

## El precondicionamiento isquémico del hígado: de las bases moleculares a la aplicación clínica

Luis Grande<sup>a</sup>, Joan Roselló-Catafau<sup>b</sup> y Carmen Peralta<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona. CSIC-IDIBAPS. Barcelona. España.

### Resumen

La lesión por isquemia-reperusión se produce al privar de flujo sanguíneo (isquemia) a un órgano y luego restablecerlo (reperusión). En determinadas circunstancias, esta lesión conlleva el daño irreversible del órgano. Se han utilizado diversas estrategias terapéuticas para reducir la gravedad de esta lesión, entre las que destaca la aplicación de episodios de isquemia-reperusión breves y repetitivos antes de una isquemia-reperusión prolongada (precondicionamiento isquémico). En este trabajo se repasa los mecanismos moleculares por los que el precondicionamiento isquémico confiere protección contra la lesión por isquemia-reperusión y su aplicación en el ámbito de la cirugía hepática, tanto en situaciones de normotermia durante las resecciones hepáticas como a baja temperatura en el contexto del trasplante hepático.

**Palabras clave:** Lesión por isquemia-reperusión. Precondicionamiento isquémico. Cirugía hepática.

### ISCHEMIC PRECONDITIONING OF THE LIVER: FROM MOLECULAR BASES TO CLINICAL APPLICATION

Ischemia-reperfusion injury is produced when an organ is deprived of blood flow (ischemia), which is then restored (reperfusion). In certain circumstances, this injury leads to irreversible organ damage. Several therapeutic strategies have been used to reduce the severity of this injury. One of these strategies is the application of brief and repetitive episodes of ischemia-reperfusion before prolonged ischemia-reperfusion (ischemic preconditioning). In the present article we review the molecular mechanisms through which ischemic preconditioning confers protection against ischemia-reperfusion injury. The application of ischemic preconditioning during liver surgery is discussed, both in normothermic situations such as liver resection and in situations of low temperature such as liver transplantation.

**Key words:** Reperfusion injury. Ischemic preconditioning. Liver surgery.

### Introducción

Privar de flujo sanguíneo a un órgano (isquemia) y luego restablecerlo (reperusión) causa un daño que se denomina lesión por isquemia-reperusión (LIR). Las lesiones producidas durante la fase de isquemia se relacionan, sobre todo, con la privación de oxígeno que reduce los fenómenos respiratorios celulares y puede llegar a causar, en pocos minutos, lesiones irreversibles en órganos vitales tales como el corazón, el cerebro, los ri-

ñones o el hígado. La reperusión significa la nueva entrada de oxígeno, que genera una respuesta inflamatoria que no sólo daña el órgano sometido a isquemia (respuesta local), sino también órganos distantes (respuesta sistémica)<sup>1-9</sup>. En el ámbito de la cirugía hepática, la LIR queda bien patente en 2 situaciones: *a*) a temperatura corporal (normotermia) durante las resecciones hepáticas, cuando se realiza la oclusión vascular del pedículo (maniobra de Pringle), y *b*) a baja temperatura, durante el proceso de obtención, almacenamiento y posterior implante de un injerto hepático en el ámbito del trasplante. El problema clínico es que la LIR conlleva una morbimortalidad significativa en ambas situaciones<sup>10-13</sup>.

La fisiopatología de la LIR es compleja, pero hay una serie de hechos bien establecidos<sup>1-9</sup>. En condiciones de isquemia prolongada se produce un catabolismo del adenosintrifosfato (ATP) que lleva a la acumulación de hipoxantina y se generan, inmediatamente después de la reperusión, especies reactivas de oxígeno (ERO) a través del sistema xantina-oxidasa<sup>14,15</sup> (fig. 1). Por otra parte, en esta fase también está bien demostrada una disminución

Este trabajo está financiado por las ayudas 03/02 (Redes temáticas de Investigación Cooperativa de Centros), 03/1174 y 04/1794 (Fondo de Investigaciones Sanitarias).

Correspondencia: Dr. L. Grande.  
Servicio de Cirugía. Hospital del Mar.  
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: lgrande@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 29-6-2006 y aceptado el 7-7-2006.

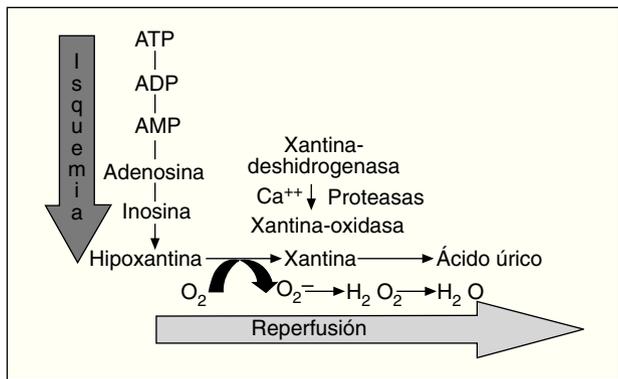


Fig. 1. Representación esquemática del catabolismo del adenosintrifosfato (ATP) durante la fase de isquemia y de la producción de especies reactivas de oxígeno por el sistema xantina-oxidasa en la fase precoz de la reperfusion. ADP: adenosindifosfato; AMP: adenosinmonofosfato.

de la fosforilación oxidativa y de la actividad de las bombas de membrana dependientes del ATP, con la consiguiente entrada de calcio, sodio y agua en el interior de la célula, situación que hace a las células especialmente vulnerables a cualquier agresión<sup>16-19</sup>. Además, se ha podido constatar la aparición de moléculas proinflamatorias (moléculas de adhesión de leucocitos, citocinas, endotelina, tromboxano A<sub>2</sub>, etc.) y la supresión o inactivación de moléculas protectoras (óxido nítrico, prostaciclina, etc.)<sup>1-9</sup>. En resumen, la isquemia conduce a un estado proinflamatorio que aumenta la vulnerabilidad del tejido durante la reperfusion y puede llevar a la necrosis celular o la apoptosis.

A pesar de que se conoce la existencia de la LIR desde hace más de 40 años y de los reiterados esfuerzos para reducir su impacto, los logros obtenidos han sido más bien escasos. Se ha aplicado diversas estrategias terapéuticas, unas basadas en la administración de fármacos (corticoides, antioxidantes, anticuerpos anticitocinas, proteínas recombinantes), otras en la aplicación de técnicas de terapia génica<sup>20-22</sup>, algunas quirúrgicas<sup>23</sup> y, fi-

nalmente, otras basadas en el llamado de "shock térmico"<sup>24</sup>. De todas ellas, la que ha demostrado tener unos efectos más beneficiosos y una clara utilidad clínica es una estrategia quirúrgica: el preconditionamiento isquémico (PI).

