramite valutazione completa dell'assetto coagulativo del paziente: valori di INR elevati richiedono la pronta disponibilità di plasma fresco congelato da utilizzare per il controllo dell'emostasi intraoperatoria, specialmente nei pazienti a maggior rischio di imponenti perdite ematiche (pregressa chirurgia cardiaca). L'emodinamica cardiopolmonare del paziente deve essere valutata alla luce dei risultati del cateterismo cardiaco delle sezioni destre, dell'ecocardiografia e della scintigrafia miocardica. La determinazione delle resistenze vascolari polmonari ha importanza cruciale in quanto influenzerà la gestione dello svezzamento dal bypass cardiopolmonare, momento in cui è il ventricolo destro a subire il maggiore stress emodinamico. Di notevole importanza è la valutazione delle indagini ematochimiche: la riduzione della gittata cardiaca, l'ipoafflusso

e la stasi venosa concomitante, espressione della disfunzione sisto-diaistolica, determinano spesso il deterioramento della funzionalità epatica e renale, con innalzamento dei valori degli enzimi epatici (risultato della congestione epatica) e della creatininemia e azotemia (13).

Trapianto di intestino

L'età del paziente e la storia clinica dell'insufficienza intestinale cronica rappresentano il punto di partenza per una comprensione dettagliata di alcuni problemi specifici. La maggior parte dei pazienti è in nutrizione parenterale totale (NPT) attraverso un catetere venoso centrale permanente generalmente posizionato in vena giugulare o succlavia (assai più raramente in vena femorale). Questa modalità terapeutica, pur permettendo la nutrizione del paziente, è frequentemente soggetta a varie complicanze, come l'ostruzione e la trombosi dei grossi vasi del collo, che richiedono la sospensione della NPT, costituendo una delle principali indicazioni al trapianto intestinale: tale situazione può rendere estremamente difficoltoso il posizionamento di un accesso venoso centrale, essenziale ai fini della gestione intraoperatoria dell'emodinamica. La pervietà dei vasi centrali deve pertanto essere preventivamente accertata tramite EcoDoppler o angiografia venosa. L'assetto coagulativo del paziente (PT, APTT, proteina C ed S, fattore V di Leiden, anticorpi anti-cardiolipina) merita speciale attenzione in considerazione della tendenza trombofilica frequentemente osservata, in particolare nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale cronica (soprattutto morbo di Chron), in cui la diminuzione dell'eparina sintetizzata a livello della mucosa intestinale gioca probabilmente un ruolo determinante (14).

La terapia farmacologica deve essere valutata attentamente (terapia antiaggregante, anticoagulante). Gli indici di funzionalità epatica risultano frequentemente alterati nei pazienti sottoposti a NPT da lungo tempo: innalzamento dei valori di bilirubina sierica e degli enzimi epatici possono associarsi ad una quota variabile di steatosi e fibrosi parenchiamale documentabili tramite ecografia, fino a casi di conclamata insufficienza epatica, che spesso costituisce un'indicazione al trapianto combinato fegato-intestino.

La valutazione cardio-respiratoria non si discosta da quella comunemente effettuata per tutti gli interventi chirurgici maggiori.

Gestione dell'anestesia

La gestione dell'anestesia nel trapianto d'organo inizia con il monitoraggio standard delle funzioni vitali del paziente (ECG, saturazione, pressione arteriosa). Il posizionamento di linee invasive centrali (catetere venoso centrale, catetere di Swan-Ganz, ecc.) viene ef-

fettuato dopo l'induzione e l'intubazione orotracheale nella maggior parte dei casi.

Deve essere sempre valutato il tempo trascorso dall'ultimo pasto al fine di mettere in atto tutte le opportune misure precauzionali (premedicazione con antiacidi, mantenimento della pressione sulla cartilagine cricoide) volte a ridurre al minimo il rischio di inalazione del contenuto gastrico, eseguendo in alcuni casi l'intubazione orotracheale in sequenza rapida.

Il posizionamento di un sondino nasogastrico è richiesto nella maggior parte dei casi. Induzione e mantenimento dell'anestesia vengono adattati in base alle condizioni generali del paziente e a precise esigenze di tipo farmacologico che verranno opportunamente segnalate. I farmaci necessari per l'immunosoppressione e la profilassi antibiotica in base al protocollo adottato devono essere prontamente disponibili. È inoltre fondamentale il monitoraggio della temperatura corporea e l'impiego di sistemi di riscaldamento. È inoltre importante una precisa conoscenza dei tempi e delle tecniche chirurgiche.

Trapianto di rene

Il monitoraggio di base nei pazienti da sottoporre a trapianto di rene deve prevedere: ECG a due derivazioni; tratto ST; pulsossimetria; Pressione arteriosa non invasiva; capnometria e analisi in- ed espiratoria dei gas. Nei pazienti con indici cardiaci compromessi può essere indicato il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa, considerando la possibile presenza di fistole artero-venose, fino al monitoraggio emodinamico completo con catetere in arteria polmonare. Devono essere posizionati inoltre uno o più accessi venosi periferici di calibro adeguato. L'anestesia nel paziente con insufficienza renale può essere inalatoria, bilanciata o TIVA (Total IntraVenous Anesthesia). All'induzione possono essere utilizzati il propofol, le benzodiazepine o i barbiturici. Fentanyl, sufentanil e remifentanil vengono frequentemente impiegati nel mantenimento dell'anestesia e sono in assoluto da preferire ai FANS nel controllo del dolore post-operatorio, a causa dei ben noti effetti nefrotossici di quest'ultima classe di farmaci. Morfina, meperidinae

ossicodone dovrebbero essere invece usati con estrema cautela o evitati per il possibile accumulo dei loro metaboliti intermedi, normalmente escreti per via renale. Per quanto riguarda la miorsoluzione può essere impiegato con sicurezza il cisatracurio che viene metabolizzato secondo la reazione di Hoffman e idrolizzato dalle esterasi plasmatiche; generalmente non è raccomandata l'infusione endovenosa continua, essendo i tempi chirurgici relativamente contenuti (4-5 ore) ed è fondamentale il rapido recupero della ventilazione al termine dell'intervento. Diversi studi hanno dimostrato l'assenza di peggioramento degli indici di funzionalità renale dopo somministrazione di sevoflurano, isoflurano o desflurano nel mantenimento dell'anestesia (15).

La TIVA e l'anestesia bilanciata costituiscono valide opzioni per il trapianto renale: dal punto di vista della stabilità emodinamica non sono state riscontrate differenze significative fra le due metodiche, tuttavia, per quanto riguarda la TIVA si è evidenziato un più rapido risveglio post-operatorio con un minor controllo del dolore nelle prime ore dall'intervento rispetto alla tecnica di anestesia bilanciata (16). In tabella 3 vengono riportati i principali effetti di alcuni farmaci di interesse anestesilogico sull'emodinamica renale.

