

# PROBLEME HEMODINAMICE LA PACIENTUL TRANSPLANTAT HEPATIC

Gabriela Droc<sup>1</sup>, Daniela Ungureanu<sup>1</sup>

221

## Introducere

Pacientii cu boala terminala hepatica prezinta disfunctii secundare ale altor organe si sisteme. Unul dintre sistemele tinta este cel cardiovascular. Candidatii de transplant, astazi, sunt mai in varsta si au mai multe comorbiditati, inclusiv cardiovasculare pe langa afectarea din cadrul bolii hepatice.

Evaluarea statusului hemodinamic si cardiovascular la pacientul cirotic este o tinta importanta deoarece interventia de transplant hepatic reprezinta un stress considerabil, morbiditatea si mortalitatea intraoperatorie si postoperatorie imediata data de complicatii cardiovasculare, grevand evolutia acestor bolnavi.

## Preoperator: importanta evaluarii

### Modificari cardiace care apar in cadrul bolilor hepatice

**Alcoolismul cronic** reprezinta cauza principala a cardiomiopatiei dilatative non-ischemice. Cardiomiopatia dilatativa se caracterizeaza prin: dilatarea ventriculului stang (VS), afectarea functiei sisitolice, fibroza miocardica si afectarea structurii miofibrilelor.

**Hemocromatoza** se caracterizeaza prin depunerea de fier in miocard si sistemul de conducere, urmata de aparitia modificarilor electrocardiografice si a insuficientei cardiace. Modificarile caracteristice sunt: cresterea masei VS, cresterea diametrelor end-sistolic si end-diastolic ale AS si VS si disfuncctie sistolica. Pacientii asimptomatici pot prezenta cresterea contractilitatii atriale, ca o manifestare precoce a disfunctiei diastolice. Acesti pacienti au un risc crescut de deces in perioada peritransplant (1).

<sup>1</sup> Institutul Clinic Fundeni<sup>2</sup>, Bucuresti

**Ficatul gras de cauza non-alcoolica** este clar asociat cu boala coronariana.

**Ciroza hepatica** induce atat modificari hemodinamice cat si afectare cardiaca directa. **Modificarile hemodinamice** caracteristice sunt: crestere presiunii portale determina vasodilatatie splanhnica intensa, care are drept consecinta scaderea rezistentei vasculare sistemice (RVS) si deci a postsarcinii. Initial, aceasta poate fi compensata prin activarea unor mecanisme de mentinere a volemiei si a presarcinii. Odata cu evolutia bolii hepatice, aceste mecanisme devin insuficiente si apare o scadere a ambilor parametrii, presarcina si postsarcina.

**Cardiomiopatia ciroticului** se defineste ca o disfunctie cardiaca cronica caracterizata prin absenta raspunsului contractil la stress, alterarea relaxarii diastolice si modificari electrofiziologice, la un pacient fara boala cardiaca cunoscuta si indiferent de cauza cirozei (desi unele etiologii pot afecta suplimentar functia si structura cordului). Modificarile electrofiziologice sunt reprezentate de: prelungirea intervalului QT, dissincronism electric si incompetenta cronotropismului. Modificarile miocardice sunt: incompetenta inotropismului, disfunctie sistolica, disfunctie diastolica datorata hipertrofiei ventriculare, dissincronism mecanic, tulburari ale cuplarii excitatiei cu contractia.

Aceasta conditie poate avea o evolutie de ani, fara a fi simptomatica. Vasodilatatia arteriala scade postsarcina si poate masca insuficienta ventriculara. Evaluarea ecocardiografica, cu acuratete, a functiei cardiace, este foarte importanta, dar este foarte dificila datorita modificarilor hemodinamice caracteristice, care se accentueaza pe masura evolutiei bolii hepatice. In acest context BNP a fost propus ca marker al cardiomiopatiei ciroticului. Stresul, de orice natura, fiziologic sau farmacologic, infectiile bacteriene (PBS), suntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS) sau transplantul hepatic pot releva alterarea functiei miocardice (2). Afectarea miocardica se manifesta uneori numai dupa reastabilirea tonusului vascular postoperator, cand se pot produce fenomene de insuficienta cardiaca acuta. Insuficienta cardiaca pretransplant se poate ameliora dupa transplant (3) si nu reprezinta o contraindicatie pentru transplant, dar este insotita de cresterea complicatiilor cardiace postoperatorii.