### El preconditionamiento isquémico

El PI es un fenómeno que fue descrito por primera vez en 1986 por Murry et al<sup>25</sup> en el corazón. En síntesis, el PI consiste en la aplicación de episodios de isquemia-reperfusion breves y repetitivos, antes de una isquemia-reperfusion prolongada. Con posterioridad se constató que la protección obtenida contra la LIR con el PI en el corazón era aplicable a otros órganos con funcionalidad muy diversa, como el músculo estriado<sup>26</sup>, el cerebro<sup>27</sup>, el intestino<sup>28</sup>, los pulmones<sup>29</sup>, los riñones<sup>30</sup> y el hígado<sup>23,31-33</sup>. En cualquier caso, la tolerancia a la LIR inducida por el PI es específica para cada órgano y cada especie animal. Es decir, para cada uno de ellos, el número de ciclos de isquemia-reperfusion y su duración varían<sup>9</sup>. Así pues, mientras que en el miocardio se consigue la protección tras varios ciclos de isquemia-reperfusion<sup>25</sup>, en el hígado se obtiene tras aplicar un único ciclo de 10 min de isquemia seguido de 10 min de reperfusion, sin que la adición de nuevos períodos de isquemia-reperfusion proporcione más protección<sup>34</sup>.

De forma clásica se ha descrito que el PI ofrece una protección inicial a las 2-3 h de la reperfusion y otra tardía a las 12-24 h, que dura de 2 a 3 días (fig. 2). Pese a que en el hígado el comportamiento es similar, la ventana de protección tardía no está completamente definida.

### Mecanismos moleculares del preconditionamiento isquémico

Los mecanismos por los que el PI confiere protección contra la LIR son motivo de investigación en la actuali-

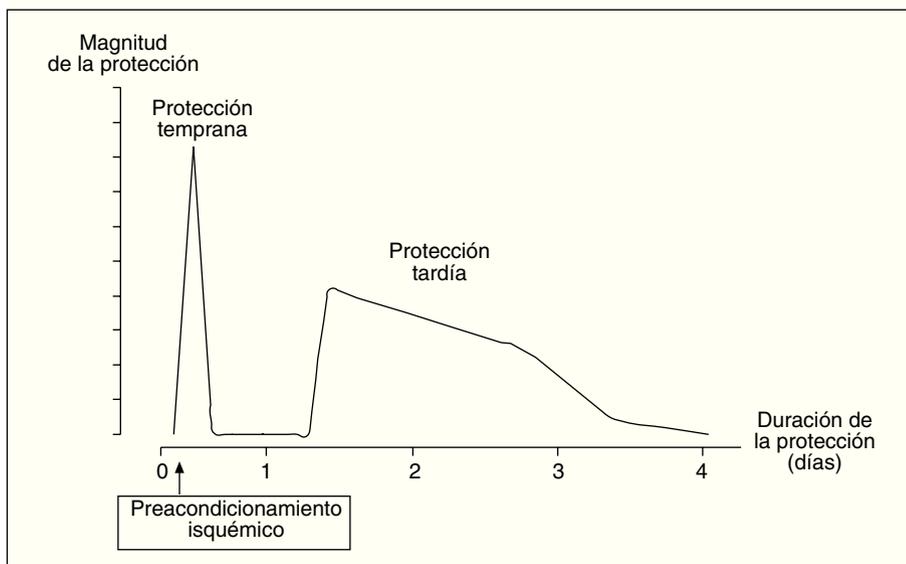


Fig. 2. Representación esquemática de la magnitud y la duración las 2 fases de protección que confiere el preconditionamiento isquémico.

**TABLA 1. Mecanismos de protección contra la lesión por isquemia-reperfusión inducidos por el preconditionamiento isquémico**

Durante la fase de isquemia
Limitación al paso de iones a través de las membranas plasmática y mitocondrial
Reducción del metabolismo celular
Reducción del consumo de adenosintrifosfato
Menor utilización de la vía de la glucólisis
Mayor eficiencia en la transferencia de energía intracelular
Disminución en la producción de H <sup>+</sup>
Mantenimiento del equilibrio iónico durante períodos de hipoxia prolongados
Transformación hacia un fenotipo tolerante a la hipoxia
Tras la reperfusión
Reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno
Mantenimiento del potencial redox intracelular
Reducción de la apoptosis
Preservación de la integridad mitocondrial
Protección de la macrocirculación y la microcirculación
Atenuación de la activación leucocitaria
Reducción en la producción de citocinas

Modificado de Pasupathy et al<sup>7</sup>.

dad<sup>1-9</sup> (tabla 1). Se postula que se trataría de una secuencia rápida de acontecimientos en la que una señal desencadenaría un mensaje intracelular y la posterior amplificación de los mecanismos encaminados a la protección<sup>35</sup>. En el eje de esta secuencia aparecerían el NO y la adenosina como moléculas fundamentales (fig. 3), para luego promover la activación de múltiples señales celulares.

#### Papel del óxido nítrico

Los trastornos de la microcirculación y la ausencia de perfusión sinusoidal son dos hechos bien documentados que contribuyen a la LIR. Aunque la lesión del endotelio y los episodios de coagulación intravascular pueden reducir e incluso bloquear el flujo sanguíneo, el factor determinante es la liberación de potentes sustancias vasoconstrictoras, entre las que destacan las endotelinas<sup>36-39</sup>. Varios estudios muestran que en la fase de isquemia se producen cantidades insuficientes de NO para contrarrestar de forma efectiva la presencia de estos elementos vasoconstrictores durante la reperfusión<sup>40-42</sup>.

A los pocos minutos de realizar el PI en el hígado, se libera adenosina al espacio extracelular<sup>43</sup>. La adenosina activa la forma constitutiva endotelial de la enzima (eNOS)<sup>32,44</sup> y aparece el NO, tanto en situaciones de isquemia normotérmica<sup>34,43,45,46</sup> como de la hipotermia relacionada con el trasplante hepático<sup>47-50</sup>. En esta situación se ha comprobado una mejoría en la oxigenación tisular y en la microcirculación del hígado<sup>44</sup>. Por otra parte, el PI también se ha mostrado eficaz para inhibir la producción de las endotelinas, hecho que también ayuda a la mejoría de la microcirculación<sup>32</sup>.