Il monitoraggio della pressione venosa centrale (PVC) è cruciale nel paziente sottoposto a trapianto di rene in quanto consente di valutare lo stato di riempimento volemico, dato essenziale per un corretto uso dei liquidi; non può essere considerato routinario l'utilizzo di altri sistemi di monitoraggio invasivo della volemia per la difficoltà di reperire accessi vascolari arteriosi adeguati. La prima fase dell'intervento (dalla incisione chirurgica al completamento delle anastomosi arteriosa e venosa) si focalizza infatti sul mantenimento di una emodinamica favorevole alla successiva riperfusione del nuovo organo, scongiurando allo stesso tempo il sovraccarico di volume del paziente. La soluzione fisiologica rappresenta il cristalloide preferito; è controindicato l'uso di soluzioni elettrolitiche arricchite in potassio (Ringer lattato) e controverso l'uso dei plasma expanders. Valori di PVC compresi tra 10 e 15 mmHg al momento della riperfusione sono

Tabella 3 - Effetti di alcuni farmaci di interesse anestesilogico sull'emodinamica renale (GFR: glomerular filtration rate)

Farmaco	Flusso ematico renale	GFR	Output urinario
Tiopentale	invariato	diminuzione	diminuzione
Midazolam	invariato	invariato	diminuzione
Fentanyl	invariato	invariato	invariato
Alotano	invariato	diminuito	diminuzione
Enflurano	diminuzione	diminuzione	diminuzione
Isoflurano	invariato	diminuzione	diminuzione
Sevoflurano	invariato	invariato	invariato

considerati ottimali nel garantire un'adeguata perfusione del rene impiantato e sono associati ad una più rapida ripresa funzionale dell'organo, che può essere favorita con la somministrazione di dopamina in infusione endovenosa a dosaggi renali (2-3 mcg/kg/min) o del fenoldopam (0.03-0.06 mcg/kg/min). Prima del declampaggio dei vasi iliaci viene somministrato metilprednisolone (da 500 mg a 1 gr) in bolo associato o meno a basiliximab 20 mg, al fine di garantire l'iniziale immunosoppressione. La somministrazione di bicarbonati è necessaria per prevenire l'acidosi metabolica conseguente alla riperfusione dell'organo e dell'arto omolaterale. Un'eventuale ipotensione arteriosa al momento della riperfusione può essere corretta somministrando calcio cloruro; farmaci vasopressori quali gli alfa agonisti (noradrenalina) andrebbero evitati per la loro azione di vasocostrizione a livello splancnico e renale. Il mannitolo (0.25-0.5 mcg/kg) viene spesso somministrato prima del declampaggio per le sue proprietà protettive nei confronti dell'ischemia delle cellule del tubulo renale, oltre alla capacità di indurre espansione del volume intravascolare e diuresi osmotica. L'impiego razionale di un diuretico dell'ansa dopo la riperfusione è utile non solo per la sua potente azione diuretica (diuresi, natriuresi, kaliuresi ed escrezione di metaboliti acidi accumulatisi durante la prima fase chirurgica), ma anche per gli effetti positivi sull'emodinamica renale (incremento dei livelli di prostaglandine renali, aumento della produzione di renina e quindi incremento del flusso ematico renale) (1). La funzionalità dell'organo trapiantato è a questo punto testimoniata dalla ripresa della diuresi.

La maggior parte dei pazienti in assenza di complicanze intraoperatorie e in condizioni emodinamiche favorevoli può essere risvegliata ed estubata immediatamente al termine dell'intervento.

I principi della gestione anestesiológica del trapianto di rene singolo sono applicabili anche per il trapianto doppio, tenendo presente che i tempi chirurgici sono inevitabilmente più lunghi.

Trapianto combinato rene-pancreas

In questo caso, nella stessa seduta, viene eseguito prima il trapianto di pancreas, e quindi il trapianto di rene.

Per l'alta incidenza di disfunzione autonoma e conseguente rallentato svuotamento gastrico riscontrati nel paziente diabetico può essere raccomandabile una intubazione orotracheale in sequenza rapida. In passato era stata ipotizzata una correlazione positiva fra diabete mellito e intubazione orotracheale difficile, a causa della ridotta visibilità delle strutture laringee per alterazione dei tessuti molli delle vie aeree superiori a seguito della esposizione cronica all'iperglicemia, ma attualmente il diabete mellito non è considerato condizione sufficiente per definire il rischio di intubazione difficile in assenza di altri cofattori.

L'induzione dell'anestesia e il suo mantenimento vengono personalizzati in base alle condizioni emodinamiche e cardiologiche del paziente. Anche in questo caso fentanyl e cisatracurio rappresentano i farmaci di scelta e valgono anche per questa procedura le considerazioni precedentemente effettuate sugli anestetici volatili.

Questo gruppo di pazienti presenta un rischio anestesiológico elevato; questo giustifica la necessità di un monitoraggio invasivo continuo della pressione arteriosa, della pressione venosa centrale, delle pressioni polmonari e della gittata cardiaca, soprattutto in pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica.

Questi pazienti necessiteranno inoltre della somministrazione intraoperatoria di insulina in infusione endovenosa (1-5 U/h), al fine di mantenere valori glicemici non superiori ai 200 mg/dl: l'iperglicemia intraoperatoria, oltre ad incidere negativamente sul danno microvascolare, è stata associata infatti a tossicità delle beta-cellule dell'organo trapiantato (glucotossicità). Il monitoraggio della glicemia dovrebbe essere quindi eseguito almeno ogni ora durante la prima fase dell'intervento (6).

La somministrazione di fluidi mira a mantenere valori di PVC e di pressione arteriosa tali da garantire un adeguato flusso ematico al momento della riperfusione: valori compresi tra 12-15 mmHg (PVC) con una pressione sistolica sistemica di 140 mmHg al momento della riperfusione sono associati a una miglior ripresa funzionale. La gestione dei fluidi deve comunque essere sempre guidata dalla valutazione del precarico cardiaco, anche con l'aiuto dell'ecocardio transesofageo che rappresenta il sistema di monitoraggio ideale. Non è quindi consigliabile la somministrazione di abbondanti quantità di cristalloidi; è invece più corretta dal punto di vista fisiopatologico l'associazione di cristalloidi e collodi (per esempio NaCl 0.9% e concentrati di albumina) per diminuire l'edema pancreatico al momento del declampaggio. Il pancreas trapiantato può iniziare a rilasciare in circolo insulina entro i primi 5 minuti dalla riperfusione, pertanto il monitoraggio del glucosio e degli elettroliti è fondamentale in questa fase e andrebbe ripetuto ogni 30 minuti, facendo attenzione alle possibili ipoglicemie iatrogene dovute alla contemporanea somministrazione di insulina (17).

Al termine dell'intervento è opportuno analizzare i livelli plasmatici della troponina per il rischio di ischemia miocardica silente nel paziente diabetico.

Il paziente stabile dal punto di vista emodinamico può essere estubato immediatamente al termine dell'intervento.

Trapianto di fegato

Le importanti ripercussioni emodinamiche legate a questa procedura ed i lunghi tempi operatori (in media 8-10 ore) richiedono in tutti i pazienti il mo-

monitoraggio invasivo della pressione arteriosa, della pressione venosa centrale (PVC), delle pressioni polmonari (PAP) con catetere polmonare e della gittata cardiaca (18). Indicato anche in questo caso è l'utilizzo della ecocardiografia trans esofagea e il posizionamento di un sondino da tonometria gastrica per valutare la perfusione splancnica e l'efficacia di terapie per migliorarla, come il fenoldopam, la dobutamina o la dopamina a dosaggi renali (19).

La scelta del piano anestesilogico varia notevolmente nei diversi centri e attualmente non esistono indicazioni a favore di un protocollo rispetto ad un altro; tuttavia, bisogna ricordare che il posizionamento di un catetere peridurale può esporre il paziente al rischio di ematoma epidurale in considerazione della alterata funzione coagulativa che spesso persiste nei primi giorni dopo il trapianto. La tecnica di anestesia bilanciata è adottata molto frequentemente. Propofol, etomidato, tiopentale associati ad oppioidi e miorilassanti non depolarizzanti sono utilizzati con successo per l'induzione dell'anestesia. Fentanyl, sufentanil e remifentanil costituiscono i farmaci cardine dell'analgia: fentanyl e sufentanil vengono metabolizzati prevalentemente nel fegato con meccanismo ossidativi; tuttavia, nel corso degli ultimi anni si sono accumulate evidenze circa l'importanza di un contributo extraepatico nella loro biotrasformazione; il remifentanil ha proprietà farmacocinetiche totalmente indipendenti dalla funzionalità epatica (20). Atracurio e cisatracurio vengono frequentemente scelti per la loro clearance organo-indipendente. Nel mantenimento dell'anestesia sufentanil e cisatracurio vengono somministrati in infusione endovenosa continua per garantire la stabilità delle concentrazioni plasmatiche. Sevoflurano, isoflurano o desflurano in ossigeno e aria vengono comunemente associati nel mantenimento dell'anestesia; il protossido di azoto è sconsigliato per evitare la distensione delle anse intestinali (21).

