



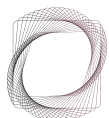
Gestione perioperatoria del soggetto sottoposto a trapianto di fegato

Società scientifiche coinvolte



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali





INDICE

03	INTRODUZIONE
06	PANEL
07	METODOLOGIA
08	TABELLA STATEMENTS
11	1. FATTORI DI RISCHIO CARDIACO NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIACO
13	2. INDAGINI PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE A BASSO RISCHIO CARDIACO CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO
17	3. INDAGINI DI SECONDO LIVELLO PER VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO CON RISCHIO CARDIACO INTERMEDIO O ELEVATO
18	4. RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA PRIMA DEL TRAPIANTO EPATICO: QUANDO E COME
19	5. INDICAZIONI E PROCEDURE PER LA CORREZIONE DEI DIFETTI VALVOLARI CARDIACI PRIMA DEL TRAPIANTO DI FEGATO
21	6. PATOLOGIE CARDIACHE CHE CONTROINDICANO ILTRAPIANTO DI FEGATO
23	7. CRITERI DI CANDIDABILITA' A TRAPIANTO COMBINATO CUORE-FEGATO
24	8. GESTIONE INTRAOPERATORIA DELLA VOLEMIA. TIPOLOGIA DEI FLUIDI
29	9. ATTUALI ORIENTAMENTI E PRATICA NEL MONITORAGGIO DELL'ASSETTO CARDIOVASCOLARE
32	10. TARGET EMODINAMICO INTRAOPERATORIO MAGGIORMENTE ASSOCIATO AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE
33	11. TARGET EMODINAMICO INTRAOPERATORIO MAGGIORMENTE ASSOCIATO AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO
35	12. LA SINDROME POST-RIPERFUSIONE E IL SUO RUOLO NELL'INSORGENZA DEL DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO
37	13. PROFILASSI ANTITROMBOTICA NEL PAZIENTE A RISCHIO PROCOAGULATIVO O DOPO ANASTOMOSI "DIFFICILI" E/O RICOSTRUZIONI VASCOLARI
39	14. GESTIONE DEL PAZIENTE COLONIZZATO DA MDRO
41	BIBLIOGRAFIA
54	ALLEGATO 1 - STRINGHE DI RICERCA E PRISMA FLOW
60	ALLEGATO 2 - VOTAZIONI ITEM
61	ALLEGATO 3 - VOTAZIONE STATEMENT E RAZIONALI

INTRODUZIONE

Il trapianto di fegato (TdF) costituisce il trattamento efficace per varie forme di insufficienza epatica acuta, per la malattia epatica terminale indipendentemente dall'eziologia, e per alcune categorie di malattia neoplastica epatica primitiva o metastatica. Il TdF per malattia epatica end-stage (ESLD) è una procedura chirurgica che viene effettuata in candidati che, oltre all'insufficienza epatica, spesso presentano anche altre disfunzioni d'organo. Di particolare interesse per l'Anestesista Rianimatore sono le alterazioni a carico di sistema nervoso centrale, apparato cardiovascolare, respiratorio, renale e della funzione emostatica, insieme a varie alterazioni metaboliche.

Grazie al progressivo miglioramento degli esiti sia a breve che a lungo termine, vengono oggi proposti per TdF pazienti sempre più anziani (ben oltre i 65 anni), fragili, sarcopenici e portatori di comorbidità. In particolare, per due categorie di pazienti, quelli con MASLD (Metabolic Dysfunction Associated-Steatotic Liver Disease) ed altri affetti da sarcopenia e/o fragilità, si registra un aumento della candidatura a trapianto. Infine, l'aumentata incidenza di obesità e diabete tipo 2 nella popolazione generale determina una aumentata presenza nelle liste di attesa per TdF di soggetti portatori di tali condizioni con conseguente incrementato livello di rischio perioperatorio. Infatti, nonostante i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e della conduzione anestesiológica/intensivistica, MASLD, obesità, sarcopenia e fragilità, associate alle plurime comorbidità della patologia epatica avanzata, condizionano la elevata probabilità di eventi avversi nell'intraoperatorio e l'alta incidenza di complicanze nel postoperatorio.^[1]

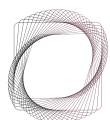
L'intervento di TdF è una procedura complessa e lunga, con risvolti talora non prevedibili dal punto di vista emodinamico, respiratorio, metabolico, renale e emostatico, e con risultati non sempre certi dal punto di vista della ripresa funzionale immediata del graft epatico. La conduzione anestesiológica deve fare fronte non solo a brusche variazioni del profilo fisiologico presenti durante le diverse fasi che si riconoscono classicamente durante il TdF - preanepatica dissettiva, anepatica, riperfusione e neoepatica, - ma anche alle ripercussioni legate al peggioramento di disfunzioni d'organo associate alla malattia epatica terminale.

Le considerazioni precedenti implicano quindi che un'approfondita valutazione multidisciplinare preoperatoria, unitamente ad un'eventuale strategia di preabilitazione diventano fattori essenziali per "contenere i rischi" di una chirurgia ad alto rischio su paziente ad alto rischio. Nonostante sia piuttosto vasta, la letteratura che affronta le tematiche relative alla valutazione preoperatoria del paziente candidato a TdF, alla gestione anestesiológica intraoperatoria ed al trattamento intensivo dell'immediato postoperatorio, non sono ancora presenti raccomandazioni o suggerimenti ampiamente condivisi in linee guida internazionali. Ad esempio, informazioni ed indicazioni non totalmente univoche riguardano (a) le modalità di valutazione del candidato a TdF con cardiopatia o valvulopatia severe; (b) la gestione della volemia intraoperatoria e la tipologia di fluidi da somministrare; (c) le metodiche di monitoraggio emodinamico perioperatorio; (d) le strategie di protezione renale; (e) la profilassi antitrombotica del ricevente a rischio di complicanze trombotiche; (f) la inclusione in lista di attesa attiva dei riceventi colonizzati da germi multiresistenti (MDRO).

Infatti, la valutazione cardiologica pre-trapianto così come le strategie di rimpiazzo fluidico e di monitoraggio emodinamico sono ancora troppo spesso legate a protocolli locali, basati sulla pratica e l'esperienza specifica del singolo Centro o anche sulle preferenze dei membri del team trapiantologico.

Questo comporta che la stratificazione del rischio perioperatorio e le metodiche diagnostiche utilizzate a tale scopo non siano ancora precisamente o completamente codificate presso tutti i Centri, mentre risultano spesso condizionate dall'esperienza di epatologi, chirurghi o anestesisti del singolo Centro. Ancor più incerta è la possibilità di descrivere l'entità del rischio complessivo, che include sia il rischio legato al paziente che quello strettamente legato all'intervento chirurgico, in presenza di specialisti con esperienza diversa.

L'obiettivo del presente documento di Buone Pratiche Cliniche (BPC) è quindi quello di elaborare ed offrire indicazioni omogenee, basate sulle evidenze disponibili al momento della redazione del Documento, relativamente ad alcuni aspetti ancora controversi o non perfettamente definiti relativamente alla gestione perioperatoria del paziente sottoposto a TdF. Tali indicazioni sono state prodotte attraverso un processo di revisione sistematica della letteratura, di analisi delle evidenze disponibili e di confronto tra esperti nazionali direttamente impegnati nella gestione clinica ed assistenziale dei pazienti sottoposti a TdF. Un altro scopo è quello di assistere i giovani medici nel loro percorso formativo e di approccio clinico a questa particolare procedura trapiantologica.



PANEL



Coordinatore

Paolo Feltracco

Panel di esperti

Paola Aceto

Giandomenico Biancofiore

Gaetano Burgio

Elisabetta Cerutti

Massimo Girardis

Paolo Grossi

Bruna Lavezzo

Micaela Maritti

Gianpaola Monti

Domenico Pinelli

Francesco Pugliese

Antonio Siniscalchi

Pierluigi Toniutto

Metodologo

Andrea Cortegiani

Literature search specialist

Martina Tosi

Revisione esterna

Andrea De Gasperi

Paola Aceto*, Dipartimento di Scienze dell'Emergenza, Anestesiologiche e della Rianimazione, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCSS Roma;

Giandomenico Biancofiore*, UOC Anestesia e Rianimazione Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa;

Gaetano Burgio*, U.O. di Anestesia e Sala Operatoria, ISMETT - Istituto Mediterraneo per i Trapianti Ismett IRCCS, Palermo;

Elisabetta Cerutti*, SOD Anestesia Rianimazione dei Trapianti e Chirurgia Maggiore, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona;

Andrea Cortegiani*, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

Andrea De Gasperi*, ex Struttura Complessa Anestesia e Rianimazione 2, ASST GOM Niguarda; ex Niguarda Transplant Center, ASST GOM Niguarda; CET LOMBARDIA1;

Paolo Feltracco*, Istituto di Anestesia e Terapia Intensiva, Dipartimento di Medicina DIMED Università di Padova;

Massimo Girardis*, Anestesia e Terapia Intensiva, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Modena;

Paolo Antonio Grossi ^μ, Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi dell'Insubria Varese;

Bruna Lavezzo*, Struttura Complessa Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile SS Annunziata ASLCN1, Savignano (CN);

Micaela Maritti*, Dipartimento Emergenza e Accettazione-Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma;

Gianpaola Monti*, Rianimazione postchirurgica e dei trapianti, ASST GOM Niguarda Milano;

Domenico Pinelli [§], SC Chirurgia Generale 3 - Trapianti Addominali. ASST - Papa Giovanni XXIII, Bergamo;

Francesco Pugliese*, Dipartimento emergenza, accettazione, anestesia e aree critiche Policlinico Umberto I, Roma;

Antonio Siniscalchi*, U.O.C Terapia Intensiva Postchirurgica e dei Trapianti di Organi Addominali, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna;

Pierluigi Toniutto[^], Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Università degli Studi, Udine;

Martina Tosi*, Struttura complessa Anestesia e Terapia intensiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena;

* Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del dolore; Delegato SIAARTI

^μ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Malattie Infettive; Delegato SIMIT

[^] Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Medicina Interna; Delegato AISF

[§] Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Chirurgia generale; Delegato SITO

METODOLOGIA

COMPOSIZIONE DEL PANEL

La metodologia seguita per questo documento è in linea con l'attuale Regolamento della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) per i documenti di buone pratiche cliniche con processo di consenso.

Il Consiglio Direttivo SIAARTI, in data 26/04/2022, ha approvato la proposta di produzione del documento in oggetto pervenuto tramite call pubblica.

Il gruppo di lavoro è composto da medici chirurghi con specializzazione in anestesia e rianimazione, chirurgia generale e infettivologia.

Gli esperti nominati dalla Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) sono stati selezionati sulla base della comprovata esperienza clinica, professionale e/o scientifica.

Le altre figure professionali sono state coinvolte attraverso le società scientifiche nazionali di riferimento accreditate presso il Ministero della Salute ai sensi della Legge 8 marzo 2017, n. 24, Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie.

Nello specifico, in data 25/05/2023 SIAARTI ha inoltrato formale richiesta di partecipazione ai lavori di stesura, chiedendo la nomina di massimo n.2 esperti, ai presidenti delle seguenti società scientifiche:

- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato – AISF
- Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali – SIMIT
- Società Italiana Trapianti D'Organo e di Tessuti – SITO

Inoltre, SIAARTI ha individuato delle figure tecnico-scientifiche a supporto del processo e degli esperti. Nello specifico:

- un metodologo: incaricato sulla base delle specifiche competenze, meglio specificate nel curriculum vitae, di seguire e garantire l'iter metodologico del presente documento;
- una literature search specialist è stata individuata mediante call pubblica SIAARTI, in occasione della quale è stata effettuata una valutazione dei titoli e delle competenze. La figura selezionata ha comprovata esperienza come literature search specialist, nella ricerca e valutazione delle evidenze;
- i revisori esterni con comprovata esperienza nella tematica e nell'applicazione della metodologia clinica.

INTERAZIONE DEL PANEL E PROCESSI DECISIONALI

Il percorso metodologico del documento si è basato sui principi di revisione sistematica della letteratura scientifica, e del metodo Delphi modificato, così come previsto dal regolamento SIAARTI.

In occasione della prima riunione collegiale di scoping workshop, svoltasi in modalità virtuale, il panel ha discusso delle criticità e dei quesiti oggetto del presente documento.

Tutte le proposte di quesiti clinici emersi dalla discussione, sono stati raccolti e razionalizzati dalla coordinatrice del panel. Tutti gli esperti coinvolti sono stati chiamati ad esprimersi circa appropriatezza e priorità dei quesiti clinici proposti mediante un form online. L'opinione è stata espressa usando una scala Likert, ordinale, secondo il metodo UCLA-RAND^[2] (punteggio minimo, 1 = completamente in disaccordo, punteggio massimo, 9 = completamente d'accordo).

Nello specifico la scala di valutazione è stata suddivisa in 3 sezioni:

- 1-3: rifiuto/disaccordo ("non appropriato");
- 4-6: "incertezza";
- 7-9: condivisione/supporto ("appropriatezza").

Il consenso si intendeva raggiunto quando almeno il 75% degli esperti, ad esclusione del metodologo e dell'esperta in "literature search", assegnava uno score nello stesso range interquartile 1-3, 4-6 o 7-9.

Dei 15 item valutati, solo 6 hanno ottenuto l'accordo del panel al primo round (Allegato 2).

Gli item approvati dal panel sono stati successivamente condivisi con la "literature search specialist" che ha condotto



una revisione della letteratura mediante ricerca sistematica della letteratura su PubMed. La ricerca ed il suo reporting sono stati condotti secondo i principi del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)^[3] (Allegato 1).

Previo confronto con il coordinatore e i membri del panel, l'esperta di literature search hanno applicato le seguenti restrizioni alla search strategy:

- Le tipologie degli articoli inclusi, sono stati: original articles, case series, case reports, narrative reviews, systematic reviews, meta-analysis, position papers, guidelines.
- Sono stati esclusi gli articoli non in inglese.
- Restrizione temporale 2000-2023.

La ricerca bibliografica si è conclusa il 31 dicembre 2023. Sono stati inclusi, a seguito della formulazione dei razionali, altre fonti bibliografiche come "other sources" fino ad ottobre 2024.

I risultati della revisione riportati nell'allegato 1, sono stati condivisi con tutti gli esperti del panel.

Successivamente, il panel è stato suddiviso in sottogruppi multidisciplinari di lavori. Ad ogni sottogruppo sono state assegnati n.2 quesiti clinici, al fine di produrre statements e razionali a supporto.

Gli esperti hanno condiviso con il coordinatore del panel e l'Ufficio di Ricerca Clinica SIAARTI i contenuti prodotti dai singoli sottogruppi. In linea con quanto previsto dal metodo UCLA-RAND^[2], l'elenco complessivo degli statements è stato sottoposto a votazione affinché tutti gli esperti potessero esprimersi circa il proprio grado di consenso. Il metodo utilizzato per la votazione degli Statements è lo stesso utilizzato per la valutazione dei quesiti clinici.

Tutti gli statements e razionali hanno raggiunto il consenso circa l'appropriatezza (IQR 7-9) già nel primo round di votazione online. I risultati delle votazioni sono riportati nell'allegato 3.

REVISIONE ESTERNA

La versione del presente documento di Buona Pratica Clinica, approvata dal panel, è stata inviata a n.1 revisore esterno che, in maniera indipendente e autonoma ha revisionato il documento sia in termini di contenuti.

L'obiettivo della revisione è quello di migliorare la qualità del documento e di raccogliere feedback sulla qualità del documento.

Tutte le modifiche/integrazioni proposte in sede di revisione, sono state accolte dal panel di esperti.

STATEMENTS

1. FATTORI DI RISCHIO CARDIACO NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIACO

Fattori di rischio cardiovascolare nel candidato a trapianto di fegato riportati nella tabella di riferimento a pag. 11.

2. INDAGINI PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE A BASSO RISCHIO CARDIACO CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO

2.1 Nel paziente con malattia epatica terminale (ESLD), la funzionalità cardiaca e quella epatica sono in stretta correlazione. La cardiomiopatia cirrotica, più o meno evidente in relazione alla gravità della malattia epatica, è una sindrome che comprende anomalie sistoliche, diastoliche ed elettrofisiologiche.

2.2 I cambiamenti demografici e quelli fenotipici del paziente candidato a trapianto di fegato (obesità, ipertensione, diabete) anche in vista della necessaria esposizione cronica alla terapia immunosoppressiva post-trapianto sono tra i maggiori elementi che determinano la necessità di indagini per una valutazione oggettiva della funzione cardiaca. Lo scopo è definire il "performance status" cardiovascolare del paziente candidato a trapianto ed evitare così esiti clinici avversi per complicanze cardiovascolari maggiori.

3. INDAGINI DI SECONDO LIVELLO PER VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO CON RISCHIO CARDIACO INTERMEDIO O ELEVATO

3.1 L'età media dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è aumentata nel corso degli anni e, rispetto al passato, una percentuale maggiore di essi ha oggi come diagnosi di base la steatoepatite non alcolica.

3.2 La valutazione e l'ottimizzazione cardiaca prima del trapianto di fegato sono cruciali per evitare esiti clinici avversi, in particolare in pazienti con rischio cardiovascolare intermedio o elevato.

3.3 La scelta di percorsi per definire la stratificazione del rischio cardiologico e l'individuazione di indagini di secondo livello è fondamentale per effettuare una valutazione oggettiva della funzione cardiaca.

4. RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA PRIMA DEL TRAPIANTO EPATICO: QUANDO E COME

4.1 I pazienti con malattia coronarica hanno un rischio più elevato di morte perioperatoria e di morbidità postoperatoria dopo trapianto di fegato.

4.2 Eventi cardiaci avversi sono associati a tassi di sopravvivenza più bassi, in particolare nei pazienti più anziani.

4.3 Attualmente non sono disponibili evidenze in merito a quali pazienti possano trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica prima del trapianto di fegato.

5. INDICAZIONI E PROCEDURE PER LA CORREZIONE DEI DIFETTI VALVOLARI CARDIACI PRIMA DEL TRAPIANTO DI FEGATO

5.1 La presenza di severa patologia valvolare severa rappresenta una controindicazione al trapianto di fegato. Le tecniche mininvasive transcateretere possono offrire valide opzioni di trattamento con buone percentuali di successo, consentendo di riconsiderare il paziente per l'inclusione in lista di attesa.

5.2 Un inquadramento approfondito delle comorbidità ed un accurato studio delle caratteristiche anatomiche e funzionali dell'apparato valvolare e cardiaco sono fondamentali per la scelta del trattamento più adeguato.



6. PATOLOGIE CARDIACHE CHE CONTROINDICANO IL TRAPIANTO DI FEGATO

6.1 I candidati a trapianto epatico con grave patologia cardiovascolare sono esposti nel periodo peri-operatorio ad un rischio molto elevato di instabilità emodinamica severa talora irreversibile.

7. CRITERI DI CANDIDABILITA' A TRAPIANTO COMBINATO CUORE-FEGATO

7.1 La presenza di grave patologia cardiaca concomitante, non reversibile con terapia medica massimale o terapia chirurgica può esporre il ricevente ad un rischio proibitivo per trapianto isolato di fegato. Il trapianto combinato cuore-fegato, quando indicato, può rappresentare l'unica opzione terapeutica possibile.

8. GESTIONE INTRAOPERATORIA DELLA VOLEMIA. TIPOLOGIA DEI FLUIDI

8.1 Un trattamento fluidico che miri ad ottenere uno stato euvolemico secondo i principi della "goal-directed fluid therapy" con l'eventuale impiego di farmaci vasocostrittori a basso-moderato dosaggio, contribuisce a ridurre le complicanze a breve e lungo termine.

8.2 Durante la fase di dissezione epatica, l'espansione volemica peggiora l'ipertensione portale determinando un incremento del rischio di sanguinamento chirurgico. In questa fase è utile limitare l'apporto fluidico, in particolare di plasma fresco ed emazie, utilizzando targets emodinamici o metabolici per stimare la necessità reale di infondere o trasfondere.

8.3 Durante il clampaggio parziale/totale della vena cava inferiore, la necessità di effettuare un carico fluidico può determinare al declampaggio un sovraccarico fluidico severo.

8.4 Non sono disponibili evidenze sufficienti a supporto dell'utilizzo di uno specifico colloide e/o cristalloide per il rimpiazzo volemico in aggiunta alle trasfusioni di emocomponenti in corso di trapianto di fegato e nell'immediato periodo postoperatorio.

8.4 Non sono disponibili evidenze sufficienti a supporto dell'utilizzo di uno specifico colloide e/o cristalloide per il rimpiazzo volemico in aggiunta alle trasfusioni di emocomponenti in corso di trapianto di fegato e nell'immediato periodo postoperatorio.

8.5 La somministrazione di elevate quantità di cristalloidi e colloidi con contenuto di cloro e sodio sovra-fisiologici può determinare incrementi rapidi della cloremia e della sodiemia sia nella fase intraoperatoria che nell'immediato post-operatorio del TdF. Tali alterazioni possono essere contenute dall'utilizzo di soluzioni elettrolitiche bilanciate e riducendo l'uso di albumina.

Fra le soluzioni di cristalloidi, può essere utile evitare l'utilizzo di ringer lattato, in quanto l'apporto esogeno può alterare il valore della clearance del lattato, utile nel monitoraggio della ripresa funzionale del fegato trapiantato. È altresì utile porre attenzione nell'uso di soluzioni contenenti potassio dato il rischio di severa iperkaliemia alla riperfusione del graft.

8.6 Nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato la somministrazione di elevate quantità di albumina per correggere l'ipoalbuminemia non è risultata associata ad evidenti benefici clinici, in quanto vi è una importante perdita di tale proteina nel compartimento extravascolare.

8.7 L'utilizzo liberale di fluidi contenenti dosi sovralfisiologiche di cloro durante l'intervento di TdF può essere associato con l'insorgenza di danno renale acuto (AKI) post-trapianto.

8.8 Le rapide variazioni della sodiemia conseguenti ad eccessivo utilizzo di soluzioni fisiologiche, di albumina e di emocomponenti durante TdF, in particolare nei pazienti cirrotici con iponatremia preoperatoria, espongono il paziente al rischio di complicanze post-operatorie.

8.9 Le complicanze polmonari, le necessità trasfusionali e la durata della degenza in terapia intensiva sembrano essere correlate più ad una eccessiva somministrazione di fluidi nel periodo intraoperatorio e nei primi giorni post-trapianto che alla tipologia di fluido somministrato.

8.10 I sistemi di infusione rapida devono consentire l'infusione di fluidi a temperatura controllata, pressione monitorizzata e, possibilmente, volume stabilito. Sono da preferire, quando possibile, sistemi con reservoir ad alto volume che consentano di miscelare cristalloidi ed emoderivati per consentire un reintegro volêmico il più fisiologico possibile.

9. ATTUALI ORIENTAMENTI E PRATICA NEL MONITORAGGIO DELL'ASSETTO CARDIOVASCOLARE

9.1 Il panel ritiene che per l'esecuzione del Trapianto di Fegato debbano essere disponibili le tecnologie e strumentazioni di monitoraggio emodinamico più aggiornate, modulandone l'utilizzo sulla base delle condizioni cliniche del paziente, della severità e tipologia della malattia epatica e delle eventuali comorbidità, anche implementando e/o integrando il livello di monitoraggio emodinamico iniziale a seconda degli sviluppi clinici perioperatori.

9.2 Nel periodo peri-operatorio dei pazienti con cirrosi epatica di grado medio-severo e/o affetti da comorbidità di rilievo sottoposti a trapianto di fegato, il catetere arterioso polmonare (meglio se dotato di capacità di calcolo semi-continuo della portata cardiaca) è preferibile alle metodiche di monitoraggio emodinamico mini o non-invasive.

9.3 Il panel di esperti ritiene opportuno che l'anestesista rianimatore che si occupa di trapianto di fegato debba acquisire competenze (meglio se certificate) nell'utilizzo della ecocardiografia con particolare riferimento a quella eseguita per via transesofagea (TEE).

10. TARGET EMODINAMICO INTRAOPERATORIO MAGGIORMENTE ASSOCIATO AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO

10.1 È fortemente consigliato mantenere una pressione arteriosa media (PAM) di almeno 65 mmHg ed evitare periodi prolungati di ipotensione, anche moderata, bilanciando i rischi/benefici del riempimento fluidico versus l'utilizzo di vasopressori.

11. TARGET EMODINAMICO INTRAOPERATORIO MAGGIORMENTE ASSOCIATO AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO

11.1 Il panel ritiene opportuno preferire strategie fluidoterapiche a "bilancio zero" e di limitare la trasfusione di componenti ematici, in rapporto alla severità della malattia epatica, alle comorbidità del ricevente, alla fase del trapianto e alla tecnica chirurgica utilizzata.

11.2 Vi sono evidenze molto limitate sui benefici della GDFT intraoperatoria, una tecnica che mostra un effetto variabile sul bilancio dei fluidi a seconda dei dettagli del protocollo.

12. LA SINDROME POST-RIPERFUSIONE E IL SUO RUOLO NELL'INSORGENZA DEL DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO

12.1 Il panel ritiene opportuno prevenire la sindrome post-riperfusione mediante l'ottimizzazione emodinamica, metabolica e del bilancio idroelettrolitico.

13. PROFILASSI ANTI-TROMBOTICA NEL PAZIENTE A RISCHIO PRO-COAGULATIVO O DOPO ANASTOMOSI "DIFFICILI" E/O RICOSTRUZIONI VASCOLARI

13.1 Per ridurre il rischio protrombotico e individuare il paziente ad alto rischio per eventi trombotici nel post-trapianto dovrebbero essere adottate già nell'intra-operatorio una valutazione della coagulazione con parametri estesi e misure di flusso.



13.2 Dopo trapianto di fegato, per la prevenzione della trombosi portale non dovrebbero essere utilizzati in modo sistematico farmaci anticoagulanti a dosaggio profilattico o terapeutico. Tale trattamento dovrebbe essere invece considerato nei pazienti con fattori di rischio per trombosi portale quali: (a) difficoltà di tecnica chirurgica nel confezionamento della anastomosi o anastomosi complesse; (b) trombosi portale completa o parziale nel pretrapianto; (c) anomalie coagulative congenite a rischio protrombotico.

13.3 Nella prevenzione della trombosi dell'arteria epatica post-trapianto dovrebbe essere considerato l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die).

13.4 Nell'immediato post-trapianto, per la profilassi di una "early-HAT" (trombosi precoce della arteria epatica) che può complicare anastomosi multiple su vasi difficili o complesse "ricostruzioni" vascolari, o anomalie per differenza di calibro vasale donatore-ricevente, può essere indicata l'infusione endovenosa continua di eparina non frazionata.

13.5 Nell'immediato post-trapianto la profilassi per trombosi venosa profonda e/o tromboembolia basata sulla somministrazione di eparina sodica o eparine a basso peso molecolare dovrebbe essere valutata con cautela nel paziente con coagulopatia preoperatoria o ad alto rischio di sanguinamento postchirurgico.

14. GESTIONE DEL PAZIENTE COLONIZZATO DA MDRO

14.1 Tutti i candidati a trapianto di fegato dovrebbero essere sottoposti nell'immediato pretrapianto a tampone rettale di screening per la ricerca di enterobatteriacee ESBL/carbapenemasi produttrici, Acinetobacter e Enterococchi vancomicina-resistenti.

14.2 L'utilizzo della decontaminazione selettiva nel perioperatorio come profilassi nei riceventi MDRO positivi non è utile e dovrebbe essere evitata poichè non dà benefici e potrebbe potenziare l'emergenza di ulteriori multiresistenze.

14.3 La presenza di multicolonizzazione o infezione da MDRO purchè controllata non rappresenta una controindicazione al trapianto.