Prelungirea intervalului QT este in relatie directa cu boala hepatica si predispune la aritmii ventriculare. Factorii favorizanti sunt: varsta avansata, ciroza etanolică si gravitatea bolii hepatice. Nu exista o asociere intre aceasta si cresterea mortalitatii perioperatorii (4), dar factorii care pot creste suplimentar intervalul QT trebuie corectati preoperator (hipokalemia, hipomagneemia, unele medicamente).

Persistenta Foramen Ovale este intalnita la 25% dintre adulti, in populatia generala, si se asociaza cu embolia paradoxala (5). Aceasta nu este o contraindicatie pentru transplant, desi se asociaza cu riscul de embolie aeriana venoasa iatrogena.

Prezenta lichidului in cavitatea pericardica este asociata cu infectia cu VHC, crioglobulinemia, ascita (hepatohidropericard) si poate aparea dupa transplantul hepatic.

**Hipertensiunea portopulmonara (POPH) si sindromul hepatopulmonar (HPS)** sunt modificari vasculare pulmonare asociate cirozei.

**Sindromul hepatopulmonar** se defineste prin triada:

- prezenta bolii hepatice
- afectarea schimburilor gazoase pulmonare ( $\text{PaO}_2 < 80$  mm Hg sau  $\text{P(A-a)} > 15$  mm Hg in aer atmosferic)
- vasodilatatie pulmonara (evidentiata prin ecocardiografie cu contrast)

Gradul de severitate se apreciaza in functie de afectarea oxigenarii si este foarte important pentru ca severitatea influenteaza supravietuirea si riscurile asociate transplantului hepatic. Gradele de severitate sunt:

- forma usoara -  $\text{PaO}_2 > 80$  mmHg,  $\text{P(A-a)} > 15$  mmHg (in aer atmosferic)
- forma moderata -  $60 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ,  $\text{P(A-a)} > 15 \text{ mmHg}$  (in aer atmosferic)
- forma severa -  $50 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{P(A-a)} > 15 \text{ mmHg}$  (in aer atmosferic)
- forma foarte severa -  $\text{PaO}_2 < 50$  mm Hg ( $< 300$  mm Hg la  $\text{FiO}_2 = 1$ ),  $\text{P(A-a)} > 15$  mm Hg (1,2)

Patogeneza este inca neclara, dar se considera ca se datoreaza NO care determina vasodilatatie pulmonara excesiva, cu tulburari de ventilatie-perfuzie (V/Q), sunt arteriovenos si limitarea difuziei oxigenului.

Diagnosticul se realizeaza prin determinarea gazelor sanguine cand pacientul respira aer atmosferic si prin ecocardiografie transtoracica, dupa injectarea de ser fiziologic agitat (pentru a produce microbule cu diametrul mai mare de 10 microni) intr-o vena periferica. Aceste bule trec numai prin vasele pulmonare dilatate anormal (6,7). Supravietuirea medie la pacientii cu ciroza hepatica si sindrom hepatopulmonar este mai mica de 12 luni. Forma severa este cel mai bun predictor de mortalitate perioperatorie. Aceasta conditie este reversibila si, de aceea, are indicatie de transplant hepatic de urgenta. Pacientii cu  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ , in aerul atmosferic, in absenta altei boli pulmonare, pot fi asezati pe lista de prioritati intr-o pozitie care sa asigure primirea unui organ in urmatoarele trei luni (8).

**Hipertensiunea portopulmonara (POPH)** este o forma de hipertensiune pulmonara de cauza hepatica caracterizata prin cresterea rezistentei vas-

culare pulmonare (PVR) datorita vasoconstrictiei si remodelarii progresive a vascularizatiei pulmonare. Prin definitie acesti pacienti prezinta hipertensiune portala (9,10). Prevalenta este de 2-14% din pacientii cu ciroza hepatica. Diagnosticul se realizeaza prin cateterizarea cordului drept si determinarea debitului cardiac (CO) si a rezistentei vasculare pulmonare (PVR). POPH se defineste ca o crestere a presiunii medii din artera pulmonara (mPAP) peste 25mmHg, asociata cu o valoare mai mica de 15 mmHg a presiunii blocate din capilarul pulmonar (PCWP) si o rezistenta din circulatia pulmonara (PVR) peste 120 dyne/s/cm<sup>-5</sup>, la pacientii cu ciroza hepatica si hipertensiune portala (11). POPH are grade de severitate diferite, in functie de valoarea mPAP.