La procedura chirurgica consiste di una fase preanepatica (dall'incisione addominale al clampaggio di vena porta, vena cava sovra e sottoepatica ed arteria epatica), in cui il compito preminente dell'anestesista è il raggiungimento di un'emodinamica ed un assetto coagulativo ottimali per garantire l'omeostasi nelle successive fasi del trapianto. Il sostegno della volemia viene effettuato con la somministrazione di fluidi ed un uso razionale degli emoderivati. I concentrati di albumina sono utili in quanto incrementano la pressione oncotica plasmatica che spesso è in difetto nel paziente epatopatico che si trova così in una condizione di ipovolemia relativa. L'impiego del plasma fresco congelato (contenente sia i fattori della coagulazione sia gli inibitori fisiologici) risponde all'esigenza di correzione della diatesi emorragica. Il sequestro splenico è una comune causa di piastrinopenia nel paziente con insufficienza epatica. Pazienti gravemente piastrinopenici ($PLT < 20.000/mm^3$) possono richiedere la trasfusione di concentrati piastrini-

ci. L'uso di acido tranexamico, di acido epsilon amino caproico o di aprotinina in infusione endovenosa è spesso utile nel controllo di un'emorragia e nel limitare la necessità di successive emotrasfusioni grazie alla sua azione antifibrinolitica. Controverso è l'utilizzo del Fattore VII attivato ricombinante, anche se sono descritti effetti favorevoli sulla riduzione del consumo di emoderivati in gruppi selezionati di pazienti (22). È evidente come accanto a queste misure preventive sia necessaria una attenta emostasi.

L'infusione endovenosa di dopamina o dobutamina costituisce un utile supporto inotropo il cui dosaggio deve essere regolato in base ai valori degli indici cardiaci e delle pressioni polmonari. Durante l'intervento va effettuato un frequente monitoraggio dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti plasmatici, in particolare del calcio ionizzato che viene chelato dal citrato degli emocomponenti trasfusi, infatti il citrato viene normalmente metabolizzato a livello epatico e questo meccanismo è ovviamente alterato in questi pazienti.

La fase anepatica (dal momento del clampaggio di vena porta, vena cava sovra e sottoepatica ed arteria epatica fino alla riperfusione) rappresenta una fase critica della gestione anestesilogica.

Il clampaggio della vena cava riduce il ritorno venoso alle sezioni destre del cuore di circa il 50%, determina congestione a livello splancnico, riduce il flusso ematico renale e aggrava l'acidosi metabolica. Per questo motivo, in alcuni centri viene utilizzato il by-pass veno-veno che devia il sangue proveniente dalla vena porta e cava inferiore nella vena ascellare. Questa tecnica, pur non essendo scevra da rischi (embolia, trombosi, dislocamento delle cannule venose, allungamento del tempo di ischemia calda) migliora notevolmente il precarico, riduce la congestione del distretto portale e l'acidosi. Un'altra tecnica chirurgica è quella del piggy-back che prevede un clampaggio tangenziale della vena cava inferiore, con una unica anastomosi cavale (23). In questa fase il monitoraggio emodinamico ed emogasanalitico (arterioso e venoso misto) è indispensabile. Prima del declampaggio viene generalmente somministrato in bolo metilprednisolone (1 g e.v.).

Il declampaggio della vena porta e della vena cava segna l'inizio della riperfusione venosa e quindi della fase neopatica. L'afflusso del sangue nell'organo trapiantato induce acidosi metabolica, ipercaliemia e una riduzione brusca del precarico e della temperatura corporea: l'insieme di questi fattori favorisce un'ipotensione arteriosa pronunciata, talvolta associata ad ipertensione polmonare, con possibili aritmie (sindrome da riperfusione); la somministrazione di calcio cloruro in bolo e di bicarbonati ne costituisce il trattamento di scelta (18).

Valori elevati di PVC possono costituire un ostacolo emodinamico al drenaggio venoso del fegato nelle vene sovraepatiche e andrebbero evitati.

Con una attenta gestione anestesiológica si assiste successivamente ad una graduale riduzione dell'iperkaliemia, dell'acidosi metabolica e ad un incremento della diuresi. L'opportunità di somministrare prostaglandine (PGE1) in infusione endovenosa continua in questa fase e nei primi giorni di permanenza in terapia intensiva ha trovato molti consensi negli ultimi anni, grazie ad una più profonda comprensione degli effetti protettivi delle PGE1 nei confronti del danno da ischemia-riperfusion (protezione delle membrane cellulari dall'azione dei composti reattivi dell'O₂, inibizione della adesività leucocitaria) e nella diminuzione delle resistenze vascolari dell'organo trapiantato, soprattutto per quanto riguarda gli analoghi della PGE1 (alprostadil). Con la somministrazione di alprostadil 0.5 mcg/kg/h è stato infatti osservato un miglioramento del flusso ematico ed un significativo decremento nei valori di AST e ALT rispetto al gruppo di controllo (24, 25).

L'anastomosi dell'arteria epatica e della via biliare completano successivamente l'impianto dell'organo. L'obiettivo di una terapia trasfusionale mirata è il raggiungimento di valori di emoglobina pari a circa 10 g/dL, con un INR < 2.

Al termine dell'intervento, raggiunta la stabilità emodinamica, il paziente intubato, sedato e curarizzato viene prontamente trasferito nell'unità di terapia intensiva.

Un discorso a parte merita la gestione del paziente da sottoporre a trapianto di fegato per insufficienza epatica acuta. In questi pazienti, oltre al trattamento delle problematiche strettamente correlate all'insufficienza epatica, va attuata una strategia terapeutica volta alla protezione cerebrale; infatti, l'encefalopatia è la manifestazione clinica più grave, assieme agli eventi emorragici, dell'epatite fulminante. La neuroprotezione viene effettuata sin dall'arrivo del paziente e, in attesa di un organo compatibile, il livello di invasività è aumentato in relazione al peggioramento dello stato clinico. I pazienti verranno intubati e posti in coma farmacologico quando il livello di Glasgow Coma Scale è inferiore a otto; per questi valori è indicato il monitoraggio della pressione intracranica, con tutte le cautele del caso per la concomitante coagulopatia, visto che l'ipertensione endocranica è la prima causa di morte di questi pazienti. È inoltre indicato il trattamento con il Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) che ha dimostrato la sua efficacia nella rimozione delle sostanze tossiche per l'encefalo e nel ridurre la pressione intracranica (26, 27).

Trapianto di polmone

La preparazione del paziente inizia con il posizionamento di uno o due accessi venosi periferici di calibro adeguato (14 o 16 Ga) e la cannulazione dell'arteria radiale per il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa e per l'esecuzione di frequenti emogasanalisi. Il paziente viene quindi monitorizzato

con derivazioni ECG e pulsossimetro e, in assenza di controindicazioni, sottoposto a cateterismo peridurale per l'analgia post-operatoria. In questa fase i problemi più frequenti sono costituiti dall'ipotensione e dalla desaturazione; quest'ultima può essere prevenuta somministrando ossigeno supplementare mantenendo i flussi bassi nei pazienti ipercapnici (il cui drive respiratorio è sostenuto principalmente dall'ipossia).

L'induzione dell'anestesia viene personalizzata in base all'emodinamica del paziente: il vecuronio ed il fentanyl vengono usati frequentemente.

Completata l'induzione viene eseguita l'intubazione orotracheale utilizzando un tubo a doppio lume che consentirà la ventilazione monopolmonare. Vengono quindi posizionati i monitoraggi invasivi centrali: catetere venoso centrale e catetere di Swan-Ganz, per il monitoraggio continuo della PVC, PAP e per il calcolo degli indici cardiaci. Anche in questo caso è utile l'impiego dell'ecocardiografo trans-esofageo e della tonometria gastrica.