14.4 In generale, non è indicato cambiare la profilassi antibiotica solo sulla base della condizione di carrier rettale di MDRO. I soggetti con SOFA score elevato sono quelli per i quali andrebbe considerata una profilassi mirata peri-operatoria.

14.5 In caso di organo prelevato da donatore carrier rettale di MDRO non è indicato il cambio della profilassi peri-operatoria usuale.

FATTORI DI RISCHIO CARDIACO NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIACO

1.1 QUALI FATTORI SONO ASSOCIATI AD UN AUMENTATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CANDIDATI A TRAPIANTO EPATICO?

I fattori associati ad un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti candidati a trapianto epatico sono:

- età (>45 anni per gli uomini e >55 anni per le donne)
- presenza di dislipidemia
 - trigliceridi >150 mg/dL o colesterolo totale >200 mg/dL con LDL >130 mg/dL o di un trattamento ipolipemizzante farmacologico
- ipertensione arteriosa
 - pressione arteriosa sistolica >140 mm Hg o diastolica >90 mm Hg
 - riscontro di trattamenti farmacologici o dietologici anti ipertensivi
- fumo
- diabete mellito
 - sia di tipo I che II (definito tramite i criteri della American Diabetes Association Guidelines^[4]),
- storia familiare di malattia coronarica in giovane età
 - parente maschio di primo grado con età <55 anni o femmina con età <65 anni)^[5]

1.2 L'EZILOGIA DELLA MALATTIA EPATICA È IMPORTANTE NELL'INFLUENZARE IL RISCHIO CARDIACO NEI PAZIENTI CANDIDATI A TRAPIANTO EPATICO?

Poiché l'etiologia della malattia epatica è un fattore in grado di influenzare il rischio cardiaco nei pazienti candidati a TdF, essa deve essere oggetto di una accurata valutazione. ^[6-8]

1.3 COME STRATIFICARE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI CANDIDATI A TRAPIANTO EPATICO?

La presenza di 3 o più fattori di rischio cardiovascolare tra sesso maschile, ipertensione arteriosa, iperlipidemia, fumo, età >60 anni e pregressa malattia cardiovascolare o diabete, identifica i candidati al trapianto di fegato ad alto rischio cardiovascolare. Al contrario, la presenza di meno di 3 fattori di rischio cardiovascolare identifica i candidati a TdF con un basso rischio cardiovascolare.

1.4 QUALI SONO GLI ESAMI CARDIOLOGICI DI BASE CHE DOVREBBERO ESSERE CONDOTTI IN TUTTI I CANDIDATI PER VALUTARE LA LORO CANDIDATURA A TRAPIANTO EPATICO?

- Tutti i candidati a trapianto epatico dovrebbero essere sottoposti ai seguenti esami finalizzati alla valutazione funzionale e cardiologica
 - Anamnesi ed esame obiettivo
 - DASl score per valutazione funzionale^[9]
 - Elettrocardiogramma a riposo (con analisi del QT e QTc)
 - Ecocardiogramma transtoracico a riposo con ^[10]
 - stima della pressione polmonare sistolica ^[10]
 - parametri ecocardiografici per definizione della presenza o no della cardiomiopatia cirrotica (CCM) ^[11]
 - presenza di versamento pericardico
 - Bubble test (somministrazione di soluzione salina agitata per vena periferica) per valutare l'eventuale presenza di shunts intra (PFO) ed extracardiaci (HPS) ^[10, 12]



1.5 QUALI SONO GLI ESAMI CARDIOLOGICI CHE NON DOVREBBERO ESSERE ESEGUITI NEI PAZIENTI CHE PRESENTANO UN ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE PER VALUTARE LA LORO CANDIDATURA AL TRAPIANTO EPATICO?

La valutazione della presenza di una coronaropatia con il test da sforzo, stress test con ecocardiografia con dobutamina o tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone per l'imaging della perfusione miocardica (SPECT-MPI) sono test presenti in molte linee guida: nei candidati a trapianto epatico hanno tuttavia una scarsa sensibilità ed un basso valore predittivo positivo (PPV) (mentre è elevato quello negativo, NPV). Pertanto, tali esami non dovrebbero essere utilizzati su base routinaria. ^[8, 13-15]

Il Calcium Score coronarico (CACS) potendo essere valutato senza l'impiego del mezzo di contrasto può avere un ruolo come test di screening iniziale per valutare la presenza di coronaropatia ateromastica ^[16]. Tuttavia, la sua specificità è relativamente bassa (42%, 71% e 88% rispettivamente per CACS ≥ 0 , ≥ 100 e ≥ 400). ^[17]

La coronarografia (CORO) è il test gold standard per definire l'anatomia coronarica ed è il test di prima scelta per i pazienti con cirrosi che presentano una sintomatologia compatibile con angina o nei quali uno qualsiasi dei test di screening di secondo livello (stress tests) precedentemente descritti sia fortemente suggestivo per la presenza di coronaropatia. ^[13]

L'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (angio-TC) deve essere impiegata come esame non invasivo di prima linea per valutare la presenza di malattia coronarica (CAD) ^[5,18]. Anche qui sono presenti problemi di interpretazione in caso di CACS > 400 o con calcificazioni di dubbia interpretazione per cui CORO divente obbligatoria e dirimente. ^[19]

Nei pazienti con angio-TC coronarica positiva o in quelli che presentano un'allergia al mezzo di contrasto, una grave insufficienza renale, una storia di fibrillazione atriale e intolleranza o controindicazioni ai β -bloccanti, deve essere eseguita un'angiografia coronarica. ^[19, 20]

INDAGINI PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE A BASSO RISCHIO CARDIACO CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO

2.1 Nel paziente con malattia epatica terminale (ESLD), la funzionalità cardiaca e quella epatica sono in stretta correlazione. La cardiomiopatia cirrotica, più o meno evidente in relazione alla gravità della malattia epatica, è una sindrome che comprende anomalie sistoliche, diastoliche ed elettrofisiologiche.

2.2 I cambiamenti demografici e quelli fenotipici del paziente candidato a trapianto di fegato (obesità, ipertensione, diabete) anche in vista della necessaria esposizione cronica alla terapia immunosoppressiva post-trapianto sono tra i maggiori elementi che determinano la necessità di indagini per una valutazione oggettiva della funzione cardiaca.

Lo scopo è definire il “performance status” cardiovascolare del paziente candidato a trapianto ed evitare così esiti clinici avversi per complicanze cardiovascolari maggiori

Un'anamnesi completa e l'esame fisico con informazioni funzionali rimangono elementi fondamentali per un'iniziale valutazione oggettiva della funzione cardiaca e del rischio cardiologico. In tutti i pazienti candidati a TdF, tale valutazione viene integrata con un elettrocardiogramma ed un ecocardiogramma basale transtoracico.^[10,21,22] La Valutazione Funzionale (VF) e della Fragilità Fisica (FF) permettono di misurare aspetti differenti della riserva fisiologica e dunque meritano di essere considerate nei candidati a TdF: purtroppo non vi è ancora consenso su come eseguire tali valutazioni sono ad oggi disponibili i risultati di un'indagine prospettica in cui si è calcolato il Duke Activity Status Index (DASI) e l'Indice di fragilità epatica (LFI) in 307 pazienti ambulatoriali ESLD (57% maschi, età mediana 54 anni; UKELD 52). DASI mediano era 28,7 (IQR 16,2-50,2), LFI medio era 3,82 (SD = 0,72), l'81% dei pazienti è stato definito “pre-fragile” o “fragile”. Il sesso femminile e l'iponatremia si sono mostrati in questo studio predittori indipendenti significativi sia di DASI che di LFI. L'età e l'encefalopatia, si sono mostrati predittori indipendenti significativi di LFI Il BMI predittore significativo di DASI. DASI e LFI sono risultati significativamente correlati alla mortalità complessiva (HR 0,97, p = 0,001 [DASI], HR 2,04, p = 0,001 [LFI]) e pre-LT (HR 0,96, p = 0,02 [DASI], HR 1,94, p = 0,04 [LFI]). Facilità e rapidità d'uso di DASI e LFI, strumenti a bassissimo costo ed in grado di prevedere la mortalità globale e pre-LT, fanno ritenere importante la loro implementazione in tutti i candidati ad LT, anche per personalizzazione degli interventi nutrizionali e di esercizio fisico.^[23-27]

L'ecocardiografia TT consente non soltanto l'esame “strutturale” del cuore, ma anche una valutazione funzionale e, tra gli altri parametri, la rilevazione di segni indiretti di ipertensione polmonare e la presenza di eventuali shunts arterovenosi intrapolmonari, o di difetti interatriali. Martin e altri^[28] hanno rilevato un'incidenza di ipertensione porto-polmonare (POPH) tra il 5% a 10% nei pazienti con malattia epatica cronica. Gertsvolf et al.^[29] descrivono la presenza di forame ovale pervio (FOP) nel 20% dei pazienti candidati a TdF, sottolineando come il suo precoce riconoscimento possa essere importante per prevenire complicanze neurologiche perioperatorie, ponendo una eventuale indicazione alla correzione chirurgica prima del trapianto. Pazienti di età inferiore (45 anni uomini e 55 donne) che non presentano ulteriori fattori di rischio per CAD, pregressi episodi di CAD, o sintomi che suggeriscano la presenza di malattia coronarica, potrebbero essere sottoposti a TdF senza ulteriori indagini^[30,31]. L'età >45 anni per gli uomini e >55 anni per le donne, il sesso maschile, la storia di fumo, la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, precedenti malattie cardiovascolari, ipertrofia ventricolare sinistra, emocromatosi o malattie metaboliche, storia familiare di malattia coronarica in giovane età, rappresentano elementi che suggeriscono la necessità di ricorrere a ulteriori test per il riconoscimento di CAD.

Sebbene l'angiografia coronarica sia il gold standard per la valutazione di CAD, essa è procedura invasiva ed espone al rischio di complicanze. Pertanto, metodi non invasivi di screening sono di solito preferibili. A tale proposito però, va notato che American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e American Society of Transplantation non concordano in merito alle indicazioni per l'esecuzione di test non invasivi a causa di una diversa valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare^[22, 32, 33].



Secondo ACC/AHA viene posta una indicazione di Classe I a sottoporre a screening specifico tutti i potenziali candidati a trapianto di fegato con anamnesi positiva per CAD ponendo indicazione di Classe IIB relativamente ai test non invasivi nei candidati asintomatici con fattori di rischio cardiovascolare. Nelle linee guida AHA/ACC non si specifica il numero di fattori di rischio che dovrebbero essere presenti per giustificare questi test nei pazienti asintomatici, ma ne considera "3 o più" come numero ragionevole: in accordo sono i risultati ottenuti da Alexander et al.^[34]. Infine, le linee guida ACC/AHA non indicano alcun test non invasivo in particolare.

A differenza di ACC/AHA, AASLD ha raccomandato che tutti i candidati a TdF siano sottoposti ad ecocardiografia da stress come test non invasivo di screening per CAD, seguita, se necessario, da angiografia coronarica.

Nel 2023 Tsochatzik et al. ha proposto un algoritmo decisionale per il work-up dei pazienti candidati a LT (Fig. 1)^[35], Rachwan et al. ha invece proposto nel 2021 il CAD-LT score ed algoritmo per predire il rischio di CAD e guidare la valutazione pre-LT nei candidati a LT. (Fig.2)^[31].

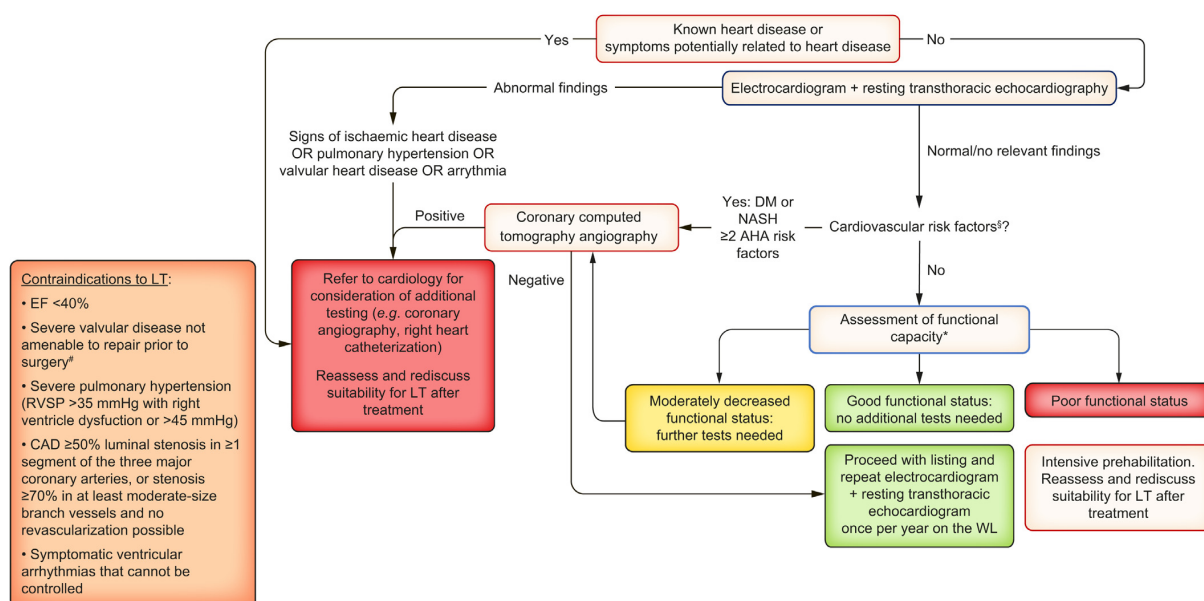
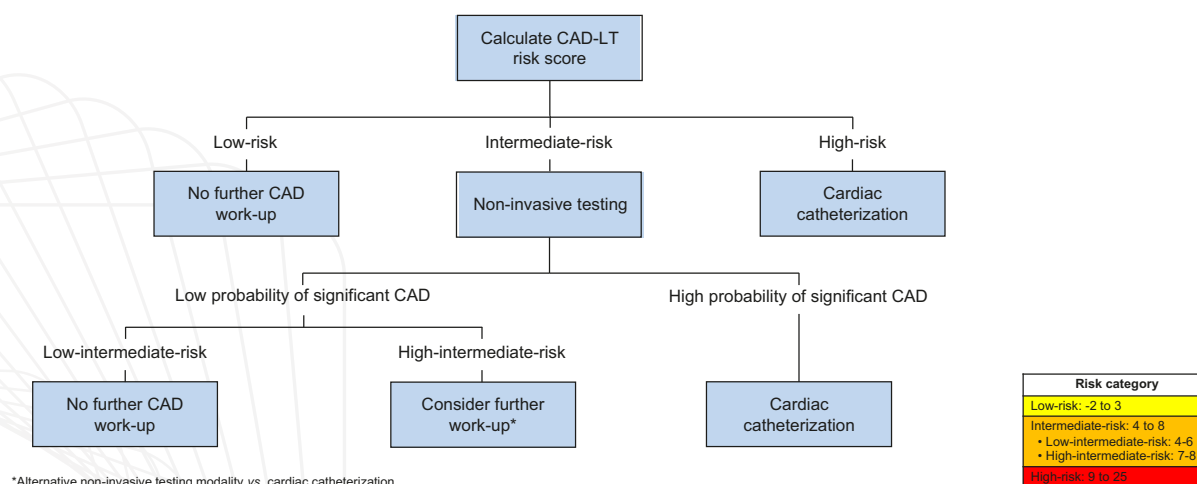


Fig. 1 Indicative algorithm for cardiovascular work-up in patients listed for liver transplantation. ^[35]



*Alternative non-invasive testing modality vs. cardiac catheterization

Fig.2 CAD-LT algorithm

La strategia di screening ottimale per la valutazione di malattia coronarica nei pazienti con ESLD purtroppo non è ancora chiara ed univoca^[18, 22, 31, 32, 34, 36].

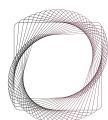
Table 1
Noninvasive Screening Tests for CAD in LT Candidates

Diagnostic Modality	Abnormalities for CAD	Test Characteristics to Diagnose Significant CAD	Special Considerations in ESLD
Resting electrocardiogram	Presence of Q wave, ST segment depression, and/or pathologic T wave		
Risk Scores			
CAD-LT score	Age, sex, DM, HTN, tobacco, family, and personal history of CAD	S: 21%, SE: 96%	LT specific ⁶⁰
CAR-OLT score	Age, sex, race, unemployment, lower education, pulmonary hypertension, no HCC, HTN, DM, heart failure, and respiratory failure on ventilator	Unknown	Point-based system to determine 1-year risk for death or hospitalization related to a major cardiovascular event ⁶¹
DASI score	Frequency and type of activities	Unknown	Not validated in LT
Stress Tests			
DSE	New or worsening wall motion abnormalities	MI, cardiac death, or cardiac arrest ⁵⁹ Significant CAD ($\geq 50\%$ stenosis): S: 32%, SE: 78%, NPV: 75% Perioperative cardiovascular event: S: 20%, SE: 99%, NPV: 98%	Physiological changes may preclude maximal chronotropic ¹⁶
Stress CMR	Positive CMR: perfusion deficit on CMR	S: 50%, SE: 98%	
Functional Tests			
CPET	No consistent CPET parameters/cut-off values were provided Baseline VO_2 peak was reported in 5 studies (weighted mean 17.4 ± 1.9 mL/kg/min) Baseline AT reported in 4 studies (weighted mean 11.6 ± 0.7 mL/kg/min)	Not evaluated for obstructive CAD	VO_2 max only achieved in <35% of patients; VO_2 peak used as a surrogate ⁶² The AT obtained in >90% of patients Reduction in VO_2 peak <15 mL/min/kg places a patient in NYHA class III-IV Reduction in aerobic capacity predicts outcomes in waiting list LT candidates
6MWT		Not evaluated for obstructive CAD	6MWT <250 m is associated with increased risk of death Each 100-m increase in 6MWT survival increases by 42% (HR, 0.58; $p = 0.02$) ⁶³
Frailty score (Frail LT index)		Not evaluated for obstructive CAD	Frail LT index >4.5 predicts 3- and 12-months mortality in waiting list (C-statistic 0.76 and 0.73) ⁶⁴
Anatomical Tests			
CCTA	Obstructive CAD: coronary plaque >1 mm, >50% reduction in luminal Stenosis in >1 segment of the 3 major coronary arteries	S: 90%-100% NPV: 95%, Prediction of postoperative MI ⁶⁵ S: 20%, SE: 91%, NPV: 98%, Cardiovascular events: NPV 95% Coronary events: NPV 100%	CCTA has a high NPV in noncardiac surgery
CACs	CACs >100	Predictive for obstructive CAD ICA (>50% stenosis) ⁶⁶	CAC score > 400 predicts: significant CAD requiring revascularization ⁶⁶ 1 month post LT complications
Noncontrast cardiac CT electrocardiogram-gated	CACs >400	S: 100%, SE: 28% Obstructive CAD on ICA S: 100%, SE: 44%	
Noncontrast chest CT	Presence of arterial calcification on low dose CT in any location (aortic, coronary artery, or peripheral artery)	Any arterial calcification (OR 6.30, 95% CI 0.77-52.06)	
SPECT (MPI)	Positive MPI: reversible perfusion defect, fixed defects, or 1 or more area of ischemia	Positive MPI for angiographic CAD (>70% occlusion) ⁶⁷ S: 80%, SE: 50%, NPV: 94%	Chronic vasodilatation causes insufficient augmentation in coronary blood flow ³²

Cardiovascular risk factors include hypertension, dyslipidemia, smoking, diabetes, age >55 years old, chronic kidney disease, family history of coronary artery disease, and obesity.

Abbreviations: AT, anaerobic threshold; CAD, coronary arterial disease; CACs, coronary artery calcium score; CCTA, coronary computed tomography angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CT, computed tomography; DASI, Duke Activity Status Index; DM, diabetes mellitus; DSE, dobutamine stress echocardiography; eGFR, estimated glomerular filtrate; ESLD, end-stage liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazards ratio; HTN, hypertension; ICA, invasive coronary angiogram; LT, liver transplant; MPI, myocardial perfusion imaging; NPV, negative predictive value; NYHA, New York Heart Association; S, sensitivity; SE, specificity; SPECT, single-photon emission computed tomography; VO_2 max (maximum [max] rate [V] of oxygen [O_2]); 6MWT, 6-minute walk test.

Fig. 3 - Non invasive screening test ^[37]



La tomoscintigrafia cardiaca (SPECT) viene impiegata tradizionalmente per riconoscere un'ischemia nei pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca con un rischio da basso a moderato di eventi cardiovascolari [36]. Tuttavia, a causa dello stato di vasodilatazione che generalmente caratterizza i pazienti con ESLD, la SPECT può avere una bassa sensibilità (circa 60%) [18, 36, 38]. L'ecocardiografia da stress con dobutamina (DSE) rimane uno strumento non invasivo comunemente utilizzato per screening preoperatorio per la malattia coronarica nei pazienti da sottoporre a TdF [36]. Tuttavia, tale esame ha una bassa sensibilità (inferiore al 10%) e un basso valore predittivo negativo e, di conseguenza, ha un'utilità limitata nell'identificare pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori. La bassa specificità ed il basso valore predittivo negativo che caratterizzano gli stress tests sono probabilmente da attribuire alla già ricordata condizione di vasodilatazione cronica tipica di questi pazienti, che può quindi "ridurre" la riserva di flusso coronarico e mostrare difetti di perfusione (purtroppo sia falsi positivi che falsi negativi) [8, 18, 39].

6

M.S. Lee et al. / Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2 (2023) 100528

Table 1. Comparison of diagnostic tests used for evaluation of myocardial ischemia in general population

Reference	Modality	Sensitivity, %	Specificity, %	NPV, %	PPV, %	Radiation dose, mSv	Estimated test cost, \$
Einstein, ⁴⁹ 2018 American Society of Nuclear Cardiology ⁵⁰	Tc-99m SPECT	35-100	50-88	77-100	15-30	~9 to 12	1132
Mark et al, ⁵¹ 2016	Stress echocardiography	9-32	78-98	75-89	2-37	0	514
Kosmala et al, ⁵² 2019	CCTA	95-99	83-91	83-99	64	~3 to 5	404
Deseive et al, ⁵³ 2015 MDSave ⁵⁴	Coronary angiography	n/a	n/a	n/a	n/a	~2 to 5	9162

CCTA, coronary computed tomography angiography; n/a, not applicable; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Tc-99m SPECT, technetium-99m single-photon emission computed tomography.

L'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (coronarotc, CCTA) accompagnata o meno dal calcolo del CACS è l'indagine generalmente preferita nella maggior parte dei candidati a TdF per la valutazione della malattia coronarica [8]. Un CACS elevato è associato ad un maggior rischio di complicanze cardiovascolari maggiori e mortalità da ogni causa dopo TdF. In particolare, un CACS preoperatorio > 400 HU (indicare le unità Hounsfield) sembra essere associato ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari nel primo mese post-operatorio. Il CACS è stato incorporato nelle linee guida dall'American College of Cardiology Foundation e dall'American Heart Association per la valutazione dei soggetti a rischio da basso a intermedio [18, 36, 40, 41]. Infine, studi recenti hanno evidenziato come il CACS sia un indicatore più sensibile nel predire complicanze cardiovascolari perioperatorie rispetto ad altri punteggi come il Framingham score [18, 40]. In conclusione, la coronarotc in combinazione con il CACS risulta essere una indagine non invasiva sicura e sufficientemente attendibile nella valutazione del rischio peri e postoperatorio di eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti a LT.

INDAGINI DI SECONDO LIVELLO PER VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO CON RISCHIO CARDIACO INTERMEDIO O ELEVATO

3.1 L'età media dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è aumentata nel corso degli anni e, rispetto al passato, una percentuale maggiore di essi ha oggi come diagnosi di base la steatoepatite non alcolica.

3.2 La valutazione e l'ottimizzazione cardiaca prima del trapianto di fegato sono cruciali per evitare esiti clinici avversi, in particolare in pazienti con rischio cardiovascolare intermedio o elevato.

3.3 La scelta di percorsi per definire la stratificazione del rischio cardiologico e l'individuazione di indagini di secondo livello è fondamentale per effettuare una valutazione oggettiva della funzione cardiaca

I pazienti con: a) rischio cardiologico moderato-severo; b) 3 fattori di rischio cardiologico; c) che non abbiano storia di pregresso CAD; d) funzione sistolica cardiaca compromessa; e) test di primo livello dubbio o positivo; e f) sintomi che suggeriscono CAD, hanno tutti indicazione ad essere sottoposti ad esami di secondo.

I test non invasivi di secondo livello più comunemente utilizzati sono la SPECT, il DSE e la coronaro-TC con o senza calcolo del CACS.

Nei pazienti ad alto rischio, i test di secondo livello non invasivi quali la SPECT ed il DSE non risultano caratterizzati da una elevata sensibilità (pari rispettivamente al 60% ed <10%) ed hanno un basso valore predittivo. La coronaro-TC ed il CACS risultano poco specifici, ma possono trovare applicazione come esami preliminari di screening nei pazienti da sottoporre a coronarografia ^[18, 36, 38-41]. Tra le indagini di secondo livello invasive, l'angiografia coronarica è il gold standard ed è indicata nei pazienti a rischio moderato o severo che hanno una malattia coronarica nota o fattori di rischio per essa: pregressa CAD, funzione sistolica cardiaca compromessa, test non invasivo dubbio o positivo, sintomi che suggeriscono CAD. L'indicazione a considerare l'angiografia per la valutazione di pazienti con CAD nota, stress-test anomalo o un'elevata probabilità pre-test di CAD è di Grado IIC ^[8, 18, 22, 32, 35, 42].

Altri pazienti che necessitano di una valutazione invasiva per identificare una eventuale CAD sono i soggetti sottoposti a intervento di cardiocirurgia. In questi pazienti è fondamentale studiare accuratamente l'anatomia coronarica per escludere l'eventuale necessità di un simultaneo bypass coronarico ^[22, 43]. L'angiografia coronarica è diventata più sicura per i pazienti sottoposti a valutazione per il TdF soprattutto con il crescente utilizzo dell'approccio attraverso l'arteria radiale rispetto all'arteria femorale che riduce le complicanze procedurali e facilita l'emostasi ^[8, 44]. La rigorosa aderenza alle precauzioni per la prevenzione della nefropatia indotta da mezzo di contrasto (CIN), l'espansione volêmica e la minimizzazione dell'utilizzo di mezzo di contrasto, ne hanno ridotto l'incidenza. Ad oggi l'angiografia coronarica invasiva può essere eseguita in sicurezza nei candidati a TdF anche con disfunzione renale. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale e in dialisi cronica senza aspettativa di recupero renale possono essere candidati all'angiografia perché non vi è alcun rischio aggiuntivo per la funzionalità renale. I pazienti con normale funzionalità renale non sembrano essere a maggior rischio di sviluppare CIN nonostante la concomitante ESLD. Le strategie di prevenzione della CIN non differiscono per i pazienti ESLD ^[8].



RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA PRIMA DEL TRAPIANTO EPATICO: QUANDO E COME

4.1 I pazienti con malattia coronarica hanno un rischio più elevato di morte perioperatoria e di morbidità postoperatoria dopo trapianto di fegato.

4.2 Eventi cardiaci avversi sono associati a tassi di sopravvivenza più bassi, in particolare nei pazienti più anziani.

4.3 Attualmente non sono disponibili evidenze in merito a quali pazienti possano trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica prima del trapianto di fegato.

A causa della mancanza di indicazioni solide da parte di linee guida nazionali o internazionali, la decisione sulla necessità di procedere ad una rivascolarizzazione coronarica rimane problematica.