- forma usoara: 25 mmHg < mPAP < 35mmHg.
- forma moderata: 35 mmHg < mPAP < 45mmHG
- forma severa: mPAP > 45 mmHg.

O valoare a mPAP intre 35 si 50 mmHg in perioada preoperatorie se asociaza cu o crestere a mortalitatii cu 50% dupa transplantul hepatic (12). Alt studiu raporteaza o mortalitate de 100% la pacientii cu mPAP mai mare de 50 mmHg (6). Pacientii cu forme moderate si severe au mortalitatea postoperatorie crescuta. De aceea transplantul hepatic se indica, in aceste cazuri, numai celor care raspund la terapia medicamentoasa vasodilatatorie. Scopul medicatiei este de a scadea mPAP sub 35mmHg si PVR sub 400 dyne/s/cm<sup>-5</sup> (7). La pacientul transplantat, hipertensiunea pulmonara se rezolva in 4-6 luni, atunci cand medicatia poate fi intrerupta. In forma severa mortalitatea este de 42% la 9 luni si de 71% la 36 luni (13).

**Boala coronariana (CAD)** este mai frecventa la pacientii cu boala hepatica terminala, care necesita transplant hepatic, decat in populatia generala. Factorii de risc sunt reprezentati de: sexul masculin, varsta peste 50 de ani, fumat, hipercolesterolemie, diabet zaharat. Cei mai importanti sunt diabetul si varsta peste 50 ani. Pacientii care prezinta doi sau mai multi factori de risc (altii decat varsta) au risc moderat sau crescut de CAD. De asemenea, steatoza hepatica non-alcoolica este asociata in 23% din cazuri cu CAD si reprezinta un factor de risc independent (14). Carey si colaboratorii descopera o prevalenta a CAD de 6-26% la pacientii peste 50 de ani, candidati pentru transplant hepatic (15). Plotkin si colaboratorii raporteaza o mortalitate de 50% perioperator la pacientii cu istoric de CAD care au fost transplantati hepatic (16). Diagnosticul se pune prin testul la efort, testul de stress cu dobutamina, SPECT (emisie fotonica unica computerizata), angiCT sau coronarografie. Coronarografia este indicata la pacientii cu risc calculat crescut sau cu teste non-invazive pozitive pentru CAD si se prefera abordul radial datorita riscului mai mic de sangerare.

## Recomandari generale pentru evaluarea cardiaca preoperatorie a pacientilor propusi pentru transplant hepatic

Examenul cardiologic trebuie sa cuprinda obligatoriu un istoric pentru a identifica prezenta factorilor de risc cardiovascular, o examinare completa, un set de analize ale sangelui, o electrocardiograma (EKG) si o ecocardiografie transtoracica.

La pacientii cunoscuti cu boala coronariana, cu diabet sau cu mai mult de 2 factori de risc coronarian se indica coronarografie. La unii pacienti coronaroCT poate deveni o alternativa.

Ecocardiografia este necesara pentru a evalua marimea si functia ventriculilor, functia valvulara, presiunea din artera pulmonara si pentru a exclude prezenta lichidului pericardic in exces si a obstructiei tractului de ejectie a ventriculului stang, intalnita uneori in cardiomiopatia ciroticului. Insuficienta cardiaca trebuie tratata agresiv preoperator. Prezenta lichidului in cantitate mare in cavitatea pericardica necesita pericardiocenteza. Pacientii cu mPAP crescuta sau cei cu disfunctie sistolica a VS au indicatie de cateterizare a cordului drept (7).

## Intraoperator: impactul hemodinamic al etapelor chirurgicale

Perioada intraoperatorie poate fi grevata de doua probleme hemodinamice majore: **hipovolemia** si **sindromul postreperfuzie**, legate de momentele chirurgicale. Avand in vedere anticiparea celor mentionate anterior si manipularea hemodinamica ce rezulta, monitorizarea acestei categorii de bolnavi va fi extensiva.

**Monitorizarea standard** (pulsoximetrie, capnografie, Ecg, temperatura, diureza) va fi insotita de monitorizare hemodinamica invaziva: presiune arteriala invaziva, monitorizare de debit cardiac si toti parametrii de volum, presiune, rezistenta ce pot fi obtinuti prin masurare directa sau prin calcul.