La prima fase del trapianto è costituita dalla pneumonectomia; in questa fase, la ventilazione bipolmonare dovrebbe essere mantenuta il più a lungo possibile. L'obiettivo è quello di evitare l'ipossia, l'ipercapnia ed il conseguente aumento delle resistenze vascolari; a questo scopo i pazienti vengono spesso lievemente iperventilati, cercando di mantenere un end-tidal CO₂ di 30 mmHg e una PaCO₂ di 28-30 mmHg (12). Inoltre, la somministrazione di un composto volatile come il sevoflurano nel mantenimento dell'anestesia può, grazie alle sue proprietà vasodilatanti, ridurre le pressioni polmonari e quindi il post-carico del ventricolo destro.

La fase di ventilazione monopolmonare può presentare alcuni problemi gestionali legati in all'incremento dello shunt; inoltre, il paziente si trova in decubito laterale, di per sé svantaggioso per la meccanica respiratoria. Il mismatch ventilazione/perfusione costituisce la base fisiopatologica dell'eventuale ipossia: per limitarne l'impatto clinico è utile ridurre il dosaggio di tutti i farmaci che contrastano la fisiologica vasostrizione ipossica, in particolare gli anestetici per via inalatoria come il sevoflurano, e somministrare ossigeno puro (28). L'applicazione della CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) nel polmone anti-gravitario, eventualmente associando una PEEP nel polmone gravitario, può ridurre ulteriormente l'ipossia (29).

Il clampaggio dell'arteria polmonare rappresenta un momento critico in cui è di vitale importanza il monitoraggio attento della PVC, della PAP e della gittata cardiaca. L'ipertensione polmonare, diretta conseguenza dell'aumentato carico pressorio, può essere ridotta attraverso l'uso di agenti vasodilatatori generali, come la nitroglicerina per via endovenosa, o preferibilmente con azione specifica a livello del circolo polmonare, come l'ossido nitrico per via inalato-

ria (iNO) e le prostaglandine (PGE2 e prostaciclina) in infusione e.v. L'NO per via inalatoria è efficace e ben tollerato per la sua azione selettiva a livello polmonare e la sua rapida inattivazione (30). L'NO è inoltre impiegato con successo nel trattamento dell'ipossia e ipertensione polmonare associate al danno da ri-perfusione (31). Lo svezzamento dalla somministrazione inalatoria di NO deve essere graduale e costantemente guidato dai dati emodinamici, per evitare l'insorgenza di un'ipertensione polmonare "rebound". In caso di fallimento di queste misure e di comparsa di segni di scompenso cardiaco destro si rende necessario l'impiego del by-pass cardiopolmonare per ridurre il post-carico del ventricolo destro ed incrementare la gittata cardiaca. Recentemente, l'impiego di circuiti ed ossigenatore preeparinizzati ha consentito di estendere le indicazioni migliorando i risultati (32).

La somministrazione dei liquidi dovrebbe essere cauta durante tutto l'intervento; infatti, è consigliabile mantenere il paziente in stato normo o leggermente ipovolemico. Ciò risponde all'esigenza di ridurre l'edema non cardiogeno nel polmone trapiantato al momento della ri-perfusione. Inoltre, al fine di evitare il barotrauma al momento della riespansione del polmone è raccomandabile l'uso della ventilazione a pressione controllata, mantenendo le pressioni di picco < 40 mmHg e le pressioni di plateau < 35 mmHg (12). Solitamente la PAP decresce significativamente dopo la ri-perfusione. L'equilibrio acido-base deve essere controllato frequentemente per prevenire e trattare un'eventuale acidosi, frequente alla ri-perfusione. Valori di PAP persistentemente elevati, associati ad ipossia persistente e diminuzione della gittata cardiaca possono rappresentare la spia di un danno polmonare acuto da ri-perfusione (28). Il supporto inotropo, la somministrazione di NO inalatorio e di diuretici dell'ansa sono necessari nel trattamento iniziale (12). L'eventuale somministrazione di globuli rossi concentrati dovrebbe mantenere un ematocrito del 30%-35%. Questa situazione è di difficile gestione ma tende in molti casi al miglioramento spontaneo nelle ore successive all'intervento.

Nel caso di un trapianto doppio la posizione del paziente è supina, l'incisione è bilaterale, i due polmoni vengono trapiantati in sequenza, ed i tempi operatori sono più lunghi. La fibrosi cistica è forse l'indicazione principale al trapianto bipolmonare: si tratta molto spesso di pazienti giovani, liberi da malattia aterosclerotica, con cinetica ventricolare conservata e maggior capacità di adattamento all'impegno emodinamico imposto dall'intervento; questo non esclude tuttavia la possibile instabilità cardiovascolare legata al danno da ri-perfusione.

Al termine dell'intervento viene eseguita la fibro-broncoscopia, per confermare l'integrità dell'anastomosi bronchiale ed effettuare un lavaggio broncoalveolare. Il paziente, intubato e sedato, viene quindi trasferito nell'unità di terapia intensiva.

Trapianto di cuore e cuore-polmoni

Il monitoraggio del paziente candidato a trapianto di cuore o cuore-polmone è simile al trapianto polmonare. L'inserimento del PAC può essere reso difficoltoso dalle alterazioni della morfologia cardiaca conseguenti allo scompenso cronico (dilatazione delle camere cardiache con possibilità di avvolgimento del catetere nel ventricolo destro, insufficienza tricuspide) o dalla presenza di anomalie vascolari congenite, fibrillazione atriale, ortopnea (che richiede la posizione semiseduta durante l'inserimento).

L'induzione dell'anestesia deve essere gestita con cautela e garantire la massima stabilità emodinamica possibile. La scelta dei farmaci varia da un centro all'altro; sono stati impiegati con successo l'etomidato in combinazione con il fentanyl a basse dosi oppure fentanyl ad alte dosi in associazione con benzodiazepine (13). La scelta del miorelaxante deve essere guidata dagli indici di funzionalità epatica e renale. L'intubazione viene effettuata con tubo oro-tracheale a singolo lume; il doppio lume viene impiegato per il trapianto cuore-polmone.

L'eventuale ipotensione deve essere opportunamente trattata con farmaci inotropi positivi e vasopressori (fenilefrina, noradrenalina, adrenalina).

Il mantenimento dell'anestesia viene effettuato spesso con tecnica bilanciata tramite inalazione di un anestetico alogenato in associazione all'infusione endovenosa di oppioidi (sufentanil).

In molti centri, in assenza di controindicazioni, viene impiegata l'ecocardiografia transesofagea (TEE): questa metodica consente infatti una eccellente visualizzazione delle camere cardiache, del flusso valvolare, del volume intracavitario e della cinesi ventricolare globale, integrando quindi i dati emodinamici ottenuti dal PAC (29).

La prima fase del trapianto è costituita dalla cardiectomia. Questa fase può essere notevolmente prolungata nei pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia cardiaca oppure in cui sono impiantati supporti meccanici. Previa sternotomia mediana ed apertura del pericardio si in cannula l'aorta ascendente e le vene cave e si attiva il by-pass cardio-polmonare (CPB). Le vene cave e l'aorta ascendente vengono quindi clampate e si completa la cardiectomia. Il nuovo organo viene adagiato nel pericardio e vengono confezionate le anastomosi. La rimozione del clamp aortico segna la fine del tempo di ischemia. Lo svezzamento dal by-pass cardio-polmonare costituisce un momento critico. Generalmente sono necessari alcuni minuti prima che l'organo riprenda una contrattilità spontanea; poiché è denervato saranno efficaci solo farmaci con azione diretta sui recettori miocardici; inoltre, la fisiologica risposta riflessa del ritmo cardiaco ai cambiamenti emodinamici sarà abolita. Per accelerare la ripresa della contrattilità miocardica viene spesso usato isoproterenolo e.v. per la sua azione cronotropa positiva diretta. In alcuni casi può essere

necessario un iniziale pacing cardiaco per ristabilire la frequenza cardiaca.