È ragionevole considerare la rivascolarizzazione nei pazienti affetti da angina refrattaria prima del TdF pur in assenza di evidenze forti a sostegno di questa pratica. Alcune linee guida suggeriscono che, se presente una stenosi coronarica significativa (70%), la rivascolarizzazione dovrebbe essere tentata prima del TdF. Nei pazienti con CAD asintomatica i dati a supporto della rivascolarizzazione prima del trapianto sono invece limitati [22, 35, 42].

Nei pazienti con ESLD e MELD <13 una procedura percutanea (PCI) con stent medicati DES può essere indicata, tenendo sempre in considerazione che la necessità di una doppia terapia antiaggregante (DAPT) per un periodo di almeno 3-6 mesi dopo la procedura potrebbe ritardare il trapianto. Per i pazienti con MELD elevato, ad alto rischio di scompenso epatico acuto a breve termine è ragionevole valutare multidisciplinariamente l'impianto di DES con DAPT di 1 mese. La PCI resta la prima linea per pazienti ESLD e CAD moderato. [37]

Nei pazienti con ESLD per cui si rende necessaria una breve DAPT è ragionevole valutare l'impianto di stent metallici (BMS) di nuova generazione che permettono una DAPT di durata inferiore (2 settimane). [37]

La rivascolarizzazione coronarica in pazienti asintomatici non è indicata a meno di alterazioni anatomiche ad alto rischio rilevate durante il cateterismo cardiaco. I candidati a TdF asintomatici richiedono il parere del cardiologo emodinamista per la indicazione a trattamento. Dovrebbero essere trattati se il grado di patologia ostruttiva impedisce il trapianto: la rivascolarizzazione può infatti ridurre la mortalità cardiovascolare, e pertanto è indicata.

Quando la malattia multivasale è estesa è generalmente necessario un bypass anziché uno stent [8, 45]. È stato evidenziato come i pazienti con cirrosi epatica abbiano un rischio maggiore di complicanze emorragiche durante DAPT dopo posizionamento di stent coronarico per via percutanea [22]. Tuttavia, gli stent di nuova generazione a rilascio di farmaco possono consentire una durata più breve della doppia antiaggregazione e studi recenti hanno dimostrato che con una gestione medica ottimale della malattia coronarica, gli esiti clinici possono essere simili a quelli dei pazienti senza CAD. [22] [8] I candidati a TdF asintomatici richiedono il parere del cardiologo emodinamista per la indicazione a trattamento. Dovrebbero essere trattati se il grado di patologia ostruttiva impedisce il trapianto: la rivascolarizzazione può infatti ridurre la mortalità cardiovascolare, e pertanto è indicata. [8]

L'angiografia coronarica invasiva, quando indicata, dovrebbe essere l'ultima procedura ad essere presa in considerazione nel workup diagnostico prima dell'inserimento in lista di attesa per il TdF [8, 18, 32, 37, 46, 47].

Va comunque sempre ricordato che, alla luce dei dati disponibili, i tassi di mortalità rimangono elevati nei pazienti con CAD grave sottoposti a TdF nonostante il posizionamento di stent o il confezionamento di bypass coronarici [37, 48, 49].

INDICAZIONI E PROCEDURE PER LA CORREZIONE DEI DIFETTI VALVOLARI CARDIACI PRIMA DEL TRAPIANTO DI FEGATO

5.1 La presenza di severa patologia valvolare severa rappresenta una controindicazione al trapianto di fegato. Le tecniche mininvasive transcateretere possono offrire valide opzioni di trattamento con buone percentuali di successo, consentendo di riconsiderare il paziente per l'inclusione in lista di attesa

5.2 Un inquadramento approfondito delle comorbidità ed un accurato studio delle caratteristiche anatomiche e funzionali dell'apparato valvolare e cardiaco sono fondamentali per la scelta del trattamento più adeguato

I candidati a TdF con fattori di rischio per patologia cardiovascolare devono essere sottoposti prima del trapianto ad indagini in grado di escludere o confermare (valutandone la severità) eventuali patologie valvolari.

La patologia valvolare cardiaca ricorre nel paziente cirrotico con minore frequenza rispetto alla coronaropatia o all'ipertensione polmonare. Ciò nonostante, la presenza di un'importante stenosi calcifica della valvola aortica o di una insufficienza tricuspidale moderata/severa sono state associate ad un rischio molto elevato di eventi cardiaci avversi con aumentata mortalità post-trapianto.^[35, 42]

La presenza di una grave stenosi aortica severa è considerata una controindicazione assoluta al TdF in considerazione non soltanto per l'alto rischio di fenomeni emodinamici avversi durante le fasi critiche dell'intervento - spesso contraddistinte da imprevedibili squilibri volémici, pressori e di ritorno venoso - ma anche per la possibile coesistenza di CAD spesso multidistrettuale.

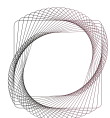
La sostituzione della valvola aortica gravemente stenotica prima del TdF è stata proposta da tempo e in letteratura sono presenti diversi casi. Tuttavia, l'approccio chirurgico open con sternotomia e circolazione extracorporea è stato per lo più riservato al paziente CHILD-PUGH A, mentre i pazienti CHILD-PUGH B e C sono stati generalmente esclusi dalla procedura cardiocirurgica classica per la presenza di importanti comorbidità, la disfunzione emostatica e la elevata mortalità.

Sono segnalati anche alcuni casi di sostituzione valvolare aortica per via chirurgica classica in by-pass cardiopolmonare seguiti, nella stessa seduta, dal TdF. Anche in questi casi i reports sottolineano che i pazienti erano molto selezionati e o in grado di affrontare dal punto di vista della compromissione generale il doppio intervento.^[50, 51]

Negli anni recenti, grazie ai significativi progressi in cardiologia interventistica, la correzione/sostituzione della valvola aortica stenotica con approccio mininvasivo transcateretere (TAVR-TAVI) è diventata per i pazienti ad alto rischio la procedura di scelta. La TAVR consente di evitare i rischi della chirurgia, della circolazione extracorporea e dell'anestesia generale. La TAVR viene quindi proposta ed eseguita nei candidati a TdF che per le condizioni di comorbidità severa, fragilità ed alterata coagulazione sono considerati non proponibili per la chirurgia classica.^[52]

Una stenosi aortica severa viene valutata e considerata in genere per TAVR quando (a) l'area valvolare è < 1cm²; (b) la velocità di picco di flusso è >4m/sec; e quando il (c) gradiente medio transvalvolare è >40 mmHg.^[53]

Senza entrare in dettagli di tecnica e di indicazione, anche altri parametri vengono presi in esame per definire idoneo per TAVR un paziente con stenosi aortica calcifica severa. Alcuni di essi riguardano le caratteristiche del cuore (frazione di eiezione del ventricolo sinistro e situazione anatomica dell'aorta e della valvola), altri invece sono inerenti alle caratteristiche del paziente cirrotico, es. punteggio MELD, grado di compenso della cirrosi, eventuale coesistenza di danno renale, rischio di infezioni o sepsi). La scelta del candidato idoneo alla procedura deve essere ben ponderata, poiché il paziente deve presentare i benefici attesi dalla procedura, deve essere proponibile per trapianto e deve essere caratterizzato da un ragionevole basso numero di fattori di rischio connessi alla procedura.^[54, 55] Anche se provenienti da studi con numero di pazienti molto limitato, i risultati della TAVR come bridge al TdF dimostrano che la procedura mininvasiva risulta sicura, con rischi contenuti di eventi cardiovascolari maggiori in acuto e a distanza ed assenza di ulteriori deterioramenti della funzione epatica: in alcuni casi vengono addirittura riportati miglioramenti della stessa^[52, 56-60].



Va ovviamente segnalato che anche la procedura transcateretere comporta dei rischi che sono tanto più probabili quanto più grave è l'interessamento della funzione cardiaca e della valvola e quanto più compromesse sono le condizioni generali del paziente.^[61]

Per quanto riguarda gli interventi di sostituzione della valvola mitrale affetta da stenosi severa per via chirurgica prima del trapianto epatico, sono descritti solo sporadici case reports.^[41]

Più rappresentate in letteratura (anche se esigue) sono le descrizioni della correzione della valvola mitrale gravemente insufficiente. Nel candidato a trapianto, una insufficienza mitralica severa secondaria a (a) perdurante sovraccarico di volume del ventricolo e dell'atrio sinistri; dello (b) sviluppo di ipertensione polmonare secondaria; (c) e sovraccarico cardiaco destro: tutti questi fattori sono in grado di determinare grave stato congesti per il graft epatico.

Per l'insufficienza mitralica, l'intervento transcateretere proposto è la "riparazione della valvola" con impianto di clip sui lembi valvolari (transcatheter edge-to-edge leaflet repair TEER, with MitraClip) e riduzione conseguente del grado di insufficienza.^[62-64]

La procedura per via transcateretere è risultata essere associata a ridotta ospedalizzazione, minore durata della ventilazione meccanica e minore richiesta di trasfusioni rispetto all'intervento cardiocirurgico "open".

Fondamentale in caso di insufficienza mitralica è la necessità di escludere la presenza di ipertensione porto-polmonare associata, di insufficienza ventricolare destra avanzata e di insufficienza ventricolare sinistra, tutte condizioni ad alto rischio per eventi avversi acuti ad elevata mortalità.^[41-43]

L'insufficienza tricuspide isolata severa, primitiva o secondaria all'ipertensione polmonare, può rappresentare una situazione di rischio proibitivo per il trapianto di fegato (TdF). Sebbene la correzione per via chirurgica rappresenti l'opzione ancora raccomandata, anche il trattamento mininvasivo transcateretere prima del trapianto sta iniziando ad essere preso in considerazione per i pazienti più compromessi. Nei pochi casi segnalati in letteratura sul paziente cirrotico le metodiche utilizzate sono state l'anuloplastica tricuspide per sutura diretta, la plastica dell'anulus, altre tecniche di aumento della coaptazione ed anche la sostituzione valvolare.^[59, 65-67]

In sintesi, la correzione dei difetti valvolari cardiaci severi in preparazione al TdF è un'opzione oggi percorribile, soprattutto grazie alle metodiche transcateretere che possono consentire di riconsiderare l'elevato grado di rischio intrinseco alla procedura convenzionale.

Considerate le scarse evidenze disponibili, l'approccio più giustificato allo stato attuale è quello di approfondire accuratamente la valutazione globale del paziente, quantificare l'entità della patologia epatica e identificare in condivisione multidisciplinare e con un cardiologo referente ed esperto il candidato più idoneo. La presenza di multiple comorbidità o valori elevati di CHILD-PUGH e/o MELD scores possono vanificare i risultati attesi e inoltre caricare di ulteriori complicanze una già precaria situazione epatologica di base.

PATOLOGIE CARDIACHE CHE CONTROINDICANO IL TRAPIANTO DI FEGATO

6.1 I candidati a trapianto epatico con grave patologia cardiovascolare sono esposti nel periodo peri-operatorio ad un rischio molto elevato di instabilità emodinamica severa talora irreversibile.

Alcune fasi del trapianto, come il clampaggio della vena cava inferiore (VCI), la riperfusione, le emorragie acute, il sovraccarico o le deplezioni di fluidi, necessitano di una adeguata riserva funzionale cardiaca.

Una disfunzione biventricolare marcata, un'aritmia severa e persistente e ogni condizione che porti a un significativo squilibrio "supply/demand" miocardico, sono responsabili di tassi molto elevati mortalità.^[68-70]

Pur non supportate da evidenze provenienti da importanti studi randomizzati, ma per lo più da studi retrospettivi e "consensus recommendations", possono essere identificate alcune controindicazioni assolute di natura cardiaca al TdF^[42, 71-73]:

- Coronaropatia ostruttiva severa, multidistrettuale, non rivascolarizzabile, specie se coinvolgente il tronco comune e il tratto prossimale della discendente anteriore;
- Cardiomiopatia avanzata con frazione di eiezione inferiore al 40% (con EF% tra 40 e 50% la scelta è spesso individuo e centro-specifica);
- Insufficienza ventricolare destra da moderata a severa;
- Ipertensione portopolmonare (POPH) Ipertensione portopolmonare severa (POPH) (con valori di pressione polmonare media > 45 mmHg), non responsiva a trattamento medico convenzionale e specie quando associata a elevate PVR (>4 WU) e a insufficienza ventricolare destra confermata^[74];
- Patologie valvolari gravi, già in causa di fenomeni di scompenso, irreversibili e non suscettibili di trattamento mini-invasivo transcateretere (o invasivo);
- Patologie cardiache congenite, con associata ipertensione polmonare e/o insufficienza cardiaca destra nonostante trattamento medico massimale;
- Aritmie ventricolari ricorrenti, resistenti a trattamento medico e "ad alto impatto" sull'assetto emodinamico.

La fibrillazione atriale persistente, non responsiva a trattamento farmacologico o a terapie ablative e di resincronizzazione, specie quando associata a ridotto inotropismo, è stata considerata in alcuni Centri una controindicazione al trapianto. Vi sono reports che attestano di un'aumentata incidenza di disfunzione postoperatoria acuta del graft e di un aumento della mortalità in riceventi con fibrillazione atriale ad alto impatto emodinamico.^{75]}

Le cardiomiopatie dilatative primarie, le forme ipertrofiche e quelle restrittive rappresentano controindicazioni al trapianto, specie se associate a bassa Frazione di Eiezione. Le forme ipertrofiche possono accompagnarsi intraoperatoriamente ad una ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (lembo anteriore della mitrale occludente in sistole, LVOTO) secondaria a ipovolemia, tachicardia, farmaci inotropi positivi o vasocostrittori o a una eccessiva vasodilatazione. L'ipotensione risultante può essere deleteria e il recupero emodinamico molto difficile, soprattutto se la causa iniziale non viene correttamente identificata o il trattamento farmacologico concomitante risulta non adeguato. Se il gradiente a livello del tratto di efflusso va a superare i 30 mmHg gli effetti emodinamici intraoperatori possono portare ad eventi cardiaci progressivamente deteriorativi fino all'exitus.

Le cardiomiopatie restrittive (amiloidea e da emocromatosi) costituiscono importanti cause di controindicazione al TdF, in ragione della "rigidità" delle pareti miocardiche e della conseguente significativa disfunzione diastolica che ne deriva. Il rischio proibitivo deriva dall'alto rischio di scompenso in seguito ai potenziali squilibri della volemia e inoltre dalla concomitante alta frequenza di blocco AV associato.

La disfunzione ventricolare destra primitiva avanzata, con ingrandimento atriale destro significativo, ridotta escursione dell'annulus tricuspidale e pressioni intracavitarie destre persistentemente elevate rappresenta una controindicazione



assoluta al trapianto per l'elevata probabilità di insufficienza acutabiventricolare dopo la riperfusione del graft.

La tematica delle controindicazioni assolute di natura cardiologica al TdF è ancora oggetto di discussione, va infatti notato che esiste una attitudine centro-specifica verso l'accettazione o l'esclusione di pazienti con patologia cardiaca severa: questa è legato all'esperienza del Centro stesso (alto volume vs basso volume di attività), a scelte legate alle condizioni correnti del singolo candidato (individuo-specifiche), alla possibilità di coinvolgimento di altre équipe specialistiche, e alle disponibilità di utilizzo di metodiche di supporto extracorporeo (es ECMO) durante e dopo il trapianto.

CRITERI DI CANDIDABILITÀ A TRAPIANTO COMBINATO CUORE-FEGATO

7.1 La presenza di grave patologia cardiaca concomitante, non reversibile con terapia medica massimale o terapia chirurgica può esporre il ricevente ad un rischio proibitivo per trapianto isolato di fegato. Il trapianto combinato cuore-fegato, quando indicato, può rappresentare l'unica opzione terapeutica possibile.

Sebbene la presenza di cardiopatie avanzate possa garantire, in condizioni di stabilità e di riposo, uno stato di relativo compenso, l'incapacità di un cuore gravemente patologico di far fronte ai significativi squilibri emodinamici e volemici che possono caratterizzare il periodo intra e postoperatorio del TdF rappresenta motivo di non candidabilità a TdF.^[76-78]

Il trapianto combinato cuore-fegato trova prevalentemente indicazioni nel candidato con le seguenti patologie cardiache: insufficienza biventricolare severa, grave insufficienza tricuspide, malattia amiloide familiare avanzata, cardiomiopatia ostruttiva e restrittiva, e alcune cardiopatie congenite non corrette o "parzialmente" corrette, in particolare il ventricolo singolo, già precedentemente sottoposto a "palliazione" secondo procedura di Fontan e complicato negli anni con fibrosi epatica.^[79-81]

Dal punto di vista tecnico-procedurale, l'intervento di trapianto combinato cuore-fegato inizia con il trapianto di cuore, in by-pass cardiopolmonare, a cui fa seguito quello di fegato una volta che il ricevente venga svezzato dal by-pass (e mantenendo la sternotomia aperta per un adeguato controllo dell'emostasi). Il trapianto di fegato sequenziale richiede di solito assistenza circolatoria contemporanea con ECMO.^[59, 82]

Un'altra opzione per il trapianto combinato è la tecnica cuore-fegato "en-block" che prevede di mantenere intatta la vena cava inferiore e riperfondere simultaneamente entrambi i grafts (con minor tempo di ischemia per il fegato).^[83]

Entrambe le tecniche appaiono efficaci, con percentuali di sopravvivenza riportate nei vari Centri tra il 90 e il 100% ad un anno.^[81-83]

La scelta della "qualità" dei due grafts diventa fondamentale per la buona riuscita di un trapianto combinato, in particolare per quanto riguarda il graft epatico che può andare incontro spesso a lunghi tempi di ischemia.

Per proteggere il graft epatico dai potenziali danni di un'ischemia prolungata anche per il trapianto combinato possono essere utilizzate metodiche di *machine perfusion*, ampiamente sperimentate in anni recenti da molti centri.^[84] La scelta corretta del ricevente per trapianto combinato è una condizione indispensabile, e deve rappresentare il frutto di decisioni interdisciplinari e di accurate indagini diagnostiche utili a pianificare la strategia perioperatoria in termini di risultati e contenimento dei rischi.^[78]

Per quanto riguarda gli esiti, il trapianto combinato cuore-fegato è una procedura molto rara e la letteratura attuale riporta solo piccole case series retrospettive o case reports. Come è da attendersi, i migliori risultati sono raggiunti dai Centri ad alto volume di trapianto sia di cuore che di fegato. In Centri esperti i risultati del trapianto combinato sono confrontabili con quelli del trapianto epatico isolato, con migliori benefici in termini immunologici e minori episodi di rigetto acuto rispetto al trapianto isolato di cuore.^[85-86] L'analisi del registro UNOS rivela che su un numero di 364 pazienti sottoposti a trapianto combinato la sopravvivenza è stata del 86.8%, 80.1%, e 77.9 % a 1, 3, e 5 anni rispettivamente. Il miglior profilo di sopravvivenza è stato registrato per i graft cardiaci con più elevata Frazione di Eiezione.^[87]

Il trapianto combinato fegato-polmone, procedura convenzionalmente riservata a pazienti con patologia polmonare ed epatica end-stage associate ha subito negli anni recenti dei processi di rivalutazione/discussione in ragione dei risultati non così favorevoli di outcome a breve e lungo termine. Il numero ridotto di trapianti fegato-polmone effettuati negli ultimi anni anche in Centri ad alta esperienza (negli Stati Uniti 22 pazienti nel 2020 e 16 pazienti nel 2021)^[88] riflette molto probabilmente la "ristrettezza" e le molte cautele nella selezione dei candidati appropriati. Le più frequenti indicazioni oggi riconosciute per l'esecuzione del trapianto combinato fegato-polmone includono i pazienti con fibrosi cistica e cirrosi associata (molti reports di letteratura si riferiscono a pazienti pediatrici), i pazienti con deficit di alfa-1 antitripsina e con interessamento grave dei due organi e potenzialmente anche i pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare severa non responsiva al trattamento medico.^[89]



GESTIONE INTRAOPERATORIA DELLA VOLEMIA. TIPOLOGIA DEI FLUIDI

8.1 Un trattamento fluidico che miri ad ottenere uno stato euvolemico secondo i principi della “goal-directed fluid therapy” con l'eventuale impiego di farmaci vasocostrittori a basso-moderato dosaggio, contribuisce a ridurre le complicanze a breve e lungo termine.

L'intervento di TdF può essere caratterizzato da perdite ematiche massive in relazione alla complessità chirurgica, al grado di ipertensione portale e, in misura meno significativa, dalle alterazioni emostatiche tipiche della ESLD. Una gestione volemica intraoperatoria deve mirare ad ottimizzare la perfusione tissutale ^[90].

Quello del bilancio fluidico nel TdF di fegato è argomento non molto approfondito in letteratura e spesso è riferito al mantenimento di valori target di pressione venosa centrale o al rimpiazzo volemico secondo i principi della goal-directed fluid therapy (GDFT), ma le modalità con cui esso debba essere mantenuto sono ancora da definire.

Le indicazioni ad una GDFT con target basato su Stroke Volume Variation (SVV) sembrano essere in linea con i dati noti per la chirurgia generale: mantenere una SVV elevata, indicativa di una condizione di ipovolemia, sembra consentire una riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie, peraltro complesse da stimare durante TdF, e quindi una riduzione delle necessità trasfusionali, peraltro complesse.^[91-92] Molti studi da tempo riportano un peggioramento dell'outcome in relazione al numero di trasfusioni e le strategie proposte per ridurre sia il sanguinamento intraoperatorio che la necessità trasfusionale sembrano propendere per una strategia restrittiva piuttosto che liberale nella gestione della fluido-terapia.^[93]

Può essere però utile una rianimazione fluidica aggressiva in alcune fasi dell'intervento che dovrà essere poi compensata da un bilancio fluidico negativo. Alcuni studi ^[94] indicano che anche nel postoperatorio la corretta gestione dei fluidi, in particolare utilizzando parametri emodinamici di ottimizzazione più che un approccio liberale, si associa ad un migliore outcome e ad una riduzione delle complicanze respiratorie postoperatorie. L'associazione tra ipotensione e necessità di alti dosaggi di vasopressori sembra correlare con un incremento delle complicanze postoperatorie ^[95]. In tutte le chirurgie l'ottimizzazione della volemia e della perfusione regionale del microcircolo riducono il rischio di complicanze e questo è valido anche nel trapianto di fegato. Una revisione sistematica della letteratura ha analizzato il management fluidico restrittivo rispetto a quello liberale durante TdF per valutare l'impatto sull'outcome a breve e lungo termine ^[96]: la strategia restrittiva non ha registrato un impatto significativo sul danno renale acuto (AKI) o sulla mortalità, ma sembra poter ridurre le perdite ematiche ^[91-92], le complicanze polmonari e la durata della ventilazione postoperatoria.

Una ulteriore revisione sistematica della letteratura, effettuata da un panel di esperti internazionali ^[97] ha evidenziato che la terapia fluidica mirata ad ottenere uno stato euvolemico, secondo GDFT possa associarsi a minor complicanze respiratorie e a minor durata della ventilazione meccanica oltre che ad una riduzione della degenza. In questo documento si sottolinea come le evidenze suggeriscano che il rimpiazzo euvolemico e l'utilizzo di basse dosi di vasopressori in infusione continua, si associno ad una riduzione delle necessità trasfusionali, a minori complicanze respiratorie postoperatorie, senza incremento del rischio di AKI ^[91]. L'insorgenza di AKI sembra essere collegata al numero e alla durata degli eventi ipotensivi, più che ad un management fluidico restrittivo. Zhang et al, in uno studio retrospettivo ^[98], evidenzia come un sovraccarico fluidico sia un fattore di rischio indipendente di AKI, in particolare se associato a lunga durata dell'intervento e ad ipoalbuminemia preoperatoria; anche in questo studio si sottolinea come sia necessario effettuare un maggior numero di studi prospettici per poter dare delle indicazioni esaustive.

Benson A.B. et al. ^[99], in un altro studio retrospettivo hanno evidenziato una correlazione tra trasfusioni e complicanze postoperatorie, in particolare di tipo infettivo e relativo alla TRALI, il cui peso nel postoperatorio del paziente sottoposto a trapianto epatico meriterebbe di essere analizzato con studi clinici prospettici. Dato comunque importante che emerge dagli studi osservazionali è che la mortalità a breve e lungo termine non pare subire variazioni in relazione al bilancio fluidico ^[92, 95, 99-107].

8.2 Durante la fase di dissezione epatica, l'espansione volêmica peggiora l'ipertensione portale determinando un incremento del rischio di sanguinamento chirurgico. In questa fase è utile limitare l'apporto fluidico, in particolare di plasma fresco ed emazie, utilizzando targets emodinamici o metabolici per stimare la necessità reale di infondere o trasfondere.

8.3 Durante il clampaggio parziale/totale della vena cava inferiore, la necessità di effettuare un carico fluidico può determinare al declampaggio un sovraccarico fluidico severo.

Nel caso sia presente ipertensione portale e vasodilatazione splancica, un incremento del volume ematico splancico legato ad una gestione troppo liberale della fluido-terapia determina un aggravamento dell'ipertensione portale stessa, in particolare durante la fase di dissezione epatica, favorendo il sanguinamento. Quindi un regime di rimpiazzo volêmico moderatamente restrittivo, o mirato al solo rimpiazzo delle perdite, è da preferire in particolare in tutta la fase di dissezione epatica e in presenza di ipertensione portale. Questo può comportare l'utilità di impiego di farmaci vasopressori a dosi basse-moderate per sostenere la pressione arteriosa media (MAP, almeno di 60-65 mmHg) risparmiando sulla quantità totale dei fluidi infusi, e moderandone così l'accumulo nel distretto splancico. Questo aspetto è già noto nei pazienti che, in seguito a ematemesi da rottura di varici esofagee, vengono trattati con beta-bloccanti e vasocostrittori per ridurre l'ipertensione portale con strategia trasfusionale restrittiva.

Nella fase di clampaggio cavale, parziale e variabile nel grado di occlusione secondo la tecnica di "piggyback", o nella sostituzione cavale completa con cross-clamp totale, l'espansione fluidica può essere necessaria anche in presenza di vasopressori e di bypass veno-venoso. Il bypass veno-venoso è ormai raramente utilizzato; peraltro, in studi e revisioni della letteratura non si evidenzia un reale beneficio nel suo utilizzo nel proteggere, in particolare, la funzione renale.^[108,109]

L'espansione volêmica, se eccessiva, può determinare sovraccarico fluidico acuto alla rimozione del clampaggio con possibile scompenso cardiaco acuto.

8.4 Non sono disponibili evidenze sufficienti a supporto dell'utilizzo di uno specifico colloide e/o cristalloide per il rimpiazzo volêmico in aggiunta alle trasfusioni di emocomponenti in corso di trapianto di fegato e nell'immediato periodo postoperatorio.

8.5 La somministrazione di elevate quantità di cristalloidi e colloidi con contenuto di cloro e sodio sovra-fisiologici può determinare incrementi rapidi della cloremia e della sodiemia sia nella fase intraoperatoria che nell'immediato post-operatorio del TdF. Tali alterazioni possono essere contenute dall'utilizzo di soluzioni elettrolitiche bilanciate e riducendo l'uso di albumina.

Fra le soluzioni di cristalloidi, può essere utile evitare l'utilizzo di ringer lattato, in quanto l'apporto esogeno può alterare il valore della clearance del lattato, utile nel monitoraggio della ripresa funzionale del fegato trapiantato. È altresì utile porre attenzione nell'uso di soluzioni contenenti potassio dato il rischio di severa iperkaliemia alla riperfusione del graft.

8.6 Nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato la somministrazione di elevate quantità di albumina per correggere l'ipoalbuminemia non è risultata associata ad evidenti benefici clinici, in quanto vi è una importante perdita di tale proteina nel compartimento extravascolare.

