

## El Síndrome Posreperusión en el Trasplante Hepático: Consideraciones Fisiopatológicas

### Postreperfusion Syndrome in Liver Transplantation: Pathophysiological Considerations

*Descubrir consiste en ver lo que todo el mundo ha visto y pensar en lo que nadie ha pensado”  
Szent-Györgyi, Premio Nobel de Medicina, 1937*

<sup>1</sup>Francisco Acosta-Villegas, <sup>2</sup>Aczel Sánchez-Cedillo, <sup>3</sup>Carla Escorza-Molina.

<sup>1</sup>Departamento de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia, España. <sup>2</sup>Servicio de Trasplantes, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; Ciudad de México, México. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México, México.

**Anestesia en México 2022; 34(1):**

Fecha de recepción agosto 2021

Fecha de revisión octubre 2021

Fecha de publicación enero 2022

carlaescorza@gmail.com

#### Resumen

El síndrome de posreperusión (SPR) es el cuadro hemodinámico más característico del trasplante hepático y se manifiesta, fundamentalmente, por disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial, y resistencias vasculares sistémicas. En su génesis se han involucrado cinco factores: el cardíaco, el circulatorio, el metabólico, el reflejo y el quirúrgico. Se ha comprobado que la función ventricular, tanto derecha como izquierda, es normal durante la reperusión. De los factores mencionados, el circulatorio se postula como el factor causal más importante de la hipotensión arterial, debido

a la extrema vasodilatación esplácnica y, particularmente, hepática. Entre las estrategias farmacológicas propuestas para limitar y/o tratar este fenómeno, se encuentra la administración de atropina que evita la bradicardia, pero no la hipotensión; la administración previa de cloruro de calcio y bicarbonato de sodio junto con hiperventilación, mitigan la magnitud el cuadro; finalmente, si aparece el síndrome, el tratamiento con adrenalina, fenilefrina o efedrina resulta eficaz.

**Palabras clave:** Trasplante hepático. Síndrome posreperusión. Hiperemia reactiva hepática. Disfunción ventricular.

## Abstract

Postreperfusion syndrome is the most characteristic hemodynamic pattern in liver transplantation, mainly manifested with decrease in heart rate, systemic vascular resistances and hypotension. Five factors have been implicated in its genesis: heart function, circulatory system, metabolism, reflexes and surgery. Ventricular function from both, right and left cavities, has been shown to be normal during reperfusion. Considering the rest of mentioned factors, the circulatory one is proposed as the most important cause of arterial hypotension, due to extreme splenic and particularly hepatic vasodilation. Among proposed pharmacologic strategies to limit and/or treat this phenomenon, prophylaxis with atropine prevents bradycardia but not hypotension; calcium chloride and sodium bicarbonate administration, coupled with hyperventilation, mitigate symptoms. Finally, if the syndrome appears, treatment with epinephrine, phenylephrine or ephedrine is effective.

**Key words:** Liver transplantation. Postreperfusion syndrome. Hepatic reactive hyperemia. Ventricular dysfunction.

## Introducción

Al inicio de la reperusión del injerto, en el curso del trasplante hepático (TH), se origina un cuadro hemodinámico agudo y característico que se manifiesta por disminución de la frecuencia cardíaca (FC), disminución de la presión arterial media (PAM) y del índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS). Si el cuadro alcanza determinada magnitud, se denomina síndrome de posreperusión (SPR). Su definición, sencilla al principio, se ha tornado más compleja y diversa con el tiempo. Lo mismo ocurre con su incidencia, que es enormemente variable.

La génesis del SPR, a pesar de los años transcurridos, continúa siendo diversa y discutida.

En esta revisión estimaremos la influencia de cinco factores: el cardíaco, el circulatorio, el metabólico, el reflejo y el quirúrgico. Se considera, asimismo, la conveniencia y eficacia de distintos tratamientos profilácticos y, si el síndrome llega a producirse, cómo revertir el cuadro rápidamente, dado el riesgo vital que conlleva.

## Definición del SPR ¿Cuál es más útil?

En 1987, *Aggarwal y col* (1), definieron por primera vez el SPR, que se determinó como la caída de la presión arterial media (PAM) superior al 30% de la basal, con duración mayor a un minuto y que se produce en los primeros cinco minutos de la reperusión. Por su parte, *Chui y colaboradores* (2), la establecen cuando la PAM desciende de 60 mm Hg. Finalmente, *Lee y colaboradores* (3) califican el SPR como moderado o grave, en función de una PAM superior o inferior a 40 mm Hg.

Estos tres criterios, puramente hemodinámicos, se basan únicamente en la magnitud del descenso de la PAM. Con ellos se hace un rápido diagnóstico del SPR, y permite tratarlo inmediatamente. No obstante, las dos últimas propuestas tienen el riesgo de acercar el límite tolerable de la caída de la PAM a la adecuada perfusión coronaria, que debe mantenerse por encima de 50 mm Hg, para prevenir la isquemia miocárdica (4).

En los últimos años, otros autores han ampliado los criterios para diagnosticar el SPR. Así, *Hilmi y colaboradores* (5), observaron que del total de pacientes que presentan algún grado de SPR, el 45% experimenta un SPR moderado con descenso de la PAM y/o FC menor del 30% de la basal y responden a bolos de calcio y/o adrenalina; mientras que el otro 55% muestra un SPR significativo, con descenso de la PAM mayor al 30%, acompañado de arritmias o asistolia y la necesidad de una perfusión continua de vasoconstrictores entre las maniobras más frecuentes. Añaden también como criterio, el desarrollo de fibrinólisis que precisa tratamiento.

*Fukuzawa y colaboradores* (6) prolongan la recuperación de la reperusión hasta 240 minutos cuando se ha restablecido el flujo de la arteria hepática. La dividen en tres periodos, partiendo de la definición de SPR que propuso *Aggarwal* (1) y describen la necesidad de vasoconstrictores y fluidos para contrarrestar el fenómeno.

*Kork y colaboradores* (7) consideran que el SPR se establece cuando se cumple alguno de los siguientes criterios:

- 1) descenso de la PAM mayor del 30%
- 2) necesidad de administrar un bolo de noradrenalina (NA)
- 3) aumento de la perfusión de NA en los 5-30 minutos tras la reperfusión
- 4) inicio de la perfusión de vasopresina.

Por último, *Zhang y colaboradores* (8) establecen los llamados criterios de Pekín, que son siete: tres basados en arritmias significativas y cuatro en diversos grados de hipotensión refractaria y la necesidad de usar fármacos vasoactivos. La presencia de uno o más criterios indica la existencia de SPR. Así mismo, exponen que existe la necesidad de una definición del SPR con un marco mucho más amplio que incluya eventos como los drásticos trastornos hemodinámicos, metabólicos, electrolíticos y de la coagulación que surgen tras la reperfusión; sin embargo, estos últimos no son detallados.

En definitiva, se trata de optar entre una definición sencilla que no incluya el espectro de fenómenos sistémicos que caracterizan este estado, u otra compleja, con más variables, pero de difícil utilidad práctica. Probablemente, esta última sea la razón por la cual la definición de *Aggarwal* (1) continúa siendo la más empleada después de 30 años de su publicación. Además, se ha demostrado que esta definición predice mejor la difusión primaria del injerto (9).

Aunque la incidencia del SPR se cifró en torno al 30% (1), diversos autores han reportado incidencias con un margen extremadamente amplio, que van desde el 12% hasta el 100% de los pacientes trasplantados del hígado (10) Esta variabilidad puede explicarse por la falta de consenso en los diversos criterios diagnósticos, la gran heterogeneidad de los individuos estudiados, las características de los injertos trasplantados y las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas. Sorprende, igualmente, que pese al progreso de las técnicas anestésicas y quirúrgicas, la incidencia no parece disminuir.

Finalmente, en cuanto a los factores de riesgo del SPR, la literatura es confusa. *Siniscalchi y colaboradores* (10), en su excelente revisión del SPR, establecen tres categorías de riesgo: relacionado con el donante/órgano, con el receptor y con la intervención quirúrgica.

## Fundamentos fisiopatológicos

Conviene enfatizar que los eventos que caracterizan el SPR son la bradicardia y la hipotensión. Son dos signos que, aunque concurren en el tiempo, cabe pensar en una naturaleza distinta. Para analizar la génesis del SPR, la hemos sistematizado en cinco factores causales posibles.

## El factor cardíaco

La miocardiopatía cirrótica se define como la disfunción cardíaca determinada por una respuesta inotrópica y cronotrópica atenuada ante el estrés, físico o farmacológico, relajación diastólica alterada, junto con anomalías electrofisiológicas tales como la prolongación del intervalo QT, en ausencia de otras enfermedades cardíacas conocidas (11).

Se ha comprobado que más del 50% de los pacientes cirróticos presentan disfunción diastólica, la mayoría de grado I, que es la más leve. La evidencia sugiere que los pacientes cirróticos debutan con ella, mientras que la función sistólica es normal en reposo. Se cree que la disfunción diastólica puede progresar a sistólica, aunque se discute la asociación entre la gravedad de la cirrosis y la disfunción diastólica (12).

Por otra parte, atendiendo a los criterios del *Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium* (13), resulta difícil que un paciente con pautas tan estrictas sea propuesto para TH tras la evaluación preoperatoria. En consecuencia, la atención debe centrarse en aquellas entidades cardíacas subclínicas que pudiesen desvelarse en situaciones de estrés cardiovascular extremo como el caso de la reperfusión del injerto.

Se ha propuesto como posible causa de la disfunción cardíaca en el SPR, la liberación de diversas sustancias por parte del injerto isquémico (14), sin embargo, esto no ha podido demostrarse.

*Xu y colaboradores* (15) encuentran que la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) disminuye durante la fase anhepática y el inicio de la reperfusión. Pero conviene tener en cuenta que la FEVD es muy dependiente de la precarga y poscarga ventricular, por lo que resulta arriesgado atribuir tal disminución a la contractilidad del ventrículo derecho (VD) como factor aislado (16).

