

# Protocollo di anestesia per estubazione *fast-track* dopo trapianto di fegato

Giuseppe Chiamonte, Gennaro Martucci, Gaetano Pavone, Gaetano Burgio, Antonio Arcadipane  
IRCCS-ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione), Palermo

## Introduzione

Il trapianto di fegato è l'unico trattamento efficace a lungo termine per l'insufficienza epatica terminale e per l'epatocarcinoma. Dal primo trapianto di fegato nel 1963, vi sono stati sostanziali perfezionamenti della tecnica chirurgica, dell'immunosoppressione, delle tecniche per la preservazione degli organi, nonché delle tecniche anestesilogiche, che hanno progressivamente permesso una migliore sopravvivenza nel periodo peri-operatorio e probabilmente hanno contribuito ad una migliore funzionalità del *graft*<sup>(1)</sup>. Dal punto di vista anestesilogico, il trapianto di fegato si può schematizzare in 3 fasi<sup>(2)</sup>:

- **Fase di dissezione o pre-anepatica o dell'epatectomia:** fase chirurgica complessa, caratterizzata dal potenziale sanguinamento chirurgico per l'isolamento del fegato e dell'ilo epatico, fino al clampaggio dei vasi del fegato e rimozione dello stesso.
- **Fase anepatica:** durante il confezionamento delle anastomosi, il paziente non ha più il compenso metabolico assicurato dal fegato e risente, a seconda delle tecniche utilizzate dal chirurgo, della congestione splancnica dovuta al clampaggio del sistema portale. Questa fase è caratterizzata da instabilità emodinamica e spesso necessita di supporto con vasopressori per il ridotto ritorno venoso. L'instabilità emodinami-

ca può essere parzialmente attenuata dall'uso del *bypass* veno-venoso.

- **Fase neo-epatica:** dopo riperfusione del fegato, questa fase è caratterizzata dal potenziale sanguinamento sia chirurgico, sia conseguente all'instaurarsi di una coagulopatia e dall'instabilità emodinamica, dovuta alla sindrome da riperfusione.

Le sfide dell'anestesista in corso di trapianto riguardano: il mantenimento della stabilità emodinamica (il fegato riceve il 25-30% della gittata cardiaca), la riduzione delle trasfusioni e la riduzione della durata della ventilazione meccanica <sup>(3)</sup>.

Numerosi dati hanno rilevato un'associazione tra durata della ventilazione meccanica post-trapianto e un aumento del rischio di decesso e di disfunzione del fegato. L'estubazione precoce permette di ridurre le complicanze post-operatorie (in particolare respiratorie), l'utilizzo di risorse in Terapia Intensiva ed i costi peri-operatori generali.

Per il trapianto di fegato questo approccio appare razionale, anche perché una riduzione della pressione intratoracica, dovuta all'assenza di ventilazione meccanica, favorisce il ritorno venoso e quindi il deflusso di sangue dall'organo trapiantato, che risente negativamente dell'effetto della congestione venosa.

Presso l'IRCCS-ISMETT è attivo un protocollo di anestesia nel trapianto di fegato che ha le seguenti linee-guida/obiettivi:

- Restrizione nella somministrazione di fluidi
- Restrizione nella somministrazione di emoderivati
- Monitoraggio emodinamico avanzato e della coagulazione con test visco-elastici
- Estubazione in sala operatoria, o precoce (all'arrivo in Terapia Intensiva)

### **Valutazione preoperatoria**

La valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a trapianto di fegato deve riguardare lo stato nutrizionale (obesità, malnutrizione, sarcopenia) e tutti i principali apparati <sup>(4,5)</sup>:

- Apparato respiratorio
  - Saturazione periferica, emogasanalisi in aria ambiente e Rx torace. Una  $SpO_2 < 96\%$  ed una  $PaO_2 < 70$  mmHg possono suggerire la sindrome epato-polmonare. In questo caso, va avviato uno *screening* completo per la ricerca di eventuali altre cause di ipossiemia (spirometria, DLCO, 6MWT, Ecocardiogramma con eco-contrasto o "bubble test", TC torace).
- Apparato cardiovascolare
  - Va indagato per la ricerca di eventuali precedenti cardiologici con ECG, ecocardiografia basale ed eventuale *stress test*. L'ecocardiogramma è indispensabile per lo *screening* dell'ipertensione porto-polmonare. Una PAPs  $> 45$  mmHg impone l'esecuzione di cateterismo cardiaco, in quanto una PAPm  $> 35$  mmHg è una controindicazione relativa (*responder* a trattamento medico); invece è assoluta se PAPm  $> 45$  mmHg <sup>(6)</sup>.
- Funzione renale
  - Necessaria misurazione di creatinina e stima della frazione di filtrazione glomerulare. Pur non rappresentando una controindicazione assoluta al trapianto di fegato, la sindrome epatorenale comporta un maggiore rischio peri-operatorio ed una diversa posizione in lista d'attesa per il trapianto <sup>(7)</sup>.

L'età avanzata non rappresenta una controindicazione assoluta alla candidabilità, ma solo relativa, in considerazione di comorbidità e *Performance Status* del paziente. Presso il nostro Istituto è presente una procedura per inserire in lista pazienti con età superiore ai 65 anni, sottoponendoli ad uno screening cardiologico, neurologico e respiratorio anche in assenza di patologia preesistente

## Protocollo anestesiológico

### Induzione

Induzione con propofol 2 mg/kg, fentanil 2 mcg/kg. Curarizzazione *starter* con rocuronio 1,2 mg/kg per ottenere intubazione a sequenza rapida. Il paziente da sottoporre a trapianto di fegato ha un intrinseco rischio di essere a stomaco pieno, sia perché l'intervento avviene in emergenza, sia per il rischio di rallentato svuotamento gastrico nel caso di ascite abbondante e gastropatia congestizia.

## Accessi vascolari

### ACCESSI VASCOLARI PER TRAPIANTO DI FEGATO

|  |   |  |
|--|---|--|
| Accessi venosi periferici  | 1 vena periferica (almeno 18G)  |  |
| Accessi venosi per alto flusso   | Posizionare 2 accessi ad alto flusso in parallelo                                       | Un accesso almeno 8 Fr accessi vascolari che assicurino un flusso fino a 500ml/min)                      |
| Cateteri arteriosi   | 1 arteria radiale + possibilmente 1 arteria femorale (in alternativa 2 arterie radiali) | Radiale per prelievi (ABG -POC Test visco-elastici) + femorale per monitoraggio continuo                 |
| Cannule di grosso calibro per <i>bypass</i> veno-veno (cava inferiore, cava superiore) e cannula portale posizionata sempre dal chirurgo | Cannula in vena femorale 17 Fr in vena femorale lunga                                   | Cannula in vena giugulare interna 16/17 Fr per altezza < 170 cm<br>Cannula 18/19 Fr per altezza > 170 cm |

## Monitoraggio neuromuscolare

Il monitoraggio neuromuscolare si avvale di metodologia con stimolazione elettrica: TOF (*train-of-four*) e PTC (*Post-Tetanic Count*).

Dopo la calibrazione, si avvia il TOF in modalità automatica ogni 12-30 secondi prima dell'intubazione, successivamente ogni 2-5 minuti.

Durante le fasi in cui si richiede maggiore curarizzazione (fase di dissezione in regione retro-epatica, anastomosi vascolari del *graft*) è necessario l'utilizzo del PTC, con conta inferiore a 2 per avere certezza di un blocco profondo/intenso.

## Mantenimento

Sevoflurano con *target* 0.6-1 MAC modificato in base al BIS (da mantenere tra 40 e 60), fentanil 50-100 mcg ripetuti secondo necessità cliniche, rocuronio 0.1 mg/kg per TOF > 1.