Que no se haya detectado la forma inducible de la enzima (iNOS) en estas circunstancias y que no se demuestre su presencia hasta varias horas después parecen indicar que la iNOS podría participar en la fase tardía del PI, situación que puede adquirir especial relevancia en el trasplante hepático<sup>51</sup>.

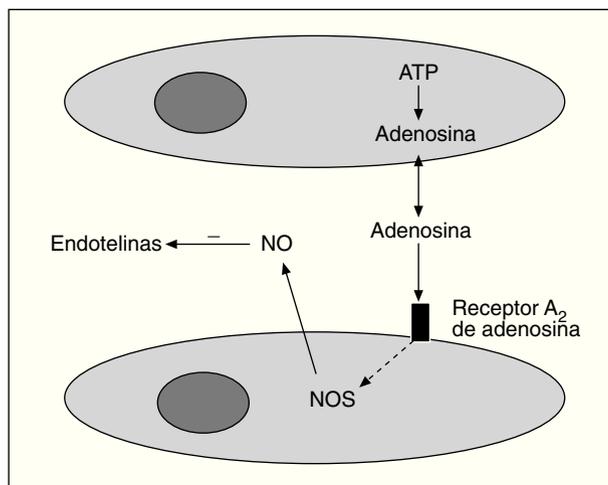


Fig. 3. Representación esquemática de la generación de NO y su efecto inhibitorio de las endotelinas. ATP: adenosintrifosfato; NOS: óxido nítrico sintetasa.

#### Papel de la adenosina

Tal como se ha comentado, la generación de NO en el PI se produce por la liberación de adenosina (fig. 3). Hoy se sabe que esta adenosina activa sólo los receptores de adenosina A<sub>2</sub><sup>43,52</sup>. Este hecho se puso de manifiesto cuando se demostró que los efectos protectores del PI desaparecían al administrar antagonistas selectivos de los receptores de adenosina A<sub>2</sub>, mientras se mantenían cuando se administraba antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>1</sub><sup>43</sup>. La ventana de efectividad del PI está determinada por 2 factores: una concentración de adenosina lo suficientemente grande para inducir la generación de NO mediante la activación de los receptores de adenosina A<sub>2</sub>, junto con una baja concentración de xantina para evitar sus efectos perjudiciales<sup>45</sup>.

#### Vías de señalización molecular

La activación de los receptores de adenosina A<sub>2</sub><sup>43</sup> estimula la actividad de varias cinasas intracelulares, tales como la proteincinasa C (PKC), la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK) y su variante MAPK p38<sup>3,53,54</sup> (fig. 4). Este hecho se ha demostrado recientemente en modelos de PI hepático<sup>54</sup> y se ha podido establecer que de su activación depende la fosforilación de moléculas efectoras como las tirosincinasas<sup>55</sup> y las MAPK, incluida la MAPK p38<sup>3,53</sup>. Todo ello conlleva un aumento de la tolerancia de los hepatocitos y las células endoteliales a la lesión isquémica.

Tras la activación de la PKC, se puede inducir otros factores de transcripción, como el factor de necrosis kappa B (NF-κB), que serían la causa principal de los efectos protectores de la fase tardía del PI<sup>56,57</sup>. Estos factores de transcripción modulan la expresión de determinados genes y dan lugar a la síntesis de proteínas como las del shock térmico (HSP) que se han propuesto como causa del efecto protector del PI<sup>31</sup>. En el hígado, el PI se asocia a la síntesis de varias formas inducibles de HSP: la

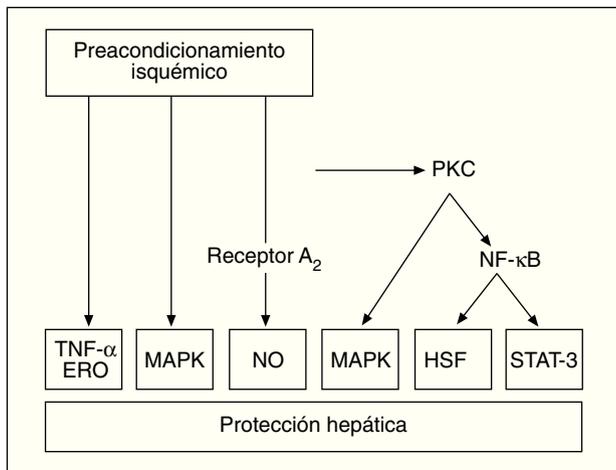


Fig. 4. Representación esquemática de las vías de señalización por las que el preconditionamiento isquémico confiere protección contra la lesión por isquemia-reperfusión hepática. ERO: especies reactivas de oxígeno; HSF: factores de transcripción de choque térmico; MAPK: proteincinasa de activación mitogénica; NF-κB: factor de necrosis kappa B; PKC: proteincinasa de activación mitogénica; STAT-3: activador de la transcripción 3.

HSP70, HSP72 y HSP73 y de la hemooxigenasa (HO-1/HSP32)<sup>31,58,59</sup>. La inducción de las HSP reduce la unión nuclear de factores de transcripción proinflamatorios e incrementa la capacidad antioxidante de las células<sup>60,61</sup>. De este modo se contribuye a la disminución de la formación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la atenuación de la respuesta inflamatoria en los hígados preconditionados<sup>62,63</sup>. También se ha propuesto que el PI podría disminuir la transcripción de genes, como los *c-fos* y *c-jun*, implicados en el desarrollo de la LIR hepática, y que la activación del NF-κB podría inducir la activación del traductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT-3), implicado en la hepatoprotección y la proliferación celular<sup>31,53,57,64-67</sup>.

El papel del NF-κB en los beneficios del PI es contradictorio. Mientras Funaki et al<sup>68</sup> demuestran que los efectos del PI están relacionados con la inhibición de la activación del NF-κB, otros autores señalan lo contrario, es decir, defienden que se deben a su activación<sup>15,56</sup>. Una explicación a este hecho aparentemente contradictorio es la utilización de diferentes modelos experimentales que pueden llevar a conclusiones contradictorias.

Además de todas estas vías de señalización celular, algunos trabajos recientes indican que el PI puede inducir la liberación de una pequeña cantidad de ERO<sup>69</sup> y de TNF-α<sup>70</sup> que también podrían contribuir a su efecto protector.