Utilitatea **măsurării invazive a tensiunii arteriale** este legată de necesitatea monitorizării ei continue cum este cazul bolnavului in timpul transplantului hepatic cand pot aparea modificări hemodinamice mari (sangerare, clampare partiala sau totala a venei cave inferioare etc.) dar cateterul intraarterial își mai găsește si altă utilitate: prelevările sanguine multiple.

In mod clasic **monitorizarea debitului cardiac** se face cu ajutorul cateterului de artera pulmonara (Swan-Ganz) care ne permite evaluarea statusul hemodinamic prin masurarea directa a presiunilor si interpretarea valorilor derivate.

Variabilele măsurate sunt:

- presiunile în artera pulmonară: depistarea si cuantificarea hipertensiunii pulmonare si raspunsului ei la terapia vasodilatatoare

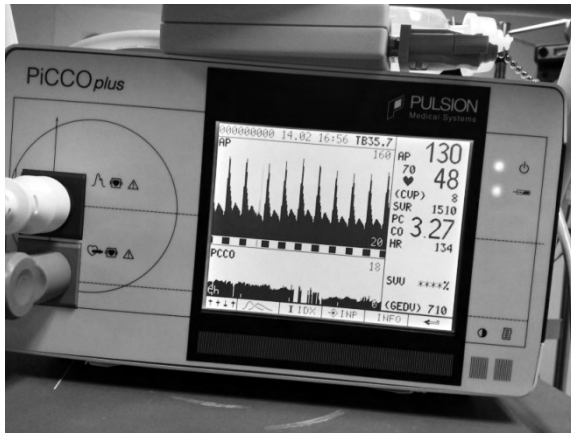
- presiunea de ocluzie a arterei pulmonare: presiunea medie de ocluzie se corelează bine cu presiunea ventriculară stângă la sfârșitul diastolei
- debitul cardiac: se măsoară prin metoda termodiluției; obiectivele măsurării lui sunt verificarea situării valorilor în limitele normalității și posibilitatea ajustării lui și monitorizării terapiei; debitul cardiac ne interesează în măsura în care exprimă gradul de perfuzie tisulară la nivelul diferitelor organe
- saturația sangelui venos amestecat: este expresia utilizării oxigenului în periferie

Tabel 1. Valori derivate

Variabile	Abreviere	Modalitate de măsurare sau formulă de calcul	Valori normale
Frecvența cardiacă	HR	Masuratoare directă	72 – 88 bpm
Tensiune arterială sistemică medie	MAP	Masuratoare directă	81 – 102 mm Hg
Presiune venoasă centrală	CVP	Masuratoare directă	1 – 9 mm Hg
Tensiune arterială pulmonară medie	MPAP	Masuratoare directă	11 – 15 mm Hg
Presiune pulmonară blocată	PAOP	Masuratoare directă	0 – 12 mm Hg
Index cardiac	CI	Masuratoare directă	2.8 – 3.6 l/min/m <sup>2</sup>
Volum bataie indexat	SI	$SI = CI/HR$	30 – 50 ml/m <sup>2</sup>
Lucru mecanic al ventriculului stâng indexat	LVSWI	$LVSWI = SI \times MAP \times 0.0144$	44 – 68 gxm/m <sup>2</sup>
Lucru mecanic al ventriculului drept indexat	RVSWI	$RVSWI = SI \times MPAP \times 0.0144$	4 – 8 gxm/m <sup>2</sup>
Rezistența vasculară sistemică indexată	SVRI	$SVRI = 79.92 \times (MAP - CVP)/CI$	1760 – 2600 dyne/second/cm <sup>-5</sup> / m <sup>2</sup>
Rezistența pulmonară indexată	PVRI	$PVRI = 79.92 \times (MPAP - PAOP)/CI$	45 – 225 dyne/second/cm <sup>-5</sup> / m <sup>2</sup>

O forma modificată a cateterului pulmonar permite măsurarea în continuu a debitului cardiac precum și saturația sangelui venos amestecat, modalitate prin care modificările hemodinamice pot fi percepute în timp real și deci de mai mare utilitate pentru clinician (17, 18).