Riducendo gradualmente il flusso nel CPB e aumentando il riempimento delle camere cardiache, osservando attentamente le modificazioni dei valori di pressione arteriosa e PVC e la contrattilità del ventricolo destro direttamente sul campo operatorio è possibile determinare se è necessario un ulteriore supporto inotropo prima dell'interruzione del CPB. La TEE è particolarmente utile per valutare lo stato di riempimento e la cinetica cardiaca. La principale difficoltà nello svezzamento del paziente dal by-pass è dovuta allo scompenso cardiaco destro acuto. In questa situazione il ventricolo destro va incontro a dilatazione, la cinetica ventricolare è alterata anche alla semplice osservazione attraverso il campo operatorio; la TEE dimostra la presenza di un rigurgito tricuspide e vigorose contrazioni del ventricolo sinistro; la PVC è elevata e gradualmente si elevano anche le pressioni di riempimento delle sezioni di sinistra, contribuendo ad aumentare il carico pressorio del ventricolo destro. La gittata cardiaca è diminuita nella maggior parte dei casi (33).

La terapia farmacologica in questa situazione mira a due obiettivi fondamentali: diminuire il post-carico del ventricolo destro e incrementare la contrattilità miocardica, raggiungendo il migliore equilibrio possibile fra le resistenze vascolari polmonari e il tono vasomotore periferico. L'ossigenazione deve essere controllata mediante emogasanalisi e la ventilazione opportunamente adattata per contrastare la vaso-costrizione ipossica che aggraverebbe il post-carico destro. I vasodilatatori come la nitroglicerina, le PGE₂, e la prostaciclina riducono le resistenze polmonari; tuttavia, possono determinare ipotensione arteriosa sistemica e richiedere l'associazione di un vasocostrittore periferico. Amrinone e milrinone dilatano il circolo polmonare e aumentano la contrattilità miocardica e l'associazione di noradrenalina in infusione sembra avere additività sull'effetto inotropo positivo di questi farmaci (34, 35). La somministrazione di ossido nitrico per via inalatoria (i NO) ha prodotto ottimi risultati; l'iloprost inalatorio (un analogo della PGI₂) si è dimostrato addirittura superiore rispetto all'ossido nitrico nella gestione dello scompenso cardiaco destro (36, 37, 38).

In caso di scompenso congestizio refrattario alla terapia farmacologica può essere necessario l'impianto di supporti meccanici di assistenza ventricolare oppure di un contropulsatore aortico (39). Raggiunta la stabilità emodinamica viene interrotto il CPB. Si somministra protamina e.v. per contrastare l'azione dell'eparina, ed eventualmente plasma fresco congelato, soprattutto nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia anticoagulante. Ad intervento concluso vengono eseguiti prelievi per la valutazione dell'emocromo, della funzionalità epatica e renale. Il paziente completamente monitoriz-

zato, intubato e sedato viene trasferito nell'unità di terapia intensiva.

La gestione del paziente che riceve un trapianto combinato cuore-polmoni riassume tutte le problematiche dei due trapianti isolati.

Trapianto di intestino

Anche in questo caso è necessario un monitoraggio emodinamico esteso.

L'induzione dell'anestesia può essere effettuata con tiopentale sodico o etomidato; propofol e ketamina vengono impiegati più raramente. A causa del rallentato svuotamento gastrico tipico di questi pazienti in alcuni casi può essere utilizzata la succinilcolina per facilitare l'intubazione orotracheale in rapida sequenza. L'anestesia viene mantenuta con una combinazione di isoflurano per via inalatoria, fentanyl e un miorelaxante non depolarizzante (rocuronio, vecuronio oppure cisatracurio, in base alla funzionalità epatica e renale) (14). Il posizionamento del catetere venoso centrale e del catetere di Swan-Ganz è di importanza cruciale nel monitoraggio emodinamico; a causa della imponente perdita di fluidi che si verifica nel corso dell'intervento è raccomandabile avere a disposizione apparecchiature per l'infusione rapida di liquidi ed emoderivati.

In considerazione dell'alterato assetto coagulativo di questi pazienti, il monitoraggio della coagulazione attraverso tromboelastografia (TEG) è fondamentale nel guidare le scelte relative alla terapia trasfusionale (PFC, piastrine) ed antifibrinolitica. La TEG è infatti un test qualitativo che esplora la coagulazione nelle sue tre fasi fondamentali (40) e trova la sua indicazione in tutta la chirurgia trapiantologica.

Il mantenimento della stabilità emodinamica durante la lunga procedura chirurgica (10 ore circa) è essenziale; è inoltre importante evitare l'edema al momento della riperfusione: l'impiego bilanciato di albumina e soluzione fisiologica risponde a questa duplice esigenza (41).

I farmaci immunosoppressivi (metilprednisolone, globuline antilinfocitarie, ecc.) e gli antibiotici a largo spettro per la profilassi delle infezioni vengono somministrati dopo l'induzione dell'anestesia e l'iniziale stabilizzazione del paziente.

La prima fase del trapianto è costituita dalla dissezione dei visceri addominali. Questa fase può risultare particolarmente lunga e ad elevato rischio di sanguinamento, soprattutto in pazienti con precedenti di chirurgia addominale ed estese aderenze. Il monitoraggio tramite prelievi ematici per emogasanalisi, emocromo e coagulazione dovrebbe essere quindi eseguito almeno ogni ora, insieme al calcolo del bilancio dei fluidi somministrati. L'obiettivo della terapia trasfusionale è il mantenimento di valori di ematocrito del 28-30% (42). La somministrazione di concentrati piastrinici è raramente necessaria; il plasma viene infuso sulla base dall'assetto coagulativo

rilevato alla tromboelastografia. Completata la dissezione, il nuovo organo viene collocato nella cavità addominale e ha inizio l'esecuzione delle anastomosi vascolari. L'arteria mesenterica superiore del donatore viene anastomizzata con l'aorta infrarenale del ricevente previa clampaggio parziale dell'aorta stessa; la vena mesenterica del donatore viene anastomizzata con quella del ricevente.

La riperfusione si associa frequentemente ad acidosi metabolica ed iperkaliemia che devono essere prontamente corrette per evitare l'insorgenza di aritmie e limitarne l'effetto miocardio depressore. In questa fase il monitoraggio emodinamico mostra un aumento della gittata cardiaca, della PAP media, della PVC e della pressione di incuneamento polmonare che tuttavia tendono in breve a normalizzarsi (43). L'ipotensione arteriosa (pressione arteriosa media < 60 mmHg) si osserva in un'elevata percentuale di casi, configurando il quadro della sindrome post-riperfusione (44). Agenti vasoattivi quali adrenalina e dopamina vengono somministrati durante l'intervento per contrastare l'ipotensione. L'impiego di prostaglandina E1 in infusione continua (0.1-0.6 mcg/kg/min) incrementa il flusso ematico nell'organo trapiantato, diminuisce l'adesività piastrinica e può offrire una protezione nei confronti del danno da riperfusione; tuttavia, può contribuire all'ipotensione arteriosa, e in alcuni casi se ne rende necessaria l'interruzione (14).

La fase finale del trapianto è la ricostruzione, con le anastomosi enteriche prossimali e distali. Al termine dell'intervento vengono eseguiti i prelievi ematici di controllo ed il paziente intubato e sedato viene trasferito nell'unità di terapia intensiva.

Trapianto multiviscerale

Per trapianto multiviscerale si intende il trapianto in blocco di tre o più organi addominali. In base al tipo di patologia ed alle specifiche indicazioni possono essere trapiantati il duodeno, l'intestino tenue, il fegato, il pancreas, lo stomaco, tratti di colon e reni. Si tratta di un intervento molto lungo e complesso dal punto di vista tecnico. La disponibilità degli emoderivati (10 unità di globuli rossi concentrati, 10 unità di plasma fresco e 10 unità di concentrati piastrinici) deve essere subito accertata; infatti, la procedura è frequentemente complicata da abbondante sanguinamento, soprattutto nei pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale (45). L'inclusione del fegato nel blocco multiviscerale condiziona in maniera determinante la condotta anestesiológica (46).