#### Influencia en el estrés oxidativo

El PI es una estrategia muy efectiva para prevenir el estrés oxidativo que la LIR conlleva, tanto en condiciones normotérmicas<sup>71,72</sup> como en el trasplante hepático<sup>47,48</sup>. En ambos casos, su acción incide en el sistema xantina-oxidasa (XOD)/xantina-deshidrogenasa (XDH), que es, sin duda, la fuente principal de ERO que se generan en el

proceso de isquemia-reperfusión hepática. Así pues, por una parte limita la acumulación de xantina y, por otra, reduce la conversión de la XDH a XOD durante la isquemia<sup>48,71</sup>. Su efecto protector contra el daño inducido por las ERO probablemente sea más efectivo que el de otras terapias farmacológicas basadas en la administración de antioxidantes, cuyas dosis para que sean realmente efectivas pueden presentar efectos colaterales adversos<sup>20</sup>.

También se ha propuesto que el PI ejerce una acción protectora adicional preservando el estado redox mitocondrial<sup>73</sup>. En este sentido, la combinación del PI con la administración de fármacos antioxidantes que actúen directamente en la mitocondria podría ofrecer nuevas posibilidades terapéuticas para preservar el hígado de la LIR.

#### Preservación del metabolismo energético

El PI preserva el metabolismo energético durante la isquemia<sup>74</sup> reduciendo el consumo de ATP y la acumulación de lactato. Este efecto está mediado por un aumento de la actividad de la MAPK que ocurre durante el PI y es independiente del NO<sup>75</sup>.

#### Acumulación de neutrófilos y alteraciones de la microcirculación

La capacidad del PI para modular la acumulación de neutrófilos y las alteraciones de la microcirculación ha sido puesta de manifiesto por varios autores<sup>46,73,76,77</sup>, tanto en el ámbito de la isquemia normotérmica<sup>73,77,78</sup> como de la hipotermia<sup>54,55</sup>. Se ha propuesto que el PI actuaría mediante la liberación de NO, cuyo efecto vasodilatador inhibiría la vasoconstricción inducida por las células estrelladas y los mediadores inflamatorios<sup>32,46,74</sup>.

Aunque numerosos estudios demuestran el efecto beneficioso del PI en la acumulación de neutrófilos después de la isquemia-reperfusión hepática<sup>46,73,76,77</sup>, los mecanismos por los que el PI modula las interacciones entre los leucocitos hepáticos y las células endoteliales están todavía por definir. Datos experimentales en modelos de isquemia normotérmica apuntan a que el PI reduce la capacidad adhesiva de los leucocitos en los sinusoides y las vénulas postsinusoidales<sup>76,79,80</sup>. Sin embargo, hay evidencia de que la expresión de las moléculas de adhesión no se modifican en el hígado después del PI<sup>68,81</sup>. Algunos autores han señalado que la gravedad de la lesión vascular que se produce tras la reperfusion eliminaría o al menos reduciría de forma considerable la función barrera del endotelio sinusoidal y que, de esta forma, los neutrófilos accederían libremente al hepatocito<sup>4</sup>. Aun así, se podría especular con que el PI reduce la acumulación de neutrófilos al preservar en algún grado la integridad del endotelio. Es evidente que en este apartado se necesita de estudios más profundos que permitan aclarar los mecanismos por los que el PI reduce la acumulación de neutrófilos tras la LIR, sobre todo para diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

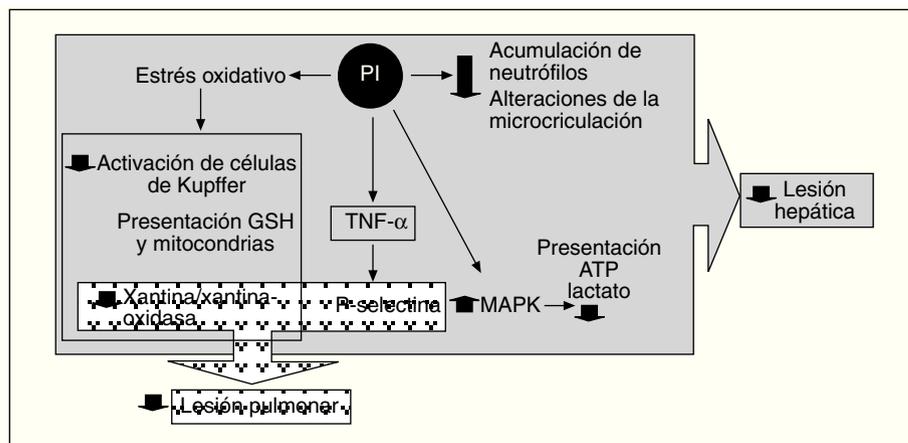


Fig. 5. Representación esquemática de los efectos del preconditionamiento isquémico en la lesión por isquemia-reperfusión hepática y pulmonar. ATP: adenosintrifosfato; MARK: proteincinasa de activación mitogénica; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

### Protección tardía en órganos extrahepáticos

Los efectos beneficiosos del PI no se limitan sólo al hígado, ya que se ha demostrado que también reduce la LIR en órganos extrahepáticos como el pulmón<sup>47,48,81-83</sup>. Esta protección remota que ocurre tanto en modelos experimentales de isquemia normotérmica<sup>81,82</sup> como de trasplante hepático<sup>47,48</sup> se debe a que el NO producido durante el período de PI inhibe la producción, a partir de las células de Kupffer, del TNF- $\alpha$ <sup>43,81</sup>. Ello conlleva una disminución de la concentración de esta citocina proinflamatoria en el torrente sanguíneo y una menor inflamación pulmonar, que conlleva una reducción de la expresión de P-selectina y de la adhesión e infiltración de neutrófilos<sup>81</sup>. En el efecto protector del PI en los pulmones también se debe tener en cuenta la modulación que se ejerce en el sistema xantina/XOD al prevenir la generación de ERO<sup>48,71</sup> (fig. 5).

De forma paradójica, algunos autores han observado que la administración de TNF- $\alpha$  en pequeñas dosis simula los efectos del PI<sup>70,84</sup>, lo que indica que, en pequeñas concentraciones, el TNF- $\alpha$  podría mediar algunos de los efectos del PI.

### El preconditionamiento isquémico y la esteatosis

El depósito de grasa en el citoplasma de los hepatocitos es un hecho común en la población occidental. La cirugía hepática, tanto en situaciones de normotermia (resección) como de hipotermia (trasplante), en los órganos con grados de esteatosis importantes va seguida de elevadas tasas de morbilidad<sup>85</sup>. Varios estudios han demostrado que el PI reduce la vulnerabilidad del hígado esteatósico a la LIR<sup>86,87</sup>. El PI, por una parte, preserva el metabolismo energético en los hígados esteatósicos y, por otra, a través de la generación de NO, aumenta la tolerancia del hígado esteatósico a la LIR, pues reduce el estrés oxidativo y la acumulación de neutrófilos<sup>86,87</sup>, las alteraciones en la microcirculación<sup>88</sup>, estimula la actividad de varias cinasas intracelulares<sup>89</sup> y modula la liberación de citocinas, tales como la interleucina (IL) 10 y la IL-1 $\beta$ <sup>90</sup>. A diferencia de lo que ocurre en el hígado normal, el TNF- $\alpha$  no parece estar implicado en los mecanismos de protección del PI.