## Monitoraggio

### MONITORAGGIO DURANTE TRAPIANTO DI FEGATO

|                             | Standard   | Avanzato   |
|-----------------------------|--|--|
| <b>Cardiovascolare</b>      | ECG 5 derivazioni<br>Pressione arteriosa invasiva<br>Posizionamento placche del defibrillatore<br>Temperatura<br>Pressione venosa centrale TEE *                     | Catetere arterioso polmonare<br>Pressioni polmonari ed indice cardiaco<br>SvO <sub>2</sub> |
| <b>Respiratorio</b>         | Pulsiossimetro<br>ABG ogni ora (PaO <sub>2</sub> , rapporto p/F)<br>EtCO <sub>2</sub><br>Pressioni di picco/ <i>plateau</i> , <i>driving pressure</i> al ventilatore |  |
| <b>Profondità anestesia</b> | Indice Bispettrale (BIS)   | EEG<br>NIRS  |
| <b>Coagulazione</b>         | Esami di laboratorio<br>(piastrine, INR, aPTT, fibrinogeno)  | Test visco-elastici<br>(TEG e/o ROTEM) #   |

\* Si consiglia il posizionamento della sonda TEE subito dopo l'induzione: utile per la valutazione del posizionamento degli accessi venosi centrali, avanzamento del catetere di Swan-Ganz. Possibile valutazione di pressione in arteria polmonare (o segni indiretti di ipertensione polmonare), funzione cardiaca (sistolica e diastolica) ed eventuali modificazioni durante trapianto, visione diretta del riempimento camere cardiache e stima della volemia <sup>(8)</sup>.

# Scarsa utilità dei valori di laboratorio durante l'intervento chirurgico. È necessaria l'esecuzione di test visco-elastici per avere visione globale dell'emostasi (tempistica e cinetica della formazione del coagulo, sua stabilità ed eventuale fibrinolisi).

### Ottimizzazione volemica e *fluid restriction*

La gestione dei fluidi nel corso del trapianto di fegato è basata, soprattutto nella fase dell'epatectomia, dal mantenimento di una relativa ipovolemia con una bassa PVC e conferma ecocardiografica (TEE) della volemia reale, al fine di ridurre le perdite ematiche. Tale raccomandazione è stata traslata circa 15 anni fa dalla chirurgia resettiva epatica, dove una robusta evidenza scientifica ha messo in luce una correlazione tra bassa PVC e ridotta perdita ematica intraoperatoria <sup>(9)</sup>. Inoltre, i pazienti epatopatici, in particolare con MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) elevato, hanno sempre un *fluid overload* nello spazio interstiziale, per cui è preferibile optare per una strategia di *fluid restriction*, senza infusione continua di fluidi

ma basata sul rimpiazzo volemico in base alle necessità del circolo. L'emodinamica del paziente cirrotico, caratterizzata da vasodilatazione tanto più spiccata quanto più il paziente sia in fase avanzata di malattia, è ulteriormente compromessa dalla miocardio-depressione e dalla vasodilatazione degli anestetici generali; pertanto, per ottenere un'adeguata disponibilità di ossigeno ( $DO_2$ ) ai vari organi ed apparati si rende necessario l'utilizzo di vasopressori come noradrenalina e/o vasopressina <sup>(10)</sup>.

Nel corso del trapianto l'area cruentata è ampia, così come l'esposizione dei visceri, per cui si può ipotizzare una *perspiratio* elevata, anche superiore a 5 ml/kg/h e, a volte, le perdite ematiche possono essere rilevanti.

Oltre ai cristalloidi, l'albumina al 5% è il fluido di scelta per il rimpiazzo volemico. La gestione dei fluidi deve essere dinamica e razionale, nel senso che deve essere guidata, oltre che dalle perdite (e dalla loro tipologia), anche dai parametri emodinamici, emogasanalitici, indici di perfusione d'organo (diuresi,  $SvO_2$  e lattati), nonché dalle necessità contingenti legate, per esempio, all'utilizzo o meno del *bypass* veno-venoso.