*Ellis y colaboradores* (17) apuntan la existencia de disfunción del VD por embolismo pulmonar aéreo y trombos. Pero la presencia de aire intrahepático, determinada por resonancia magnética del injerto, no ha mostrado relación con la clínica de embolismo pulmonar durante la reperfusión (18). Se ha comprobado, asimismo, que la incidencia del tromboembolismo pulmonar subclínico durante el TH está entre el 1-1,5 % (19).

Diversos autores han constatado que la función del VD es rigurosamente normal durante la reperfusión (20-24). Simultáneamente, la presencia de aire en las cavidades cardíacas, asociada al SPR, parece anecdótica (25,26).

*Escobar y colaboradores* (27) consideran disfunción miocárdica a los 10 minutos de la reperfusión, cuando el volumen sistólico (VS) aumenta menos del 10%; este sería el grupo de pacientes “no respondedores” y supone el 35,7 % del total. Sin embargo, se observa en sus resultados que el índice de trabajo ventricular izquierdo (ITVI), es mayor en este grupo tras la reperfusión, entonces, ¿cómo podría explicarse tal paradoja? El ITVI es el producto de la PAM por el VS; de modo que, si la PAM desciende, el VS puede aumentar en la misma proporción, con igual ITVI. En este caso, el menor incremento del VS en los “no respondedores”, no se debería a la menor contractilidad ventricular sino a un inadecuado retorno venoso o precarga. Desafortunadamente, los autores no determinan la PAM ni la precarga.

*Ripoll y colaboradores* (29), definen como respuesta cardíaca anormal el descenso del ITVI a pesar del aumento de la presión capilar pulmonar (PCP). Esta respuesta se observó a los diez minutos de la reperfusión en el 22,5 % de los pacientes estudiados. Advierten, igualmente, que a mayor vasodilatación periférica la respuesta anormal es más frecuente.

La relación ITVI/ PCP como índice de la contractilidad cardíaca, puede inducir a error, dado que la PCP no está afectada únicamente por la precarga, sino también por la distensibilidad ventricular, y ya que se ha evidenciado que más del 50 % de los pacientes cirróticos muestran disfunción diastólica en algún grado, la PCP no necesariamente refleja el volumen *telediastólico* del ventrículo izquierdo (VTDVI).

La PCP no se corresponde, por lo tanto, ni con el VTDVI ni con el VS (24,29,30). Sabemos, también, que debido a la forma exponencial de la curva presión-volumen, la relación de *Starling* es curvilínea; por el contrario, la

relación ITVI/VTDVI es lineal (31,32).

Por estas razones, en el TH se debe monitorizar la precarga mediante el volumen, no a través de la presión; para ello disponemos de la ecocardiografía transesofágica (ETE) y/o la termodilución (VTDVI) (24,33-35)

¿Contribuye la disfunción diastólica a la aparición del SPR? Se ha publicado poco al respecto. *Xu y col* (36) encontraron que los pacientes con disfunción diastólica preoperatoria muestran mayor incidencia del SPR.

Por su parte, *De la Morena y colaboradores* (26), observaron una discreta disfunción diastólica inicial en los pacientes con SPR, pero no fue posible demostrar causalidad.

La existencia posible de disfunción miocárdica en la reperfusión es, tal vez, el asunto más discutido en cuanto a la génesis del SPR. De hecho, concurren distintas circunstancias que lo hacen difícil de confirmar. Primero, la velocidad de los cambios hemodinámicos y metabólicos en los cinco minutos iniciales y; segundo, las bruscas variaciones de temperatura, lo que invalida el método de termodilución durante un tiempo. *Aggarwal y colaboradores* (14) recurrieron al método del verde de indocianina que elude dichos cambios y evidenciaron que no hay disfunción miocárdica, pues a los 30 segundos, el gasto cardíaco (GC) aumentó por igual en pacientes con y sin SPR.

El determinante en la caída de la PAM fue el descenso del IRVS, más acusado en el SPR (26% VS. 47%)

La introducción de la ETE en el TH, ha solventado muchos problemas que presentan otras técnicas. Así, *De la Morena y colaboradores* (26) no encuentran ninguna disfunción ventricular sistólica que justifique el SPR. Probablemente, el zenit de las modificaciones de las curvas de función ventricular es el concepto de “*preload recruitable stroke work*” (32), que podríamos traducir como trabajo ajustado a la precarga (TAP). Cuando el TAP se enfrenta con el VTDVI, la relación es lineal e insensible a las condiciones de carga. La pendiente de esta relación, se considera la medida más fiable de la contractilidad ventricular (37). *De la Morena y colaboradores* (26) advierten que el TAP de los pacientes, con o sin SPR, tiene la misma pendiente, aunque el desplazamiento es menor en los pacientes con SPR, justificado por la menor precarga y por tanto del VS.

*Krenn y colaboradores* (38) determinaron que la contractilidad cardíaca se mantiene durante la reperfusión y que los cambios hemodinámicos observados son atribuibles a los desplazamientos del volumen.

De la bibliografía revisada hasta aquí, cabe deducir: primero, el SPR no se caracteriza por afectación de la contractilidad cardíaca, aunque el VS experimenta un incremento menor debido a la precarga más escasa; segundo, el principal causante de la caída de la PAM es el marcado descenso del IRVS, mayor en estos pacientes. ¿Cómo podemos conciliar estos fenómenos hemodinámicos de forma organizada e ilustrativa? El análisis de la presión-volumen ventricular (P-V) se ha convertido en un estudio habitual en muchas situaciones clínicas complejas (39). El TH, en general, y el SPR, en particular, son dos escenarios hemodinámicos en los que el adecuado acoplamiento ventrículo arterial resulta trascendental. Cada bucle de P-V está compuesto por la elasticidad ventricular (Ees), que expresa su contractilidad, y la elasticidad arterial (Ea), que indica la carga arterial o poscarga. Además, se puede completar el cuadro con el TAP; la medida más segura de la contractilidad (32,37). Sus fórmulas se representan como sigue:

$$Ees = PAM / VTS$$

$$Ea = PAM / VS$$

$$TAP = PAM \times VS$$

En la (Figura 1) se observa cómo inmediatamente después de la reperfusión (RP<5) disminuye la pendiente de la Ea (línea discontinua roja) con respecto al periodo AR (antes de la reperfusión), consecuencia de la vasodilatación arterial aumentada, aunque de modo más acusado en los pacientes con SPR. El VS, por el contrario, incrementa discretamente (VS<sub>1</sub> vs VS<sub>2</sub>). En tanto, la Ees permanece constante. Como consecuencia de todo ello, disminuye la PAM que es punto de conjunción entre la Ea y la Ee, también de forma más acentuada en los pacientes con SPR.

A los cinco minutos de la reperfusión (RP>5) comprobamos cómo la pendiente de la Ea (línea discontinua verde), prácticamente no ha cambiado en ninguno de los dos grupos, pues se mantiene la misma vasodilatación.

El VS (VS<sub>1</sub>, 2 y 3) se eleva considerablemente, lo que se

acentúa en los pacientes sin SPR. Esto hace que, en los pacientes que no presentan SPR, la PAM se restablezca al nivel previo a la reperfusión (AR y RP>5), mientras que en aquellos con SPR, dado que el aumento del VS no ha sido suficiente para contrarrestar la vasodilatación extrema, permanece por debajo del nivel previo. La Ea se mantiene constante en ambos grupos. Finalmente, el TAP no se altera significativamente en ningún grupo durante los momentos 1 y 2 (T1 y T2), pues prácticamente no aumenta la precarga (VTD 1 y 2). Pero en el momento 3 (T3), experimenta un considerable desplazamiento al aumentar la precarga (VTD3), ajustándose a ella. Lógicamente, el desplazamiento tiene menos amplitud en los pacientes con SPR como se muestra en los gráficos de trabajo ajustado a precarga de la (Figura 1).

### El factor circulatorio

En contra de la creencia tradicional, *Mc Avoy y colaboradores* (40) comprobaron que, en el paciente cirrótico, más que una circulación hiperdinámica generalizada, existe una vasodilatación esplácnica disregulada que conduce al gasto cardíaco elevado y vasoconstricción compensatoria extrahepática; a este fenómeno lo denominan “robo esplácnico”. El paciente cirrótico muestra el volumen sanguíneo aumentado: 37 %, frente al 30 % del paciente sano; es decir una congestión venosa esplácnica (41).

*Lorente y Colaboradores* (42) han propuesto una novedosa estructura vascular en el hígado que resulta muy funcional. En este modelo, el flujo sanguíneo ingresa en el hígado por la estructura arbórea, ramificada, de la vena hepática, camino de la vena cava inferior. Entre estas dos estructuras arboriformes, se sitúa el área porosa de los lóbulos, por lo que el hígado se asemeja a una enorme esponja; muy distensible y de gran capacidad. La estructura sinusoidal y los vasos intrahepáticos conforman un lecho vascular distensible que aumenta su volumen para acomodarse a un adicional flujo portal, sin cambio en la presión.

Los vasos espláncnicos son los más distensibles de la circulación y suponen el mayor reservorio de sangre del cuerpo; en caso necesario, el volumen expelido supera los 800 ml, cerca de 2/3 del volumen sanguíneo esplácnico y ocurre rápidamente: en 12-15 segundos (43).

Los vasos de capacitancia preportales, las venas espláncicas y porta, así como las sinusoides, contienen receptores adrenérgicos alfa, mientras que las venas hepáticas los tienen alfa y beta (43).

Las principales resistencias al flujo venoso, fuera de los vasos espláncicos, se localizan en las venas hepáticas y en el mismo hígado. Por lo tanto, cualquier disminución de ellas, facilitará el desplazamiento sanguíneo a la vena cava inferior, aumentando el retorno venoso al corazón (44).