Del mismo modo, el PI también ha demostrado su utilidad en modelos experimentales de trasplante ortotópico de hígado con injerto esteatósico<sup>47</sup>, pues protege al injerto vulnerable al LIR. La modulación del sistema xantina/XOD redujo el fallo hepático y pulmonar relacionado con el trasplante. Estos resultados marcan nuevas expectativas en la aplicación del PI como una estrategia quirúrgica idónea para el aprovechamiento de injertos "subóptimos", como los hígados grasos, que actualmente se descartan para trasplante.

### Implicaciones clínicas del preconditionamiento isquémico

En este contexto, no es de extrañar que el PI haya surgido como una buena estrategia quirúrgica para reducir la LIR, y en los últimos años se ha publicado algunos trabajos de revisión<sup>2,6,7</sup>. A Clavien et al<sup>91</sup> les cabe el honor de ser los primeros autores que demostraron la utilidad del PI en una serie de 24 pacientes sometidos a hepatectomía<sup>91</sup>. En los pacientes a los que se aplicó el PI (10 min de isquemia, seguido de 10 min de reperusión) antes de la oclusión hepática, se observó una disminución significativa de la concentración plasmática de ALT en comparación con el grupo de pacientes no preconditionados. También se observó una marcada reducción de la muerte celular por apoptosis de las células endoteliales hepáticas<sup>91</sup>. Tres años más tarde, en 2003, ese mismo grupo de investigación realizó un estudio más extenso que confirmó que la protección inducida por el PI fue mayor en pacientes con edad menor de 60 años y en hígados que presentaban una esteatosis superior al 25%<sup>92</sup>. Un aspecto importante es que no se observaron diferencias en la morbilidad entre el grupo sometido a PI y el que no<sup>92</sup>.

Otros trabajos posteriores han confirmado la utilidad del PI en las resecciones hepáticas. Chouker et al<sup>93</sup> han puesto de manifiesto que, en las condiciones empleadas por Clavien et al<sup>21,22</sup>, el PI mejora además la estabilidad hemodinámica tras la reperusión. Esos mismos autores, en otro estudio, han demostrado que el PI reduce la activación de neutrófilos asociada a la maniobra de Pringle<sup>94</sup>. Los beneficios del PI también se conser-

van cuando son precisos tiempos de isquemia prolongados (superiores a los 30 min)<sup>95</sup> o cuando se aplica en hígados cirróticos<sup>96</sup>.

En el ámbito del trasplante se tiene pocos datos, pero todos ellos apuntan en sentido positivo. Koneru et al<sup>97</sup> realizaron un pequeño estudio prospectivo y aleatorizado para demostrar la eficacia y la seguridad del PI. Azoulay et al<sup>98</sup>, en un estudio con algunas limitaciones, concluyeron que el PI aumenta la tolerancia del injerto a la isquemia, aunque tiene efectos adversos en la recuperación de la función hepática (fallo primario del injerto). El trabajo de Jassem et al<sup>99</sup> demuestra que el PI reduce el daño hepatocelular, la producción de lactatos y la estancia en cuidados intensivos, sobre todo porque disminuye las complicaciones respiratorias. Todas estas aportaciones concluyen que se precisa de más estudios prospectivos y aleatorizados para obtener una respuesta definitiva. Probablemente el estudio definitivo sea una tesis doctoral muy reciente de un grupo español, que demuestra que el PI, además de atenuar la LIR por reducción de la lesión endotelial y hepatocitaria o el grado de apoptosis, tiene claras ventajas clínicas como una reducción en el índice de fallor primario del injerto y, por ende, la necesidad de retransplante urgente, y en la tasa de reintervenciones por hemorragia intraabdominal<sup>100</sup>.

También es reciente el interés acerca del posible papel del PI en la regeneración hepática. El hígado es el único órgano capaz de regenerarse y conseguir una función hepática similar a la inicial después de una resección, que en la mayoría de las ocasiones se realiza en condiciones de isquemia-reperusión (oclusión continua o intermitente del hilio vascular). En ese contexto no es de extrañar que, dados los resultados obtenidos hasta ahora con el PI como mecanismo de prevención de la LIR, haya surgido la hipótesis de su posible efecto beneficioso también en la fase de regeneración. Hoy se sabe que la regeneración hepática está controlada por una compleja interrelación del metabolismo celular, las citocinas y los factores de crecimiento<sup>101</sup>, elementos todos ellos modulados por el PI. Así, por una parte, varios trabajos han demostrado que la LIR reduce la síntesis de ADN y la capacidad de recuperar el peso del órgano después de una hepatectomía<sup>102-105</sup>, pero, por otra, las experiencias con el PI han sido contradictorias. Mientras algunos trabajos indican su posible efecto beneficioso<sup>106</sup>, otros lo ponen en duda<sup>107</sup>.

## Conclusiones

Los datos experimentales y la experiencia clínica inicial hacen suponer que el PI es un estrategia útil para mejorar la tolerancia del hígado a la LIR, lo que permitiría ampliar las indicaciones de resección hepática y aumentar el número de órganos que se puede trasplantar, en especial los considerados subóptimos por su grado de esteatosis. Sin embargo, todavía hay algunas lagunas en el conocimiento de su mecanismo de acción y determinados aspectos clínicos, por lo que todavía son necesarios más estudios, clínicos y experimentales, que permitan aclarar estos aspectos confusos.