În prezent în monitorizarea extensivă hemodinamică din timpul transplantului hepatic se dezvoltă din ce în ce mai mult și metodele alternative



mai puțin invazive sau complet non-invazive încep să înlocuiască cateterul Swan-Ganz. Nici una din metodele propuse nu este considerată însă "gold-standard" (19).

**Sistemul PiCCO** este un sistem de monitorizare în care parametri hemodinamici sunt obținuți prin două metode: termodiluția transpulmonară și analiza conturului undei de puls. Sistemul PiCCO permite o monitorizare continuă a debitului cardiac precum și o evaluare volumetrică a presarcinii (VTDG), o apreciere a funcției ventriculare (IFG și FEG), o cuantificare a edemului pulmonar (EEPV) și propune indici predictivi de dependență de presarcină (VVE și VVP) (20).

Monitorizarea hemodinamică se poate realiza și prin **ecocardiografie transesofagiană** cu informații atât despre statusul volemic, a contractilității miocardice cât și identificarea trombozei intracardiacă sau la nivelul venelor pulmonare (21).

**Stressul hemodinamic** din timpul intervenției pentru transplant hepatic este considerabil și este dat de două fenomene în principal: hipovolemia și sindromul de reperfuzie. Lor li se pot asocia și alți factori cum ar fi un bolnav coronarian cu factori cardiovasculari de risc suplimentar sau evenimente nedorite intraoperatorii precum trombozele intracardiacă sau la nivelul venelor pulmonare.

**Hipovolemia** din momentul transplantului hepatic este multifactorială:

- pierderile de sânge din faza preanhepatică care presupune disecția ficatului cirotic pot fi considerabile și sunt legate de dificultățile tehnice, chirurgicale dar și de tulburările de coagulare pe care le prezintă pacienții cirolici
- clamparea venei cave inferioare la sfârșitul fazei preanhepatice, cu re-

ducerea dramatica a intoarcerii venoase cu pana la 30% din volumul sanguin circulant efectiv si scaderea secundara a debitului cardiac ca urmare a diminuarii presarcinii

- pe perioada interventiei chirurgicale poate continua si productia de ascita

**Sindromul de reperfuzie** a grefei nou implantate este al doilea mare moment de modificari hemodinamice din timpul transplantului hepatic. Sindromul de reperfuzie al ficatului secundar declamparii venei porte este insotit de:

- scaderea rezistentei vasculare periferice insotita de scaderea tensiunii arteriale
- scaderea debitului cardiac
- cresterea rezistentei vasculare pulmonare

Mecanismele responsabile pentru aceste perturbari hemodinamice sunt:

- valentele acide si componentele reci eliberate din grefa
- citokinele proinflamatorii (Il6 sau TNF alfa) produse in grefa si direct proportionale cu timpul de ischemie rece

Cauzele acestor modificari sunt inca imperfect cunoscute si definite si mai trebuie elucidat si impactul pe care-l pot avea asupra evolutiei ulterioare a pacientului transplantat. Ischemia/reperfuzia ar putea induce un sindrom de raspuns inflamator sistemic si secundar disfunctii organice multiple. Paugam-Burtz arata ca este o asociere intre sindromul de reperfuzie si mortalitatea precoce in postoperator (22).

Pe langa instabilitatea hemodinamica care sa necesite administrarea de cantitati mari de fluide si vasopresoare pentru a mentine presiunea arteriala, debitul cardiac si deci o presiune de perfuzie tisulara adecvata deseori avem de a face si cu tulburari de ritm cardiac. Ele sunt de obicei generate de diselectrolitemii ca urmare a intrarii in circulatia sistemica a resturilor solutiilor de prezervare (23).

### **Postoperator: rasunetul factorilor de risc si a comportamentului intraoperator**

In perioada postoperatorie imediata domina complicatiile legate de grefa: non-functie primara, tromboza de vena porta sau de artera hepatica etc... dar pe locul doi se situeaza complicatiile cardio-vasculare care cresc morbiditatea si desigur si mortalitatea acestor pacienti.

Cordul va fi supus unei suprasarcini data de cresterea rezistentei vasculare sistemice ca urmare a prezentei ficatului nou transplantat si a efectelor vasculare ale inhibitorilor de calcineurina utilizati ca medicatie imunosupresoare. Atunci cand a existat o disfunctie cardiaca preoperatorie aceasta poate fi mult agravata in postoperator (24).