Cuando al iniciar la reperfusión se restablece la circulación portal del injerto, surge en este una considerable hiperemia reactiva, que se suma a la hiperemia espláncica preexistente ¿Cuáles son sus posibles causas?

a. Súbito incremento de la *temperatura del injerto*, que aumenta de 4°C a 37°C, en pocos segundos. Ello induce una importante vasodilatación reactiva hepática y consiguiente aumento del flujo sanguíneo.

b. El injerto es un *órgano denervado*. Los nervios autónomos del hígado están conformados en dos plexos: los nervios parasimpáticos se derivan del nervio vago y las fibras simpáticas del ganglio celíaco. Ambos serán resecaos y el injerto quedará completamente aislado del control neural del receptor. De modo que, la simpatectomía hepática completa impide cualquier tipo de respuesta vasoconstrictora regulatoria (45).

Figura 1. Análisis de la relación presión-volumen ventricular de los pacientes con (A) y sin (B) SPR en tres momentos de la reperfusión: inmediatamente antes (AR), inmediatamente después pero antes de 5 minutos (RP<5), a los 5 minutos o más posreperfusión (RP>5).

PAM: presión arterial media, VVI: volumen ventricular izquierdo, Ees: elasticidad ventricular, Ea: elasticidad arterial, TAP: trabajo ajustado a la precarga, T1-3: trabajo ajustado a la precarga en cada uno de los tres momentos, VS: volumen sistólico, VS1-3: volumen sistólico en cada uno de los momentos, VTD: volumen telediastólico, VTD1-3: volumen telediastólico en cada uno de los momentos, VTS: volumen telesistólico.

c. *Aumento del flujo portal*. Debido a la enorme distensibilidad del lecho vascular hepático, cambios tan pequeños como una presión de distensión de 8 mm Hg, puede duplicar rápidamente el volumen sanguíneo hepático (46).

*Álvarez y colaboradores* (47) observaron que el flujo portal del injerto, prácticamente se duplica y se mantiene elevado a los seis meses del TH, aunque la hemodinámica sistémica se normalice.

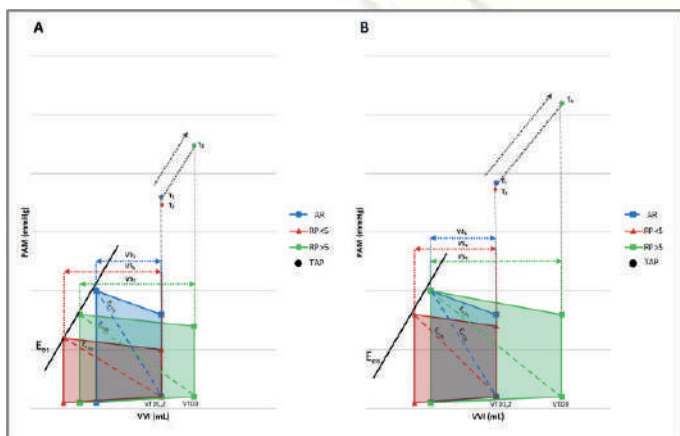
*García-Valdecasas y colaboradores* (48) encontraron que, pasados dos meses del TH, el flujo portal aumenta hasta cuatro veces y el volumen del injerto hasta en un 45%.

*Hidalgo* (49) comprobó que, tras la reperfusión, el flujo portal se multiplica por tres, mientras que las resistencias portales se redujeron a la octava parte y el gradiente porto-cava a la tercera parte.

Otros autores como *Henderson* (50) y *Navasa* (51), obtienen resultados concordantes.

En suma, prácticamente todos los autores, mantienen que: primero, tras el TH, aumenta considerablemente el flujo sanguíneo portal, entre dos y cuatro veces, y puede tardar en normalizarse hasta cuatro años; segundo, la denervación del injerto sería una posible causa.

c. Liberación de *metabolitos* como el K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> y sustancias vasoactivas diversas. Se ha propuesto que estas pudiesen provenir del injerto tras el lavado o del área portal congestionada y mal perfundida durante la fase anhepática. Pero no se ha podido demostrar que tales efectos tengan una influencia determinante en la vasodilatación hepática posreperfusión.



Un punto controvertido es el papel que pueda jugar la lesión por isquemia/reperfusión (I/R) en estos cambios hemodinámicos. *Bezinover y colaboradores* (52) proponen que las citocinas proinflamatorias producidas por el injerto y lavadas a la circulación podrían tener un efecto inotrópico negativo y vasodilatador. Sin embargo, no han logrado encontrar relación entre los niveles de estas y la cantidad de catecolaminas precisas para restaurar la hemodinámica. *Zalunardo y colaboradores* (53) comprueban que, aunque existe un incremento de los niveles de citocinas, no necesariamente producen disfunción cardíaca ni inestabilidad hemodinámica. *Serrano* (54) tampoco pudo identificar una relación directa entre la magnitud del estrés oxidativo y los cambios hemodinámicos hallados en la reperfusión.

Diversos autores como *Hawang, Hong y Koh* (55-58) concuerdan en que la mayoría de las citocinas evaluadas, muestran un pico a los 20 minutos de la reperfusión, alcanzando el nivel máximo a los 60 minutos y se mantienen elevadas varios días después del TH. Por lo tanto, no parece que los cambios hemodinámicos que surgen al inicio de la reperfusión (SPR) guarden relación con la liberación de citocinas (59).

Por último, en cuanto a los injertos “subóptimos”, *Croome y colaboradores* (60) comunican que los pacientes con un hígado esteatósico muestran menor tolerancia a la lesión por I/R y mayor incidencia del SPR, aunque no miden niveles de citocinas ni resultados hemodinámicos que lo justifiquen. Por el contrario, *Fukuzawa y colaboradores* (6), no encontraron relación entre la disfunción del injerto y la aparición del SPR y sugieren que la causa de este puede ser la disminución de la precarga cardíaca por el “secuestro” hepático de hasta 500 mL de sangre, al inicio de la reperfusión.

d. *Hiperemia reactiva hepática*. La hiperemia es una respuesta vasodilatadora a la interrupción temporal del flujo sanguíneo. La magnitud y duración de la vasodilatación varía según el lecho vascular afectado; aquí conviene recordar que los vasos hepáticos son especialmente distensibles. La respuesta está determinada por la temperatura, la presión intravascular y el tiempo de isquemia, siendo el resultado de mecanismos miogénicos y metabólicos. Tras la liberación, el flujo sanguíneo puede aumentar más de seis veces en

15 segundos (61). La magnitud del pico de flujo sanguíneo depende de la presión de perfusión; a más presión hay mayor flujo hiperémico reactivo (61).

En el paciente cirrótico, inmediatamente antes de la reperfusión, las arterias hepática y mesentérica superior han doblado su flujo (40). Por otra parte, el área portal está congestiva y con una elevada presión (49). Tras la revascularización, todo este considerable flujo inunda el injerto. En suma, se está abriendo un canal circulatorio de alto flujo entre la aorta y la vena cava inferior, como propone Acosta (62-63).

*Gyton* (64) ha demostrado que la apertura de una fistula arterio-venosa (AV), se caracteriza por la caída dramática del IRVS, con el proporcional aumento del GC; tales cambios son conformes al tamaño de la fístula. ¿No estaríamos, en la reperfusión, ante una situación fisiopatológica similar a la de la fístula que describe *Gyton*?

La (Figura 2) es un supuesto descriptivo de cómo podrían transcurrir estos cinco primeros minutos de la reperfusión, que es común entre los pacientes con y sin SPR (63).

En la fase anhepática (Figura 2A), no circula sangre por el hígado. Pero la PAM se mantiene estable, pues si bien ha disminuido el GC, por el menor retorno venoso (RV), el aumento del IRVS lo compensa.

En los primeros instantes de la reperfusión (Figura 2B), comienza a fluir una gran cantidad de sangre al injerto; sin embargo, una parte de este debe *replecionarlo* antes de salir a la vena cava, ya que está exangüe y con respuesta hiperémica reactiva, por lo que entra a él más sangre de la que sale.

La consecuencia es que el GC no puede aumentar en la misma proporción en que desciende el IRVS y cae la PAM. Transcurridos unos minutos (Figura 2C), ya con el injerto pletórico, el gran flujo de sangre portal llega en su totalidad a la vena cava, aumenta considerablemente el retorno venoso y el GC, pese a que el IRVS sigue bajo, y consigue estabilizar la PAM.

En definitiva, la magnitud del descenso de la PAM en el SPR, va a depender del restablecimiento del RV y, por ende, del GC, para compensar la mayor caída del IRVS.

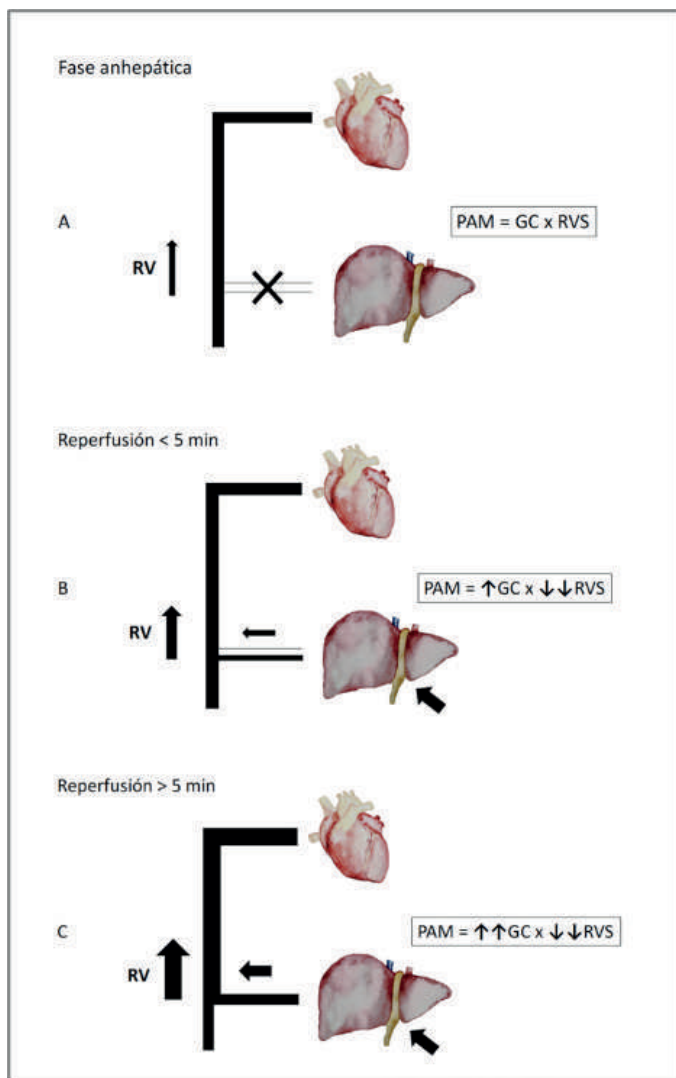


Figura 2. Cambios hemodinámicos durante la reperfusion.  
 PAM: presión arterial media, GC: gasto cardíaco,  
 RVS: resistencias vasculares sistémicas.