## Bibliografía

1. Arai S, Teramoto K, Kawamura T. Current progress in the understanding of and therapeutic strategies for ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:189-94.
2. Banga NR, Homer-Vanniasinkam S, Graham A, Al-Mukhtar A, White SA, Prasad KR. Ischaemic preconditioning in transplantation and major resection of the liver. *Br J Surg.* 2005;92:528-38.
3. Carini R, Grazia De Cesaris M, Splendore R, Domenicotti C, Nitti MP, Pronzato MA, et al. Signal pathway responsible for hepatocyte preconditioning by nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2003;34:1047-55.
4. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G15-26.
5. Koti RS, Seifalian AM, Davidson BR. Protection of the liver by ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. *Dig Surg.* 2003;20:383-96.
6. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Surgical implications of ischemic preconditioning. *Arch Surg.* 2005;140:405-9.
7. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:106-15.
8. Romanque P, Uribe M, Videla LA. Mecanismos moleculares en el daño por isquemia-reperusión hepática y en el precondicionamiento isquémico. *Rev Med Chile.* 2005;133:469-76.
9. Serafin A, Fernandez-Zabalegui L, Prats N, Wu ZY, Rosello-Catafau J, Peralta C. Ischemic preconditioning: tolerance to hepatic ischemia-reperfusion injury. *Histol Histopathol.* 2004;19:281-9.
10. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation.* 1992;53:957-78.
11. Registro Español de Trasplante Hepático: Sexta memoria de resultados 1984-2002 [citado 12 Feb 2006]. Disponible en: <http://www.ont.msc.es/donacion/reth/memoria6/home.htm>
12. Jaeschke H. Preservation injury: mechanisms, prevention and consequences. *J Hepatol.* 1996;25:774-80.
13. Shaw BW Jr. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:194-200.
14. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg.* 2001;181:160-6.
15. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:891-902.
16. Bronk SF, Gores GJ. Efflux of protons from acidic vesicles contributes to cytosolic acidification of hepatocytes during ATP depletion. *Hepatology.* 1991;14:626-33.
17. Carini R, Autelli R, Bellomo G, Albano E. Alterations of cell volume regulation in the development of hepatocyte necrosis. *Exp Cell Res.* 1999;248:280-93.
18. Gasbarrini A, Borle AB, Farghali H, Bender C, Francavilla A, Van Thiel D. Effect of anoxia on intracellular ATP, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, and cytotoxicity in rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 1992;267:6654-63.
19. Rosser BG, Gores GJ. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology.* 1995;108:252-75.
20. Fan C, Zwacka RM, Engelhardt JF. Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver. *J Mol Med.* 1999;77:577-92.
21. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology.* 2000;32:169-73.
22. Glanemann M, Strenziok R, Kuntze R, Munchow S, Dikopoulos N, Lippek F, et al. Ischemic preconditioning and methylprednisolone both equally reduce hepatic ischemia/reperfusion injury. *Surgery.* 2004;135:203-14.
23. Lloris-Carsi JM, Cejalvo D, Toledo-Pereyra LH, Calvo MA, Suzuki S. Preconditioning: effect upon lesion modulation in warm liver ischemia. *Transplant Proc.* 1993;25:3303-4.
24. Yamagami K, Yamamoto Y, Kume M, Kimoto S, Yamamoto H, Ozaki N, et al. Heat shock preconditioning ameliorates liver injury following normothermic ischemia-reperfusion in steatotic rat livers. *J Surg Res.* 1998;79:47-53.
25. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124-36.