Le evidenze attuali non sono sufficienti per consigliare l'uso preferenziale di uno specifico cristalloide o colloide per il rimpiazzo volêmico in corso di TdF.

In chirurgia la quantità di fluidi somministrati intraoperatoriamente che viene sequestrata nel distretto splancico è influenzata, più che dalla tipologia di fluido somministrato, dal volume di fluidi somministrato, dalla pressione venosa centrale, dalle alterazioni del glicocalice dell'endotelio vascolare e dalle condizioni cliniche del paziente ^[110]. Recenti evidenze suggeriscono che l'uso di cristalloidi durante il sanguinamento chirurgico sia più appropriato dell'uso di colloidi di sintesi o di albumina ^[91].

L'utilizzo di soluzioni elettrolitiche bilanciate è preferito in molti centri trapianto, anche se l'evidenza che possano influire



positivamente sull'outcome è scarsa. Un recente studio multicentrico randomizzato ha confrontato l'uso di soluzione fisiologica vs Plasma-Lyte 148 in 5037 pazienti in terapia intensiva, di cui oltre 2000 post-chirurgici, evidenziando un aumento della cloremia nei pazienti trattati con soluzione fisiologica, senza mostrare però differenze significative in termini di danno renale e sopravvivenza a 90 giorni. Tale studio non ha incluso pazienti sottoposti a trapianto di fegato^[111].

Al fine di determinare se l'utilizzo di ringer lattato possa determinare un aumento del lattato serico è stato condotto uno studio che ha paragonato la somministrazione di 30 ml/kg di ringer lattato versus soluzione fisiologica in 30 individui sani. I livelli di lattato sierico sono aumentati in media di 0.93 mmol/L nel gruppo che ha ricevuto ringer lattato, ma un minimo aumento di lattato, pari ad una media di 0.37 mmol/L, si è verificato anche dopo somministrazione di soluzione fisiologica, rendendo la differenza fra i due gruppi non significativa. La somministrazione di soluzione fisiologica è invece risultata associata ad una maggiore riduzione del pH e del bicarbonato ematici e ad un incremento della cloremia rispetto all'infusione di ringer lattato. È importante ricordare che la somministrazione di soluzioni bilanciate favorisce la presenza di substrati *bicarbonate forming* e pertanto favorevoli al profilo acidobase nella fase post-riperfusion contrastando l'acidosi metabolica. Tuttavia l'eccesso di bicarbonati può determinare, anche in concomitanza di una ripresa del metabolismo del lattato, una tendenza ad alcalosi metabolica. Una severa alcalosi metabolica nell'immediato post-operatorio può compromettere o ritardare il weaning e l'estubazione dato l'instaurarsi di un compenso respiratorio dell'alcalosi mediante ipercapnia.

Riguardo l'utilizzo di colloidi, uno studio condotto sulla farmacocinetica dell'albumina ad alte dosi somministrata durante trapianto di fegato [91±37 g] e nei primi 3 giorni postoperatori [47 ±35 g] in 16 pazienti ha mostrato un elevato passaggio di albumina nel compartimento extravascolare pari ad oltre il 68% dell'albumina somministrata, perdita maggiore rispetto a quanto si verifica nella chirurgia addominale non trapiantologica. Pertanto, l'utilizzo di dosi elevate di albumina al fine di richiamare liquidi dall'interstizio e di espandere il compartimento intravascolare non trova riscontro clinico nella fase perioperatoria immediata del TdF. Più utile è ottenere un bilancio fluidico negativo nei primi giorni post-trapianto. Inoltre, già dalla 3° giornata post- trapianto la sintesi di proteine da parte del graft risulta elevata e può rendere non necessaria l'ulteriore somministrazione esogena di albumina^[112].

Anche nella cirrosi epatica scompensata l'utilizzo di alte dosi di albumina non ha mostrato benefici. In un recente studio prospettico randomizzato su 777 pazienti con livelli iniziali di albumina serica < a 30 g/L, l'infusione di albumina per raggiungere un target di 35 g/L fino a 14 giorni dall'ammissione o fino alla dimissione non ha mostrato alcuna differenza nell'incidenza di AKI, di nuove infezioni e sulla mortalità (mediana 200 g di albumina nel gruppo trattato vs 20 g nel gruppo controllo). Il gruppo trattato con alte dosi di albumina ha invece mostrato una maggiore incidenza di gravi complicanze durante il ricovero quali polmonite, edema polmonare e sovraccarico fluidico. Pertanto, è consigliata una rivalutazione dell'uso di alte dosi di albumina nei pazienti cirrotici^[113].

Infine, per quanto riguarda l'impatto della tipologia di fluido nella GDFT post- trapianto di fegato, i dati sono scarsi. Nel post trapianto un carico di 150 ml di albumina 5 % si è rivelata utile per incrementare lo stroke volume e migliorare la responsività ai fluidi nei pazienti con cirrosi Child-Pugh A, ma non nei pazienti con cirrosi più severa.^[101] In uno studio randomizzato sulla fluidoterapia dopo TdF, la GDFT ha portato all'infusione di un maggiore volume di cristalloidi rispetto al trattamento postoperatorio standard (in media 1,5 l in più in 12 ore post-OLT) senza ottenere incrementi di gittata cardiaca e stroke volume. La somministrazione più elevata di cristalloidi non ha determinato un aumento delle complicanze polmonari e renali^[95].

8.7 L'utilizzo liberale di fluidi contenenti dosi sovralfisiologiche di cloro durante l'intervento di TdF può essere associato con l'insorgenza di danno renale acuto (AKI) post-trapianto.

8.8 Le rapide variazioni della sodiemia conseguenti ad eccessivo utilizzo di soluzioni fisiologiche, di albumina e di emocomponenti durante TdF, in particolare nei pazienti cirrotici con iponatremia preoperatoria, espongono il paziente al rischio di complicanze post-operatorie.

8.9 Le complicanze polmonari, le necessità trasfusionali e la durata della degenza in terapia intensiva sembrano essere correlate più ad una eccessiva somministrazione di fluidi nel periodo intraoperatorio e nei primi giorni post- trapianto che alla tipologia di fluido somministrato.

I dati riguardanti l'influenza della tipologia di fluidi utilizzati in corso di TdF sul decorso postoperatorio sono scarsi. Per quanto riguarda il danno renale acuto, uno studio randomizzato controllato ha paragonato l'infusione di bicarbonato di sodio con soluzione fisiologica in 60 pazienti, non dimostrando alcun effetto del bicarbonato di sodio nel prevenire l'AKI post-trapianto. Non ci sono state differenze nei due gruppi riguardo l'incidenza di polmonite postoperatoria, trasfusioni di sangue e degenza in terapia intensiva^[114].

Sono invece riportate complicanze associate all'infusione di elevate quantità di soluzione fisiologica o di colloidi per il rimpiazzo rapido della volemia in corso di severa emorragia intraoperatoria.

In uno studio osservazionale condotto in terapia intensiva su 158 pazienti sottoposti a TdF di cui 57 (36.1%) hanno sviluppato AKI, l'infusione di elevati volumi (oltre 3200 ml) di fluidi contenenti dosi sovralfisiologiche di cloro, in particolare fisiologica 0.9%, albumina al 5 e 20 % e ringer lattato, è risultata associata ad una maggiore incidenza di AKI e di necessità di terapia sostitutiva renale (RRT) nell'immediato postoperatorio^[103].

L'utilizzo di tali soluzioni può determinare ipercloremia ed acidosi metabolica. Il meccanismo fisiopatologico della tossicità renale delle soluzioni ipercloremiche è stato chiarito in uno studio su modello animale di shock settico da gram negativi dove un aumento della cloremia era associato a vasocostrizione arteriolare renale, diminuzione della perfusione corticale renale e riduzione del filtrato glomerulare.^[115]

Il carico di cloro secondario all'uso di grandi quantità di soluzioni ad elevato contenuto di cloro è stato associato ad un'aumentata mortalità in terapia intensiva nei pazienti post-chirurgici, ma senza una chiara associazione ad acidosi ipercloremica e ad AKI^[116] mentre l'uso restrittivo di tali soluzioni è stato correlato ad una riduzione significativa di AKI e RRT^[117]. Infine, secondo una recente metanalisi che ha incluso 18 studi con un numero totale di 36.224 pazienti critici, la somministrazione di soluzioni cristalloidi bilanciate è associata con una minore mortalità e con una minore incidenza di AKI rispetto alla somministrazione di fisiologica, in modo particolarmente significativo nei pazienti settici. Tali soluzioni sono pertanto da preferire nei pazienti in condizioni critiche^[118].

I pazienti con MELD elevato o con iponatremia che durante il TdF ricevono elevate quantità di plasma e fluidi contenenti sodio sono ad alto rischio di sviluppare complicanze neurologiche ed in particolare la mielinolisi bulbo-pontina. L'ipersodiemia è solo una delle complesse alterazioni idroelettrolitiche e metaboliche che si verificano dopo TdF e che modificano in modo rapido l'osmolarità plasmatica. Pertanto, è consigliato lo stretto monitoraggio della sodiemia e la precoce, ma graduale correzione dell'ipersodiemia nel periodo postoperatorio^[119].

Uno studio sull'omeostasi del sodio durante TdF non ha evidenziato un'associazione fra le variazioni della sodiemia intraoperatoria e l'insorgenza di complicanze neurologiche postoperatorie quali encefalopatia, crisi epilettiche e mortalità. Ha però rilevato un impatto su alcuni outcomes a breve termine quali la durata di intubazione e la degenza in area semintensiva ed in ospedale. In questo studio, i maggiori incrementi di sodiemia si sono verificati in pazienti trattati durante l'intervento con infusione di bicarbonato di sodio e con elevate quantità di emazie e plasma e che hanno sviluppato iperglicemia intraoperatoria.^[120]

È interessante notare come l'impatto maggiore sull'incidenza di complicanze postoperatorie associate alla fluidoterapia sia dovuto al sovraccarico volemico piuttosto che al tipo di fluido somministrato. I pazienti trapiantati di fegato che sviluppano complicanze polmonari nel postoperatorio ricevono una quantità intraoperatoria di fluidi più elevata (>100ml/g), hanno un bilancio idrico positivo, ricevono più infusioni di cristalloidi e trasfusioni di emazie rispetto ai pazienti che non sviluppano complicanze polmonari. Tali condizioni determinano anche un prolungamento della degenza in terapia intensiva^[121] mentre un regime restrittivo intraoperatorio con soluzione fisiologica somministrata a dosaggio di 5 ml/kg/ora rispetto ad una infusione più liberale con dosi di 10 ml/kg /ora si associa a minori complicanze polmonari post-operatorie senza determinare danno renale^[122,123].

8.10 I sistemi di infusione rapida devono consentire l'infusione di fluidi a temperatura controllata, pressione monitorizzata e, possibilmente, volume stabilito. Sono da preferire, quando possibile, sistemi con reservoir ad alto volume che consentano di miscelare cristalloidi ed emoderivati per consentire un reintegro volemico il più fisiologico possibile.

L'infusione endovenosa rapida di fluidi ed emocomponenti è utilizzata in vari contesti, in particolare in caso di shock



emorragico, per ristabilire una volemia adeguata e mantenere una ottimale perfusione d'organo. L'impiego di strumenti per infusione rapida di emocomponenti e fluidi per contrastare lo shock emorragico in corso di chirurgia è una pratica generalmente condivisa mentre non è ancora disponibile un consenso unanime sulle modalità ("liberal Vs restrictive Vs GDT") con cui questi fluidi debbano essere somministrati.

Come descritto anche per lo shock emorragico nel trauma, l'infusione rapida di emocomponenti e cristalloidi deve determinare una stabilizzazione emodinamica del paziente senza necessariamente portare ad una infusione di grandi volumi: ciò che conta è la rapidità infusoria che deve assicurare il ripristino immediato di una volemia adeguata.

Non ci sono in letteratura dati specifici sul flusso e sulle modalità con cui questo debba essere ottenuto.

L'utilizzo di sistemi di infusione che non consentono né la miscelazione di cristalloidi ed emoderivati, né un controllo del volume effettivo infuso, può determinare una rianimazione volemica troppo aggressiva con conseguente sovraccarico volemico, emodiluizione, squilibrio elettrolitico, alterazioni del pH nonché alterazioni della coagulazione da diluizione. I sistemi meccanici di infusione rapida assicurano un flusso elevato di fluidi. Gli accessi venosi devono essere di calibro adeguato (14 Gauge o 8,5 French) ^[96].

L'infusione rapida di una miscela di cristalloidi ed emoderivati con volume e temperatura controllati altera in misura minore l'omeostasi nel paziente sottoposto a TdF, e può permettere di valutare la risposta del paziente ad ogni singola somministrazione e nel contempo evitare anche un potenziale eccesso di trattamento. ^[124–128]

ATTUALI ORIENTAMENTI E PRATICA NEL MONITORAGGIO DELL'ASSETTO CARDIOVASCOLARE

9.1 Il panel ritiene che per l'esecuzione del Trapianto di Fegato debbano essere disponibili le tecnologie e strumentazioni di monitoraggio emodinamico più aggiornate, modulandone l'utilizzo sulla base delle condizioni cliniche del paziente, della severità e tipologia della malattia epatica e delle eventuali comorbidità, anche implementando e/o integrando il livello di monitoraggio emodinamico iniziale a seconda degli sviluppi clinici perioperatori.

È un dato di fatto che il monitoraggio emodinamico del paziente sottoposto a Trapianto di Fegato (TdF) possa variare da Centro a Centro sia per i protocolli che per la scelta delle tecnologie utilizzate. Sono infatti riportate variazioni centro-specifiche nel numero e nella sede di posizionamento delle linee arteriose, degli accessi vascolari, nella tipologia ed invasività del monitoraggio cardiaco mentre la pratica clinica è spesso basata su protocolli ed abitudini locali^[129]. In molti centri viene utilizzato il catetere arterioso polmonare (PAC) che oltre ad offrire la possibilità di un monitoraggio continuo delle pressioni polmonari, della pressione venosa centrale e della saturazione del sangue venoso misto (SvO_2) consente anche la misurazione semi-continua della gittata cardiaca (GC), del volume telediastolico (RVEDV), della frazione di eiezione (RVEF) del ventricolo destro^[130,131]. Proprio per queste sue caratteristiche, il PAC continua ad avere una rilevanza specificamente nel periodo peri-operatorio del TdF quando si possono verificare ampie variazioni emodinamiche. A tale proposito, di particolare importanza sono le possibili e rapide variazioni della capacità contrattile del cuore e della pressione in arteria polmonare^[132,133]. Il PAC consente anche una valutazione delle resistenze vascolari sistemiche il che è di particolare interesse sia durante che dopo l'intervento, particolarmente nei pazienti cirrotici con profilo iperdinamico. Inoltre, anche grazie al monitoraggio continuo della SvO_2 , il PAC offre l'opportunità unica di poter "aprire una finestra" sul metabolismo del paziente. Infine, il PAC permette un'accurata misurazione continua della temperatura centrale la cui conoscenza è essenziale in ogni fase del trapianto soprattutto durante e dopo la riperfusione del graft. Per contro, deve essere sottolineato come si stia facendo sempre più largo nella considerazione degli Anestesisti Rianimatori che si occupano di TdF la necessità di selezionare i pazienti anche relativamente alla tipologia di monitoraggio emodinamico in modo da individuare quelli con il miglior rapporto tra i benefici derivanti dall'impiego di un monitoraggio completo ma invasivo come quello offerto dal PAC ed i rischi ai quali il suo posizionamento espone e che sono collegati: a) al rischio di pneumotorace o puntura arteriosa; b) al possibile innesco di aritmie; c) alla eventualità che esso causi lesioni a carico dell'arteria polmonare, infarto polmonare, danni valvolari e/o trombotici^[134].

L'individuazione di sistemi di monitoraggio emodinamico "alternativi" al PAC è oggi resa possibile dal fatto che rispetto ad alcuni decenni fa, quando il PAC era l'unico presidio di monitoraggio emodinamico avanzato disponibile, è oggi disponibile una gamma piuttosto ampia di tecnologie e strumenti che consentono una monitorizzazione emodinamica meno invasiva ma comunque affidabile. Ad esempio, anche in campo della trapiantologia epatica si va sempre più diffondendo l'impiego dell'ecocardiografia transesofagea (TEE)^[104-106]. Inoltre, gli strumenti e le tecnologie basate sull'analisi del contorno dell'onda di polso, avendo dimostrato una buona affidabilità per il calcolo sia della GC che dei parametri emodinamici dinamici (es. Stroke Volume Variation, Pulse Pressure Variation), possono diventare utili nella gestione emodinamica e volemica durante il TdF dopo una selezione dei pazienti^[134-136]. Tale selezione discende dal fatto che le tecnologie basate sull'analisi del contorno dell'onda di polso, pur essendo caratterizzate da indubbi vantaggi in termini di minore invasività, possono essere gravate da un errore nel calcolo della GC, generalmente inferiore alla soglia di tolleranza, risultando così poco affidabili specificamente nei pazienti cirrotici con circolazione iperdinamica e basse resistenze sistemiche^[137,138] un cambiamento della popolazione di pazienti candidati a TdF. Infatti, il numero di soggetti con indicazione di tipo oncologico e malattia epatica a basso grado di severità (quindi non affetti da cardiomiopatia cirrotica e/o circolo iperdinamico) è in aumento rendendo questa particolare categoria di pazienti, proprio grazie al



minor impatto della malattia cirrotica sulle varie funzioni d'organo unitamente ad una ridotta (o assente) ipertensione portale, particolarmente interessante per un monitoraggio emodinamico "meno-invasivo" visto che i sistemi basati sull'analisi del pulse contour hanno dimostrato di essere ragionevolmente affidabili anche in caso di TdF^[13]. Pertanto, è opportuno che presso i centri trapianto siano disponibili, oltre ai sistemi di monitoraggio emodinamico "classici" (PAC), anche tutta la gamma delle tecnologie e degli strumenti meno invasivi o minimamente invasivi (incluso il TEE), al fine di poter adattare la tipologia del monitoraggio emodinamico e la sua invasività (e quindi anche i rischi ad esso correlati) alla gravità della malattia epatica ed al conseguente coinvolgimento delle funzioni cardiaca ed emodinamica, potendo così avviare anche nel TdF una certa "personalizzazione" del monitoraggio emodinamico^[103].

9.2 Nel periodo peri-operatorio dei pazienti con cirrosi epatica di grado medio-severo e/o affetti da co-morbidità di rilievo sottoposti a trapianto di fegato, il catetere arterioso polmonare (meglio se dotato di capacità di calcolo semi-continuo della portata cardiaca) è preferibile alle metodiche di monitoraggio emodinamico mini o non-invasive

Le perturbazioni emodinamiche collegate: a) alla cardiomiopatia cirrotica (CCM); b) alle modifiche a carico della volemia tipiche della cirrosi epatica; c) alla circolazione iperdinamica con basse resistenze vascolari sistemiche; d) all'aumento della pressione in arteria polmonare e e) ai periodi di significativa instabilità emodinamica^[68, 129, 139-141], rendono particolarmente complessa la gestione peri-operatoria dei riceventi di TdF con MELD elevato, età avanzata e/o comorbidità medio-severa (specie se di natura cardiologica ischemica o valvolare). Tali pazienti si avvantaggiano di un monitoraggio emodinamico in grado di fornire il maggior numero di informazioni sulla performance del sistema cardio-vascolare in modo globale, affidabile e rapidamente interpretabile. Quindi, per questa particolare tipologia di candidati al TdF, il PAC è ancora oggi considerato il gold standard del monitoraggio emodinamico nel periodo peri-operatorio conservando un ruolo centrale anche in virtù del fatto che esso rimane l'unico strumento in grado di consentire una diagnosi rapida e precisa di un eventuale debito di ossigeno.^[142-144] In realtà, in casi selezionati la termodiluizione transpolmonare può fornire la misurazione della GC e di altri dati (volemia intratoracica ed extravascolare) ma va ricordato come, specialmente nei soggetti con cirrosi epatica avanzata, possa essere non infrequente un grado variabile (ma talora anche significativo) di disfunzione del ventricolo destro associato ad ipertensione polmonare medio-moderata. In questi soggetti, le variabili derivate da strumenti basati sulla termodiluizione transpolmonare risultano poco affidabili^[144]. Inoltre, le tecniche e gli strumenti di monitoraggio emodinamico basati sull'analisi del contorno dell'onda di polso, non disponendo di una calibrazione, non si sono rivelati adatti, per scarsa precisione e capacità di trending, all'impiego nei pazienti con malattia epatica severa^[138,144]. Infine, l'impiego del TEE, pur trovando una indicazione ed una utilità nel monitoraggio intraoperatorio dei pazienti più gravi, ha però il "limite" di non poter fornire una monitoraggio continua ma solo puntuale nel periodo postoperatorio.

9.3 Il panel di esperti ritiene opportuno che l'anestesista rianimatore che si occupa di trapianto di fegato debba acquisire competenze (meglio se certificate) nell'utilizzo della ecocardiografia con particolare riferimento a quella eseguita per via trans-esofagea (TEE).

La TEE si è rivelata utile nel guidare il trattamento con fluidi, inotropi o vasopressori durante il TdF perché permette di valutare in tempo reale le dimensioni delle camere cardiache, la funzionalità ventricolare sistolica globale, le alterazioni della cinesia regionale, la funzionalità delle valvole cardiache, la funzione diastolica ventricolare, il pericardio, e la volemia. La TEE consente inoltre di valutare la funzione ventricolare destra e l'eventuale presenza di shunt interatriale e di forame ovale pervio.^[145-147] Infine, l'impiego di TEE può anche agevolare il posizionamento del PAC e delle cannule per il bypass veno-venoso poiché tali manovre vengono eseguite sotto diretta visione ecocardiografica^[148]. Pur sottolineando come i dati sull'impiego di TEE nel TdF provengano ancora per lo più da case reports e studi retrospettivi, va evidenziato come ne venga sempre sottolineata l'importanza e l'efficacia nel permettere una diagnostica tempestiva ed accurata di eventi intraoperatori difficilmente rilevabili con altre metodiche di monitoraggio emodinamico come, ad esempio, la microembolia gassosa, la tromboembolia polmonare, la disfunzione acuta del ventricolo destro, il

tamponamento cardiaco, l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Dalla letteratura viene rilevato anche la capacità della TEE di consentire di modificare la gestione emodinamica rendendola più appropriata ed efficace in termini di esiti.^[146, 149-151]

Relativamente ai pazienti sottoposti a TdF, la TEE è oggi considerata una metodica di monitoraggio emodinamico con minima incidenza di complicanze ed un profilo di sicurezza sovrapponibile a quella dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia^[146] mentre la trombocitopenia, le coagulopatie, e la presenza di varici esofagee non rappresentano controindicazioni assolute ad un suo impiego^{[145], [152]}. Una recente metanalisi comprendente 10 studi e 908 pazienti con varici esofagee ha rilevato un'incidenza di sanguinamento correlato all'utilizzo intraoperatorio di TEE pari allo 0.68%, nessun caso di mortalità o perforazione esofagea, e un'incidenza aggregata di complicanze dello 0.84% (comprendendo anche i pazienti sottoposti a TEE diagnostica)^[153]. Rimane comunque una tecnica con alcuni rischi potenziali e pertanto è necessario:

considerare caso per caso le controindicazioni assolute e relative^[145, 152];

valutare il rapporto rischio/beneficio specifico per ciascun paziente^[145];

considerare ad alto rischio di possibili complicanze collegate all'inserimento della sonda in esofago i soggetti con importante e recente sanguinamento gastrointestinale o trattati con banding^[153, 154];

1) limitarne l'introduzione della sonda non oltre il terzo inferiore dell'esofago e utilizzando estrema cautela nella proiezione transgastrica;

considerare i potenziali danni alla mucosa esofagea a seguito di un eventuale surriscaldamento della sonda^[145].

Nel corso degli ultimi 15 anni i dati pubblicati mostrano la tendenza ad un uso sempre più frequente della TEE nel TdF pur con una certa eterogeneità tra i vari centri trapianto. I risultati di una survey USA pubblicata nel 2021 dalla "Society for the Advancement for Transplant Anesthesia" (SATA) hanno mostrato che il 49% dei centri con programmi di trapianto epatico utilizzavano TEE come metodica di monitoraggio emodinamico intraoperatorio nel 76-100% dei casi; il 9% nel 51-75%. Il 32% dei centri riportava un utilizzo solo minimo (0-25%).^[155] E' riportata una certa variabilità tra i vari centri anche per quanto riguarda la tipologia di esame ecocardiografico eseguito (solo il 10% esegue un esame completo secondo quanto indicato dalle linee guida della Society of Cardiovascular Anesthesiologists, SCA)^[152] sia per il livello di competenza degli anestesisti che utilizzano TEE con percentuali generalmente basse di anestesisti in possesso di una certificazione rilasciata da una Società scientifica o un Ente competente mentre la maggior parte degli utilizzatori di TEE riporta un grado di competenza legata per lo più all'esperienza ed al "training on the job"^[145, 146]. Essendo la TEE una metodica operatore dipendente, alcune Società scientifiche del settore supportano fortemente il concetto per cui tutti gli anestesisti che usano la TEE nel corso del TdF completino un percorso formale di training con conseguimento di una certificazione ufficiale^[146].



TARGET EMODINAMICO INTRAOPERATORIO MAGGIORMENTE ASSOCIATO AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO

10.1 È fortemente consigliato mantenere una pressione arteriosa media (PAM) di almeno 65 mmHg ed evitare periodi prolungati di ipotensione, anche moderata, bilanciando i rischi/benefici del riempimento fluidico versus l'utilizzo di vasopressori.

Il TdF è una complessa procedura chirurgica ad alto rischio di instabilità emodinamica per le grandi manipolazioni vascolari, le possibili perdite ematiche e le conseguenti variazioni del ritorno venoso. Periodi prolungati di ipotensione, anche moderata, sono fortemente associati ad un aumentato rischio di sviluppare insufficienza renale acuta (IRA) nel postoperatorio ^[156,157].

Il mantenimento di una PAM ottimale durante il TdF è cruciale per mantenere un'adeguata pressione di perfusione di tutti gli organi e preservare i reni da insulti conseguenti ad una bassa pressione di perfusione che può precipitare l'insufficienza renale, anche non nell'immediato perioperatorio.

In uno studio condotto da Joosten et al. (2021), gli autori hanno chiaramente dimostrato che ogni minuto di ipotensione (definita come PAM <65 mmHg) aumenta significativamente il rischio di sviluppare danno renale acuto (AKI) postoperatorio. Questo risultato sottolinea la necessità di evitare episodi prolungati di ipotensione, che possono portare a ipoperfusione renale e successivo danno cellulare renale ^[156-157].

Per il mantenimento di una efficace pressione di perfusione è importante mantenere un giusto equilibrio tra l'uso dei vasopressori e una gestione corretta della terapia fluidica. Un carico eccessivo di fluidi può portare a congestione renale, mentre un volume di fluidi insufficiente può precipitare l'ipoperfusione renale. Questo equilibrio è essenziale poiché entrambe le condizioni, sovraccarico o ipovolemia, possono portare ad AKI e può essere gestito in maniera (adeguata) e personalizzata attraverso l'utilizzo di indici dinamici ^[157-159].

I vasopressori giocano un ruolo complementare in questa strategia di supporto della PAM nell'ottica di migliorare la perfusione renale. Secondo uno studio pubblicato da British Journal of Anaesthesia nel 2022 è necessario l'utilizzo di un monitoraggio attento e di una titolazione della terapia con vasopressori per garantire che il loro uso non comprometta il flusso ematico renale ^[160].

Ulteriore supporto al mantenimento di una PAM di uguale o superiore 65 mmHg proviene da studi osservazionali più ampi e meta-analisi che come i migliori risultati siano stati ottenuti mantenendo una PAM intorno ai 65 mmHg per ridurre l'incidenza di AKI post-trapianto ^[161, 162].