### El factor metabólico.

En la génesis del SPR se han involucrado diferentes agentes como: hiperpotasiemia, acidosis metabólica, hipocalcemia, así como diferentes sustancias vasoactivas como las citocinas proinflamatorias, caliceína,

bradicinina, factores de complemento y TNF, entre otras. Pero la influencia de cada una de ellas no ha sido dilucidada (65).

La hiperpotasiemia es la más observada y su origen es diverso:

- a) Procedente de los hemocomponentes transfundidos.
- b) Ambiente ácido que produce el intercambio celular de  $K^+$  por  $H^+$
- c) Solución de preservación con una elevada concentración de  $K^+$ : 125 mmol/L, en la de la Universidad de Wisconsin, especialmente cuando no es suficientemente purgada.

Se ha comprobado que una concentración de  $K^+$  mayor de 6,75 mmol/L, se asocia con el SPR. *Stoll y col* (67) encontraron que las muestras de sangre obtenidas de una abertura en la vena cava eran muy acidémicas (pH: 7,09), hiperpotasiémicas (21,8 mmol/L) e hipotérmicas (28,3°C). *Fukuzawa y colaboradores* (68) lograron medir una concentración de  $K^+$  de hasta 8,3 mmol/L al purgar 500 mL de sangre durante la reperfusion.

*Xi y colaboradores* (69) definen la hiperpotasiemia cuando el valor de la  $K^+$  es igual o superior a 5,5 mmol/L, lo que ocurrió en el 10,2 % de sus pacientes. Comprobaron, además, que un valor basal igual o superior a 4,5 mmol/L es predictivo de la misma. *Weimberg y col* (70) exponen una incidencia del 43 % y valor predictivo similar. Finalmente, *Kakasuji y colaboradores* (71) advirtió que la hiperpotasemia está causada por acidosis metabólica y no guarda relación con la lesión por preservación y duración de la isquemia fría.

¿En qué momento se produce el pico del  $K^+$ ? *Acosta* (72), *De Wolf* (73) y *Li* (74), la hallan a los 30 segundos de la reperfusion, *Stoll* (66), *Zhang* (67) y *Nakasuji* (71) a los 60 segundos y *Winberg* (70) a los 80 segundos, pero todos coinciden que, a los cinco minutos, se restaura el valor basal.

Las manifestaciones electrocardiográficas de la hiperpotasiemia son variadas y según la concentración de  $K^+$  pueden producirse como sigue: onda T picuda, intervalo PR ancho, QRS ancho, pérdida de la onda P, onda sinusoidal, bloqueo A-V y fibrilación ventricular (72). Al parecer, no hay bradicardia hasta que el  $K^+$  no supera los 7 mmol/L (73). Sin embargo, distintos autores, como *Montague* (74), *Yoom* (75) y *Pilia* (76) entre otros, demostraron que el ECG es poco sensible para el



diagnóstico de la hiperpotasiemia; incluso un ECG normal no la excluye.

Adicional a los factores previamente expuestos, se encuentran otros relacionados a la transfusión de hemocomponentes. La sangre almacenada es anticoagulada con citrato que quela al calcio; el citrato se metaboliza en el hígado. Durante el TH la hipocalcemia es multifactorial: trasfusiones masivas, metabolismo hepático disminuido y su exclusión (77). La hipocalcemia produce inestabilidad cardiovascular, debido a la alteración de la contractilidad cardíaca y del tono vascular (78). La hipocalcemia es además un potente predictor del fenómeno de QT largo, independientemente de los niveles de K<sup>+</sup> y otros factores de riesgo tradicionales (79). La gravedad de la acidosis metabólica es paralela a la acumulación de ácido láctico (80). La principal consecuencia de la acidosis es la afectación cardiovascular, disminuyendo el GC y el IRVS. Experimentalmente, se ha comprobado que la caída del pH desde 7.4 a 7.3 produce descenso del GC del 14 %, mientras que el descenso de 7.3 a 7.2 y 7.2 a 7.1 se asocia a una caída del 20 % y 29 % en el GC, respectivamente. Además, la depresión cardíaca se magnificó cuando existía bloqueo simpático (81). En el ECG, la acidosis metabólica puede acompañarse de onda T picuda, incluso en ausencia de hiperpotasiemia (82).

El Mg<sup>++</sup> al igual que el Ca<sup>++</sup>, se quela con el citrato con gran avidez, pero a diferencia de éste, no es habitual medirlo en el TH (83). La hipomagnesemia puede inducir depresión miocárdica, arritmias y vasoespasmo coronario (84).

*Lee y colaboradores* (85) comprobaron que la temperatura (t<sup>o</sup>) desciende peligrosamente durante la reperfusión; incluso por debajo de 32°C en el 11,5 % de los pacientes. La hipotermia reduce la contractilidad cardíaca (86) y puede inducir bradicardia profunda y alargamiento de los índices arritmogénicos ventriculares, especialmente del intervalo QT (87). De gran interés resulta el hallazgo de que los valores mínimos de t<sup>o</sup> se alcancen a los 10 segundos de la reperfusión, en tanto que la caída de la TAM se produce un poco después (85).

*Acosta y colaboradores* (88) demostraron una excelente relación entre los cambios del K<sup>+</sup> y la t<sup>o</sup> con la FC; sin embargo, esto no tuvo asociación con los cambios en la PAM, tanto en los pacientes con SPR o sin él.

*Shi y colaboradores* (89) observaron que la hiperpotasiemia, la hipotermia, la hipocalcemia y la acidosis juegan un papel determinante en la parada cardíaca, si surge en la reperfusión.

Respecto al papel de diversas sustancias vasoactivas en la génesis del SPR, ya se ha apuntado que parece poco probable (6,53,59)

En consecuencia, cabe deducir que la bradicardia y disritmias observadas en la reperfusión podrían contribuir, en cierta medida, si son graves, a la inestabilidad hemodinámica inicial, al sumarse a la hipotensión arterial. Pero, no sugieren ser la causa principal del SPR (14,98).

### El factor reflejo.

El reflejo de *Bezold – Jarisch* en un reflejo cardioinhibitorio, con receptores mecanosensitivos y quimiosensitivos situados en la pared ventricular y está mediado por el nervio vago. Al activarse produce inhibición simpática, junto con bradicardia, hipotensión arterial, y vasodilatación periférica. Se ha comprobado, experimentalmente, que el reflejo modula, de forma independiente, la FC y la presión sanguínea (90,91).

*Estrin y col* (92) han propuesto que el aumento súbito de la precarga cardíaca y del K<sup>+</sup> al inicio de la reperfusión, podrían desencadenar el reflejo. Otras sustancias vasoactivas presuntamente involucradas en el TH, como las citocinas y los radicales libres de oxígeno, también podrían activarlo (93,94), pero no se ha investigado.

### El factor quirúrgico.

La derivación veno-venosa externa femoro -porto-axiliar (DVV) o “*bypass*” venovenoso, fue concebida para mejorar el retorno venoso (RV) al corazón y evitar la congestión en los territorios esplácnico y de la cava inferior (95), aunque pronto se observó que la técnica no estaba exenta de complicaciones, por lo que se ha usado de forma cada vez más selectiva (96).

Paradójicamente, uno de los objetivos del DVV era preservar la estabilidad hemodinámica y así minimizar la incidencia del SPR. Pero la descripción del SPR se realizó precisamente, en pacientes con la DVV (1). Se comprobó, además, que la DVV no protege del SPR, e incluso puede facilitararlo (97,98).

Otra alternativa consiste en indicar la DVV sólo si resulta

fallido el pinzamiento de prueba (PP) de la vena cava inferior y porta, en la fase de disección.

*Acosta y colaboradores* (99) comprobaron que el éxito del PP depende de la eficacia de la respuesta vasopresora para mantener la PAM. Así, los pacientes que no precisaron DVV, incrementaron el IRVS al 79 %, frente al 31 % de los que lo necesitaron. Además, estos últimos tenían un IRVS basal más bajo.

*Garutti y colaboradores* (100) evaluaron la incidencia del SPR en función del PP y observaron que en los pacientes sin SPR el IRVS aumenta el 85.7 %; mientras que en aquellos con SPR lo hizo solo el 49 %.

Actualmente, se ha generalizado la técnica de preservación de la vena cava o “piggy-back” (PGB), que, aunque no evita la congestión esplácnica, si mantiene el flujo de la vena cava inferior. Ya no es necesario una respuesta vasopresora tan potente para mantener la estabilidad hemodinámica, durante la fase anhepática y acorta el tiempo quirúrgico (101). Parece que el PGB ha disminuido la incidencia del SPR, pero no la ha eliminado (102).

*Acosta y colaboradores* (103) compararon tres grupos de pacientes: con DVV, sin DVV y con PGB; comprueban que el máximo descenso de la PAM, durante la reperfusión, es menor en los pacientes con PGB (-19 %) y mayor en los de la DVV (-27 %).