In generale i benefici della *fluid restriction* non si limitano alla fase dell'epatectomia perché occorre considerare che:

- alla riperfusione del *graft* epatico, soprattutto se si è utilizzata la tecnica standard senza *bypass* veno-venoso, un ridotto apporto di fluidi al cuore destro ne previene uno scompenso acuto potenziale legato all'iperafflusso transitorio di volume, metaboliti acidi, potassio e fattori di necrosi tissutale miocardio-depressivi;
- nella fase post-riperfusione, un sistema venoso a bassa pressione riduce la congestione del *graft* e ne incrementa il flusso arterioso
- un interstizio tissutale e polmonare "asciutto" facilita la diffusione alle cellule di  $O_2$  e permette una gestione *fast-track* dell'anestesia.

### **Trasfusioni e uso dei POC**

Le malattie epatiche hanno un effetto complesso sulla coagulazione. In linea generale, determinano un aumentato rischio di sanguinamento, sia per la riduzione nella produzione di fattori pro-coagulanti come i fattori vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X), sia per il frequente riscontro di trom-

bocitopenia. Contemporaneamente vi è il rischio di trombosi, dovuta alla ridotta produzione dei cosiddetti anticoagulanti naturali (ATIII, proteina C e S) <sup>(11)</sup>. Per le ragioni sovraesposte è necessario un monitoraggio frequente della coagulazione con i test visco-elastici, che consentono di mettere in luce il ruolo delle varie componenti del processo coagulativo, in brevissimo tempo, *bed-side*, permettendo di essere di supporto nella decisione sulla trasfusione di plasma, piastrine o di singoli fattori della coagulazione, in caso di sanguinamento.

Dato che la quantità di emocomponenti somministrata è associata all'incremento della mortalità, alle infezioni ed alla *failure precoce* del *graft*, è preferibile attuare un protocollo trasfusionale restrittivo <sup>(12,13)</sup>. Occorre considerare che il valore predittivo dei test positivi è relativamente basso; pertanto, in caso di TEG/ROTEM alterati, la somministrazione di emocomponenti (plasma, piastrine, fibrinogeno) va attuata solo se la coagulopatia è clinicamente evidente sul campo operatorio.

Per quanto riguarda le emazie concentrate, si considera un *trigger* per l'emoglobina un valore di 7 g/dl, in particolare se non coesistono (come nella maggior parte dei riceventi di fegato) comorbidity cardiovascolari.

Questo atteggiamento è giustificato anche dal fatto che dopo la riperfusione è preferibile una viscosità del sangue con ematocrito 25-30%.

Il plasma va somministrato solo in presenza di test visco-elastici alterati (R allungata per il TEG e *Coagulation Time* per il ROTEM) in assenza di fibrinolisi, e dopo aver verificato che il livello di fibrinogeno è accettabile (almeno superiore a 200 mg/dl, FIBTEM A5 > 9 mm, FF al TEG < 200 mg/dl) <sup>(14)</sup>. Il fibrinogeno dovrebbe essere somministrato, in caso di sanguinamento da coagulopatia, prima di eventuale trasfusione di plasma, ma dopo somministrazione di acido tranexamico, alla dose minima di 2 g, per ottenere un valore > 200 mg/dl.

L'acido tranexamico va somministrato precocemente in caso di sospetto di fibrinolisi eccessiva, almeno nelle fasi precoci dell'intervento e comunque fino alla riperfusione, dopo la quale la sua somministrazione va effettuata con cautela, per il rischio, seppur remoto, di ridotta fibrinolisi in un organo sede di processi infiammatori e quindi di attivazione della coagulazione.