In conclusione, il razionale di questa raccomandazione è ben supportato da studi clinici che sottolineano l'importanza di una emodinamica stabile, una gestione appropriata di fluidi e vasopressori e una comprensione delle modificazioni del profilo fisiologico ed in particolare emodinamico durante il trapianto di fegato. Pertanto, attenersi a questa raccomandazione è fortemente suggerito per ottimizzare gli esiti del paziente in questo contesto chirurgico ad alto rischio.

GESTIONE FLUIDICA E/O TRASFUSIONALE ASSOCIATA AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO

11.1 Il panel ritiene opportuno preferire strategie fluidoterapiche a “bilancio zero” e di limitare la trasfusione di componenti ematici, in rapporto alla severità della malattia epatica, alle comorbidità del ricevente, alla fase del trapianto e alla tecnica chirurgica utilizzata.

Una recente review sistematica e consensus di un panel di esperti internazionali suggerisce che un approccio fluidoterapico euvolemico o moderatamente restrittivo evitando PVC elevate o molto elevate e utilizzando infusione di vasopressori a basso o moderato dosaggio, possa essere associato ad una riduzione della necessità di trasfusione di globuli rossi e delle complicanze respiratorie post-operatorie senza aumentare il rischio di danno renale acuto^[91]. Anche se con livelli di evidenza bassi o molto bassi, in un'altra review sistematica non è stata trovata alcuna associazione tra strategie di gestione fluidiche restrittive e AKI post-TdF. Inoltre, sono stati rilevati possibili effetti protettivi delle strategie intraoperatorie “restrittive” che si traducevano in riduzione delle complicanze polmonari, della durata della ventilazione meccanica e del sanguinamento^[96]. D'altra parte, le strategie di espansione volemica più liberali con bilancio idrico positivo hanno mostrato un incremento dell'incidenza di AKI postoperatoria e di trattamento dialitico^[98].

11.2 Vi sono, evidenze molto limitate sui benefici della GDFT intraoperatoria, una tecnica che mostra un effetto variabile sul bilancio dei fluidi a seconda dei dettagli del protocollo^[96]

La definizione di euvoemia, utilizzata nei protocolli GDFT - il cui obiettivo è quello di evitare gli effetti dannosi dell'ipoperfusione da una parte e del sovraccarico di fluidi dall'altra - è essenzialmente legata al concetto di fluid-responsiveness, ovvero alla possibilità di “reclutare” volume (precarico) utile a migliorare lo stroke volume e quindi l'output cardiaco^[163]. Ai diversi fattori perioperatori che possono alterare la curva di Frank-Starling e rendere difficile ottenere una risposta soddisfacente ad un carico fluidico, nel paziente cirrotico si aggiungono la circolazione iperdinamica e la disfunzione autonoma dovuta (anche ma non solo) all'abuso cronico di alcool^[164].

Non è ancora chiaro se la definizione funzionale di euvoemia si possa applicare ai pazienti affetti da cirrosi epatica soprattutto avanzata (Child B o C). Gli studi ancora molto limitati sull'argomento suggeriscono che un test di carico fluidico (fluid challenge) potrebbe portare ad un aumento iniziale dell'effetto che potrebbe ridursi progressivamente nel tempo^[96]. Quindi la GDFT è suggerita, anche se non esiste consenso sul protocollo migliore da attuare nel TdF. Sono necessari ulteriori studi per definire protocolli di GDFT appropriati, con target emodinamici e metabolici finalizzati alle diverse fasi del trapianto. Attualmente, alla luce delle evidenze della letteratura, l'approccio più prudente sembra essere quello di preferire una strategia fluidoterapica a bilancio zero^[98].

Esaminando la letteratura corrente^[91, 96, 98], il beneficio di una fluidoterapia restrittiva sembrerebbe indirettamente condizionato dalla riduzione delle trasfusioni intraoperatorie. Il sanguinamento nel trapianto di fegato è multifattoriale. Tra i fattori presenti prima del trapianto rivestono grande importanza l'ipertensione portale e i difetti della emostasi. Questi ultimi possono svilupparsi o amplificarsi durante la fase anepatica e/o neoepatica a causa dell'assenza di funzione sintetica epatica, di iperfibrinolisi o di ipopiastrinemia da sequestro di piastrine nel graft. In letteratura l'aumentato fabbisogno trasfusionale è associato a esiti postoperatori peggiori, con incremento della frequenza di AKI postoperatoria^[165, 166]. Nei pazienti sottoposti a LT, la TACO può aumentare l'ipertensione portale e di conseguenza peggiorare il sanguinamento chirurgico specialmente nella fase pre-anepatica ed avere come conseguenza un impatto negativo sulla sopravvivenza^[167]. Inoltre, un'eccessiva trasfusione di PFC durante la fase neoepatica del TdF può portare a sovraccarico circolatorio, aumento delle pressioni di riempimento e compromissione della perfusione del graft^[168]. Questo tipo di approccio può ridurre le esigenze complessive di trasfusione grazie alla gestione specifica dei vari difetti a carico di emostasi e coagulazione in una fase precoce^[169]. Le trasfusioni di plasma fresco congelato (PFC) sono state associate a diverse complicanze, tra cui il sovraccarico circolatorio correlato alla trasfusione (TACO)^[167]. Nei



pazienti sottoposti a LT, la TACO può aumentare l'ipertensione portale e di conseguenza peggiorare il sanguinamento chirurgico specialmente nella fase pre-anepatica ed avere come conseguenza un impatto negativo sulla sopravvivenza ^[167]. Inoltre, un'eccessiva trasfusione di PFC durante la fase neoanepatica del TdF può portare a sovraccarico di liquidi, circolatorio, aumento delle pressioni di riempimento e compromissione della perfusione del graft (neofegato) ^[170]. Poiché i concentrati di complesso protrombinico possono essere somministrati in bassi volumi di iniezione, l'uso di questi emoderivati nel trapianto di fegato può consentire un rapido aumento dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti senza il rischio di sovraccarico di volume e/o di AKI postoperatorio.^[171]

LA SINDROME POST-RIPERFUSIONE E IL SUO RUOLO DELL'INSORGENZA DEL DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO

12.1 Il panel ritiene opportuno prevenire la sindrome post-riperfusion e mediante l'ottimizzazione emodinamica, metabolica e del bilancio idro-elettrolitico.

La eziologia di AKI dopo TdF è considerata multifattoriale e non è ancora non completamente conosciuta. Accanto alla funzionalità renale preoperatoria, sono noti tra i fattori di rischio, la severità della patologia epatica (MELD score), l'età del ricevente e altre comorbidità come il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa^[172]. Nell'ambito della prevenzione intraoperatoria dell'AKI, un ruolo determinante è svolto dal danno da ischemia/riperfusion (IRI) cui va incontro il graft epatico (neofegato) alla riperfusion, che è associato ad una risposta infiammatoria simile a quella che si sviluppa in corso di sepsi o di disfunzione multiorgano^[173].

L'identificazione precoce di IRI consente di utilizzare misure "mediche" che possano prevenire gli eventi avversi successivi, tra cui AKI. Un indicatore precoce di severa IRI in corso di TdF è la sindrome post-riperfusion (PRS)^[174].

La sindrome post-riperfusion (PRS) è definita ormai classicamente come una riduzione superiore al 30% del valore di pressione arteriosa media osservata immediatamente dopo la riperfusion, per la durata di almeno 1 minuto, entro 5 minuti dal declampaggio della vena porta e della vena cava inferiore^[175]. È noto come la PRS abbia impatto sulle complicanze a breve termine, sull'outcome del graft e sull'insorgenza di AKI nel paziente sottoposto a trapianto di fegato^[176,177].

La PRS ha un'incidenza che si aggira intorno al 30% nei pazienti sottoposti a TdF e la sua eziologia non è ancora completamente chiarita. Un ruolo fondamentale è svolto dall'immissione in circolo, al declampaggio della vena porta -nonostante il washout- di quantità variabili della soluzione di preservazione dell'organo che può indurre riduzione della temperatura centrale, acidificazione, disturbi elettrolitici (principalmente iperkaliemia e ipocalcemia) e immissione in circolo di microemboli^[178].

Sono stati identificati probabili fattori predittivi di PRS legati al ricevente e al graft. Tra i fattori legati al ricevente: un elevato MELD score e livelli elevati di creatinina sierica preoperatoria^[178]. Anche considerando che la funzione renale è spesso deteriorata nei pazienti con patologia epatica avanzata o terminale (sindrome epato-renale)^[179]. I pazienti con elevato MELD score presentano complicanze cardio-circolatorie, già prima del trapianto, legate all'incremento delle sostanze vasoattive in circolo, che inducono una importante riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, e una ridotta sensibilità di risposta allo stimolo vasocostrittivo. Questa condizione causa di una redistribuzione del volume intravascolare con conseguente ridotto volume centrale. I meccanismi di compenso comprendono l'attivazione del sistema nervoso ortosimpatico e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con conseguente rilascio di vasopressina. Questa cascata di eventi induce, nel paziente con MELD elevato, uno stato cardio-circolatorio iperdinamico tanto più evidente quanto più è avanzata la patologia epatica: le evidenze indicano una correlazione forte tra insorgenza di AKI e stato iperdinamico. La frequenza cardiaca elevata è un parametro clinico facilmente rilevabile che si correla con maggior rischio di insorgenza di PRS intra-operatoria e conseguentemente AKI post-operatoria^[176]. Tra i probabili fattori predittivi di PRS legati al graft devono essere ricordati i tempi prolungati di ischemia fredda (CIT) e calda (WIT) e la qualità subottimale dell'organo prelevato^[180, 181].

La prevenzione e il trattamento degli eventi peririperfusion e che espongono al rischio di sviluppo di AKI dopo trapianto di fegato riguardano sia le strategie anestesologiche che quelle chirurgiche. Da un punto di vista chirurgico l'applicazione di una tecnica di riperfusion retrograda si associa a minore incidenza di PRS. Questa strategia consente di ridurre al massimo la quantità di volume di soluzione di riperfusion reimpressa in circolo, limitandone di effetti avversi^[182, 183]. Dal punto di vista anestesologico, è fondamentale conoscere la fisiopatologia degli eventi che scatenano la PRS per poter applicare trattamenti mirati. È stato suggerito l'uso di farmaci come la N-acetilcisteina e il blu di metilene. Viene sfruttato della N-acetilcisteina il potere antiossidante del blu di metilene la capacità inibente diretta della



NO (ossido nitrico) sintetasi. Lo scopo dell'utilizzo di entrambi i farmaci è quello di agire sui vari eventi caratterizzanti l'attivazione infiammatoria, il rilascio citochinico e i conseguenti effetti sul tono vascolare e sulla permeabilità e infine sulla produzione di radicali liberi dell'ossigeno ^[184]. Tuttavia, in merito all'uso di questi farmaci il livello di evidenza è ancora basso per supportarne l'uso.

Il trattamento di supporto della PRS consiste nella somministrazione di farmaci vasoattivi e di calcio cloruro, che può subire un'importante deplezione in caso di PRS (a causa della tossicità da citrato spesso legata ad elevato carico trasfusionale soprattutto di PFC) con conseguente danno a carico delle membrane cellulare e dei mitocondri ^[184].

Il trattamento della PRS dipende essenzialmente dalla sua patogenesi. Non sempre l'ipotensione è causata da vasodilatazione e/o vasoplegia. Si possono, infatti, verificare ipovolemia massiva da perdita ematica acuta che necessita di supporto fluidico e trasfusionale; vasodilatazione con alta portata e ipotensione che beneficia dei vasocostrittori; oppure deficit di pompa e, in questo caso, l'inotropo è il farmaco di scelta.

Una più recente gestione del danno d'organo legato agli eventi ischemici è rappresentata dall'uso delle macchine da perfusione, utilizzate dopo il prelievo, sia nel donatore in morte cerebrale (DBD) che nel donatore a cuore fermo (DCD). Questa strategia ha come obiettivo la gestione (ed il superamento) dei problemi legati al prolungamento del tempo di ischemia fredda (CIT): la perfusione ipotermica (di solito a 6-12°) induce una riduzione delle richieste metaboliche d'organo con ridotta sintesi di radicali liberi dell'ossigeno; la perfusione normotermica (di solito a 37°) riproduce un supporto fisiologico al metabolismo epatico. Con entrambi i trattamenti è stata evidenziata una minore incidenza di PRS e di successiva AKI post-operatoria ^[185].

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica (convenzionale con clampaggio cavale vs piggyback con conservazione della cava, vs uso del bypass venovenoso), la letteratura recente è unanime nel preferire tecniche che comportino una riduzione dei tempi di ischemia calda, quindi senza utilizzo di by-pass veno venoso, che inizialmente era ritenuto protettivo della funzione renale per l'ipotetico aumento del flusso renale retrogrado dovuto al clampaggio della vena cava inferiore ^[186].

PROFILASSI ANTITROMBOTICA NEL PAZIENTE A RISCHIO PROCOAGULATIVO O DOPO ANASTOMOSI “DIFFICILI” E/O RICOSTRUZIONI VASCOLARI

13.1 Per ridurre il rischio protrombotico e individuare il paziente ad alto rischio per eventi trombotici nel post-trapianto dovrebbero essere adottate già nell'intra-operatorio una valutazione della coagulazione con parametri estesi e misure di flusso.

13.2 Dopo trapianto di fegato, per la prevenzione della trombosi portale non dovrebbero essere utilizzati in modo sistematico farmaci anticoagulanti a dosaggio profilattico o terapeutico. Tale trattamento dovrebbe essere invece considerato nei pazienti con fattori di rischio per trombosi portale quali: (a) difficoltà di tecnica chirurgica nel confezionamento della anastomosi o anastomosi complesse; (b) trombosi portale completa o parziale nel pretrapianto; (c) anomalie coagulative congenite a rischio protrombotico.

13.3 Nella prevenzione della trombosi dell'arteria epatica post-trapianto dovrebbe essere considerato l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die).

13.4 Nell'immediato post-trapianto, per la profilassi di una “early-HAT” (trombosi precoce della arteria epatica) che può complicare anastomosi multiple su vasi difficili o complesse “ricostruzioni” vascolari, o anomalie per differenza di calibro vasale donatore-ricevente, può essere indicata l'infusione endovenosa continua di eparina non frazionata.

13.5 Nell'immediato post-trapianto la profilassi per trombosi venosa profonda e/o tromboembolia basata sulla somministrazione di eparina sodica o eparine a basso peso molecolare dovrebbe essere valutata con cautela nel paziente con coagulopatia preoperatoria o ad alto rischio di sanguinamento postchirurgico.

Nonostante per molti anni il paziente con cirrosi avanzata sia stato identificato come un paziente ad elevato rischio emorragico, (come già anticipato nel paragrafo 11.3) gli studi più recenti dimostrano che in realtà il sistema emostatico dei pazienti con cirrosi presenta un “ribilanciamento” (rebalanced hemostasis)^[187, 188]. Tale ribilanciamento è legato alla contemporanea riduzione della sintesi da parte del fegato patologico sia dei fattori pro- che anti-coagulativi. Parallelamente, il potenziale incremento del rischio emorragico in presenza di piastrinopenia (prevalentemente legata al sequestro splenico)^[189], viene controbilanciato da un incremento dell'adesività piastrinica indotto da una maggiore sintesi del fattore di VonWillebrand e da una generazione di trombina idonea per assicurare l'emostasi^[189]. Il ribilanciamento dello stato emostatico nel post trapianto può avere un ruolo nello sviluppo di complicanze trombotiche.^[190]

Gli eventi trombotici, sia venosi che arteriosi, rappresentano complicanze con prevalenza variabile tra il 3% e il 5% dopo TdF, rendendo frequentemente necessario l'utilizzo di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti anche nelle fasi precoci post-operatorie, sia per scopi profilattici che terapeutici^[191]. Questa evenienza è particolarmente frequente nei casi in cui il ricevente presenti fattori di rischio per eventi vascolari trombotici venosi quali una anamnesi positiva di trombosi portale o disturbi trombofilici prima del trapianto, un flusso portale lento (dopo la riperfusione), definito come <1300 mL/min o < 65 mL/min/100gr di tessuto epatico, la necessità di eseguire una trombectomia parziale o la ricostruzione non fisiologica dell'anastomosi portale o la lesione dello strato intimale della vena durante la trombectomia.

Gli eventi trombotici dopo TdF possono essere ricollegabili a specifiche condizioni perioperatorie e al ribilanciamento dell'emostasi, e sono fortemente influenzati dalla tecnica chirurgica e da eventuali varianti anatomiche del donatore e ricevente. Altri fattori esterni che possono modulare il rischio trombotico sono lo stato di idratazione, l'immobilità, l'infezione da citomegalovirus, le emotrasfusioni.

In base alla letteratura disponibile non vi è evidenza per indicare come standard in tutti i trapiantati un trattamento farmacologico a dosi profilattiche o terapeutiche per prevenire la trombosi portale de novo, mentre tale scelta dovrebbe essere considerata in particolari circostanze come trapianto da vivente, trombosi portale pretrapianto, ricostruzione vascolari non fisiologiche, stati di ipercoagulabilità. Quando la profilassi è indicata, si possono utilizzare eparina sodica, eparina a basso peso molecolare oppure antagonisti della vitamina K. I dati sugli anticoagulanti orali diretti (DOACS) sono scarsi e prima del loro utilizzo bisognerebbe considerare il rapporto rischio/beneficio, considerata la possibilità



di una non sempre facile /antagonizzazione in caso di evento emorragico significativo. ^[192-194]

Per quanto riguarda i fattori predisponenti allo sviluppo di eventi trombotici ai danni della arteria epatica, oltre a quelli anamnestici e tecnici già citati per la componente venosa, sono stati individuati fattori predittivi indipendenti di aumentato rischio quali l'utilizzo di graft vascolari, un flusso arterioso <100 ml/min, un eccesso di emostrasfusioni intraoperatorie, l'età avanzata del ricevente con la presenza di ateromasia (fattore di rischio sempre più frequente data l'aumento dei candidati con età > di 65 aa) e il prolungato tempo di ischemia fredda^[192, 194].

L'applicazione di strategie di monitoraggio intraoperatorio dei flussi vascolari può (a) aiutare nella stratificazione del rischio per sviluppo di trombosi dell'arteria epatica; (b) guidare nella strategia di profilassi: bassi flussi intraoperatori sono a maggior rischio di trombosi post operatoria. Vi è molta variabilità nel disegno degli studi, ma l'aspirina a basso dosaggio (75-100 mg giornaliero), appare essere il miglior farmaco per la profilassi della trombosi arteriosa dopo trapianto, essendo in grado di ridurre l'incidenza in tutti i pazienti, compresi quelli ad alto rischio come nei casi di ricostruzioni vascolari complesse o con protesi, oltre che di ridurre l'incidenza di rigetti acuti cellulari ^[195].

14 GESTIONE DEL PAZIENTE COLONIZZATO DA MDRO

14.1 Tutti i candidati a trapianto di fegato dovrebbero essere sottoposti nell'immediato pretrapianto a tampone rettale di screening per la ricerca di enterobatteriacee ESBL/carbapenemasi produttrici, Acinetobacter e Enterococchi vancomicina-resistenti.

14.2 L'utilizzo della decontaminazione selettiva nel perioperatorio come profilassi nei riceventi MDRO positivi non è utile e dovrebbe essere evitata poiché non dà benefici e potrebbe potenziare l'emergenza di ulteriori multiresistenze.

14.3 La presenza di multicolonizzazione o infezione da MDRO purché controllata non rappresenta una controindicazione al trapianto.

14.4 In generale, non è indicato cambiare la profilassi antibiotica solo sulla base della condizione di carrier rettale di MDRO. I soggetti con SOFA score elevato sono quelli per i quali andrebbe considerata una profilassi mirata perioperatoria.

14.5 In caso di organo prelevato da donatore carrier rettale di MDRO non è indicato il cambio della profilassi perioperatoria usuale.

Diversi studi identificano la colonizzazione preoperatoria da MDRO come un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di infezione nel post TdF. I trapianti di organo solido hanno infatti un rischio più elevato di colonizzazione da batteri MDRO e conseguentemente di infezione con un più elevato rischio di mortalità ^[196, 197]. Per queste ragioni, lo screening per MDRO con tampone rettale pretrapianto dovrebbe essere effettuato a tutti i candidati prima della procedura operatoria.

Anche se lo stato di portatore del paziente è associato a un maggior rischio di infezione, la condizione di colonizzazione da MDRO a livello intestinale non rappresenta attualmente una controindicazione alla procedura di trapianto ^[198].

Vari studi che hanno valutato il ruolo della decontaminazione intestinale selettiva nel TdF hanno mostrato risultati contrastanti, per l'eterogeneità della metodologia, della tipologia di antibiotici impiegati, del timing della somministrazione e della durata del trattamento. Allo stato attuale non esiste una dimostrazione chiara ed inequivocabile che l'utilizzo della decontaminazione selettiva nei pazienti sottoposti a TdF abbia un impatto positivo sull'outcome. Pertanto, questa procedura terapeutica non è attualmente raccomandata anche per il potenziale rischio di selezionare microorganismi ulteriormente resistenti agli antibiotici ^[199].

L'importanza di conoscere lo stato di colonizzazione del ricevente permette di adottare misure di controllo della potenziale diffusione dei germi MDR. Fondamentale è anche conoscere la storia di recenti terapie antibiotiche e ospedalizzazioni del ricevente, fattori che aumentano il rischio di colonizzazione rettale da MDRO ^[197].

Allo stato attuale, la sola presenza di colonizzazione intestinale al momento del trapianto non cambia il regime di profilassi standard, che generalmente prevede la somministrazione di una cefalosporina di terza generazione o amoxiciclina/clavulanato per un periodo di 24-48 ore ^[200].

Tuttavia, specifici regimi di profilassi antibiotica mirata possono essere valutati in base ai fattori di rischio del paziente e all'epidemiologia ospedaliera locale.

In un recente studio risulta che nei riceventi di trapianto di fegato colonizzati che sviluppano un'infezione da enterobatteriacee MDR post trapianto un SOFA score > 11 è predittore di mortalità a 7 e 30 giorni: con un maggiore impatto di SOFA ≥ 11 nella prima settimana di infezione. Anche lo score INCREMENT-SOT-CPE ≥ 11 (che comprende tuttavia diversi fattori di rischio che si sviluppano nel post trapianto, quali un'infezione da cytomegalovirus (CMV), linfopenia al momento della batteriemia, il mancato source control e una inappropriata terapia empirica) risulta essere un forte predittore di mortalità ^[201].

In una recente survey internazionale in cui hanno partecipato 55 centri da 14 stati, più del 50% delle risposte ha riportato l'utilizzo di una profilassi antibiotica "targeted" in pazienti sottoposti a trapianto di fegato con colonizzazione/infezione da batteri MDR ^[202].

Tenendo conto che la colonizzazione da MDRO pre-trapianto è un importante fattore associato allo sviluppo di infezione



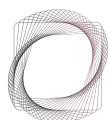
nel post trapianto insieme alle precedenti ospedalizzazioni, all'elevato MELD score al trapianto e all'esposizione ad antibiotici ^[203] il team infettivologico e di stewardship antimicrobica dedicato al TdF dovrebbe valutare per il singolo candidato la profilassi antibiotica mirata perioperatoria più appropriata.

Oltre alle misure di controllo delle infezioni, quali l'isolamento da contatto, in questi pazienti occorre anche prevedere una terapia antibiotica empirica ragionata basata sull'epidemiologia locale e personale del paziente trapiantato in caso di insorgenza di segni di infezione che possano presentarsi molto precocemente nel post-operatorio.

La colonizzazione intestinale del donatore non richiede nel ricevente una profilassi diversa da quella standard. È prassi abbastanza diffusa comunque consultare il Centro Nazionale Trapianti e tenere in forte considerazione il dato della colonizzazione del donatore in caso di sviluppo di un'infezione nell'immediato postoperatorio di TdF ^[204].

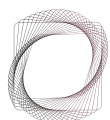
BIBLIOGRAFIA

1. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The Liver Frailty Index Improves Mortality Prediction of the Subjective Clinician Assessment in Patients With Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Feb;113(2):235–42.
2. Fitch KS, BMDAB, JRLPLM van het LJMJV and JPK. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001. https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
4. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47:S20–42.
5. Romero-Cristóbal M, Mombiela T, Caballero A, Clemente A, Fernández-Yunquera A, Diaz-Fontenla F, et al. Clinical Utility of a Risk-Adapted Protocol for the Evaluation of Coronary Artery Disease in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*. 2019 Aug 25;25(8):1177–86.
6. Aghaolur B, VanWagner LB. Cardiac and Pulmonary Vascular Risk Stratification in Liver Transplantation. Vol. 25, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2021. p. 157–77.
7. Aydinalp A, Atar I, Bal U, Aktas A, Ertan C, Atar A, et al. Determinants of Coronary Artery Disease in Liver Transplant Candidates.
8. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, Darling C, Serper M, Hall S, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *American Journal of Transplantation*. 2018 Jan 1;18(1):30–42.
9. Williams FR, Quinlan J, Freer A, Morrison B, Sitch A, Hockey F, et al. Duke Activity Status Index and Liver Frailty Index predict mortality in ambulatory patients with advanced chronic liver disease: A prospective, observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024 Feb 3;59(4):547–57.
10. Cheng XS, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP, et al. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 146, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E299–324.
11. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology*. 2020 Jan 11;71(1):334–45.
12. Burra P, Giannini EG, Caraceni P, Ginanni Corradini S, Rendina M, Volpes R, et al. Specific issues concerning the management of patients on the waiting list and after liver transplantation. Vol. 38, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1338–62.
13. Kleb C, Jain V, Sheth C, Wolski K, Kapadia S, Grimm R, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Scoring with Dobutamine Stress Echo for Detection of Coronary Artery Disease Before Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2021 Dec 14;26.
14. Duvall WL, Singhvi A, Tripathi N, Henzlova MJ. SPECT myocardial perfusion imaging in liver transplantation candidates. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020 Feb;27(1):254–65.
15. De Gasperi A, Spagnolin G, Ornaghi M, Petrò L, Biancofiore G. Preoperative cardiac assessment in liver transplant candidates. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Mar;34(1):51–68.
16. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1285.