En suma, cabe inferir que cuando más hiperdinámica es la circulación sistémica del paciente, peor será su respuesta vasopresora ante el PP y, en consecuencia, mayor incidencia de SPR.

*Di Stefano y colaboradores* (104) verifican que la hipertensión portal y la circulación hiperdinámica son determinantes en la disfunción autonómica del hepatópata y suelen resolverse tras el TH. *Kim y colaboradores* (105), en un estudio esencial, encontraron que los receptores de un TH presentan un desbalance simpaticovagal, con la capacidad de activación simpática de los mecanismos de vasoconstricción disminuida en respuesta a la hipotensión, lo que implica mayor riesgo de SPR.

Observaron, también, que la DVV no mejora la frecuencia del SPR.

Por último, las técnicas de lavado y reperfusión podrían influir en desencadenamiento del SPR. *Stoll*

y *colaboradores* (67) comprobaron mayor estabilidad hemodinámica en la reperfusión cuando se practica una ventana en la cava para lavar sangre. Sin embargo, dos revisiones previas (106,107), no encontraron evidencias de que una técnica sea superior a otras. Por su parte, *Yao y colaboradores* (108), en otra revisión reciente, reportaron que la reperfusión retrógrada de la vena cava y la reperfusión porta-arteria, llevadas a cabo de forma simultánea, tienen mejores efectos clínicos.

### Profilaxis y tratamiento

El SPR se caracteriza por bradicardia e hipotensión arterial. Se trata de dos fenómenos de génesis diferente y, por tanto, deben tratarse de modo independiente. Al inicio de la reperfusión, se produce un súbito aflujo de sangre fría, rica en K<sup>+</sup>, con hipocalcemia, hipomagnesemia y acidémica, que produce bradicardia y diversas disritmias que contribuyen al deterioro hemodinámico generado por la hipotensión y agravan la dimensión del SPR.

¿Se debe adoptar medidas para tratar de mitigar o evitar el cuadro o solo actuar tras obtener una gasometría arterial al comenzar la reperfusión?

*Acosta y colaboradores* (109,110) proponen la administración profiláctica de CO<sub>3</sub>HNa (1 mEq/Kg), CL<sub>2</sub> Ca (0,5 – 1 gr) e hiperventilación, antes de reperfundir. *Garruti y colaboradores* (100) aplican un tratamiento similar.

El tratamiento tiene como propósito: prevenir la bradicardia, normalizar el exceso de bases, la calcemia y la pCO<sub>2</sub>, así como facilitar la eficacia un posible tratamiento farmacológico. Estos autores demostraron que, gracias a esta intervención, los valores de Ca<sup>++</sup>, E.B. y pCO<sub>2</sub>, permanecen dentro del rango de la normalidad durante la reperfusión (109-111).

La hipomagnesemia también debería tratarse profilácticamente, pues acontece frecuentemente durante el TH (83, 84), si bien su monitorización no es habitual. Ante estos hallazgos, se ha propuesto un tratamiento empírico consistente en la perfusión de SO<sub>4</sub>Mg (112). *Chung y col* (113) sugieren una perfusión de 35 mg/kg de SO<sub>4</sub> Mg, 20 minutos antes de revascularizar, y comprobaron que esto tiene un efecto protector sobre la lesión por I/R y atenuación del SPR.

La bradicardia compromete el GC, dado que este es el producto del VS por la FC. El mantenimiento de GC durante la reperfusión es esencial para contrarrestar la caída del IRVS y sostener la PAM. Además, la bradicardia disminuye la poscarga (Ea) aún más (39).

*Acosta y colaboradores* (114) determinaron que la administración de 0,02 mg/kg de atropina antes de reperfundir, evita la bradicardia, aunque no la hipotensión. Este hallazgo evidencia que ambas tienen un origen diferente.

*Zhang y colaboradores* (8) observaron que el rápido descenso de la FC es un signo más seguro, como predictor de la parada cardíaca, que la caída de la presión arterial sistólica. Recordemos que estos pacientes suelen cursar con incompetencia cronotrópica<sup>0</sup> y, por lo tanto, su capacidad de aumentar la FC en respuesta a la hipotensión se encuentra abatida (104,105).

El objetivo fundamental del tratamiento del SPR es evitar la hipotensión profunda y prolongada. Para ello se han propuesto diferentes pautas farmacológicas profilácticas.

*Ryu y col* (115) administran bolos de 10 microgramos de adrenalina o 100 microgramos de fenilefrina inmediatamente antes de reperfundir. Ellos comprobaron que ambos grupos mostraron una incidencia del SPR del 39 % y 48 % respectivamente, lo que contrastó con el grupo control (77 %).

*Fayed y col* (116) suministraron bolos de efedrina de 2,5-5 mg/min, cinco minutos antes de la reperfusión, hasta conseguir una PAM: 85-100 mm Hg. La dosis media administrada fue de 7,5 -12,5 mg con lo que observaron disminución del 40 % en la frecuencia del SPR.

*Chung y col* (117) emplearon dosis profilácticas de efedrina de 5 -10 mg y advirtieron una menor incidencia de SPR (43 % vs 23 %)

Ante los resultados expuestos cabe deducir que la administración profiláctica de cualquiera de estos tres fármacos merma la frecuencia del SPR, aunque no lo evita.

*Kork y col* (7) comprobaron que los pacientes que necesitan más adrenalina y noradrenalina antes de la fase anhepática, tienen mayor incidencia del SPR. Además, tienen mayor requerimiento en las dosis de vasopresores perfundidos y de bolos antes de revascularizar.

*Ryu y col* (117) determinaron que un pretratamiento

con 0,02 mg/kg de mesilato de nafamostat, un inhibidor sintético de la serina proteasa, similar a la aprotinina (actualmente prohibida) reduce la frecuencia del SPR: 48 % vs 81 %.

Otra estrategia propuesta es la administración de azul de metileno. El azul de metileno es un modulador de la producción de óxido nítrico (ON) que ha sido utilizado junto con diferentes fármacos vasoconstrictores en sepsis. Su empleo en el TH es controvertido; así, mientras que Koelzow y col (118) revelaron que una dosis de 1,5 mg/kg, administrada un minuto antes de la reperfusión mantiene la PAM,

(119) no encontraron diferencias en la incidencia del SPR. En cuanto a la vasopresina, se recomienda junto a la noradrenalina en estados de shock con vasoplejía refractaria (120,121). Pero la experiencia en el TH es limitada (122,123) y se necesitan más estudios para recomendarla.

Finalmente, si se produce el SPR, con profilaxis o sin ella, el tratamiento más habitual consiste en bolos de adrenalina, fenilefrina o efedrina. Si persiste la hipotensión se inicia una perfusión de noradrenalina.

## Conclusiones

Con el paso de los años, la definición del SPR se ha ido tornando más compleja, a ellos se une la sustancial evolución de las técnicas anestésica y quirúrgica, lo que deprecia la comparación de estudios al respecto. Asimismo, y a pesar de estas evidentes mejoras, la incidencia del SPR continúa siendo enormemente variable y poco predecible.

Las dos características que delimitan el SPR son la bradicardia y la hipotensión, cuya etiología parece diferente. En la génesis de la bradicardia se postula la asociación de diferentes mecanismos metabólicos, reflejos y autonómicos. En el origen de la hipotensión, parece descartarse la disfunción cardíaca aguda; su causa podría residir en la hiperemia reactiva del injerto, producida por el brusco cambio de temperatura, la denervación de este, el desproporcionado aflujo de sangre portal y otros posibles factores.

Se han investigado diferentes tratamientos profilácticos para el SPR, tanto para la bradicardia como para la hipotensión, aunque algunos resultados son dispares. En

consecuencia, SPR continúa siendo un desafío constante en el curso del TH y debe ser prevenido y tratado diligentemente.

## Referencias

- Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987 Aug;19(4 Suppl 3):54-5. PMID: 3303534.
- Chui AK, Shi L, Tanaka K, Rao AR, Wang LS, Bookallil M, Mayr M, Chiu E, Verran DJ, Mears D, Sheil AG. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):2116-7. doi: 10.1016/s0041-1345(00)01595-5. PMID: 11120094.
- Lee J, Yoo YJ, Lee JM, Park YJ, Ryu HG. Sevoflurane Versus Desflurane on the Incidence of Postreperfusion Syndrome During Living Donor Liver Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2016 Mar;100(3): 600-6. doi: 10.1097/TP.0000000000000874. PMID: 26335917.
- Barrera-Ramírez Carlos Felipe, Escaned Javier. Fisiología coronaria y su utilidad para el cardiólogo intervencionista: Medición invasiva de la presión y flujo coronarios. *Arch. Cardiol. Méx.* [revista en Internet]. 2005 Sep [citado 2021 Jul]; 75(3): 335-349. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402005000300013&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402005000300013&lng=es).
- Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, Gligor S, Marcos A. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Apr;14(4):504-8. doi: 10.1002/lt.21381. PMID: 18383079.
- Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA Jr. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Aug;28(4):994-1002. doi: 10.1053/j.jvca.2014.02.017. PMID: 25107717.
- Kork F, Rimek A, Andert A, Becker NJ, Heidenhain C, Neumann UP, Kroy D, Roehl AB, Rossaint R, Hein M. Visual quality assessment of the liver graft by the transplanting surgeon predicts postreperfusion syndrome after liver transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2018 Mar 9;18(1):29. doi: 10.1186/s12871-018-0493-9. PMID: 29523082; PMCID: PMC5845208.
- Zhang L, Tian M, Xue F, Zhu Z. Diagnosis, Incidence, Predictors and Management of Postreperfusion Syndrome in Pediatric Deceased Donor Liver Transplantation: A Single-Center Study. *Ann Transplant.* 2018 May 18;23:334-344. doi: 10.12659/AOT.909050. PMID: 29773782; PMCID: PMC6248285.
- Siniscalchi A, Gamberini L, Bardi T, Laici C, Ravaioli M, Bacchi Reggiani ML, Faenza S. Post-reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation, which definition best predicts postoperative graft failure and recipient mortality? *J Crit Care.* 2017 Oct;41:156-160. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.05.020. Epub 2017 May 22. PMID: 28551489.
- Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1551-69. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551. PMID: 26819522; PMCID: PMC4721988.
- Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;11(3):177-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.210. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24217347.
- Stundiene I, Sarnelyte J, Norkute A, Aidietiene S, Liakina V, Masalaite L, Valantinas J. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 28;25(32):4779-4795. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4779. PMID: 31528101; PMCID: PMC6718042.
- Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, Watt KD, Lee SS; Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology.* 2020 Jan;71(1):334-345. doi: 10.1002/hep.30875. Epub 2019 Oct 11. Erratum in: *Hepatology.* 2020 Sep;72(3):1161. PMID: 31342529; PMCID: PMC7288530.
- Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL Jr, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care.* 1993 Sep;8(3):154-60. doi: 10.1016/0883-9441(93)90021-c. PMID: 8275160.
- Xu H, Li W, Xu Z, Shi X. Evaluation of the right ventricular ejection fraction during classic orthotopic liver transplantation without venovenous bypass. *Clin*