Nel paziente stabile il monitoraggio standard delle funzioni vitali è considerato sufficiente per l'induzione dell'anestesia che può essere effettuata con l'agente più adatto all'emodinamica e alla patologia di base del paziente. Il mantenimento dell'anestesia prevede una tecnica bilanciata: il sevoflurano in miscela O₂/aria è spesso utilizzato in associazione a fentanyl/osufentanil in infusione. La scelta del mio-

rilassante non depolarizzante deve tener conto della funzionalità epatica e renale; pertanto, è frequentemente scelto il cisatracurio, dotato di metabolismo organo indipendente.

L'inserimento delle linee centrali è di importanza cruciale; tuttavia, può essere problematico nei pazienti sottoposti a nutrizione parenterale totale. In questi casi può essere utile disporre dell'ecografia portatile per facilitare il posizionamento del CVC e del catetere di Swan-Ganz (47). Inoltre, l'ecocardiografia transesofagea (TEE) è stata utilizzata con successo, come in pazienti candidati ad altro tipo di trapianto.

Durante la lunga fase di dissezione dei visceri l'obiettivo principale è il mantenimento della volemia e il trattamento della coagulopatia: l'esecuzione di prelievi ematici orari per la determinazione dell'ematocrito, emoglobina, elettroliti e coagulazione unitamente al tromboelastogramma è fondamentale per un impiego razionale degli emoderivati. Come precedentemente accennato, l'*epatectomia* influenza la gestione intraoperatoria: il peggioramento della coagulopatia e l'acidosi metabolica sono le conseguenze più eclatanti della devascularizzazione epatica; pertanto, la gestione deve essere simile a quella descritta per il trapianto di fegato isolato. Le manovre chirurgiche a livello del fegato e della vena cava inferiore provocano frequentemente brusche diminuzioni del ritorno venoso e quindi del precarico: il mantenimento di una volemia adeguata è quindi fondamentale (14). La riperfusione costituisce un momento estremamente critico: l'afflusso di sangue nel voluminoso blocco multiviscerale si associa invariabilmente ad acidosi metabolica, iperkaliemia, ipocalcemia, ipotensione ed ipotermia che richiedono un trattamento immediato. La fase della ricostruzione del tratto gastroenterico ha una durata variabile in base alla tipologia del trapianto e alla tecnica adottata (48). La stabilità emodinamica a fine intervento rappresenta il requisito fondamentale per il trasporto del paziente intubato e sedato nell'unità di terapia intensiva.

La gestione anestesiológica del donatore vivente

Il trapianto d'organo da donatore vivente costituisce un campo della chirurgia dei trapianti in attiva espansione che propone interessanti problemi di gestione perioperatoria oltre che di natura etica. Attualmente, la donazione da vivente riguarda soprattutto il rene ed il fegato: per organi come il polmone, l'intestino e il pancreas non esiste ancora una sicura definizione dell'efficacia terapeutica, né vi è chiarezza circa la morbilità e mortalità per il donatore; questo rende la procedura ancora sperimentale e materia di dibattito scientifico (49, 50, 51).

L'intervento viene eseguito in elezione, permettendo una valutazione pre-operatoria ottimale del

donatore e del ricevente e una agevole coordinazione fra i membri della équipe trapiantologica.

Il donatore vivente è per definizione un soggetto in condizioni cliniche ottimali; tuttavia, questo non esclude i potenziali rischi connessi con qualsiasi intervento di chirurgia maggiore.

La visita anestesiológica si focalizza dunque sulla revisione delle indagini cliniche e laboratoristiche, sulla presenza di eventuali allergie a farmaci e sulla valutazione della via aerea. Obiettivo cardine della gestione anestesiológica è quello di garantire la massima sicurezza del donatore, un controllo efficace del dolore ed un decorso post-operatorio il più confortevole possibile (52).

Il donatore vivente di rene

Il monitoraggio standard delle funzioni vitali del paziente (ECG, pressione arteriosa sistemica non invasiva, pulsossimetro, diuresi e temperatura corporea) ed il posizionamento di almeno due accessi venosi periferici di calibro adeguato è generalmente sufficiente. L'intervento può essere eseguito tramite chirurgia a cielo aperto oppure con tecnica laparoscopica: quest'ultima offre vantaggi importanti per il paziente, ma va ricordato che può influire negativamente sulla ripresa funzionale del rene a causa della stasi venosa sul rene da prelevare indotta dalla insufflazione della CO₂ durante il prelievo.

La premedicazione con midazolam (1 mg ev) viene impiegata per ridurre l'ansia, conservando comunque la possibilità di un contatto verbale attivo con il paziente nel corso della preparazione. Non vi sono indicazioni assolute a favore di una tecnica anestesiológica piuttosto che un'altra. Durante l'intervento è comunque importante il controllo della somministrazione di fluidi per mantenere una perfusione renale ottimale ed un bilancio idrico positivo. La somministrazione di concentrati di albumina è sicuramente preferibile rispetto agli altri plasma expanders; si tratta infatti di una molecola naturale, con un metabolismo fisiologico, priva di tossicità renale, in grado di innalzare la pressione oncotica e richiamare liquidi dal compartimento extracellulare: nel complesso migliora la perfusione renale e facilita la diuresi. Qualora il bilancio idrico del paziente risulti in positivo nonostante questo provvedimento, i diuretici osmotici o dell'ansa costituiscono il farmaco di scelta.

Una volta completato il prelievo del rene viene valutata l'entità delle perdite ematiche ed eseguito un prelievo di sangue per il controllo dell'emocromo. Va ricordato come, nella tutela del paziente, al fine di ridurre il rischio trasfusionale, è prassi comune effettuare il predeposito durante la valutazione preoperatoria e utilizzare il recupero intraoperatorio.

In assenza di complicanze il paziente viene risvegliato ed estubato in sala operatoria. La mortalità legata alla nefrectomia è stimata essere dello 0.03%; la

maggior parte dei centri comunque non ha registrato alcun decesso legato alla procedura (53, 54, 55).

Nel decorso post-operatorio si osserva una lieve proteinuria, un aumento della creatinemia ed una riduzione della sua clearance senza alcuna correlazione con i risultati a lungo termine (56). Viene inoltre descritto un incremento dell'aspettativa di vita dei donatori viventi, conseguente ad un più frequente check-up cui sono sottoposti.

Il donatore vivente di fegato

L'epatectomia, indipendentemente dal lobo epatico prelevato, è una procedura chirurgica complessa che richiede oltre al monitoraggio standard delle funzioni vitali (ECG, pulsossimetro, diuresi e temperatura corporea) anche il posizionamento di un accesso venoso centrale e la cannulazione dell'arteria radiale per il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa e per il controllo dell'equilibrio acido base tramite emogasanalisi. È importante durante l'epatectomia mantenere una PVC tra i 3 e i 5 mmHg.

Il rischio di sanguinamento varia in base al tipo di epatectomia eseguita, risultando maggiore in caso di prelievo del lobo epatico destro (57, 58, 59). In alcuni centri, l'epatectomia sinistra è stata effettuata con successo in laparoscopia (60). Anche in questi casi è consigliabile il predeposito di almeno 3 unità di sangue intero che viene successivamente frazionato al fine di ottenere anche del plasma fresco congelato ed eventualmente delle colle autologhe: questo protocollo riduce significativamente la necessità di ricorrere alla trasfusione di emoderivati omologhi (61).