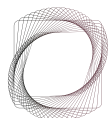
17. Budoff MJ, Jollis JG, Dowe D, Min J. Diagnostic accuracy of coronary artery calcium for obstructive disease: Results from the ACCURACY trial. *Int J Cardiol.* 2013 Jun;166(2):505–8.
18. West BH, Low CG, Bista BB, Yang EH, Vorobiof G, Busuttil RW, et al. Significance of Coronary Artery Calcium Found on Non-Electrocardiogram-Gated Computed Tomography During Preoperative Evaluation for Liver Transplant. *American Journal of Cardiology.* 2019 Jul 15;124(2):278–84.
19. Tandon R, Nasrallah H, Akbarian S, Carpenter WT, DeLisi LE, Gaebel W, et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. *Schizophr Res.* 2024 Feb;264:1–28.
20. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, Amabile N, Gaubert JY, Cohen F, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography angiography in patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;24(5):558–62.
21. Cheng XS, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP, et al. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Nov 22;146(21).
22. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the american heart association and the American college of cardiology foundation. *Circulation.* 2012 Jul 31;126(5):617–63.
23. Williams, Sercombe, Hamilton, Pounder. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Nov 22;12(11):1079–89.
24. Riedel B, Li MHG, Lee CHA, Ismail H, Cuthbertson BH, Wijeyesundera DN, et al. A simplified (modified) Duke Activity Status Index (M-DASI) to characterise functional capacity: a secondary analysis of the Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) study. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):181–90.
25. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Hillis GS, Abbott TEF, Shulman MA, Ackland GL, et al. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2020 Mar;124(3):261–70.
26. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, et al. Assessment of Functional Capacity Before Major Non-Cardiac Surgery.
27. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Croal BL, et al. Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) study: a protocol for an international multicentre prospective cohort study of cardiopulmonary exercise testing prior to major non-cardiac surgery. *BMJ Open.* 2016 Mar;6(3):e010359.
28. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, 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 Mar;59(3):1144–65.
29. Gertsvolf N, Andersen E, Othman T, Xu P, Phuong N, Butera B, et al. Patent foramen ovale and neurologic events in patients undergoing liver transplantation. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2018 Sep 1;19(6):53–5.
30. Grande-Trillo A, Sobrino-Márquez JM, Escobedo-Mesas E, Rangel-Sousa D, López-Haldón JE, Lage-Gallé E. Preoperative Cardiac Assessment of Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation: Experience in One Center. In: *Transplantation Proceedings.* Elsevier USA; 2015. p. 2634–5.
31. Rachwan RJ, Kutkut I, Timsina LR, Bou Chaaya RG, El-Am EA, Sabra M, et al. CAD-LT score effectively predicts risk of significant coronary artery disease in liver transplant candidates. *J Hepatol.* 2021 Jul;75(1):142–9.
32. Doctorian T, Nandkeolyar S, Fearon C, Nayak S, Tryon D, Sakr A, et al. Utility of Framingham Score for Optimizing Preoperative Evaluation Among Patients Undergoing Liver Transplant Evaluation. *Transplant Proc.* 2021 Jun 1;53(5):1616–21.

33. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, 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 Mar;59(3):1144–65.
34. Alexander S, Teshome M, Patel H, Chan EY, Doukky R. The diagnostic and prognostic utility of risk factors defined by the AHA/ACCF on the evaluation of cardiac disease in liver transplantation candidates. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Dec 2;19(1):102.
35. Tsochatzis EA, Watt KD, VanWagner LB, Verna EC, Berzigotti A. Evaluation of recipients with significant comorbidity – Patients with cardiovascular disease. *J Hepatol*. 2023 Jun;78(6):1089–104.
36. Moody WE, Holloway B, Arumugam P, Gill S, Wahid YS, Boivin CM, et al. Prognostic value of coronary risk factors, exercise capacity and single photon emission computed tomography in liver transplantation candidates: A 5-year follow-up study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021 Dec 1;28(6):2876–91.
37. Martinez-Perez S, McCluskey SA, Davierwala PM, Kalra S, Nguyen E, Bhat M, et al. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management in Liver Transplant Recipients: A Review of the Literature Merging Guidelines and Interventions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Apr;38(4):1015–30.
38. Reddy ST, Thai NL, Oliva J, Tom KB, Dishart MK, Doyle M, et al. Cardio-hepatic risk assessment by CMR imaging in liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 2018 May 1;32(5).
39. Tandon R, Agakishiev D, Freese RL, Thompson J, Nijjar PS. Detection of Coronary Artery Disease With Coronary Computed Tomography Angiography and Stress Testing in Candidates for Liver Transplant. *American Journal of Cardiology [Internet]*. 2024 Nov 1;230:14–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.08.021>
40. Kong YG, Ha TY, Kang JW, Hwang S, Lee SG, Kim YK. Incidence and Predictors of Increased Coronary Calcium Scores in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2015 Jul 1;47(6):1933–8.
41. Kong YG, Kang JW, Kim YK, Seo H, Lim TH, Hwang S, et al. Preoperative coronary calcium score is predictive of early postoperative cardiovascular complications in liver transplant recipients. *Br J Anaesth*. 2015 Mar 1;114(3):437–43.
42. Barman PM, VanWagner LB. Cardiac Risk Assessment in Liver Transplant Candidates: Current Controversies and Future Directions. *Hepatology*. 2021 Jun 18;73(6):2564–76.
43. Martinez-Perez S, Davierwala P, McCluskey SA, Kalra S, Luzzi C, McGilvray I, et al. Hybrid Coronary Artery Revascularization Before Liver Transplantation: A Case Report. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Sep;38(9):2105–8.
44. Jacobs E, Singh V, Damluji A, Shah NR, Warsch JL, Ghanta R, et al. Safety of transradial cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014 Feb 15;83(3):360–6.
45. Reddy HG, Choi JH, Maynes EJ, Carlson LA, Gordon JS, Horan DP, et al. Concomitant vs staged orthotopic liver transplant after cardiac surgical procedures. Vol. 33, *Transplantation Reviews*. W.B. Saunders; 2019. p. 231–6.
46. Gologorsky E, Pretto EA, Fukazawa K. Coronary artery disease and its risk factors in patients presenting for liver transplantation. *J Clin Anesth*. 2013;25(8):618–23.
47. Jodocy D, Abbrederis S, Graziadei IW, Vogel W, Pachinger O, Feuchtnner GM, et al. Coronary computer tomographic angiography for preoperative risk stratification in patients undergoing liver transplantation. *Eur J Radiol*. 2012 Sep;81(9):2260–4.
48. Snipelisky DF, McRee C, Seeger K, Levy M, Shapiro BP. Coronary interventions before liver transplantation: Might not avert postoperative cardiovascular events. *Tex Heart Inst J*. 2015 Oct 1;42(5):438–42.
49. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Jan 18;145(3).



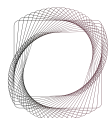
50. Wood A, Eghtesad B, Menon KVN, Fares M, Tong MZY, Sharma V, et al. Safety and Outcomes of Combined Liver Transplantation and Cardiac Surgery in Cirrhosis. *Ann Thorac Surg*. 2021 Jan;111(1):62–8.
51. Chaubey S, Hussain A, Zakai SB, Butt S, Punjabi P, Desai J. Concomitant cardiac surgery and liver transplantation: an alternative approach in patients with end stage liver failure? *Perfusion*. 2021 Oct 23;36(7):737–44.
52. Levy C, Lassailly G, El Amrani M, Vincent F, Delhay C, Meurice T, et al. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) as bridge therapy restoring eligibility for liver transplantation in cirrhotic patients. *American Journal of Transplantation*. 2020 Sep;20(9):2567–70.
53. Levy C, Lassailly G, El Amrani M, Vincent F, Delhay C, Meurice T, et al. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) as bridge therapy restoring eligibility for liver transplantation in cirrhotic patients. *American Journal of Transplantation*. 2020 Sep;20(9):2567–70.
54. Kaafarani M, Shamma O, Jafri SM. Transcatheter Aortic Valve Replacement Restoring Candidacy for Liver Transplant in Patients With Cirrhosis. *ACG Case Rep J*. 2023 Aug;10(8):e01102.
55. Annie FH, Belcher AM, Manivannan PKR, Elashery AR. Impact of TAVR on patients with severe aortic stenosis and liver cirrhosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2023 Sep 1;325(3):H539–44.
56. Peeraphatdit T (Bee), Nkomo VT, Naksuk N, Simonetto DA, Thakral N, Spears GM, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Cirrhosis: A Guide for the Hepatologist. *Hepatology*. 2020 Nov 15;72(5):1735–46.
57. Fukazawa K, Quinlan CA, Pretto EA, Fong CT, Reyes JD, Gologorsky E. Chronic Moderate Aortic Regurgitation in Liver Transplantation: Prevalence, Perioperative Management, and Short-Term Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):584–7.
58. Goel K, Shah P, Jones BM, Korngold E, Bhardwaj A, Kar B, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2023 Sep 1;44(33):3181–95.
59. Ahmed T, Misumida N, Grigorian A, Tarantini G, Messerli AW. Transcatheter interventions for valvular heart diseases in liver cirrhosis patients. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 May;33(4):242–9.
60. Witberg G, Lador A, Yahav D, Kornowski R. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk: A meta-analysis of randomized trials and propensity score matched observational studies. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018 Aug;92(2):408–16.
61. Wilkey BJ, Hanson R, Reece TB, Forman L, Burton JR, Messenger JC, et al. Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement for Mixed Aortic Valve Disease in Child's Class C Liver Disease Prior to Orthotopic Liver Transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Jun 29;20(2):158–62.
62. Sawalha K, Kadado AJ, Gupta K, Al-Akchar M, Battisha A, Abozenah M, et al. Outcomes of MitraClip Placement in Patients With Liver Cirrhosis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021 Aug;29:50–3.
63. Krishnaswamy A, Mick S, Navia J, Gillinov AM, Tuzcu EM, Kapadia SR. Transcatheter mitral valve replacement: A frontier in cardiac intervention. *Cleve Clin J Med*. 2016 Nov;83(11 suppl 2):S10–7.
64. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, et al. Improved Functional Status and Quality of Life in Prohibitive Surgical Risk Patients With Degenerative Mitral Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;64(2):182–92.
65. Barker CM, Goel K. Transcatheter Tricuspid Interventions: Past, Present, and Future. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2023 May 16;19(3):57–66.
66. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention*. 2021 Nov;17(10):791–808.

67. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 18;388(20):1833–42.
68. Izzy M, Fortune BE, Serper M, Bhave N, deLemos A, Gallegos-Orozco JF, et al. Management of cardiac diseases in liver transplant recipients: Comprehensive review and multidisciplinary practice-based recommendations. Vol. 22, *American Journal of Transplantation*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 2740–58.
69. Mittal S, Bhardwaj M, Shekhrarka P, Goyal VK, Nimje GR, Kanoji S, et al. An overview of unresolved issues in the perioperative management of liver transplant patients. *Korean Journal of Transplantation*. 2023 Dec 31;37(4):221–8.
70. Izzy M, VanWagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M, Watt KD. Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Apr;24(2):148–55.
71. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *American Journal of Transplantation*. 2016 Sep 1;16(9):2684–94.
72. Koshy AN, Gow PJ, Han HC, Teh AW, Jones R, Testro A, et al. Cardiovascular mortality following liver transplantation: predictors and temporal trends over 30 years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020 Oct 1;6(4):243–53.
73. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic Dysfunction in Patients With End-Stage Liver Disease is Associated With Development of Heart Failure Early After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2012 Sep 27;94(6):646–51.
74. DuBrock HM. Portopulmonary Hypertension. *Chest*. 2023 Jul;164(1):206–14.
75. Rachwan RJ, Kutkut I, Hathaway TJ, Timsina LR, Kubal CA, Lacerda MA, et al. Postoperative Atrial Fibrillation and Flutter in Liver Transplantation: An Important Predictor of Early and Late Morbidity and Mortality. *Liver Transplantation*. 2020 Jan 10;26(1):34–44.
76. Beal EW, Mumtaz K, Hayes D, Whitson BA, Black SM. Combined heart–liver transplantation: Indications, outcomes and current experience. *Transplant Rev*. 2016 Oct;30(4):261–8.
77. Kittleson MM, Sharma K, Brennan DC, Cheng XS, Chow SL, Colvin M, et al. Dual-Organ Transplantation: Indications, Evaluation, and Outcomes for Heart-Kidney and Heart-Liver Transplantation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Aug 15;148(7):622–36.
78. Tracy KM, Matsuoka LK, Alexopoulos SP. Update on combined heart and liver transplantation: evolving patient selection, improving outcomes, and outstanding questions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023 Apr;28(2):104–9.
79. Frountzas M, Karampetsou N, Nikolaou C, Schizas D, Tsapralis D, Avgerinos D, et al. Combined heart and liver transplantation: an updated systematic review. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2022 Feb;104(2):88–94.
80. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, Kahn J, Valentino PL, Hofer RE, et al. Fontan-Associated Liver Disease. *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):591–604.
81. Reardon LC, DePasquale EC, Tarabay J, Cruz D, Laks H, Biniwale RM, et al. Heart and heart–liver transplantation in adults with failing Fontan physiology. *Clin Transplant*. 2018 Aug 18;32(8).
82. Alexopoulos SP, Wu WK, Ziogas IA, Matsuoka LK, Rauf MA, Izzy M, et al. Adult Combined Heart-Liver Transplantation: The United States Experience. *Transplant International*. 2022 Jan 4;35.
83. Brozzi NA, Loebe M, Souki FG, Beduschi T, Ghodzisad A, Tekin A, et al. En-Bloc Simultaneous Heart–Liver Transplantation in Adult Patients. *Ann Surg*. 2021 Dec;274(6):e1284–9.



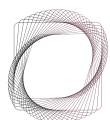
84. Del Prete L, Franchi E, Lonati C, Widmer J, Gatti S, Dondossola DE, et al. HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION OF THE LIVER. THE REASONS FOR SUCCESS. *European Journal of Transplantation*. 2022 Oct;1(1):35–46.
85. Daly RC, Rosenbaum AN, Dearani JA, Clavell AL, Pereira NL, Boilson BA, et al. Heart-After-Liver Transplantation Attenuates Rejection of Cardiac Allografts in Sensitized Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar;77(10):1331–40.
86. Wong TW, Gandhi MJ, Daly RC, Kushwaha SS, Pereira NL, Rosen CB, et al. Liver Allograft Provides Immunoprotection for the Cardiac Allograft in Combined Heart–Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2016 Dec;16(12):3522–31.
87. Briasoulis A, Akintoye E, Kuno T, Alvarez P. Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Combined Organ Transplantation (from the United Network for Organ Sharing). *Am J Cardiol*. 2020 Aug;129:42–5.
88. Organ Procurement and Transplantation Network National Data. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data>. 2022.
89. Han JL, Beal EW, Mumtaz K, Washburn K, Black SM. Combined liver-lung transplantation: Indications, outcomes, current experience and ethical Issues. *Transplant Rev*. 2019 Apr;33(2):99–106.
90. Fayed NA, Yassen KA, Abdulla AR. Comparison Between 2 Strategies of Fluid Management on Blood Loss and Transfusion Requirements During Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Oct 1;31(5):1741–50.
91. Morkane CM, Sapisochin G, Mukhtar AM, Reyntjens KMEM, Wagener G, Spiro M, et al. Perioperative fluid management and outcomes in adult deceased donor liver transplantation – A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022 Oct 1;36(10).
92. Lekerika N, Gutiérrez Rico RM, Arco Vázquez J, Prieto Molano L, Arana-Arri E, Martínez Indart L, et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing orthotopic liver transplantation: Effects on intraoperative blood transfusion and postoperative complications. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier USA; 2014. p. 3087–91.
93. Choi JM, Lee YK, Yoo H, Lee S, Kim HY, Kim YK. Relationship between stroke volume variation and blood transfusion during liver transplantation. *Int J Med Sci*. 2016 Feb 20;13(3):235–9.
94. Jiang GQ, Peng MH, Yang DH. Effect of perioperative fluid therapy on early phase prognosis after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008 Aug;7(4):367–72.
95. Froghi F, Gopalan V, Anastasiou Z, Koti R, Gurusamy K, Eastgate C, et al. Effect of post-operative goal-directed fluid therapy (GDFT) on organ function after orthotopic liver transplantation: Secondary outcome analysis of the COLT randomised control trial. *International Journal of Surgery*. 2022 Mar 1;99.
96. Carrier FM, Chassé M, Wang HT, Aslanian P, Iorio S, Bilodeau M, et al. Restrictive fluid management strategies and outcomes in liver transplantation: a systematic review. Vol. 67, *Canadian Journal of Anesthesia*. Springer; 2020. p. 109–27.
97. Pollok JM, Tinguely P, Berenguer M, Niemann CU, Raptis DA, Spiro M, et al. Enhanced recovery for liver transplantation: recommendations from the 2022 International Liver Transplantation Society consensus conference. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;8(1):81–94.
98. Zhang S, Ma J, An R, Liu L, Li J, Fang Z, et al. Effect of cumulative fluid balance on acute kidney injury and patient outcomes after orthotopic liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nephrology*. 2020 Sep 1;25(9):700–7.
99. Benson AB, Burton JR, Austin GL, Biggins SW, Zimmerman MA, Kam I, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2011 Feb;17(2):149–58.
100. Reydellet L, Blasco V, Mercier MF, Antonini F, Nafati C, Harti-Souab K, et al. Impact of a goal-directed therapy protocol on postoperative fluid balance in patients undergoing liver transplantation: A retrospective study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(4).

101. Mukhtar A, Aboulfetouh F, Obayah G, Salah M, Emam M, Khater Y, et al. The safety of modern hydroxyethyl starch in living donor liver transplantation: A comparison with human albumin. *Anesth Analg*. 2009;109(3):924–30.
102. Feng ZY, Xu X, Zhu SM, Bein B, Zheng S Sen. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg*. 2010 Aug;34(8):1864–73.
103. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, Joseph M, Bohlega B, Sallam H, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care*. 2014 Nov 19;18(6).
104. Hand WR, Whiteley JR, Epperson TI, Tam L, Crego H, Wolf B, et al. Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in orthotopic liver transplantation: A single-center retrospective review. Vol. 120, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 619–26.
105. Carrier FM, Chassé M, Sylvestre MP, Girard M, Legendre-Courville L, Massicotte L, et al. Effects of intraoperative fluid balance during liver transplantation on postoperative acute kidney injury: An observational cohort study. *Transplantation*. 2020 Jul 1;104(7):1419–28.
106. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(4):438–41.
107. Lekerika Royo N, Martinez Ruiz A, Arco Vázquez J, Gutierrez Rico RM, Prieto Molano L, Arana Arri E, et al. Transfusional optimization in liver transplant using viscoelastic test guided therapy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020 Jun 1;67(6):292–300.
108. Guarino G, Licitra G, Ghinolfi D, Desimone P, Forfori F, Bindi ML, et al. Use of an intraoperative veno-venous bypass during liver transplantation: an observational, single center, cohort study. *Minerva Anesthesiol*. 2022;88(7–8):554–63.
109. Gurusamy KS, Koti R, Pamecha V, Davidson BR. Veno-venous bypass versus none for liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Mar 16;
110. Nishimura A, Tabuchi Y, Kikuchi M, Masuda R, Goto K, Iijima T. The Amount of Fluid Given During Surgery That Leaks Into the Interstitium Correlates With Infused Fluid Volume and Varies Widely Between Patients. *Anesth Analg*. 2016 Oct;123(4):925–32.
111. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 3;386(9):815–26.
112. Amouzandeh M, Nowak G, Januszkiewicz A, Wernerman J, Rooyackers O, Norberg Å. Albumin mass balance and kinetics in liver transplantation. *Crit Care*. 2018 Dec 7;22(1):152.
113. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, et al. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 4;384(9):808–17.
114. Weinberg L, Broad J, Pillai P, Chen G, Nguyen M, Eastwood GM, et al. Sodium bicarbonate infusion in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a single center randomized controlled pilot trial. *Clin Transplant*. 2016 May 14;30(5):556–65.
115. Wan L, Bellomo R, May CN. Bolus hypertonic or normal saline resuscitation in gram-negative sepsis: systemic and regional haemodynamic effects in sheep. *Crit Care Resusc*. 2011 Dec;13(4):262–70.
116. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride Content of Fluids Used for Large-Volume Resuscitation Is Associated With Reduced Survival. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):e146–53.
117. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Feb 18;41(2):257–64.



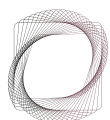
118. Chen Y, Gao Y. Comparison of Balanced Crystalloids versus Normal Saline in Critically Ill Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Oct;Volume 19:783–99.
119. Morard I, Gasche Y, Kneteman M, Toso C, Mentha A, Meeberg G, et al. Identifying Risk Factors for Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis After Liver Transplantation: A Case–Control Study. *Neurocrit Care*. 2014 Apr 14;20(2):287–95.
120. Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, Schumann R. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes. *Anesth Analg*. 2014 Dec 4;119(6):1420–8.
121. Jiang GQ. Individualized peri-operative fluid therapy facilitating early-phase recovery after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1981.
122. Sahmeddini MA, Janatmakan F, Khosravi MB, Ghaffaripour S, Eghbal MH, Nickeghbalian S, et al. Restricted Crystalloid Fluid Therapy during Orthotopic Liver Transplant Surgery and its Effect on Respiratory and Renal Insufficiency in the Early Post-operative Period: A Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med*. 2014;5(3):113–9.
123. Larivière J, Giard JM, Zuo RM, Massicotte L, Chassé M, Carrier FM. Association between intraoperative fluid balance, vasopressors and graft complications in liver transplantation: A cohort study. *PLoS One*. 2021 Jul 9;16(7):e0254455.
124. Student Course Manual ATLS® Advanced Trauma Life Support®. 2018.
125. Judith E. Tintinalli OJMDMYGDMJSSDMCSHT. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide, 9th Edition. 9th Edition. 2018.
126. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018 Jun 19;44(6):925–8.
127. Piehl M, Park CW. When Minutes Matter: Rapid Infusion in Emergency Care. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2021 Nov 18;9(4):116–25.
128. RAMSAY MAE. Anesthesia for Liver Transplantation. In: *Transplantation of the Liver*. Elsevier; 2005. p. 589–606.
129. Fernandez TMA, Schofield N, Krenn CG, Rizkalla N, Spiro M, Raptis DA, et al. What is the optimal anesthetic monitoring regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation?—A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022 Oct 9;36(10).
130. Vilchez Monge AL, Tranche Alvarez-Cagigas I, Perez-Peña J, Olmedilla L, Jimeno C, Sanz J, et al. Cardiac output monitoring with pulmonary versus transpulmonary thermodilution during liver transplantation: interchangeable methods? *Minerva Anesthesiol*. 2014 Nov;80(11):1178–87.
131. Perilli V, Aceto P, Sacco T, Modesti C, Ciocchetti P, Vitale F, et al. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul;20(15):3172–7.
132. Della Rocca G, Costa MG, Feltracco P, Biancofiore G, Begliomini B, Taddei S, et al. Continuous right ventricular end diastolic volume and right ventricular ejection fraction during liver transplantation: A multicenter study. *Liver Transplantation*. 2008 Mar;14(3):327–32.
133. Perilli V, Aceto P, Luca E, Sacco T, De Cicco R, Punzo G, et al. Further Hemodynamic Insight Into Patients Undergoing Liver Transplantation: A Preliminary Report on Cardiac Power Index. *Transplant Proc*. 2020 Jun;52(5):1585–7.
134. Della Rocca G, Della Rocca A. Hemodynamic monitoring in liver Transplantation patients in the third millennium. *Journal of Liver Transplantation*. 2023 Aug;11:100156.
135. Villa AM, Pagano M, Fallabrino G, Piccioni F, Manzi RC, Codazzi D, et al. Comparison Between Swan-Ganz Catheter and Minimally Invasive Hemodynamic Monitoring During Liver Transplantation: Report of a Monocentric Case Series. *Transplant Proc*. 2019 Nov 1;51(9):2943–7.

136. Vetrugno L, Bignami E, Barbariol F, Langiano N, De Lorenzo F, Matellon C, et al. Cardiac output measurement in liver transplantation patients using pulmonary and transpulmonary thermodilution: a comparative study. *J Clin Monit Comput.* 2019 Apr 3;33(2):223–31.
137. Matthieu B, Karine NG, Vincent C, Alain V, François CJ, Philippe R, et al. Cardiac Output Measurement in Patients Undergoing Liver Transplantation: Pulmonary Artery Catheter Versus Uncalibrated Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1480–6.
138. Biancofiore G, Critchley LAH, Lee A, Yang X xing, Bindi LM, Esposito M, et al. Evaluation of a New Software Version of the FloTrac/Vigileo (Version 3.02) and a Comparison with Previous Data in Cirrhotic Patients Undergoing Liver Transplant Surgery. *Anesth Analg.* 2011 Sep;113(3):515–22.
139. Bezinover D, Mukhtar A, Wagener G, Wray C, Blasi A, Kronish K, et al. Hemodynamic Instability During Liver Transplantation in Patients With End-stage Liver Disease: A Consensus Document from ILTS, LICAGE, and SATA. Transplantation. 2021 Oct 1;105(10):2184–200.
140. Bews H, Jia S, Liu Y, Sklar J, Ducas J, Kirkpatrick I, et al. High output cardiac state: evaluating the incidence, plausible etiologies and outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Jun;49(6):102561.
141. Benz F, Mohr R, Tacke F, Roderburg C. Pulmonary complications in patients with liver cirrhosis. *J Transl Int Med.* 2020 Sep 25;8(3):150–8.
142. Fernandez TMA, Schofield N, Krenn CG, Rizkalla N, Spiro M, Raptis DA, et al. What is the optimal anesthetic monitoring regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation?—A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022 Oct 9;36(10).
143. Della Rocca G, Chiarandini P. Hemodynamic Monitoring During Liver Transplantation. *Int Anesthesiol Clin.* 2017;55(2):121–34.
144. Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Dec;78(12):1372–84.
145. Hansebout C, Desai TV, Dhir A. Utility of Transesophageal Echocardiography During Orthotopic Liver Transplantation: A Narrative Review. *Ann Card Anaesth.* 2023;26(4):367–79.
146. De Marchi L, Wang CJ, Skubas NJ, Kothari R, Zerillo J, Subramaniam K, et al. Safety and Benefit of Transesophageal Echocardiography in Liver Transplant Surgery: A Position Paper From the Society for the Advancement of Transplant Anesthesia (SATA). *Liver Transplantation.* 2020 Aug 21;26(8):1019–29.
147. González-Suárez S, Corbett M, Hernández-Martínez A. Impact of graft reperfusion on cardiac function assessed by transesophageal echocardiography during liver transplantation: an observational retrospective study. *J Clin Monit Comput.* 2024 Apr 30;38(2):301–11.
148. Baer J, Wyatt MM, Kreisler KR. Utilizing transesophageal echocardiography for placement of pulmonary artery catheters. *Echocardiography.* 2018 Apr 22;35(4):467–73.
149. Shillcutt SK, Ringenberg KJ, Chacon MM, Brakke TR, Montzingo CR, Lyden ER, et al. Liver Transplantation: Intraoperative Transesophageal Echocardiography Findings and Relationship to Major Postoperative Adverse Cardiac Events. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jan;30(1):107–14.
150. Steltzer H, Blazek G, Gabriel A, Leitner K, Mayer N, Müller C, et al. Two-dimensional transesophageal echocardiography in early diagnosis and treatment of hemodynamic disturbances during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991 Jun;23(3):1957–8.
151. Suriani RJ, Cutrone A, Feierman D, Konstadt S. Intraoperative transesophageal echocardiography during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Oct;10(6):699–707.



152. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 Sep;26(9):921–64.
153. Hui RWH, Leung CM. Incidence of Gastrointestinal Bleeding after Transesophageal Echocardiography in Patients with Gastroesophageal Varices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022 Apr;35(4):387–94.
154. Markin NW, Sharma A, Grant W, Shillcutt SK. The safety of transesophageal echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Jun 1;29(3):588–93.
155. Crouch C, Sakai T, Aniskevich S, Damian D, De Marchi L, Kaufman M, et al. Adult liver transplant anesthesiology practice patterns and resource utilization in the United States: Survey results from the society for the advancement of transplant anesthesia. *Clin Transplant*. 2022 Jan 26;36(1).
156. Joosten A, Lucidi V, Ickx B, Van Obbergh L, Germanova D, Berna A, et al. Intraoperative hypotension during liver transplant surgery is associated with postoperative acute kidney injury: a historical cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2021 Dec 11;21(1):12.
157. Kim B, Sangha G, Singh A, Bohringer C. The Effect of Intraoperative Hypotension on Postoperative Renal Function. Vol. 13, *Current Anesthesiology Reports*. Springer; 2023. p. 181–6.
158. Caragata R, Emerson S, Santema ML, Selzner N, Sapisochin G, Wang S, et al. Intraoperative hypotension and the risk of acute kidney injury following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2023 Oct 23;37(10).
159. Berkowitz RJ, Engoren MC, Mentz G, Sharma P, Kumar SS, Davis R, et al. Intraoperative risk factors of acute kidney injury after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2022 Jul 25;28(7):1207–23.
160. Lankadeva YR, May CN, Bellomo R, Evans RG. Role of perioperative hypotension in postoperative acute kidney injury: a narrative review. Vol. 128, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2022. p. 931–48.
161. Wang L, Bui CM, Hofer I, Gabel E, Wray C, Xia VW. Intraoperative Hypotension and 30-D Mortality After Liver Transplantation. *Transplant Direct*. 2022 Sep 15;8(10):e1380.
162. Kandil MA, Abouelenain KM, Alsebaey A, Rashed HS, Afifi MH, Mahmoud MA, et al. Impact of terlipressin infusion during and after live donor liver transplantation on incidence of acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum levels: A randomized controlled trial. *Clin Transplant*. 2017 Aug 1;31(8).
163. Truijen J, Bundgaard-Nielsen M, van Lieshout JJ. A definition of normovolaemia and consequences for cardiovascular control during orthostatic and environmental stress. *Eur J Appl Physiol*. 2010 May 7;109(2):141–57.
164. Teboul JL, Monnet X, Chemla D, Michard F. Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 1;199(1):22–31.
165. Chen J, Singhapricha T, Hu KQ, Hong JC, Steadman RH, Busuttil RW, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: A matched study. *Transplantation*. 2011 Feb 15;91(3):348–53.
166. FIORELLI S, BIANCOFIORE G, FELTRACCO P, LAVEZZO B, DE GASPERI A, POMPEI L, et al. Acute kidney injury after liver transplantation, perioperative risk factors, and outcome: prospective observational study of 1681 patients (OLTx Study). *Minerva Anesthesiol*. 2022 Apr;88(4).
167. Smith NK, Kim S, Hill B, Goldberg A, DeMaria S, Zerillo J. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) in Liver Transplantation: A Case Report and Focused Review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Jun 12;22(2):180–90.

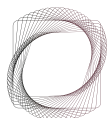
168. Biancofiore G, Blasi A, De Boer MT, Franchini M, Hartmann M, Lisman T, et al. Perioperative hemostatic management in the cirrhotic patient: a position paper on behalf of the Liver Intensive Care Group of Europe (LICAGE). *Minerva Anesthesiol.* 2019 Jul;85(7).
169. Aceto P, Punzo G, Di Franco V, Teofili L, Gaspari R, Avolio AW, et al. Viscoelastic versus conventional coagulation tests to reduce blood product transfusion in patients undergoing liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2023 Jan;40(1):39–53.
170. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transplantation.* 2006 Jan;12(1):117–23.
171. Punzo G, Di Franco V, Perilli V, Sacco T, Sollazzi L, Aceto P. Efficacy and Safety of Prothrombin Complex Concentrates in Liver Transplantation: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med.* 2023 May 29;12(11):3749.
172. Iglesias JI, DePalma JA, Levine JS. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrol.* 2010 Dec 8;11(1):30.
173. Leithead JA, Armstrong MJ, Corbett C, Andrew M, Kothari C, Gunson BK, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transplant International.* 2013 Nov;26(11):1116–25.
174. Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA, Polak WG, Hansen BE, IJzermans JNM, et al. The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transplant International.* 2017 Jul;30(7):660–9.
175. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: Hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care.* 1993 Sep;8(3):154–60.
176. Kim WH, Oh HW, Yang SM, Yu JH, Lee HC, Jung CW, et al. Intraoperative Hemodynamic Parameters and Acute Kidney Injury After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019 Sep;103(9):1877–86.
177. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 1551–69.
178. Bukowicka B, Abi Akar R, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant.* 2011;16(2):26–30.
179. Chung IS, Kim HY, Shin YH, Ko JS, Gwak MS, Sim WS, et al. Incidence and predictors of post-reperfusion syndrome in living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012 Jul 14;26(4):539–43.
180. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2008 Apr;14(4):504–8.
181. Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, Peralta C. Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells.* 2019 Sep 23;8(10):1131.
182. Daniela K, Michael Z, Florian I, Silvia S, Estrella J, Doris D, et al. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clin Transplant.* 2004 Dec 12;18(6):638–41.
183. Stoll WD, Hand WR, Chavin KD, Felton DH, Wolf BO, Davis GP, et al. Post-Reperfusion Syndrome in Liver Transplantation: Does a Caval Blood Flush Vent Help? *Ann Transplant.* 2019 Dec 13;24:631–8.
184. DeMaria S, Nolasco L, Igwe D, Jules R St., Bekki Y, Smith NK. Prediction, prevention, and treatment of post reperfusion syndrome in adult orthotopic liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2023 Jun 13;37(6).



185. Del Prete L, Franchi E, Lonati C, Widmer J, Gatti S, Dondossola DE, et al. HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION OF THE LIVER. THE REASONS FOR SUCCESS. *European Journal of Transplantation*. 2022 Oct;1(1):35–46.
186. GUARINO G, LICITRA G, GHINOLFI D, DESIMONE P, FORFORI F, BINDI ML, et al. Use of an intraoperative venovenous bypass during liver transplantation: an observational, single center, cohort study. *Minerva Anestesiol*. 2022 Jul;88(7–8).
187. Tripodi A, Primignani M, D'Ambrosio R, Tosetti G, La Mura V, Lampertico P, et al. Reappraisal of the conventional hemostasis tests as predictors of perioperative bleeding in the era of rebalanced hemostasis in cirrhosis. *Hepatology*. 2024 Jan 12;
188. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jul 14;365(2):147–56.
189. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):440–5.
190. Akamatsu N, Sugawara Y, Nakazawa A, Nishioka Y, Kaneko J, Aoki T, et al. Hemostatic status in liver transplantation: Association between preoperative procoagulants/anticoagulants and postoperative hemorrhaging/thrombosis. *Liver Transplantation*. 2015 Feb 13;21(2):258–65.
191. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *J Am Coll Surg*. 2009 May;208(5):896–903.
192. Montalvá E, Rodríguez-Perálvarez M, Blasi A, Bonanad S, Gavín O, Hierro L, et al. Consensus Statement on Hemostatic Management, Anticoagulation, and Antiplatelet Therapy in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2022 Jun 4;106(6):1123–31.
193. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 May 1;41(5):327–50.
194. Kirchner VA, O'Farrell B, Imber C, McCormack L, Northup PG, Song G, et al. What is the optimal management of thromboprophylaxis after liver transplantation regarding prevention of bleeding, hepatic artery, or portal vein thrombosis? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022 Oct 9;36(10).
195. Oberkofler CE, Raptis DA, Müller PC, Sousa da Silva RX, Lehmann K, Ito T, et al. Low-dose aspirin confers protection against acute cellular allograft rejection after primary liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2022 Dec 1;28(12):1888–98.
196. Zeng G, Pang Y, Zheng J, Zhuo C, Guo Y, Liang J, et al. Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Contributes to Unfavorable Outcomes in End-Stage Liver Disease Patients. *Antibiotics*. 2022 Nov 20;11(11):1667.
197. Almohaya A, Fersovich J, Weyant RB, Fernández García OA, Campbell SM, Doucette K, et al. The impact of colonization by multidrug resistant bacteria on graft survival, risk of infection, and mortality in recipients of solid organ transplant: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024 Apr;
198. Righi E, Mutters NT, Guirao X, del Toro MD, Eckmann C, Friedrich AW, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023 Apr;29(4):463–79.
199. Katchman E, Marquez M, Bazerbach F, Grant D, Catral M, Low CY, et al. A comparative study of the use of selective digestive decontamination prophylaxis in living-donor liver transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2014 Aug 23;16(4):539–47.
200. Campos-Varela I, Blumberg EA, Giorgio P, Kotton CN, Saliba F, Wey EQ, et al. What is the optimal antimicrobial

prophylaxis to prevent postoperative infectious complications after liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022 Oct 9;36(10).

201. Rinaldi M, Bonazzetti C, Gallo M, Ferraro G, Freire M, Terrabuio DRB, et al. Validation of the INCREMENT-SOT-CPE score in a large cohort of liver transplant recipients with carbapenem-resistant Enterobacterales infection. *Transplant Infectious Disease*. 2023 Apr 7;25(2).
202. Bonazzetti C, Rinaldi M, Cosentino F, Gatti M, Freire MP, Mularoni A, et al. Survey on the approach to antibiotic prophylaxis in liver and kidney transplant recipients colonized with “difficult to treat” Gram-negative bacteria. *Transplant Infectious Disease*. 2024 Apr 24;26(2).
203. Giannella M, Bartoletti M, Morelli MC, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, et al. Risk Factors for Infection With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *American Journal of Transplantation*. 2015 Jun;15(6):1708–15.
204. Wolfe CR, Ison MG. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep 10;33(9).



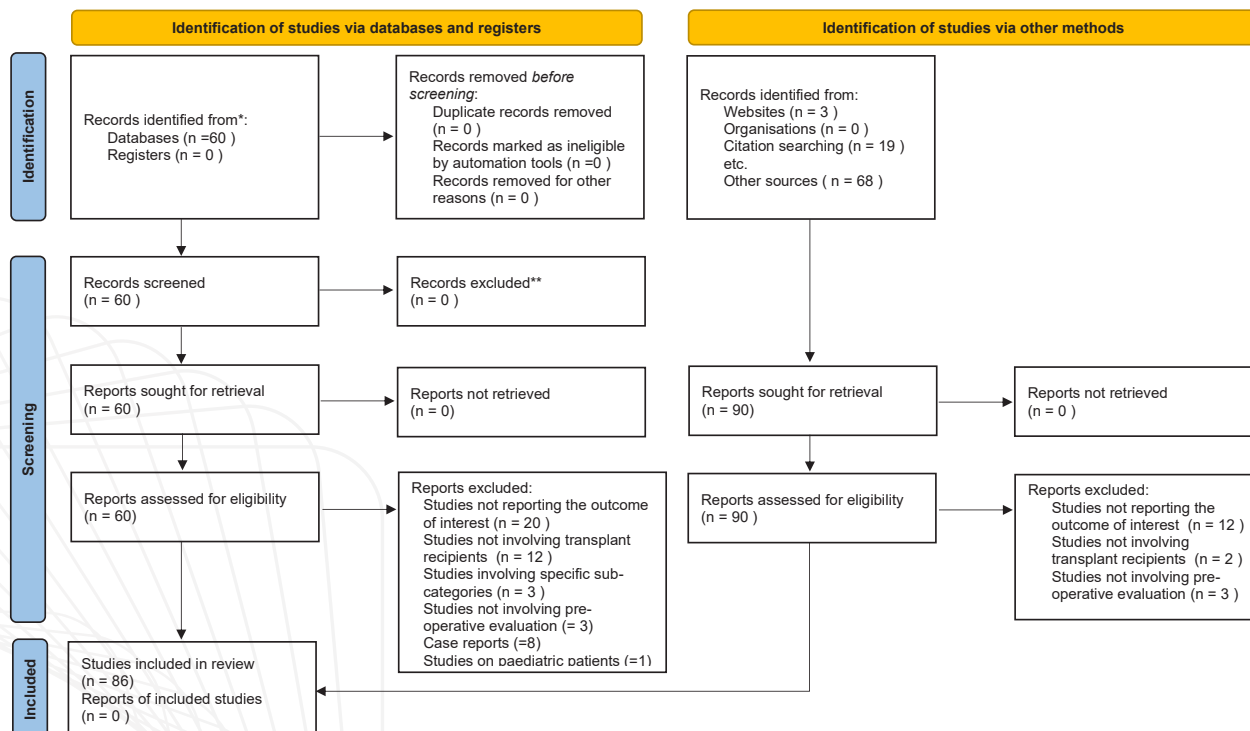
ALLEGATO 1- Stringhe di ricerca e PRISMA FLOW

1) VALUTAZIONE PREOPERATORIA DEL CANDIDATO END-STAGE CON CARDIOPATIA

1) Valutazione preoperatoria del candidato end-stage con cardiopatia

((liver transplantation[MeSH Terms]) AND (preoperative[Title/Abstract] OR pre operative[Title/Abstract] OR perioperative[Title/Abstract] OR peri operative[Title/Abstract] OR preanesthetic[Title/Abstract] OR pre anesthetic[Title/Abstract] OR pre-anesthetic[Title/Abstract] OR (patients[Title/Abstract] AND selection[Title/Abstract])) AND (evaluation[Title/Abstract] OR assessment[Title/Abstract] OR selection[Title/Abstract] OR consultation[Title/Abstract])) AND ((cardiac disease[MeSH Terms]) OR (coronary heart disease[MeSH Terms]) OR Cardiomyopathy[Title/Abstract] OR cardiopatic[Title/Abstract] OR (cardiac[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract]) OR cardiovascular[Title/Abstract] OR cardiac[Title/Abstract] OR coronary[Title/Abstract]) Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, English Abstract, Evaluation Study, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Systematic Review, Validation Study, Adult: 19+ years, from 2000 – 2023

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

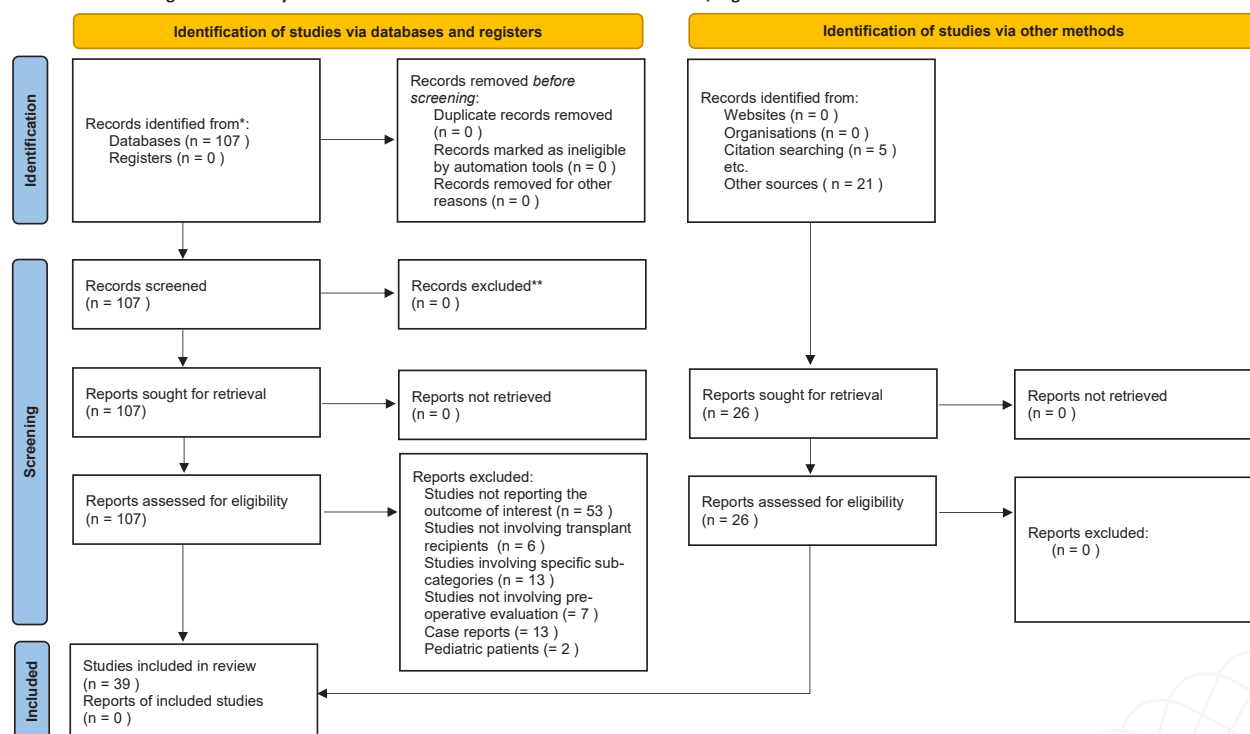
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

2) GESTIONE INTRAOPERATORIA DELLA VOLEMIA E TIPOLOGIA DI FLUIDI DA SOMMINISTRARE

((balance[Title/Abstract]) OR (fluid*[Title/Abstract]) OR (crystalloid*[Title/Abstract]) OR (starch*[Title/Abstract]) OR (blood[Title/Abstract]) OR (transfusion*[Title/Abstract]) OR (plasma[Title/Abstract]) OR (colloid*[Title/Abstract]) OR (volume[Title/Abstract]) OR (voolemia[Title/Abstract])) AND ((perioperative[Title/Abstract])) AND ((effect*[Title/Abstract]) OR (management[Title/Abstract]) OR (strategy[Title/Abstract])) AND ((liver transplantation[MeSH Terms]))

Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, English Abstract, Evaluation Study, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Systematic Review, Validation Study, Adult: 19+ years, from 2000 - 2023

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

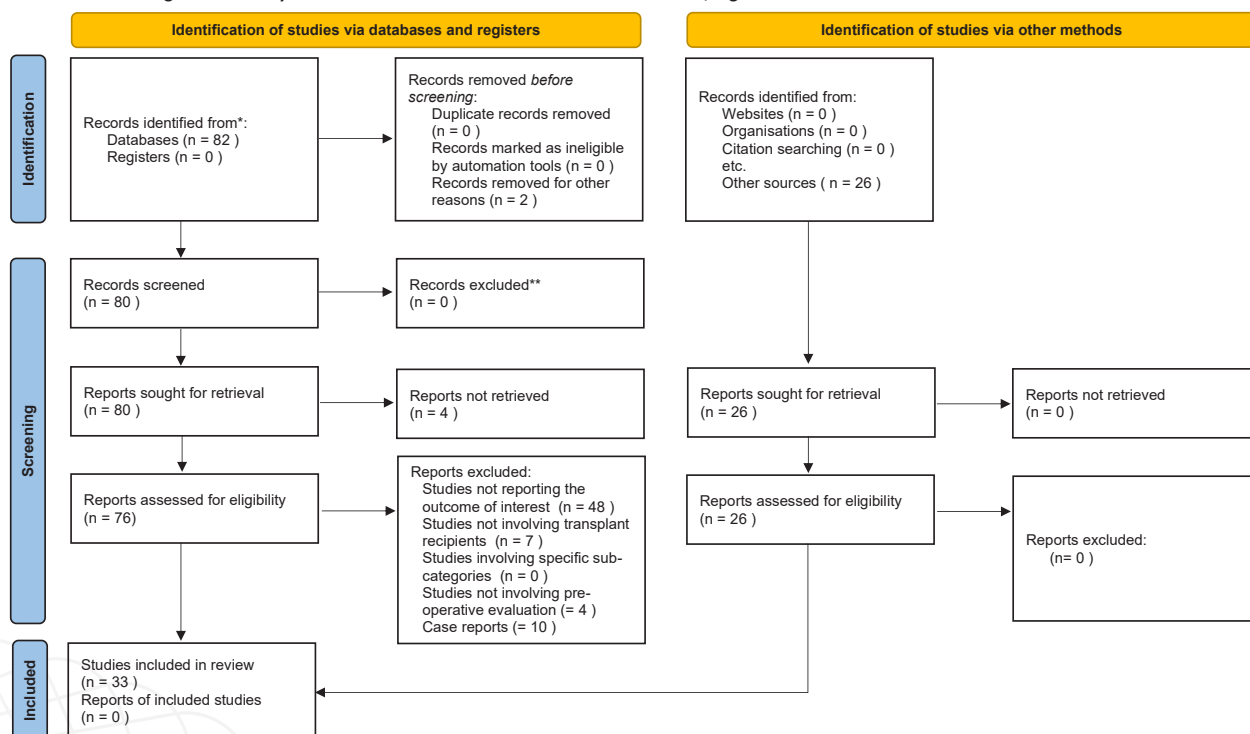
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



3) ATTUALI ORIENTAMENTI E PRATICA NEL MONITORAGGIO DELL'ASSETTO CARDIOVASCOLARE

((hemodynamic[MeSH Terms]) OR (cardiovascular[Title/Abstract]) OR (cardiac[Title/Abstract]) OR ((pulse[Title/Abstract] AND (contour[Title/Abstract])) OR (swan-ganz[Title/Abstract]) OR ((swan[Title/Abstract] AND (ganz[Title/Abstract])) AND (monitoring[Title/Abstract]) AND (liver transplantation[MeSH Terms]) Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, English Abstract, Evaluation Study, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Systematic Review, Validation Study, Adult: 19+ years, from 2000 – 2023

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

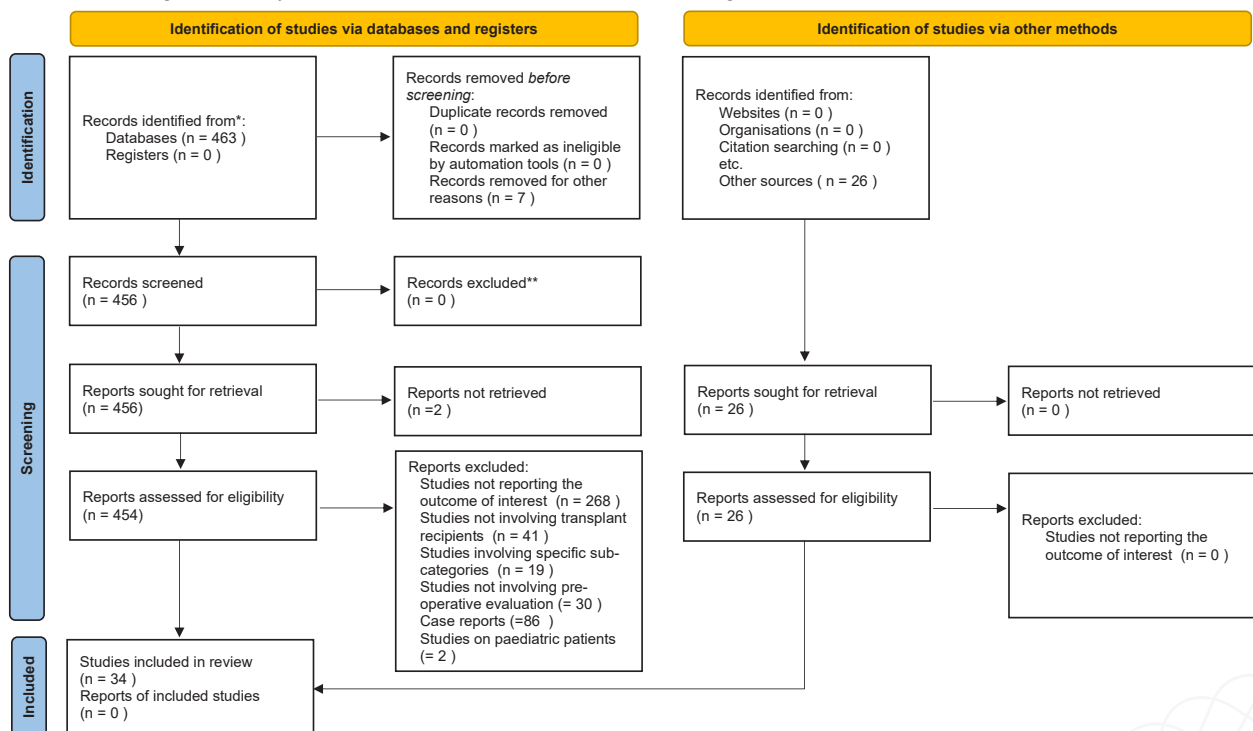
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

4) STRATEGIE DI PROTEZIONE RENALE INTRAOPERATORIA

((acute kidney injury[MeSH Terms]) OR (AKI[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract]) AND (damage[Title/Abstract])) OR ((renal[Title/Abstract]) AND (failure[Title/Abstract]))) AND ((following[Title/Abstract]) OR (after[Title/Abstract]) OR (post*[Title/Abstract]) OR (prediction[Title/Abstract])) AND (liver transplantation[Title/Abstract]) Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, English Abstract, Evaluation Study, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Systematic Review, Validation Study, Adult: 19+ years, from 2000 – 2023

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

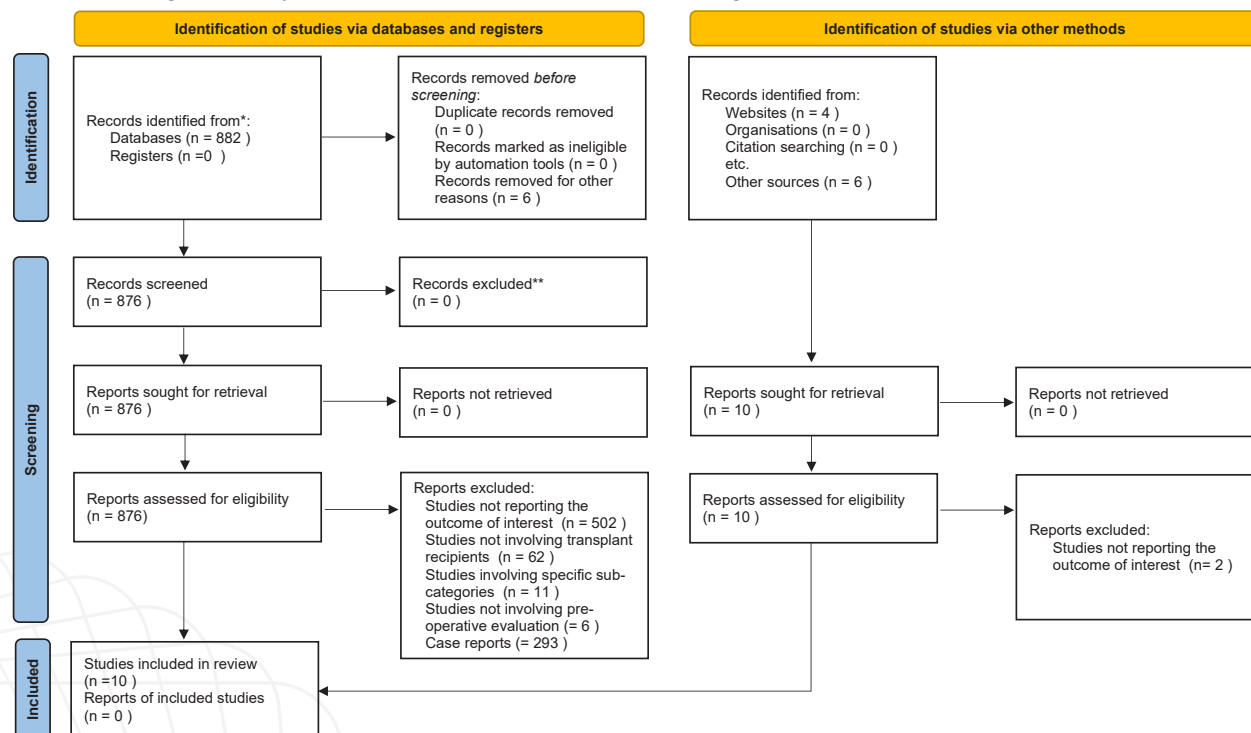
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



5) PROFILASSI ANTITROMBOTICA NEL PAZIENTE A RISCHIO PROCOAGULATIVO O DOPO ANASTOMOSI “DIFFICILI” E/O RICOSTRUZIONI VASCOLARI

((thromboprophylaxis[Title/Abstract]) OR (anticoagulation[Title/Abstract]) OR (antithrombotic[Title/Abstract]) OR (hemostatic[Title/Abstract]) OR (hypercoagulation[Title/Abstract]) OR (thrombosis[Title/Abstract])) OR (thromboembolism[Title/Abstract]) OR (thrombotic[Title/Abstract]) OR (aspirin[Title/Abstract]) OR (heparin[Title/Abstract]) OR (enoxaparin[Title/Abstract]) OR (antiplatelet[Title/Abstract]) OR (anticoagulant*[Title/Abstract])) AND (liver transplantation[MeSH Terms]) Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, English Abstract, Evaluation Study, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Systematic Review, Validation Study, Adult: 19+ years, from 2000 – 2023