- Transplant. 2012 Sep-Oct;26(5):E485-91. doi: 10.1111/ctr.12010. PMID: 23061758.
16. Trepte CJ, Eichhorn V, Haas SA, Richter HP, Goepfert MS, Kubitz JC, Goetz AE, Reuter DA. Thermodilution-derived indices for assessment of left and right ventricular cardiac function in normal and impaired cardiac function. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2106-12. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821cb9ba. PMID: 21572331.
  17. Ellis JE, Lichtor JL, Feinstein SB, Chung MR, Polk SL, Broelsch C, Emond J, Thistlethwaite JR, Roizen MF. Right heart dysfunction, pulmonary embolism, and paradoxical embolization during liver transplantation. A transesophageal two-dimensional echocardiographic study. *Anesth Analg*. 1989 Jun;68(6):777-82. PMID: 2660629.
  18. Wolf RF, Sluiter WJ, Ballast A, Verwer R, van Dam RM, Slooff MJ. Venous air embolism, preservation/reperfusion injury, and the presence of intravascular air collection in human donor livers: a retrospective clinical study. *Transpl Int*. 1995;8(3):201-6. doi: 10.1007/BF00336538. PMID: 7626180.
  19. Warnaar N, Molenaar IQ, Colquhoun SD, Slooff MJ, Sherwani S, de Wolf AM, Porte RJ. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2008 Feb;6(2):297-302. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02831.x. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18005235.
  20. De Wolf AM, Begliomini B, Gasior TA, Kang Y, Pinsky MR. Right ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 1993 Mar;76(3):562-8. doi: 10.1213/00000539-199303000-00020. PMID: 8452268.
  21. Acosta F, Diaz J, Parrilla P, Belmonte JG, Contreras RF, Marquez M, Sansano T, Bueno FS, Robles R, Ramirez P. Right ventricular function on reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1995 Aug;27(4):2304. PMID: 7652817.
  22. Piccinni P, Nolli ML, Tripepi A, Meneghetti L, Rao TP, Rossaro L, Bassi N, Tedeschi U, Boccagni P, Cionfoli M, et al. Right ejection fraction and maximum elasticity are sensitive measurements of right ventricular function during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1993 Apr;25(2):1842-4. PMID: 8470194.
  23. Acosta F, Reche M, Sansano T, Contreras RF, Beltran R, Roques V, Rodriguez MA, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Effect of reperfusion on right ventriculoarterial coupling in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Sep;31(6):2384-5. doi: 10.1016/s0041-1345(99)00392-9. PMID: 10500631.
  24. Siniscalchi A, Pavesi M, Piraccini E, De Pietri L, Braglia V, Di Benedetto F, Lauro A, Spedicato S, Dante A, Pinna AD, Faenza S. Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients with low right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Jul-Aug;37(6):2541-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.06.100. PMID: 16182737.
  25. De Wolf AM. Does ventricular dysfunction occur during liver transplantation? *Transplant Proc*. 1991 Jun;23(3):1922-3. PMID: 2063428.
  26. De la Morena G, Acosta F, Villegas M, Bento M, Sansano T, Bueno FS, Ramirez P, Ruiperez JA, Parrilla P. Ventricular function during liver reperfusion in hepatic transplantation. A transesophageal echocardiographic study. *Transplantation*. 1994 Aug 15;58(3):306-10. PMID: 8053052.
  27. Escobar B, Taurá P, Martínez-Palli G, Fondevila C, Balust J, Beltrán J, Fernández J, García-Pagán JC, García-Valdecasas JC. Stroke volume response to liver graft reperfusion stress in cirrhotic patients. *World J Surg*. 2014 Apr;38(4):927-35. doi: 10.1007/s00268-013-2289-x. PMID: 24132825.
  28. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation*. 2008 Jun 27;85(12):1766-72. doi: 10.1097/TP.0b013e318172c936. PMID: 18580469.
  29. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):691-9. doi: 10.1097/01.ccm.0000114996.68110.c9. PMID: 15090949.
  30. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):64-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F. PMID: 17080001.
  31. Bombardini T, Rigo F, Djordjevic A, Cotigtani L, Marzilli M and Picano E. Triple contractile image in the stress echo lab. The additive prognostic value of pressure



- volume and preload recruitable stroke work. *Rev Argent Cardiol* 2017; 85: 489-497. doi: 10.7775/rac.v85.i6.12856
32. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, Tyson GS, Sabiston DC Jr, Rankin JS. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation*. 1985 May;71(5):994-1009. doi: 10.1161/01.cir.71.5.994. PMID: 3986986.
  33. Rocca GD, Costa MG, Feltracco P, Biancofiore G, Begliomini B, Taddei S, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P. Continuous right ventricular end diastolic volume and right ventricular ejection fraction during liver transplantation: a multicenter study. *Liver Transpl*. 2008 Mar;14(3):327-32. doi: 10.1002/lt.21288. PMID: 18306366.
  34. Rudnick MR, Marchi LD, Plotkin JS. Hemodynamic monitoring during liver transplantation: A state of the art review. *World J Hepatol*. 2015 Jun 8;7(10):1302-11. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1302. PMID: 26052376; PMCID: PMC4450194.
  35. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Salandin V, Pierangelo DM, Pietropaoli P. Continuous right ventricular end-diastolic volume in comparison with left ventricular end-diastolic area. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Apr;26(4):272-8. doi: 10.1097/EJA.0b013e328319be8e. PMID: 19276913.
  36. Xu ZD, Xu HT, Yuan HB, Zhang H, Ji RH, Zou Z, Fu ZR, Shi XY. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012 Feb;11(1):34-9. doi: 10.1016/s1499-3872(11)60123-9. PMID: 22251468.
  37. Karunanithi MK, Michniewicz J, Copeland SE, Feneley MP. Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dP/dtmax-end-diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ Res*. 1992 Jun;70(6):1169-79. doi: 10.1161/01.res.70.6.1169. PMID: 1576738.
  38. Krenn CG, Hoda R, Nikolic A, Greher M, Plöchl W, Chevchik OO, Steltzer H. Assessment of ventricular contractile function during orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2004 Feb;17(2):101-4. doi: 10.1007/s00147-003-0668-1. Epub 2003 Nov 28. PMID: 14647883.
  39. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H501-12. doi: 10.1152/ajpheart.00138.2005. PMID: 16014610.
  40. McAvoy NC, Semple S, Richards JM, Robson AJ, Patel D, Jardine AG, Leyland K, Cooper AS, Newby DE, Hayes PC. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(9):947-54. doi: 10.1111/apt.13571. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26947424.
  41. Mukhtar A, Dabbous H. Modulation of splanchnic circulation: Role in perioperative management of liver transplant patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1582-92. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1582. PMID: 26819524; PMCID: PMC4721990.
  42. Lorente S, Hautefeuille M, Sanchez-Cedillo A. The liver, a functionalized vascular structure. *Sci Rep*. 2020 Oct 1;10(1):16194. doi: 10.1038/s41598-020-73208-8. PMID: 33004881; PMCID: PMC7531010.
  43. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004 Feb;100(2):434-9. doi: 10.1097/00000542-200402000-00036. PMID: 14739821.
  44. Gelman S. Venous function and central venous pressure. *Anesthesiology* 2008; 108: 735-748. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181672607
  45. Colle I, Van Vlierberghe H, Troisi R, De Hemptinne B. Transplanted liver: consequences of denervation for liver functions. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004 Sep;280(1):924-31. doi: 10.1002/ar.a.20097. PMID: 15382009.
  46. Lauth WW, Greenway CV. Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir. *Am J Physiol*. 1976 Aug;231(2):292-5. doi: 10.1152/ajplegacy.1976.231.2.292. PMID: 961879.
  47. Alvarez D, Gerona S, Waisburg Z, Ciardullo M, de Santibañes E, Mastai R. Splanchnic hyperemia after liver transplantation in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl Surg*. 1998 Jul;4(4):300-3. doi: 10.1002/lt.500040403. PMID: 9649644.
  48. García-Valdecasas JC, Fuster J, Charco R, Bombuy E, Fondevila C, Ferrer J, Ayuso C, Taura P. Changes in portal vein flow after adult living-donor liver transplantation: does it influence postoperative liver function? *Liver Transpl*. 2003 Jun;9(6):564-9. doi: 10.1053/jlts.2003.50069. PMID: 12783396.
  49. Hidalgo E. Estudio hemodinámico del trasplante hepático. Análisis de la lesión de isquemia-reperfusión y valoración de la administración intraportal de