Anche in questo caso non vi sono indicazioni assolute circa l'impiego di una tecnica anestesiológica piuttosto che un'altra. L'analgia postoperatoria è preferibile effettuarla con oppioidi (morfina o sufentanil) per via endovenosa in "patient controlled analgesia" (PCA). I fans e il paracetamolo vanno evitati per il rischio di sanguinamento e per la possibile tossicità epatica. Poiché sono state osservate modificazioni significative della coagulazione nel periodo postoperatorio (allungamento del PT con picco compreso tra 2-5 giorni dopo l'intervento), è sconsigliata l'analgia perdurale per non esporre il donatore al rischio di ematoma epidurale (62).

L'estubazione immediata al termine dell'intervento è condizionata dalla stabilità emodinamica, idroelettrolitica, termica e coagulativa. In ogni caso il paziente deve essere monitorizzato in terapia intensiva. La rigenerazione epatica dipende in larga misura dalle condizioni del microcircolo, del drenaggio venoso e biliare del parenchima residuo; questa nozione ha indirizzato verso l'impiego di presidi farmacologici atti a diminuire la congestione epatica e favorire l'iperplasia compensatoria degli epatociti già nell'immediato decorso post-operatorio (63, 64). Tra i protocolli recentemente studiati l'utilizzo delle prostaglandine, in particolare la PGE1, dotata di attività

vasodilatatoria ed epatoprotettiva, in associazione a steroidi per via endovenosa si è dimostrato sicuro ed efficace nel favorire la rigenerazione epatica e la ripresa funzionale (52, 65).

La mortalità ed il rischio di trapianto epatico, conseguente alla "small for size syndrome", per il donatore sono stimati del 0.3-1%. Non sono stati segnalati decessi legati alla anestesia; tuttavia, sono riportati casi di depressione respiratoria legata all'uso di oppioidi e di blocco muscolare prolungato da sovraddosaggio di miorilassanti, superati senza conseguenze per il paziente (66, 67). La morbilità complessiva legata alla epatectomia è difficile da quantificare con precisione, ma è sicuramente correlata con il volume della massa epatica prelevata, con il rischio di lesione della via biliare (6%), di re-ospedalizzazione (8.5%) e la necessità di sottoporsi a reinterventi per il trattamento delle complicanze (4.5%) (68, 69).

La gestione anestesiologicala del donatore cadavere

La diagnosi di morte cerebrale definisce una condizione irreversibile eppure estremamente dinamica, caratterizzata dall'inesorabile declino dell'omeostasi fisiologica verso il collasso cardiocircolatorio, conseguenza dell'insufficienza neuro-ormonale e della risposta infiammatoria generalizzata che ad essa consegue (70, 71).

La gestione anestesiologicala del donatore cadavere deve quindi mirare a raggiungere la massima stabilità emodinamica e metabolica possibile, nella consapevolezza che essa influenzerà direttamente la successiva ripresa funzionale degli organi trapiantati (72).

Il momento del trasporto del donatore in sala operatoria rappresenta una fase critica, in cui le condizioni emodinamiche possono rapidamente precipitare, anche nel donatore apparentemente stabile, soprattutto a causa delle modificazioni nella ventilazione e della temporanea interruzione del supporto farmacologico. Il monitoraggio del donatore al fine del prelievo degli organi deve comprendere: ECG, saturazione, monitoraggio invasivo della pressione arteriosa, catetere venoso centrale o catetere di Swan-Ganz, temperatura corporea, diuresi. La ventilazione ottimale dovrebbe garantire un volume corrente compreso tra 8-12 ml/kg, con una PEEP di 5 mmHg, una FiO_2 del 40%, per mantenere una saturazione superiore al 90% (70). L'esecuzione di frequenti emogasanalisi si rende spesso necessaria per il controllo dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico del donatore.

La sequenza del prelievo multiorgano prevede generalmente: cuore, polmoni, fegato, pancreas, reni coinvolgendo pertanto più équipes chirurgiche. Anche nel donatore cadavere è necessario garantire una adeguata miorisoluzione. La risposta emodinamica

del donatore alla manipolazione chirurgica è variabile; molto frequentemente si osserva un aumento della frequenza cardiaca ed un innalzamento della pressione arteriosa sistemica soprattutto nei primi 30 minuti a partire dall'incisione chirurgica, da attribuirsi alla risposta ortosimpatica periferica (archi riflessi spinali e contributo della midollare del surrene). La gestione della tachicardia e dell'ipertensione arteriosa sistemica dovrebbe prevedere pertanto la somministrazione di farmaci ad azione periferica beta-bloccante o vaso dilatante. Non vi è consenso unanime circa l'impiego degli oppioidi; tuttavia, possono essere efficaci nel garantire un adeguato controllo della risposta emodinamica allo stimolo chirurgico (73, 74).

La somministrazione di farmaci inotropi positivi in infusione endovenosa (dopamina, dobutamina, noradrenalina) dovrebbe garantire la massima stabilità emodinamica possibile alle minime concentrazioni efficaci (75).

Il donatore cadavere è inoltre particolarmente soggetto alle aritmie, compresi episodi di improvvisa bradicardia che devono essere trattati con farmaci beta-agonisti diretti, poiché il donatore non risponde alla somministrazione di atropina.

La gestione della somministrazione di fluidi può risultare problematica in quanto le équipes cardiotoracica e addominale hanno esigenze emodinamiche differenti: un valore di PVC di circa 10-12 mmHg è considerato accettabile nella maggior parte dei casi. Il monitoraggio attento della diuresi è sempre fondamentale in considerazione della frequente presenza di diabete insipido neurologico: la reintegrazione delle perdite idriche è quindi importante. Deve sempre essere valutata l'opportunità di somministrare plasma e/o concentrati di albumina nel mantenimento di una adeguata pressione oncotica e quindi di una volemia efficace. I plasma expanders non sono consigliati per la loro possibile nefrotossicità.

Completata la preparazione iniziale degli organi si somministra eparina e.v. (300-500 U/Kg): l'aorta addominale viene clampata e incannulata a livello della biforcazione, si somministra la cardioplegia e la pneumoplegia con apposita soluzione fredda infusa in aorta ascendente ed arteria polmonare; l'aorta viene clampata all'emergenza dallo hiatus diaframmatico e gli organi vengono infine perfusi con soluzione di preservazione, a cui segue la dissezione finale ed il loro prelievo. Il clampaggio sequenziale dell'aorta segna il momento in cui può essere interrotta la ventilazione a meno che non venga effettuato anche il prelievo dei polmoni che devono rimanere espansi alla fine del prelievo (76).

Bibliografia consigliata

- 1 Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia. 2006; 10a ed.