Edemul pulmonar acut este o complicatie ce apare in 22% din cazuri cauzele fiind:

- Supraincercarea volemica din perioada intraoperatorie (cel mai des cu produși de sange)
- Cresterea permeabilitatii capilare pulmonare
- TRALI (transfusion related acute lung injury) – edemul pulmonar non-cardiogen asociat transfuziei massive

## Concluzii

Transplantul hepatic ofera pacientilor cu boala terminala hepatica sansa supravietuirii in contextual unei calitati a vietii mult mai bune, dar este o interventie chirurgicala dificila in timpul careia problemele hemodinamice sunt majore. Ele trebuiesc cunoscute pentru ca o corecta manipulare hemodinamica peroperatorie sa faca posibila evolutia favorabila a acestor pacienti (25).

## BIBLIOGRAFIE:

1. Ripoll C, Yotti R, Bennejo J, Banares R. The heart in liver transplantation; *Journal of Hepatology* 2011, 54:810-822.
2. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Mangiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(7):539-549.
3. Lin HC, Huang YT, Wei HC, Yang YY, Lee TY, Wang YW, et al. Hemodynamic effects of one week of carvedilol administration on cirrhotic rats. *JGastroenterology* 2006;41(4):361-8.
4. Bal JS, Thulunath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver* 2003;23(4):243-8.
5. Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the Management of Grown-up Congenital Heart Disease (new version 2010). The task force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Em Heart J* 2010;31(23):2915-57.
6. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in Portopulmonary Hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8(11):2445-53.
7. Rugina M, Predescu L, Salagean M, Gheorghe L, Gheorghe C, Tulbure D, Popescu I, Bubenek-Turconi S. Pre-liver transplantation cardiac assessment. *Chirurgia* 2012;107:283-290.
8. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—a liver induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358(22):2378-87.
9. Raval Z, Haristein ME, Skaro A, Erdogan A, De Wolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular Risk Assessment of the Liver transplant candidate. *J Am Coll Coadiol* 2011;58(3):223-31.
10. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363(9419):1461-8.
11. Simonneau G, Robbins IM, Baghetti M, Chammick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 (suppl 1):S43-54.
12. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transpl* 2008; 8(11):2445-53.
13. Rugina M, Salajean M, Gheorghe L, Gheorghe C, Tulbure D, et al. The impact of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension: implication for liver transplantation. *European Journal of Echocardiography* 2007;8(suppl.1):181.
14. Targer G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2007;191(2):235-40.
15. Carey WD, Dumont JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995;59:859-864.

16. Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC, Njoku MJ, Ridge LA, Lim JW, et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:253-257.
17. Burchell SA, Yu M, Takiguchi SA, Ohta RM, Myers SA. Evaluation of a cardiac output and mixed venous oxygen saturation catheter in critically ill surgical patients. *Critical Care Medicine* 1997; 25, 3:388-398.
18. Weil MH. The assault on the Swan-Ganz catheter. *Chest* 1998, 113,1379-1386.
19. Nissen P, VanLieshout JJ, Novovic S, Bundgaard-Nielsen M, Seecher NH. Techniques of cardiac output measurement during liver transplantation: arterial pulse wave versus thermodilution, *Liver Transplantation*, 2009, 15:287-291.
20. Godje O, Friedl R, Hannekum A. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1344-1350.
21. Warnaar N, Molenaar IQ, Colquihoun SD, Slooff MJH, Sherwani S, DeWolf AM, Porte RJ. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, 6: 297-302.
22. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, Belghiti J, Mantz J. Post reperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors, *Liver Transplantation*, 2009, 15:522-529.
23. Bezinover D, Kadry Z, McCullough P, McQuillan PM, Uemura T, Welker K, Mastro AM, Janicki PK. Release of cytokines and hemodynamic instability during the reperfusion of a liver graft, *Liver Transplantation* 2011; 17:324-330.
24. Al-Hamoudi WK, Alqahtani S, Tandom P, MA M, Lee SS. Hemodynamics in the immediate post-transplantation period in alcoholic and viral cirrhosis, *World J Gastroenterology* 2010; 16 (5), 608-612.
25. Ozier Y, Klinck JR. Anesthetic management of hepatic transplantation, *Current Opinion in Anesthesiology* 2008, 21, 391-400.