- prostaglandina E1 en la fase de revascularización (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona. España, 2002
50. Henderson JM. Abnormal splanchnic and systemic hemodynamics of end-stage liver disease: what happens after liver transplantation? *Hepatology*. 1993 Mar;17(3):514-6. PMID: 8444425.
  51. Navasa M, Feu F, García-Pagán JC, Jiménez W, Llach J, Rimola A, Bosch J, Rodés J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993 Mar;17(3):355-60. PMID: 8444409.
  52. 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 Transpl*. 2011 Mar;17(3):324-30. doi: 10.1002/lt.22227. PMID: 21384515.
  53. Zalunardo MP, Schlöpfer M, Beck-Schimmer B, Seifert B, Spahn DR, Bettex D. Impact of cytokine release on ventricular function after hepatic reperfusion: a prospective observational echocardiographic study with tissue Doppler imaging. *BMC Anesthesiol*. 2015 Jul 25;15:107. doi: 10.1186/s12871-015-0080-2. PMID: 26209332; PMCID: PMC4514949.
  54. Serrano E. Estrés oxidativo en el trasplante ortotópico de hígado (Tesis Doctoral). Universidad de Murcia. España, 1998
  55. Hwang W, Lee J. Pathophysiologic Implications of Cytokines Secretion during Liver Transplantation Surgery. *Int J Med Sci*. 2018 Nov 23;15(14):1737-1745. doi: 10.7150/ijms.28382. PMID: 30588198; PMCID: PMC6299421.
  56. Hong SH, Kim JE, Cho ML, Heo YJ, Choi JH, Choi JH, Lee J. Comparison of the Child-Turcotte-Pugh classification and the model for end-stage liver disease score as predictors of the severity of the systemic inflammatory response in patients undergoing living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci*. 2011 Oct;26(10):1333-8. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1333. Epub 2011 Oct 1. PMID: 22022187; PMCID: PMC3192346.
  57. Koh HJ, Ryu KH, Cho ML, Heo YJ, Lee J. Factors influencing the concentration of cytokines during liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Nov;42(9):3617-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.06.034. PMID: 21094826.
  58. Koh HJ, Joo J, Cho ML, Her YM, Hwang JE, Lee J. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine balance in patients with cirrhotic hepatitis during live-donor liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013 Feb;11(1):39-43. doi: 10.6002/ect.2012.0080. PMID: 23387540.
  59. Ramsay M. The reperfusion syndrome: have we made any progress? *Liver Transpl*. 2008 Apr;14(4):412-4. doi: 10.1002/lt.21418. PMID: 18383086.
  60. Croome KP, Lee DD, Croome S, Chadha R, Livingston D, Abader P, Keaveny AP, Taner CB. The impact of postreperfusion syndrome during liver transplantation using livers with significant macrosteatosis. *Am J Transplant*. 2019 Sep;19(9):2550-2559. doi: 10.1111/ajt.15330. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30821923.
  61. Ward ME, Magder SA, Hussain SN. Role of endothelium-derived relaxing factor in reactive hyperemia in canine diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 1993 Apr;74(4):1606-12. doi: 10.1152/jap.1993.74.4.1606. PMID: 8514674.
  62. Acosta F. Estudio de las alteraciones hemodinámicas preoperatorias en el trasplante ortotópico del hígado. (Tesis Doctoral). Universidad de Murcia. España, 1993
  63. Acosta F, Sabaté A. El síndrome de posreperusión en el trasplante ortotópico de hígado [Post-reperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1996 Oct;43(8):276-80. Spanish. PMID: 9011897.
  64. Guyton AC. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. *Circulation*. 1981 Dec;64(6):1079-88. doi: 10.1161/01.cir.64.6.1079. PMID: 6794930.
  65. Jeong SM. Postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Korean J Anesthesiol*. 2015 Dec;68(6):527-39. doi: 10.4097/kjae.2015.68.6.527. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26634075; PMCID: PMC4667137.
  66. Zhang L, Tian M, Sun L, Zhu Z. Association Between Flushed Fluid Potassium Concentration and Severe Postreperfusion Syndrome in Deceased Donor Liver Transplantation. *Med Sci Monit*. 2017 Oct 29;23:5158-5167. doi: 10.12659/msm.907132. PMID: 29080900; PMCID: PMC5675011.
  67. Stoll WD, Hand WR, Chavin KD, Felton DH, Wolf BO, Davis GP, Harvey NR, Whiteley JR, Mester RA, Bolin ED. Post-Reperfusion Syndrome in Liver Transplantation: Does a Caval Blood Flush Vent Help? *Ann Transplant*. 2019 Dec 13;24:631-638. doi: 10.12659/AOT.920193. PMID: 31831725; PMCID: PMC6930699.
  68. Fukuzawa K, Schwartz ME, Acarli K, Katz E, Gabrielson G, Gettes M, Jacobs E, Miller CM. Flushing



- with autologous blood improves intraoperative hemodynamic stability and early graft function in clinical hepatic transplantation. *J Am Coll Surg*. 1994 Jun;178(6):541-7. PMID: 8193745.
69. Xia VW, Ghobrial RM, Du B, Chen T, Hu KQ, Hiatt JR, Busuttill RW, Steadman RH. Predictors of hyperkalemia in the prereperfusion, early postreperfusion, and late postreperfusion periods during adult liver transplantation. *Anesth Analg*. 2007 Sep;105(3):780-5. doi: 10.1213/01.ane.0000271914.54261.17. PMID: 17717240.
70. Weinberg L, Lee DK, Koshy AN, Leong KW, Tosif S, Shaylor R, Pillai P, Miles LF, Drucker A, Pearce B. Potassium levels after liver reperfusion in adult patients undergoing cadaveric liver transplantation: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 May 16;55:111-118. doi: 10.1016/j.amsu.2020.05.002. PMID: 32477508; PMCID: PMC7251297.
71. Nakasuji M, Bookallil MJ. Pathophysiological mechanisms of postrevascularization hyperkalemia in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1351-5. doi: 10.1097/00000539-200012000-00008. PMID: 11093978.
72. Lindner G, Burdmann EA, Clase CM, Hemmelgarn BR, Herzog CA, Małyszko J, Nagahama M, Pecoits-Filho R, Rafique Z, Rossignol P, Singer AJ. Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference. *Eur J Emerg Med*. 2020 Oct;27(5):329-337. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000691. PMID: 32852924; PMCID: PMC7448835.
73. Farkas JD, Long B, Koyfman A, Menson K. BRASH Syndrome: Bradycardia, Renal Failure, AV Blockade, Shock, and Hyperkalemia. *J Emerg Med*. 2020 Aug;59(2):216-223. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.05.001. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565167.
74. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):324-30. doi: 10.2215/CJN.04611007. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18235147; PMCID: PMC2390954.
75. Yoon D, Lim HS, Jeong JC, Kim TY, Choi JG, Jang JH, Jeong E, Park CM. Quantitative Evaluation of the Relationship between T-Wave-Based Features and Serum Potassium Level in Real-World Clinical Practice. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 18;2018:3054316. doi: 10.1155/2018/3054316. PMID: 30662906; PMCID: PMC6312577.
76. Pilia N, Severi S, Raimann JG, Genovesi S, Dössel O, Kotanko P, Corsi C, Loewe A. Quantification and classification of potassium and calcium disorders with the electrocardiogram: What do clinical studies, modeling, and reconstruction tell us? *APL Bioeng*. 2020 Oct 2;4(4):041501. doi: 10.1063/5.0018504. PMID: 33062908; PMCID: PMC7532940.
77. Díaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Contreras RF, Bueno FS, Martínez P. Correlation among ionized calcium, citrate, and total calcium levels during hepatic transplantation. *Clin Biochem*. 1995 Jun;28(3):315-7. doi: 10.1016/0009-9120(94)00094-c. PMID: 7554253.
78. Drop LJ. Ionized calcium, the heart, and hemodynamic function. *Anesth Analg*. 1985 Apr;64(4):432-51. PMID: 2984961.
79. Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, Jaar BG, Sozio SM, Kao WHL, Estrella MM, Parekh RS. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrol*. 2019 Apr 18;20(1):133. doi: 10.1186/s12882-019-1282-5. PMID: 30999887; PMCID: PMC6474045.
80. Diaz J. Alteraciones metabólicas peroperatorias en el trasplante ortotópico de hígado (Tesis Doctoral). Universidad de Murcia. España. 1995
81. Teplinsky K, O'Toole M, Olman M, Walley KR, Wood LD. Effect of lactic acidosis on canine hemodynamics and left ventricular function. *Am J Physiol*. 1990 Apr;258(4 Pt 2):H1193-9. doi: 10.1152/ajpheart.1990.258.4.H1193. PMID: 2331007.
82. Dreyfuss D, Jondeau G, Couturier R, Rahmani J, Assayag P, Coste F, Tall T waves during metabolic acidosis without hyperkalemia: a prospective study. *Crit Care Med*. 1989 May;17(5):404-8. doi: 10.1097/00003246-198905000-00005. PMID: 2707009.
83. Diaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Tornel PL, Robles R, Ramirez P, Bueno FS, Martinez P. Serum ionized magnesium monitoring during orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1996 Mar 15;61(5):835-7. doi: 10.1097/00007890-199603150-00028. PMID: 8607193.
84. Scott VL, De Wolf AM, Kang Y, Altura BT, Virji MA, Cook DR, Altura BM. Ionized hypomagnesemia in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a complication of citrate intoxication. *Liver Transpl Surg*. 1996 Sep;2(5):343-7. doi: 10.1002/lt.500020503. PMID: 9346674.
85. Lee HM, Park SK, Moon YJ, Kim JW, Kim SK, Sang BH,