2. Lemmens H JM. Kidney transplantation: recent developments and recommendations for anesthetic management. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 651-662.
- 3.) Kasper, Braunwald, Fauci, et al. Harrison. *Principi di medicina interna*. 2006 16/ed; vol II; pag. 1863-1874.
4. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 431-439.
5. Jubelirer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985; 5(5): 219-225.
6. Larson-Wadd K, Belani KG. Pancreas and islet cells transplantation. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 663-674.
7. Carl D.E, Sanyal A. La gestione della sindrome epatorenale. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2009; 55(2): 207-226.
8. Gschossmann JM, Essig M, Reichen J, et al. The hepatopulmonary syndrome - where do we stand in the year 2006? *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2006; 44(3): 249-256.
9. Piscione F, Manganello V, Viola O, et al. Alterazioni morfologiche del sistema cardiovascolare in pazienti con cirrosi epatica. *Italian Heart J* 2003; 4: 85-95.
10. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008 Feb; 28(1): 59-69
11. Weissenborn K, Bokemeyer M, Ahl B, et al. Functional imaging of the brain in patients with liver cirrhosis. *Metabolic Brain Dis* 2004; 19: 269-280.
12. Rosenberg AL, Rao M, Benedict PE. Anesthetic implications for lung transplantation. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 767-788.
13. Shanewise J. Cardiac transplantation. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 753-765.
14. Planinsic RM. Anesthetic management for small bowel transplantation. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 675-685.
15. Teixeira S, Costa G, Costa F, et al. Sevoflurane versus isoflurane: does it matter in renal transplantation? *Transplant Proc* 2007; 39 (8): 2486-2488.
16. Modesti C, Sacco T, Morelli G, et al. Balanced anesthesia versus total intravenous anesthesia for kidney transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72(7-8): 627-635.
17. Koehntop DE, Beebe DS, Belani K. Perioperative anesthetic management of the kidney-pancreas transplant recipient. *Curr Op Anaesthesiol* 2000; 13 (3): 341-347.
18. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 687-711.
19. Pugliese F, Ruberto F, Bruno K. Fenoldopam and gastric tonometry during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1886-1888.
20. Höhne C, Donaubaue B, Kaisers U. Opioids during anesthesia in liver and renal failure. *Anaesthesist* 2004; 53 (3): 291-303.
21. Miller RD. *Miller's anesthesia*. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone 2006, vol 2, p. 2231-2283.
22. Pugliese F, Ruberto F, Summonti D, et al. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1883-1885.
23. Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, et al. Is venovenous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clin Transplant* 2009; 23: 1-8.
24. Hossain MA, Wakabayashi H, Izuishi K, et al. The role of prostaglandins in liver ischemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des* 2006; 12 (23): 2935-2951.
25. Kornberg A, Schotte U, Kupper B, et al. Impact of selective prostaglandin E1 treatment on graft perfusion and function after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (56): 526-531.
26. Novelli G, Rossi M, Pugliese F, et al. Molecular adsorbents recirculating system treatment in acute-on-chronic hepatitis patients on the transplant waiting list improves model for end-stage liver disease scores. *Transplant Proc* 2007; 39 (6): 1864-1867.
27. Pugliese F, Ruberto F, Perrella SM, et al. Modifications of intracranial pressure after molecular adsorbent recirculating system treatment in patients with acute liver failure: case reports. *Transplant Proc* 2007; 39(6): 2042-2044.
28. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (4): 490-511.
29. Brodsky JB, Fitzmaurice B. Modern anesthetic techniques for thoracic operations. *World J Surg* 2001; 25: 162-166.
30. Della Rocca G, Coccia C, Pugliese F, et al. Intraoperative inhaled nitric oxide during anesthesia for lung transplant. *Transplantation Proc* 1997; 29: 3362-3366.
31. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90 (6): 677-680.
32. Pugliese F, Ruberto F, Ferrazza V, et al. Extracorporeal circulation with low systemic heparinization during lung transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38 (4): 1167-1168.
33. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (4): 923-931.
34. Kikura M, Levy JH, Michelsen LG, et al. The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1997; 85 (1): 16-22.
35. Gold JA, Cullinane S, Chen J, et al. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone-induced hypotension. *Crit Care Med* 2000; 28 (1): 249-952.
36. Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E, et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22 (5): 746-752.
37. Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation. *Anesth Analg* 2000; 90 (3): 523-530.
38. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78(3): 427-435.
39. Arafa OE, Geiran OR, Andersen K, et al. Intraaortic balloon pumping for predominantly right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 70 (5): 1587-1593.
40. Whitten CW, Greilich PE. Thromboelastography: past, present, and future. *Anesthesiology* 2000; 92(5): 1226.

41. Ronald AD, Grogono AW. Fluid and electrolyte physiology. In: Miller, editor. *Anesthesia*. 5th edition. vol 1, chapter 45. Philadelphia: Churchill Livingstone. p. 1586-1613.
42. Czer LS, Shoemaker WC. Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 363.
43. Planinsic RM, Nicolau-Raducu R, Aggarwal S, et al. Hemodynamic and metabolic changes during small bowel transplantation. *Anesthesiology* 2003; 99(4): A-214-684.
44. Planinsic RM, Nicolau-Raducu R, Aggarwal S, et al. Post reperfusion changes during small bowel transplantation. *Transplantation* 2004; 78(2): 606.
45. Jacque JJ. Anesthetic considerations for multivisceral transplantation. *Anesthesiol Clin N Am* 2004; 22: 741-751.
46. Kato T, Nishida S, Levi D, et al. Multivisceral transplantation without the liver. *Transplant Proc* 2002; 34: 910.
47. Hatfield A, Bodenham A. Portable ultrasound for difficult central venous access. *Br J Anaesth* 1999; 82: 822-826.
48. Margreiter R. Technical approaches to multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1543-1544.
49. Jawcey SG, Schneekloth TD. Psychosocial factors in living organ donation: clinical and ethical challenges. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008; 22(3): 192-195.
50. Bowdish ME, Barr ML. Living lobar lung transplantation. *Respir Care Clin N Am* 2004; 10(4): 563-579.
51. Li M, Ji G, Feng F, et al. Living-related small bowel transplantation for three patients with short gut syndrome. *Transplant Proc* 2008; 40(10): 3629-3633.
52. Merritt WT. Living donor surgery: overview of surgical and anesthesia issues. *Anesthesiol Clin N Am* 2004; 22: 633-650.
53. Najarian JS, McHugh LE, Matas AJ, et al. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340: 807-810.
54. Johnson EM, Najarian JS, Matas AJ. Living kidney donation. In: Cecka T, editor. *Clinical transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1997; p. 231-40.
55. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, et al. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997; 64: 1124-1128.
56. Danovitch GM. Living kidney donor evaluation and selection. In: Norman DJ, Turka LA, editors. *Primer on Transplantation*. 2nd edition. Mt. Laurel, NJ: American Society of Transplantation; 2001; p. 421-4.
57. Brown RS, Russo MW, Lai ML, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 818-825.
58. Marcos A. Right-lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2000; 6: 3-20.
59. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: S16-28.
60. Linden BC, Human A, Sielaff TD. Laparoscopic stapled left lateral segment liver resection - technique and results. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 777-782.
61. Lutz JT, Valentin-Gamazo C, Görlinger K, et al. Blood transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation. *Anesth Analg* 2003; 96: 351-355.
62. Borromeo CJ, Stix MS, Lally A, et al. Epidural catheter and increased prothrombin time after right lobe hepatectomy for living donor transplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1139-1141.
63. Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, et al. Volume regeneration after right lobe donation. *Liver Transpl* 2004; 10: 65-70.
64. Olthoff KM. Hepatic regeneration in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9 (Suppl 2): S35-41.
65. Arai M, et al. Protection of sinusoidal endothelial cells against storage/reperfusion injury by prostaglandin E2 derived from Kupffer cells. *Transplantation* 1999; 68: 440-445.
66. Pomfret EA. Early and late complications in the right-lobe adult living donor. *Liver Transpl* 2003; 9(Suppl): S45-9.
67. Humar A. Donor and recipient outcomes after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9 (Suppl): S42-4.
68. Feng X, Yuan D, Wei YG, et al. Outcomes for adult-to-adult living donor liver transplantation: a single center experience. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122 (7): 781-786.
69. Soejima Y, Harada N, Shimada M, et al. Perioperative management and complications in donors related to living-donor liver transplantation. *Surgery* 2002; 131 (Suppl): S195-199.
70. Braunfeld MY. Cadaveric donors. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 615-631.
71. Novitzky D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. *Transplant Proc* 1997; 29: 3770-3772.
72. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999; 67(3): 343-8.
73. Pennefather SH, Dark JH, Bullock RE. Haemodynamic responses to surgery in brain-dead organ donors. *Anaesthesia* 1993; 48: 1034-1038.
74. Gramm HJ, Zimmerman J, Meinhof H, et al. Hemodynamic responses to noxious stimuli in brain-dead donors. *Intensive Care Med* 1992; 18(8): 493-495.
75. Schnuelle R, Berger S, DeBoer J, et al. Effects of catecholamine application to brain dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 72(3): 455-463.
76. Szmalc FS, Kittur DS. Organ donor maintenance and procurement. *Curr Op Organ Transpl* 2000; 5(3): 232-236.