26. Pang CY, Forrest CR. Acute pharmacologic preconditioning as a new concept and alternative approach for prevention of skeletal muscle ischemic necrosis. *Biochem Pharmacol*. 1995;49:1023-34.
27. Glazier SS, O'Rourke DM, Graham DI, Welsh FA. Induction of ischemic tolerance following brief focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14:545-53.
28. Hotter G, Closa D, Prados M, Fernandez-Cruz L, Prats N, Gelpi E, et al. Intestinal preconditioning is mediated by a transient increase in nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;222:27-32.
29. Du ZY, Hicks M, Winlaw D, Spratt P, Macdonald P. Ischemic preconditioning enhances donor lung preservation in the rat. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:1258-67.
30. Islam CF, Mathie RP, Dinneen MD, Kiely EA, Peters AM, Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney: the effect of preconditioning. *Br J Urol*. 1997;79:842-7.
31. Kume M, Yamamoto Y, Saad S, Gomi T, Kimoto S, Shimabukuro T, et al. Ischemic preconditioning of the liver in rats: implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemia-reperfusion injury. *J Lab Clin Med*. 1996;128:251-8.
32. Peralta C, Closa D, Hotter G, Gelpi E, Prats N, Rosello-Catafau J. Liver ischemic preconditioning is mediated by the inhibitory action of nitric oxide on endothelin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;229:264-70.
33. Yoshizumi T, Yanaga K, Soejima Y, Maeda T, Uchiyama H, Sugimachi K. Amelioration of liver injury by ischaemic preconditioning. *Br J Surg*. 1998;85:1636-40.
34. Peralta C, Hotter G, Closa D, Gelpi E, Bulbena O, Rosello-Catafau J. Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology*. 1997;25:934-7.
35. Cutrin JC, Perrelli MG, Cavalieri B, Peralta C, Rosell Catafau J, Poli G. Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *Free Radic Biol Med*. 2002;33:1200-8.
36. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver*. 2000;20:3-7.
37. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res*. 1996;32:752-63.
38. Goto M, Takei Y, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Masuda E, et al. Endothelin-1 is involved in the pathogenesis of ischemia/reperfusion liver injury by hepatic microcirculatory disturbances. *Hepatology*. 1994;19:675-81.
39. Nakamura S, Nishiyama R, Serizawa A, Yokoi Y, Suzuki S, Konno H, et al. Hepatic release of endothelin-1 after warm ischemia. Reperfusion injury and its hemodynamic effect. *Transplantation*. 1995;59:679-84.
40. Harbrecht BG, Wu B, Watkins SC, Marshall HP Jr, Peitzman AB, Billiar TR. Inhibition of nitric oxide synthase during hemorrhagic shock increases hepatic injury. *Shock*. 1995;4:332-7.
41. Nishida J, McCuskey RS, McDonnell D, Fox ES. Protective role of NO in hepatic microcirculatory dysfunction during endotoxemia. *Am J Physiol*. 1994;267:G1135-41.
42. Wang Y, Mathews WR, Guido DM, Farhood A, Jaeschke H. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates reperfusion injury after hepatic ischemia and endotoxemia. *Shock*. 1995;4:282-8.
43. Peralta C, Hotter G, Closa D, Prats N, Xaus C, Gelpi E, et al. The protective role of adenosine in inducing nitric oxide synthesis in rat liver ischemia preconditioning is mediated by activation of adenosine A2 receptors. *Hepatology*. 1999;29:126-32.
44. Koti RS, Tsui J, Lobos E, Yang W, Seifalian AM, Davidson BR. Nitric oxide synthase distribution and expression with ischemic preconditioning of the rat liver. *Faseb J*. 2005;19:1155-7.
45. Peralta C, Closa D, Xaus C, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Hotter G. Hepatic preconditioning in rats is defined by a balance of adenosine and xanthine. *Hepatology*. 1998;28:768-73.
46. Koti RS, Seifalian AM, McBride AG, Yang W, Davidson BR. The relationship of hepatic tissue oxygenation with nitric oxide metabolism in ischemic preconditioning of the liver. *Faseb J*. 2002;16:1654-6.
47. Fernandez L, Carrasco-Chaumel E, Serafin A, Xaus C, Grande L, Rimola A, et al. Is ischemic preconditioning a useful strategy in steatotic liver transplantation? *Am J Transplant*. 2004;4:888-99.
48. Fernandez L, Heredia N, Grande L, Gomez G, Rimola A, Marco A, et al. Preconditioning protects liver and lung damage in rat liver transplantation: role of xanthine/xanthine oxidase. *Hepatology*. 2002;36:562-72.
49. Franco-Gou R, Peralta C, Massip-Salcedo M, Xaus C, Serafin A, Rosello-Catafau J. Protection of reduced-size liver for transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:1408-20.
50. Yin DP, Sankary HN, Chong AS, Ma LL, Shen J, Foster P, et al. Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation-reperfusion injury in rats. *Transplantation*. 1998;66:152-7.
51. Shah V, Kamath PS. Nitric oxide in liver transplantation: pathobiology and clinical implications. *Liver Transpl*. 2003;9:1-11.
52. Arai M, Thurman RG, Lemasters JJ. Contribution of adenosine A(2) receptors and cyclic adenosine monophosphate to protective ischemic preconditioning of sinusoidal endothelial cells against Storage/Reperfusion injury in rat livers. *Hepatology*. 2000;32:297-302.
53. Carini R, De Cesaris MG, Splendore R, Vay D, Domenicotti C, Nitti MP, et al. Signal pathway involved in the development of hypoxic preconditioning in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2001;33:131-9.
54. Ricciardi R, Meyers WC, Schaffer BK, Kim RD, Shah SA, Wheeler SM, et al. Protein kinase C inhibition abrogates hepatic ischemic preconditioning responses. *J Surg Res*. 2001;97:144-9.
55. Ricciardi R, Schaffer BK, Kim RD, Shah SA, Donohue SE, Wheeler SM, et al. Protective effects of ischemic preconditioning on the cold-preserved liver are tyrosine kinase dependent. *Transplantation*. 2001;72:406-12.
56. Ricciardi R, Shah SA, Wheeler SM, Quarfordt SH, Callery MP, Meyers WC, et al. Regulation of NF-kappaB in hepatic ischemic preconditioning. *J Am Coll Surg*. 2002;195:319-26.
57. Teoh N, Dela Pena A, Farrell G. Hepatic ischemic preconditioning in mice is associated with activation of NF-kappaB, p38 kinase, and cell cycle entry. *Hepatology*. 2002;36:94-102.
58. Redaelli CA, Tian YH, Schaffner T, Ledermann M, Baer HU, Dufour JF. Extended preservation of rat liver graft by induction of heme oxygenase-1. *Hepatology*. 2002;35:1082-92.
59. Patel A, Van de Poll MC, Greve JW, Buurman WA, Fearon KC, McNally SJ, et al. Early stress protein gene expression in a human model of ischemic preconditioning. *Transplantation*. 2004;78:1479-87.
60. Bauer M, Bauer I. Heme oxygenase-1: redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4:749-58.
61. Uchinami H, Yamamoto Y, Kume M, Yonezawa K, Ishikawa Y, Taura K, et al. Effect of heat shock preconditioning on NF-kappaB/I-kappaB pathway during I/R injury of the rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G962-71.
62. Arai M, Thurman RG, Lemasters JJ. Ischemic preconditioning of rat livers against cold storage-reperfusion injury: role of nonparenchymal cells and the phenomenon of heterologous preconditioning. *Liver Transpl*. 2001;7:292-9.
63. Yonezawa K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Ishikawa Y, Uchinami H, Taura K, et al. Suppression of tumor necrosis factor-alpha production and neutrophil infiltration during ischemia-reperfusion injury of the liver after heat shock preconditioning. *J Hepatol*. 2001;35:619-27.
64. Carini R, Albano E. Recent insights on the mechanisms of liver preconditioning. *Gastroenterology*. 2003;125:1480-91.
65. Hu GH, Lu XS. Effect of normothermic liver ischemic preconditioning on the expression of apoptosis-regulating genes C-jun and Bcl-XL in rats. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2579-82.
66. Ishii S, Abe T, Saito T, Tsuchiya T, Kanno H, Miyazawa M, et al. Effects of preconditioning on ischemia/reperfusion injury of hepatocytes determined by immediate early gene transcription. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8:461-8.
67. Crenesse D, Laurens M, Gugenheim J, Heurteaux C, Cursio R, Rossi B, et al. Intermittent ischemia reduces warm hypoxia-reoxygenation-induced JNK(1)/SAPK(1) activation and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2001;34:972-8.
68. Funaki H, Shimizu K, Harada S, Tsuyama H, Fushida S, Tani T, et al. Essential role for nuclear factor kappaB in ischemic preconditioning for ischemia-reperfusion injury of the mouse liver. *Transplantation*. 2002;74:551-6.
69. Sindram D, Rudiger HA, Upadhyaya AG, Strasberg SM, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects against cold ischemic injury through an oxidative stress dependent mechanism. *J Hepatol*. 2002;36:78-84.
70. Teoh N, Leclercq I, Pena AD, Farrell G. Low-dose TNF-alpha protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in mice: implications for preconditioning. *Hepatology*. 2003;37:118-28.
71. Peralta C, Bulbena O, Xaus C, Prats N, Cutrin JC, Poli G, et al. Ischemic preconditioning: a defense mechanism against the reactive