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

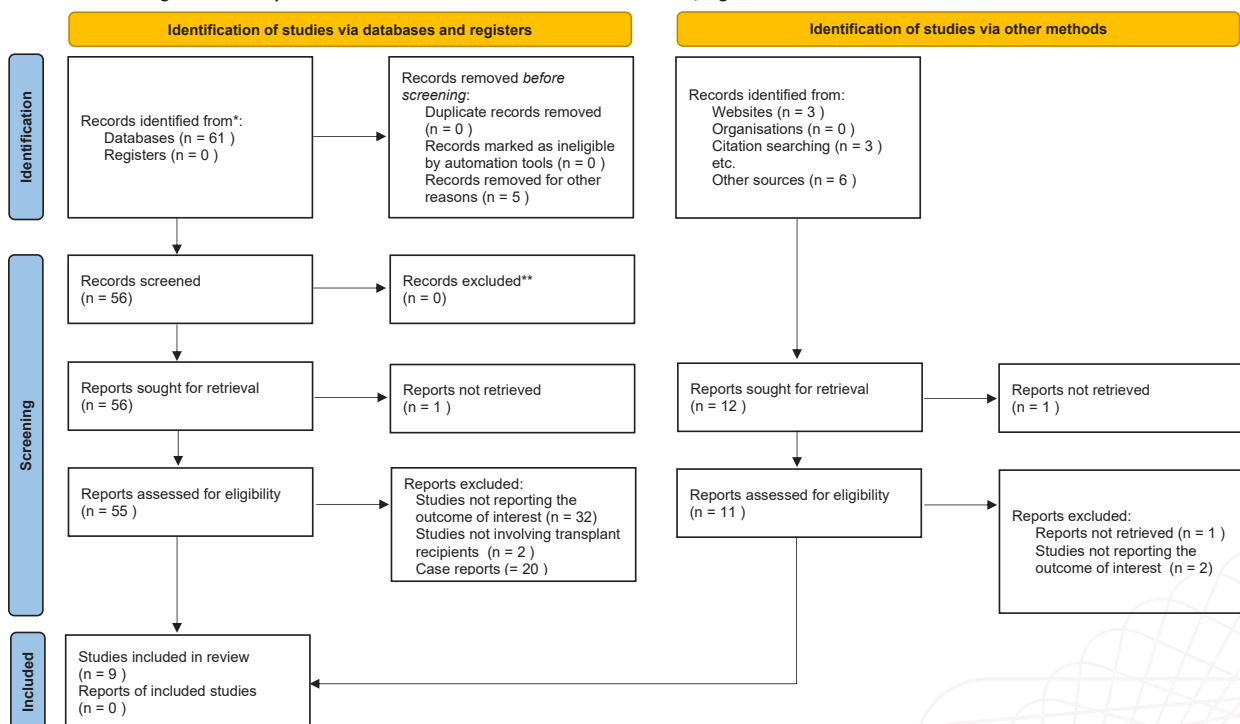
**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

6) TRATTAMENTO ANTIINFETTIVO NEL PAZIENTE COLONIZZATO DA MDRO

((antibiotics[Title/Abstract]) OR (antimicrobial[Title/Abstract]) OR (prophylaxis[Title/Abstract]) OR (treatment[Title/Abstract]) OR (infection*[Title/Abstract]) OR (prevention[Title/Abstract]) OR (colonization[Title/Abstract])) AND ((liver transplantation[MeSH Terms])) AND (((multidrug-resistant[Title/Abstract]) OR (MDR[Title/Abstract]) OR (MDRO[Title/Abstract]) OR ((resistant[Title/Abstract]) AND (organism*[Title/Abstract])) OR ((resistant[Title/Abstract]) AND (bacteria[Title/Abstract])))) Filters: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, English Abstract, Evaluation Study, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Systematic Review, Validation Study, Adult: 19+ years, from 2000 – 2023

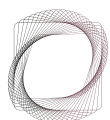
PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



ALLEGATO 2 - VOTAZIONE ITEM

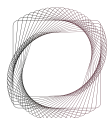
	MINIMO	PRIMO QUARTILE	MEDIANA	TERZO QUARTILE	MASSIMO	
Valutazione preoperatoria del candidato end-stage con cardiopatia	6	8	8	9	9	91% (IQR 7-9)
Valutazione preoperatoria del candidato fragile, molto anziano e del candidato con sarcopenia	1	6	7,5	9	9	66,6% (IQR 7-9)
Valutazione preoperatoria del candidato con obesità patologica	1	2	6,5	8,25	9	50% (IQR 7-9)
Quali strategie di valutazione e/o di approfondimento diagnostico (es. timing, indagini di 2° livello, tipologia, tipo di consulenze, ecc) in caso di lungo periodo di waiting-list nei pazienti affetti dalle patologie sopra riportate (cardiopatia, sarcopenia, obesità)	1	3,75	6	8,25	9	41% (IQR 7-9)
Ipertensione porto-polmonare... quali opzioni terapeutiche preoperatorie e quali i limiti per l'inclusione in lista attiva	1	4,5	6	6,5	9	25% (IQR 7-9)
Trasfusione ematica pre-operatoria in ricevente anemico vs trasfusione intraoperatoria post-induzione (Hb thresholds)	1	3,5	5,5	7,25	9	33,3% (IQR 7-9)
Gestione intraoperatoria della volemia e tipologia di fluidi da somministrare	1	7	8,5	9	9	91% (IQR 7-9)
Attuali orientamenti e pratica nel monitoraggio dell'assetto cardiovascolare	6	7	8,5	9	9	91% (IQR 7-9)
Gestione della coagulazione, "nuovi prodotti emocoagulativi" POC coagulation monitoring	1	5,75	7	8,25	9	58% (IQR 7-9)
Strategie di protezione renale intraoperatoria	2	6,75	8	9	9	75% (IQR 7-9)
Gestione dell'immunosoppressione nel ricevente "fragile", anziano, con comorbidità	1	3,75	6	8,25	9	33,3% (IQR 7-9)
Profilassi antitrombotica nel pazienti a rischio procoagulativo o dopo anastomosi "difficili" e/o ricostruzioni vascolari	3	6,5	8,5	9	9	75% (IQR 7-9)
Recenti orientamenti nel trattamento della primary-non function	1	5,25	7,5	8,25	9	58% (IQR 7-9)
Insufficienza respiratoria severa dopo trapianto	3	6	7,5	9	9	66,6% (IQR 7-9)
Trattamento antiinfettivo nel paziente colonizzato da MDRO	3	7,75	9	9	9	83%(IQR 7-9)

ALLEGATO 3 - VOTAZIONE STATEMENT E RAZIONALI

FATTORI DI RISCHIO CARDIACO NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIACO

1.1 Quali fattori sono associati ad un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti candidati a trapianto epatico? I fattori associati ad un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti candidati a trapianto epatico sono: età (>45 anni per gli uomini e >55 anni per le donne), presenza di dislipidemia (trigliceridi >150 mg/dL o colesterolo totale >200 mg/dL con LDL >130 mg/dL o di un trattamento ipolipemizzante farmacologico), ipertensione arteriosa (sistolica >140 mm Hg o diastolica >90 mm Hg o riscontro di trattamenti farmacologici o dietologici anti ipertensivi), fumo, diabete, sia di tipo I che II (definito tramite i criteri della American Diabetes Association guidelines[1]), storia familiare di malattia coronarica in giovane età (parente maschio di primo grado con età <55 anni o femmina con età <65 anni).	1.2 L'etiologia della malattia epatica è importante nell'influencare il rischio cardiaco nei pazienti candidati a trapianto epatico? Poiché l'etiologia della malattia epatica è un fattore in grado di influenzare il rischio cardiaco nei pazienti candidati a TdF, essa deve essere oggetto di una accurata valutazione.	1.3 Come stratificare il rischio cardiovascolare nei candidati a trapianto epatico? La presenza di 3 o più fattori di rischio cardiovascolare tra sesso maschile, ipertensione arteriosa, iperlipidemia, fumo, età >60 anni e pregressa malattia cardiovascolare o diabete, identifica i candidati al trapianto di fegato ad alto rischio cardiovascolare. Al contrario, la presenza di meno di 3 fattori di rischio cardiovascolare identifica i candidati a TdF con un basso rischio cardiovascolare.	1.4 Quali sono gli esami cardiologici di base che dovrebbero essere condotti in tutti i candidati per valutare la loro candidatura a trapianto epatico? Tutti i candidati a trapianto epatico dovrebbero essere sottoposti ai seguenti esami cardiologici: elettrocardiogramma, ecocardiogramma transtoracico a riposo con misurazione della pressione polmonare e con somministrazione di soluzione salina agitata per valutare l'eventuale presenza di shunts intra ed extracardiaci.	1.5 Quali sono gli esami cardiologici che non dovrebbero essere eseguiti nei pazienti che presentano un alto rischio cardiovascolare per valutare la loro candidatura al trapianto epatico? La valutazione della presenza di una coronaropatia con il test da sforzo, l'ecocardiografia con dobutamina e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone per l'imaging della perfusione miocardica (SPECT-MPI hanno una scarsa sensibilità e un basso valore predittivo) nei candidati a trapianto epatico. Pertanto, tali esami non dovrebbero essere utilizzati [5, 9-11]. Il Calcium Score coronarico (CACS) potendo essere valutato senza l'impiego del mezzo di contrasto può avere un ruolo come test di screening iniziale per valutare la presenza di coronaropatia aterosclerotica [12]. Tuttavia, la sua specificità è relativamente bassa (42%, 71% e 88% rispettivamente per CACS ≥0, ≥100 e ≥400 [13]). La coronarografia è il test gold standard per definire l'anatomia coronarica ed è il test di prima scelta per i pazienti con cirrosi che presentano una sintomatologia compatibile con angina o nei quali uno qualsiasi dei test di screening precedentemente descritti sia fortemente suggestivo per la presenza di coronaropatia [9]. L'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (angio-TC) deve essere impiegata come esame non invasivo di prima linea per valutare la presenza di malattia coronarica (CAD) [2, 14]. Nei pazienti con angio-TC coronarica positiva o in quelli che presentano un'allergia al mezzo di contrasto, una grave insufficienza renale, una storia di fibrillazione atriale e intolleranza o controindicazioni ai b-bloccanti, deve essere eseguita un'angiografia coronarica.
--	---	---	---	--

1#	4	7	7	7	6
2#	7	7	8	7	7
3#	8	7	8	7	8
4#	8	8	8	8	8
5#	8	9	9	8	8
6#	8	9	9	8	9
7#	9	9	9	9	9
8#	9	9	9	9	9
9#	9	9	9	9	9
10#	9	9	9	9	9
11#	9	9	9	9	9
12#	9	9	9	9	9
13#	9	9	9	9	9
14#	9	9	9	9	9
MINIMO	4	7	7	7	6
PRIMO QUANTILE 1	8	8,25	8,25	8	8
MEDIANA	9	9	9	9	9
TERZO QUANTILE 3	9	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9	9
MEDIA	8,214285714	8,5	8,642857143	8,357142857	8,428571429
% AGREEMENT	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)



INDAGINI PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE A BASSO RISCHIO CARDIACO CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO			INDAGINI DI SECONDO LIVELLO PER VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRAPIANTO DI FEGATO CON RISCHIO CARDIACO INTERMEDIO O ELEVATO		
	2.1 Nel paziente con malattia epatica terminale (ESLD), la funzionalità cardiaca e quella epatica sono in stretta correlazione. La cardiomiopatia cirrotica, più o meno evidente in relazione alla gravità della malattia epatica, è una sindrome che comprende anomalie sistoliche, diastoliche ed elettrofisiologiche.	2.2 I cambiamenti demografici e quelli fenotipici del paziente candidato a trapianto di fegato (obesità, ipertensione, diabete) anche in vista della necessaria esposizione cronica alla terapia immunosoppressiva post-trapianto sono tra i maggiori elementi che determinano la necessità di indagini per una valutazione oggettiva della funzione cardiaca. Lo scopo è definire la performance status cardiovascolare del paziente candidato a trapianto ed evitare così esiti clinici avversi per complicanze cardiovascolari maggiori.	3.1 L'età media dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è aumentata nel corso degli anni e, rispetto al passato, una percentuale maggiore di essi ha oggi come diagnosi di base la steatoepatite non alcolica.	3.2 La valutazione e l'ottimizzazione cardiaca prima del trapianto di fegato sono cruciali per evitare esiti clinici avversi, in particolare in pazienti con rischio cardiovascolare intermedio o elevato.	3.2 La valutazione e l'ottimizzazione cardiaca prima del trapianto di fegato sono cruciali per evitare esiti clinici avversi, in particolare in pazienti con rischio cardiovascolare intermedio o elevato.
1#	8	8	7	7	7
2#	8	8	8	9	9
3#	9	9	8	9	9
4#	9	9	8	9	9
5#	9	9	9	9	9
6#	9	9	9	9	9
7#	9	9	9	9	9
8#	9	9	9	9	9
9#	9	9	9	9	9
10#	9	9	9	9	9
11#	9	9	9	9	9
12#	9	9	9	9	9
13#	9	9	9	9	9
14#	9	9	9	9	9
MINIMO	8	8	7	7	7
PRIMO QUARTILE 1	9	9	8,25	9	9
MEDIANA	9	9	9	9	9
TERZO QUARTILE 3	9	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9	9
MEDIA	8,857142857	8,857142857	8,642857143	8,857142857	8,857142857
% AGREEMENT	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)

	RIVASCULARIZZAZIONE CORONARICA PRIMA DEL TRAPIANTO EPATICO: QUANDO E COME			INDICAZIONI E PROCEDURE PER LA CORREZIONE DEI DIFETTI VALVOLARI CARDIACI PRIMA DEL TRAPIANTO DI FEGATO		PATOLOGIE CARDIACHE CHE CONTROINDICANO IL TRAPIANTO DI FEGATO	CRITERI DI CANDIDABILITA' A TRAPIANTO COMBINATO CUORE-FEGATO
	4.1 I pazienti con malattia coronarica hanno un rischio più elevato di morte perioperatoria e di morbidità postoperatoria dopo trapianto di fegato.	4.2 Eventi cardiaci avversi sono associati a tassi di sopravvivenza più bassi, in particolare nei pazienti più anziani.	4.3 Attualmente non sono disponibili evidenze in merito a quali pazienti possano trarre beneficio dalla rivascularizzazione coronarica prima del trapianto di fegato.	5.1 La presenza di severa patologia valvolare rappresenta una controindicazione al trapianto di fegato. Le tecniche mininvasive transcateretere possono offrire valide opzioni di trattamento con buone percentuali di successo consentendo di riconsiderare il paziente per l'inclusione in lista di attesa.	5.2 Un inquadramento approfondito delle comorbidità e un accurato studio delle caratteristiche anatomiche dell'apparato valvolare e cardiaco sono fondamentali per la scelta del trattamento più adeguato.	6.1 I candidati a trapianto epatico con grave patologia cardiovascolare sono esposti nel periodo peri-operatorio ad un rischio molto elevato di instabilità emodinamica severa talora irreversibile. Alcune patologie cardiache pregiudicano la capacità di tollerare lo stress cardiovascolare imposto dalla procedura di trapianto.	7.1 La presenza di grave patologia cardiaca concomitante, non reversibile con terapia medica massimale o terapia chirurgica può esporre il ricevente ad un rischio proibitivo per trapianto isolato di fegato. Il trapianto combinato cuore-fegato, quando indicato, può rappresentare l'unica opzione terapeutica possibile.
1#	8	8	3	8	8	6	4
2#	8	9	5	8	8	8	5
3#	8	9	7	8	9	8	5
4#	9	9	8	8	9	8	7
5#	9	9	8	8	9	8	8
6#	9	9	8	9	9	9	9
7#	9	9	8	9	9	9	9
8#	9	9	9	9	9	9	9
9#	9	9	9	9	9	9	9
10#	9	9	9	9	9	9	9
11#	9	9	9	9	9	9	9
12#	9	9	9	9	9	9	9
13#	9	9	9	9	9	9	9
14#	9	9	9	9	9	9	9
MINIMO	8	8	3	8	8	6	4
PRIMO QUARTILE 1	9	9	8	8	9	8	7,25
MEDIANA	9	9	8,5	9	9	9	9
TERZO QUARTILE 3	9	9	9	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9	9	9	9
MEDIA	8,785714286	8,928571429	7,857142857	8,642857143	8,857142857	8,5	7,857142857
% AGREEMENT	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	78,57% (IQR7-9)

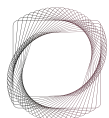


GESTIONE INTRAOPERATORIA DELLA VOLEMIA E TIPOLOGIA DEI FLUIDI

8.1 Un trattamento fluidico che miri ad ottenere uno stato euvolemico secondo i principi della "goal-directed fluid therapy" con l'eventuale impiego di farmaci vasocostrittori a basso-moderato dosaggio, contribuisce a ridurre le complicanze a breve e lungo termine.	8.2 Durante la fase di dissezione epatica, l'espansione volemica peggiora l'ipertensione portale determinando un incremento del rischio di sanguinamento chirurgico.	8.3 Durante il clampaggio parziale/ totale della vena cava inferiore, la necessità di effettuare un carico fluidico può determinare al declampaggio un sovraccarico fluidico severo.	8.4 Non sono disponibili evidenze sufficienti a supporto dell'utilizzo di uno specifico colloide e/o cristalloide per il rimpiazzo volemico in aggiunta alle trasfusioni di emocomponenti in corso di trapianto di fegato e nell'immediato periodo postoperatorio.	8.5 La somministrazione di elevate quantità di cristalloidi e colloidi con contenuto di cloro e sodio sovra fisiologici può essere associata a incrementi rapidi intra-operatori nell'immediato periodo postoperatorio della cloremia e della sodiemia. Tali alterazioni possono essere contenute dall'utilizzo di soluzioni elettrolitiche bilanciate e riducendo l'uso di albumina. Fra le soluzioni di cristalloidi, può essere utile evitare l'utilizzo di ringer lattato, in quanto l'apporto esogeno di lattato può alterarne il monitoraggio utile nella fase di ripresa di funzionalità epatica dell'organo trapiantato. È altresì utile evitare soluzioni di cristalloidi contenenti quantità sovra-fisiologiche di potassio, dato il rischio di severa iperkaliemia alla riperfusion del graft.	8.6 Nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato la somministrazione di elevate quantità di albumina per correggere l'ipoalbuminemia non è risultata associata ad evidenti benefici clinici, in quanto vi è una importante perdita di tale proteina nel compartimento extravascolare.	8.7 L'utilizzo liberale di fluidi contenenti dosi sovra fisiologiche di cloro durante l'intervento di trapianto di fegato può essere associato con l'insorgenza di danno renale acuto (AKI) post trapianto.	8.8 Le rapide variazioni della sodiemia conseguenti ad eccessivo utilizzo di "soluzioni fisiologiche" (NaCl 0.9%), di albumina e di emocomponenti durante il trapianto di fegato, in particolare nei pazienti cirrotici con iponatremia preoperatoria, espongono il paziente al rischio di complicanze post-operatorie.	8.9 Le complicanze polmonari, le necessità trasfusionali e la durata della degenza in terapia intensiva possono essere correlate più ad una eccessiva somministrazione di fluidi nel periodo intraoperatorio e nei primi giorni post-trapianto, che alla tipologia di fluido somministrato.	8.10 I sistemi di infusione rapida devono consentire l'infusione di fluidi a temperatura controllata, pressione monitorizzata e, possibilmente, volume stabilito. Sono da preferire, quando possibile, sistemi con reservoir ad alto volume che consentano di miscelare cristalloidi ed emoderivati per consentire un reintegro volemico il più fisiologico possibile.
---	--	--	--	---	---	---	---	---	--

1#	8	8	7	3	7	7	3	7	7	6
2#	8	8	8	7	7	7	7	8	7	8
3#	8	9	8	8	8	7	7	8	8	8
4#	8	9	8	8	8	8	7	8	8	9
5#	8	9	8	8	8	8	8	8	8	9
6#	8	9	8	9	8	8	8	8	9	9
7#	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9
8#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
9#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
11#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
12#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
13#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
14#	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
MINIMO	8	8	7	3	7	7	3	7	7	6
PRIMO QUANTILE 1	8	9	8	8	8	8	7,25	8	8	9
MEDIANA	9	9	9	9	9	8,5	9	9	9	9
TERZO QUANTILE 3	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
MEDIA	8,571428571	8,857142857	8,5	8,214285714	8,428571429	8,285714286	8	8,5	8,5	8,642857143
% AGREEMENT	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)

	ATTUALI ORIENTAMENTI E PRATICA NEL MONITORAGGIO DELL'ASSETTO CARDIOVASCOLARE			TARGET EMODINAMICO INTRAOPERATORIO MAGGIORMENTE ASSOCIATO AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO	GESTIONE FLUIDICA E/O TRASFUSIONALE ASSOCIATA AD UNA MINORE INCIDENZA DI DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO
	9.1 Il panel ritiene che per l'esecuzione del Trapianto di Fegato debbano essere disponibili le tecnologie e strumentazioni di monitoraggio emodinamico più aggiornate modulandone l'utilizzo sulla base delle condizioni cliniche del paziente, della severità e tipologia della malattia epatica e delle eventuali comorbidità anche implementando e/o integrando il livello di monitoraggio emodinamico iniziale a seconda degli sviluppi clinici perioperatori.	9.2 Il panel di esperti ritiene opportuno che l'anestesista rianimatore che si occupa di trapianto di fegato debba acquisire competenze (meglio se certificate) nell'utilizzo della ecocardiografia con particolare riferimento a quella eseguita per via trans-esofagea (TEE).	9.3 Nel periodo perioperatorio dei pazienti con cirrosi epatica di grado medio-severa e/o affetti da comorbidità di rilievo sottoposti a trapianto di fegato, il catetere arterioso polmonare (meglio se dotato di capacità di calcolo semi-continuo della portata cardiaca) è preferibile alle metodiche di monitoraggio emodinamico mini o non-invasive.	10.1 È altamente consigliato mantenere una pressione arteriosa media (PAM) di almeno 65 mmHg ed evitare periodi prolungati di ipotensione, anche moderata, bilanciando i rischi/benefici del riempimento fluidico versus l'utilizzo di vasopressori.	11.1 Il panel ritiene opportuno preferire strategie fluidoterapiche a "bilancio zero" e di limitare la trasfusione di componenti ematici, in rapporto alla severità della malattia epatica, alle comorbidità del ricevente, alla fase del trapianto e alla tecnica chirurgica utilizzata.
1#	7	7	7	7	7
2#	8	7	8	7	8
3#	8	8	8	7	8
4#	9	8	8	8	8
5#	9	8	9	9	9
6#	9	9	9	9	9
7#	9	9	9	9	9
8#	9	9	9	9	9
9#	9	9	9	9	9
10#	9	9	9	9	9
11#	9	9	9	9	9
12#	9	9	9	9	9
13#	9	9	9	9	9
14#	9	9	9	9	9
MINIMO	7	7	7	7	7
PRIMO QUARTILE 1	9	8	8,25	8,25	8,25
MEDIANA	9	9	9	9	9
TERZO QUARTILE 3	9	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9	9
MEDIA	8,714285714	8,5	8,642857143	8,5	8,642857143
% AGREEMENT	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)



LA SINDROME POST-RIPERFUSIONE RIVESTE UN RUOLO NELL'INSORGENZA DEL DANNO RENALE ACUTO POSTOPERATORIO	PROFILASSI ANTITROMBOTICA NEL PAZIENTE A RISCHIO PROCOAGULATIVO O DOPO ANASTOMOSI “DIFFICILI” E/O RICOSTRUZIONI VASCOLARI				
12.1 Il panel ritiene opportuno prevenire la sindrome post-riperfusione mediante l'ottimizzazione emodinamica, metabolica e del bilancio idroelettrolitico.	13.1 Per ridurre il rischio protrombotico e individuare il paziente ad alto rischio per eventi trombotici nel post-trapianto dovrebbero essere adottate già nell'intra-operatorio una valutazione della coagulazione con parametri estesi e misure di flusso.	13.2 Dopo trapianto di fegato, per la prevenzione della trombosi portale non dovrebbero essere utilizzati in modo sistematico farmaci anticoagulanti a dosaggio profilattico o terapeutico. Tale trattamento dovrebbe essere invece considerato nei pazienti con fattori di rischio per trombosi portale quali la presenza di: difficoltà di tecnica chirurgica nel confezionamento, una trombosi portale completa o parziale nel pretrapianto, anastomosi complesse, anomalie coagulative congenite a rischio protrombotico.	13.3 Nella prevenzione della trombosi dell'arteria epatica post-trapianto dovrebbe essere considerato l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die).	13.4 Nell'immediato post-trapianto, per la profilassi di un“early-HAT” che può complicare anastomosi multiple su vasi difficili o complesse “ricostruzioni” vascolari, o anomalie di mismatch vasale donatore-ricevente, può essere indicata l'infusione endovenosa continua di eparina non frazionata.	13.5 Nell'immediato post-trapianto la profilassi per trombosi venosa profonda e/o tromboembolia basata sulla somministrazione di eparina sodica o eparine a basso peso molecolare dovrebbe essere valutata con cautela nel paziente con coagulopatia preoperatoria o ad alto rischio di sanguinamento postchirurgico.
8	5	7	4	4	7
9	7	8	7	7	7
9	8	8	7	7	7
9	8	8	8	7	8
9	8	9	8	8	8
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	9	9
9	9	9	9	9	9
9	9	9	9	9	9
8	5	7	4	4	7
9	8	8,25	8	7,25	8
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	8	9
9	9	9	9	9	9
8,928571429	8,357142857	8,642857143	8,214285714	7,714285714	8,428571429
100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)

GESTINE DEL PAZIENTE COLONIZZATO DA MDRO

14.1 Tutti i candidati a trapianto di fegato dovrebbero essere sottoposti nell'immediato pretrapianto a tampone rettale di screening per la ricerca di enterobatteriacee ESBL/carbapenemasi produttrici, Acinetobacter e Enterococchi vancomicina-resistenti.

14.2 L'utilizzo della decontaminazione selettiva nel perioperatorio come profilassi nei riceventi MDRO positivi non è utile e dovrebbe essere evitata poiché non dà benefici e potrebbe potenziare l'emergenza di ulteriori multiresistenze.

14.3 La presenza di multicolonizzazione o infezione controllata da MDRO non rappresenta una controindicazione al trapianto.

14.4 In generale, non è indicato cambiare la profilassi antibiotica solo sulla base della condizione di carrier rettale di MDRO. I soggetti con SOFA score elevato sono quelli per i quali andrebbe considerata una profilassi mirata perioperatoria.

14.5 In caso di organo prelevato da donatore carrier rettale di MDRO non è indicato il cambio della profilassi perioperatoria usuale.

1#	7	7	5	4	7
2#	8	8	7	7	8
3#	8	8	8	8	8
4#	9	8	8	8	8
5#	9	9	8	8	8
6#	9	9	8	8	9
7#	9	9	9	9	9
8#	9	9	9	9	9
9#	9	9	9	9	9
10#	9	9	9	9	9
11#	9	9	9	9	9
12#	9	9	9	9	9
13#	9	9	9	9	9
14#	9	9	9	9	9
MINIMO	7	7	5	4	7
PRIMO QUARTILE 1	9	8,25	8	8	8
MEDIANA	9	9	9	9	9
TERZO QUARTILE 3	9	9	9	9	9
MASSIMO	9	9	9	9	9
MEDIA	8,714285714	8,642857143	8,285714286	8,214285714	8,571428571
% AGREEMENT	100% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	92,85% (IQR7-9)	100% (IQR7-9)



SIAARTI
Via del Viminale, 43- Roma
ricerca@siaarti.it | 06-4452816