**Iniziale recupero del *graft***

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Lattacidemia</b>    | Dopo il picco in fase anepatica, graduale riduzione  |
| <b>Temperatura</b>     | Graduale aumento della temperatura, fino a normotermia   |
| <b>Glicemia</b>        | Aumento della glicemia   |
| <b>CO<sub>2</sub></b>  | Aumento della EtCO <sub>2</sub> (a parità di ventilazione e indice cardiaco) e della PaCO <sub>2</sub> |
| <b>Emodinamica</b>     | Iniziale graduale svezzamento da vasopressori e/o inotropi   |
| <b>Funzione renale</b> | Incremento della diuresi, stabilizzazione del livello di bicarbonati e potassio                        |

**Segni di funzione del *graft***

I principali segni di funzione del *graft* trapiantato sono: lattati, temperatura, glicemia, CO<sub>2</sub>, condizioni emodinamiche, diuresi.

**Risveglio ed estubazione**

Durante la fase finale dell'intervento, almeno fino alla chiusura della fascia addominale, è necessario mantenere un elevato grado di curarizzazione per evitare la rischiosa successiva insorgenza di laparocoele.

Al termine della procedura chirurgica, si procede a sospensione della somministrazione dei farmaci anestetici. Si rivaluta la ripresa del *graft*, il bilancio dei fluidi e le trasfusioni effettuate nonché la temperatura corporea. Nel caso in cui gli scambi respiratori siano nella norma, si può procedere all'estubazione anche in sala operatoria <sup>(11)</sup>. Se il curaro utilizzato è il rocuronio, si somministra sugammadex alla dose di 2-4 mg/kg e si potrà procedere all'estubazione con un TOFr > 0,9.

Nello specifico caso del trapianto di fegato, è preferibile comunque somministrare un antagonista diretto del curaro utilizzato, in quanto la funzione dell'organo trapiantato non è prevedibile nell'immediato periodo post-operatorio ed anche perché la distribuzione dei fluidi corporei e lo *shift* di fluidi, conseguente all'intervento, potrebbero determinare una redistribuzione del curaro dopo l'intervento, con il potenziale rischio di curarizzazione residua nelle prime ore dopo l'intervento.



## Lecture consigliate

---

- 1 Dalal A. Anesthesia for liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30(1):51-60.
- 2 Adelman D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(3):491-508.
- 3 Burgio G, Martucci G. Living donor liver transplantation: donor and recipient outcomes. *Minerva Anestesiol* 2013;79(Suppl 1 n 10): 259-61.
- 4 Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35(1):105-9.
- 5 Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, Rogal S, Pillai AA, Al-Osaimi A, Desai A, Fleming JN, Ganger D, Seetharam A, Tsoulfas G, Montenegro M, Lai JC. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation*. 2017;101(10):2288-2296.
- 6 Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, Sitbon O, Sokol RJ. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016; 100(7):1440-52.
- 7 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007; 56(9):1310-8.
- 8 Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78(12):1372-84.
- 9 Liu LL, Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011;25(3):124-9.
- 10 Vitin AA, et al. Hemodynamic optimization strategies in anesthesia care for liver transplantation. Chapter 9 in *Liver Cirrhosis – Update and current challenges*.
- 11 Vitin AA, Tomescu D, Azamfirei L (July 5th 2017). Hemodynamic Optimization Strategies in Anesthesia Care for Liver Transplantation, *Liver Cirrhosis - Update and Current Challenges*. <http://dx.doi.org/10.5772/Intechopen.68416>.
- 12 Perilli V, Aceto P, Sacco T, Modesti C, Ciocchetti P, Vitale F, Russo A, Fasano G, Dottorelli A, Sollazzi L. Anesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(15):3172-7.
- 13 Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17(3):180-94.
- 14 Abuelkasem E, Tanaka KA, Planinsic RM. Recent update on coagulation management and hemostatic therapies in liver transplantation. *Minerva Anestesiol*. 2018;84(9):1070-1080