- Seo DK, Yoo BW, Hwang GS. Arrhythmogenic potential develops rapidly at graft reperfusion before the start of hypotension during living-donor liver transplantation. *Korean J Anesthesiol.* 2016 Feb;69(1):37-43. doi: 10.4097/kjae.2016.69.1.37. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26885300; PMCID: PMC4754265.
86. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 2;39(1):102-8. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01694-1. PMID: 11755294.
87. Salinas P, Lopez-de-Sa E, Pena-Conde L, Viana-Tejedor A, Rey-Blas JR, Armada E, Lopez-Sendon JL. Electrocardiographic changes during induced therapeutic hypothermia in comatose survivors after cardiac arrest. *World J Cardiol.* 2015 Jul 26;7(7):423-30. doi: 10.4330/wjc.v7.i7.423. PMID: 26225204; PMCID: PMC4513495.
88. Acosta F, Diaz J, Contreras R, Sansano T, Egea J Y, Ripoll F. influencia de la temperatura corporal y las concentraciones sanguíneas de potasio en los cambios hemodinámicos observados tras la revascularización en el trasplante hepático. *Cir Esp* 1994; 56: 272-274
89. Shi XY, Xu ZD, Xu HT, Jiang JJ, Liu G. Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006 May;5(2):185-9. PMID: 16698572.
90. Hainsworth R. Reflexes from the heart. *Physiol Rev.* 1991 Jul;71(3):617-58. doi: 10.1152/physrev.1991.71.3.617. PMID: 2057525.
91. Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology.* 2003 May;98(5):1250-60. doi: 10.1097/00000542-200305000-00030. PMID: 12717149.
92. Estrin JA, Belani KG, Ascher NL, Lura D, Payne W, Najarian JS. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989 Jun;21(3):3500-5. PMID: 2662498.
93. Verberne AJ, Saita M, Sartor DM. Chemical stimulation of vagal afferent neurons and sympathetic vasomotor tone. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003 Mar;41(2-3):288-305. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00269-2. PMID: 12663084.
94. Ustinova EE, Schultz HD. Activation of cardiac vagal afferents in ischemia and reperfusion. Prostaglandins versus oxygen-derived free radicals. *Circ Res.* 1994 May;74(5):904-11. doi: 10.1161/01.res.74.5.904. PMID: 8156637.
95. Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg.* 1984 Oct;200(4):524-34. doi: 10.1097/00000658-198410000-00013. PMID: 6385876; PMCID: PMC1250523.
96. Reddy K, Mallett S, Peachey T. Venovenous bypass in orthotopic liver transplantation: time for a rethink? *Liver Transpl.* 2005 Jul;11(7):741-9. doi: 10.1002/lt.20482. PMID: 15973707.
97. Jugan E, Albaladejo P, Jayais P, Ecoffey C. The failure of venovenous bypass to prevent graft liver postreperfusion syndrome. *Transplantation.* 1992 Jul;54(1):81-4. doi: 10.1097/00007890-199207000-00014. PMID: 1631949.
98. Sabaté A, Figueras J, Segura R, Fuentelsanz T, Camprubí I, Jaurrieta E. Utilización de derivación venovenosa en el trasplante ortotópico de hígado [Utilization of venovenous bypass in orthotopic liver transplantation]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1993 Jan-Feb;40(1):12-6. Spanish. PMID: 8465073.
99. Acosta F, Rodriguez MA, Sansano T, Palenciano CG, Roques V, Clavel N, González P, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Influence of the basal cardiovascular state on the need for venovenous bypass during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2002 Feb;34(1):273-4. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02759-2. PMID: 11959281.
100. Garutti Martinez I, Olmedilla L, Perez-Peña JM, Zaballos M, Sanz J, Vigil MD, Navia J. Response to clamping of the inferior vena cava as a factor for predicting postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Anesth Analg.* 1997 Feb;84(2):254-9. doi: 10.1097/00000539-199702000-00004. PMID: 9024011.
101. Acosta F, Sansano T, Robles R, Contreras RF, Reche M, Beltran R, Roques V, Rodriguez MA, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Hemodynamic consequences of portal and lateral clamping of the inferior vena cava during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999 Sep;31(6):2413-4. doi: 10.1016/s0041-1345(99)00408-x. PMID: 10500647.
102. Bukowicka B, Akar RA, 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 Apr-Jun;16(2):26-30. doi: 10.12659/



- aot.881861. PMID: 21716182.
103. Acosta F, Rodríguez MA, Sansano T, Contreras RF, Reche M, Roques V, Beltrán R, Robles R, Bueno FS, Ramírez P, Parrilla P. Influence of surgical technique on postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999 Sep;31(6):2380-1. doi: 10.1016/s0041-1345(99)00390-5. PMID: 10500629.
104. Di Stefano C, Milazzo V, Milan A, Veglio F, Maule S. The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature. *Liver Int.* 2016 Aug;36(8):1081-9. doi: 10.1111/liv.13126. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27003923.
105. Kim YK, Lee K, Hwang GS, Cohen RJ. Sympathetic withdrawal is associated with hypotension after hepatic reperfusion. *Clin Auton Res.* 2013 Jun;23(3):123-31. doi: 10.1007/s10286-013-0191-0. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23467970.
106. Gurusamy KS, Naik P, Abu-Amara M, Fuller B, Davidson BR. Techniques of flushing and reperfusion for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD007512. doi: 10.1002/14651858.CD007512.pub2. PMID: 22419324.
107. Manzini G, Kremer M, Houben P, Gondan M, Bechstein WO, Becker T, Berlakovich GA, Friess H, Guba M, Hohenberger W, Ijzermans JN, Jonas S, Kalff JC, Klar E, Klempnauer J, Lerut J, Lippert H, Lorf T, Nadalin S, Nashan B, Otto G, Paul A, Pirenne J, Pratschke J, Ringers J, Rogiers X, Schilling MK, Seehofer D, Senninger N, Settmacher U, Stippel DL, Tscheliessnigg K, Ysebaert D, Binder H, Schemmer P. Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature. *Transpl Int.* 2013 May;26(5):508-16. doi: 10.1111/tri.12083. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23517278.
108. Yao Y, Wu P, Guo T. Identifying the Superior Reperfusion Technique in Liver Transplantation: A Network Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Sep 18;2019:9034263. doi: 10.1155/2019/9034263. PMID: 31641349; PMCID: PMC6766671.
109. Acosta F, Díaz J, Sansano T, Bento M, Cura S, Contreras RF, Belmonte JG, Parrilla P, Bueno FS, Robles R, et al. Prophylactic treatment of metabolic alterations during revascularization in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1994 Dec;26(6):3667-8. PMID: 7998314.
110. Díaz J, Acosta F, Martínez P, Parrilla P. Tratamiento de las alteraciones del equilibrio ácido-base durante el trasplante hepático [Treatment of acid base alterations during liver transplantation]. *Med Clin (Barc).* 1997 Jan 11;108(1):36-7. Spanish. PMID: 9053578.
111. Acosta F, Díaz J, Sansano T, Palenciano CG, Reche M, Roques V, Beltrán R, Robles R, Bueno FS, Ramírez P, Parrilla P. Hemodynamics related to metabolic changes at reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2000 Dec;32(8):2649-50. doi: 10.1016/s0041-1345(00)01823-6. PMID: 11134743.
112. Acosta F, Díaz J, Sansano T, Parrilla P. Disritmias cardíacas e hipomagnesemia iónica durante el trasplante hepático [Cardiac arrhythmias and ionic hypomagnesemia during liver transplantation]. *Med Clin (Barc).* 1996 Feb 10;106(5):196-7. Spanish. PMID: 8684022.
113. Chung HS, Park CS, Hong SH, Lee S, Cho ML, Her YM, Sa GJ, Lee J, Choi JH. Effects of magnesium pretreatment on the levels of T helper cytokines and on the severity of reperfusion syndrome in patients undergoing living donor liver transplantation. *Magn Res.* 2013 Apr-Jun;26(2):46-55. doi: 10.1684/mrh.2013.0338. PMID: 23816766.
114. Acosta F, Sansano T, Contreras RF, Reche M, Beltrán R, Roques V, Rodríguez MA, Robles R, Bueno FS, Ramírez P, Parrilla P. Atropine prophylaxis of the postreperfusion syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999 Sep;31(6):2377. doi: 10.1016/s0041-1345(99)00388-7. PMID: 10500627.
115. Ryu HG, Jung CW, Lee HC, Cho YJ. Epinephrine and phenylephrine pretreatments for preventing postreperfusion syndrome during adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012 Dec;18(12):1430-9. doi: 10.1002/lt.23511. PMID: 22821620.
116. Fayed N and Murad W. Gald directed preemptive ephedrine attenuates the reperfusion syndrome during adult living donor liver transplantation. *Egyptian J Anaesth* 2014; 30: 187-195. Doi: 10.1016/j.egja.2013.10.002
117. Ryu HG, Jung CW, Lee CS, Lee J. Nafamostat mesilate attenuates Postreperfusion Syndrome during liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011 May;11(5):977-83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03514.x. PMID: 21521468.
118. Koelzow H, Gedney JA, Baumann J, Snook NJ, Bellamy MC. The effect of methylene blue on the hemodynamic changes during ischemia reperfusion injury in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 2002 Apr;94(4):824-9, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200204000-00009. PMID: 11916779.
119. Fukazawa K, Pretto EA. The effect of methylene

- blue during orthotopic liver transplantation on post reperfusion syndrome and postoperative graft function. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 May;18(3):406-13. doi: 10.1007/s00534-010-0344-7. PMID: 21104279.
120. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care.* 2018 Feb 27;22(1):52. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3. PMID: 29486781; PMCID: PMC6389278.
121. Chow JH, Abuelkasem E, Sankova S, Henderson RA, Mazzeffi MA, Tanaka KA. Reversal of Vasodilatory Shock: Current Perspectives on Conventional, Rescue, and Emerging Vasoactive Agents for the Treatment of Shock. *Anesth Analg.* 2020 Jan;130(1):15-30. doi: 10.1213/ANE.0000000000004343. PMID: 31348056.
122. Wagener G, Kovalevskaya G, Minhaz M, Mattis F, Emond JC, Landry DW. Vasopressin deficiency and vasodilatory state in end-stage liver disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Aug;25(4):665-70. doi: 10.1053/j.jvca.2010.09.018. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21126886; PMCID: PMC3140547.
123. Roth JV. The use of vasopressin bolus to treat refractory hypotension secondary to reperfusion during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 2006 Jul;103(1):261. doi: 10.1213/01.ANE.0000215232.42488.6D. PMID: 16790680.