- oxygen species generated after hepatic ischemia reperfusion. *Transplantation*. 2002;73:1203-11.
72. Cavalieri B, Perrelli MG, Aragno M, Mastrocola R, Corvetti G, Durazzo M, et al. Ischemic preconditioning attenuates the oxidant-dependent mechanisms of reperfusion cell damage and death in rat liver. *Liver Transpl*. 2002;8:990-9.
  73. Glanemann M, Vollmar B, Nussler AK, Schaefer T, Neuhaus P, Menger MD. Ischemic preconditioning protects from hepatic ischemia/reperfusion-injury by preservation of microcirculation and mitochondrial redox-state. *J Hepatol*. 2003;38:59-66.
  74. Peralta C, Bartrons R, Riera L, Manzano A, Xaus C, Gelpi E, et al. Hepatic preconditioning preserves energy metabolism during sustained ischemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279:G163-71.
  75. Peralta C, Bartrons R, Serafin A, Blazquez C, Guzman M, Prats N, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates the protective effects of ischemic preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Hepatology*. 2001;34:1164-73.
  76. Howell JG, Zibari GB, Brown MF, Burney DL, Sawaya DE, Olinde JG, et al. Both ischemic and pharmacological preconditioning decrease hepatic leukocyte/endothelial cell interactions. *Transplantation*. 2000;69:300-3.
  77. Shinoda M, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Hoshino K, Kitajima M. Tumor necrosis factor suppression and microcirculatory disturbance amelioration in ischemia/reperfusion injury of rat liver after ischemic preconditioning. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:1211-9.
  78. Iwasaki Y, Tagaya N, Hattori Y, Yamaguchi K, Kubota K. Protective effect of ischemic preconditioning against intermittent warm-ischemia-induced liver injury. *J Surg Res*. 2002;107:82-92.
  79. Sawaya DE Jr, Brown M, Minardi A, Bilton B, Burney D, Granger DN, et al. The role of ischemic preconditioning in the recruitment of rolling and adherent leukocytes in hepatic venules after ischemia/reperfusion. *J Surg Res*. 1999;85:163-70.
  80. Zapletal C, Maksan SM, Lehmann T, Guenther L, Fallsehr C, Mehrabi A, et al. Ischemic preconditioning improves liver microcirculation after ischemia/reperfusion. *Transplant Proc*. 1999;31:3260-2.
  81. Peralta C, Fernandez L, Panes J, Prats N, Sans M, Pique JM, et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*. 2001;33:100-13.
  82. Peralta C, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Rosello-Catafau J. Protective effect of liver ischemic preconditioning on liver and lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Hepatology*. 1999;30:1481-9.
  83. Fernandez L, Heredia N, Peralta C, Xaus C, Rosello-Catafau J, Rimola A, et al. Role of ischemic preconditioning and the portosystemic shunt in the prevention of liver and lung damage after rat liver transplantation. *Transplantation*. 2003;76:282-9.
  84. Teoh N, Field J, Sutton J, Farrell G. Dual role of tumor necrosis factor-alpha in hepatic ischemia-reperfusion injury: studies in tumor necrosis factor-alpha gene knockout mice. *Hepatology*. 2004;39:412-21.
  85. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis*. 2001;21:105-13.
  86. Serafin A, Rosello-Catafau J, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Peralta C. Ischemic preconditioning increases the tolerance of Fatty liver to hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Am J Pathol*. 2002;161:587-601.
  87. Selzner N, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the steatotic mouse liver against reperfusion injury: an ATP dependent mechanism. *J Hepatol*. 2003;39:55-61.
  88. Koti RS, Yang W, Glantzounis G, Quaglia A, Davidson BR, Seifalian AM. Effect of ischaemic preconditioning on hepatic oxygenation, microcirculation and function in a rat model of moderate hepatic steatosis. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108:55-63.
  89. Carrasco-Chaumel E, Rosello-Catafau J, Bartrons R, Franco-Gou R, Xaus C, Casillas A, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase and nitric oxide in rat steatotic liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43:997-1006.
  90. Serafin A, Rosello-Catafau J, Prats N, Gelpi E, Rodes J, Peralta C. Ischemic preconditioning affects interleukin release in fatty livers of rats undergoing ischemia/reperfusion. *Hepatology*. 2004;39:688-98.
  91. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg*. 2000;232:155-62.
  92. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg*. 2003;238:843-50.
  93. Chouker A, Schachtner T, Schauer R, Dugas M, Lohe F, Martignoni A, et al. Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2004;93:204-11.
  94. Chouker A, Martignoni A, Schauer R, Dugas M, Rau HG, Jauch KW, et al. Beneficial effects of ischemic preconditioning in patients undergoing hepatectomy: the role of neutrophils. *Arch Surg*. 2005;140:129-36.
  95. Nuzzo G, Giuliani F, Vellone M, De Cosmo G, Ardito F, Murazio M, et al. Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection. *Liver Transpl*. 2004;10:S53-7.
  96. Li SQ, Liang LJ, Huang JF, Li Z. Ischemic preconditioning protects liver from hepatectomy under hepatic inflow occlusion for hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2580-4.
  97. Koneru B, Fisher A, He Y, Klein KM, Skurnick J, Wilson DJ, et al. Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy. *Liver Transpl*. 2005;11:196-202.
  98. Azoulay D, Del Gaudio M, Andreani P, Ichai P, Sebag M, Adam R, et al. Effects of 10 minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Ann Surg*. 2005;242:133-9.
  99. Jassem W, Fuggle SV, Cerundolo L, Heaton ND, Rela M. Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. *Transplantation*. 2006;81:169-74.
  100. Amador MA. Efecto del preconditionamiento isquémico sobre la lesión por isquemia-reperusión asociada al trasplante hepático. Ensayo clínico [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2005.
  101. Fausto N, Laird AD, Webber EM. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. *Faseb J*. 1995;9:1527-36.
  102. Foschi D, Castoldi L, Lesma A, Musazzi M, Benevento A, Trabucchi E. Effects of ischaemia and reperfusion on liver regeneration in rats. *Eur J Surg*. 1993;159:393-8.
  103. Watanabe M, Chijiwa K, Kameoka N, Yamaguchi K, Kuroki S, Tanaka M. Gadolinium pretreatment decreases survival and impairs liver regeneration after partial hepatectomy under ischemia/reperfusion in rats. *Surgery*. 2000;127:456-63.
  104. Selzner M, Camargo CA, Clavien PA. Ischemia impairs liver regeneration after major tissue loss in rodents: protective effects of interleukin-6. *Hepatology*. 1999;30:469-75.
  105. Selzner N, Selzner M, Odermatt B, Tian Y, Van Rooijen N, Clavien PA. ICAM-1 triggers liver regeneration through leukocyte recruitment and Kupffer cell-dependent release of TNF-alpha/IL-6 in mice. *Gastroenterology*. 2003;124:692-700.
  106. Bedirli A, Kerem M, Pasaoglu H, Erdem O, Ofluoglu E, Sakrak O. Effects of ischemic preconditioning on regenerative capacity of hepatocyte in the ischemically damaged rat livers. *J Surg Res*. 2005;125:42-8.
  107. Eipel C, Glanemann M, Nuessler AK, Menger MD, Neuhaus P, Vollmar B. Ischemic preconditioning impairs liver regeneration in extended reduced-size livers. *Ann Surg*. 2005;241:477-84.