



Artículo de revisión

Lesión hepática por isquemia/reperfusión: mecanismos, vías de activación y perspectivas futuras

Montserrat Guraieb-Trueba,* Eduardo Flores-Villalba,*†,§
Carlos Rodríguez-Montalvo,*† Lucas Tijerina-Gómez,*†
Fernando Castilleja,*† Francisco Bosques*†

* Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

† Centro de Enfermedades Hepáticas, Digestivas y Nutrición de Tec. Salud.

§ Centro de Innovación en Diseño y Tecnología del Tecnológico de Monterrey.

RESUMEN

Cada 13 minutos se agrega un nuevo nombre a la lista de receptores de órganos y cada día fallecen 17 personas de la lista de espera. La diferencia entre el número de donantes y pacientes en espera de un hígado sigue siendo la principal limitación del trasplante hepático; esto ha llevado a ampliar los criterios de los posibles donantes y a tomar órganos marginales. La disfunción o falla hepática continúa siendo un problema clínico significativo posterior al trasplante hepático, resecciones de tejido hepático y choque hemorrágico. A pesar de los grandes avances que se han logrado para intentar esclarecer los mecanismos de la lesión por isquemia/reperfusión (IRI por sus siglas en inglés ischemia-reperfusion injury), sigue siendo necesario comprender más a fondo la fisiopatología de este proceso dañino para las células hepáticas. La lesión por isquemia-reperfusión es un fenómeno mediante el cual el daño celular en órganos con hipoxia, ya sea caliente o fría, se acentúa posterior a la restauración del flujo de oxígeno a dicho órgano. El preconditionamiento hepático es una técnica prometedora en la prevención de la IRI.

ABSTRACT

Every 13 minutes a new name is added to the waiting list as a potential organ receptor, and each day 17 people die while waiting for a transplant. Nowadays, the gap between the number of donors and the patients in the waiting list for an organ is still the predominant limitation for hepatic transplantation; this situation has led to expand the criteria for potential donors and take marginal organs and to expand the donor criteria in order to have more organs for transplantation. Liver dysfunction or liver failure remains a significant clinical problem after liver transplantation, liver tissue resections and hemorrhagic shock. Despite the great advances that have been made to try to elucidate the mechanisms of damage by ischemia/reperfusion; the necessity for a better way to understand the pathophysiology of this harmful process to the liver cells, remains a major concern. Ischemia/reperfusion injury is a phenomenon by which the cellular damage in hypoxic organs, whether this is hot or cold, gets worse after the oxygen flow is restored in the tissue of a specific organ. Hepatic preconditioning is a promising technique in preventing the ischemia/reperfusion injury.

Palabras clave: Isquemia/reperfusión, preconditionamiento hepático, isquemia caliente, isquemia fría, trasplante hepático.

Key words: Ischemia/reperfusion, liver preconditioning, warm ischemia, cold ischemia, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

Cada 13 minutos se agrega un nombre nuevo a la lista de receptores de órganos y cada día fallecen 17 personas de la lista de espera. La diferencia entre el número de donantes y pacientes en espera de un hígado sigue siendo la principal limitación del trasplante hepático; esto ha llevado a ampliar los criterios de los posibles donantes y a tomar órganos marginales. Sin embargo, los hígados tomados de pacientes que se salen de la norma ideal pueden tener repercusiones una vez que se implantan y muchos de ellos se relacionan con el fenómeno de isquemia-reperfusión, manifestado como disfunción hepática o, en casos severos, la falla con necesidad de retrasplante o muerte del paciente.^{1,2}

La disfunción o falla hepática continúa siendo un problema clínico significativo posterior al trasplante hepático, resecciones de tejido hepático (maniobra de Pringle) y choque hemorrágico. Pese a los grandes avances que se han logrado para intentar esclarecer los mecanismos del daño por IR, se requiere aún una comprensión más profunda de la fisiopatología de este proceso dañino para las células hepáticas. La presente revisión sintetiza los conceptos básicos establecidos de la lesión por IR en el hígado, así como las percepciones más recientes de los mecanismos de lesión y algunas estrategias terapéuticas para limitar el daño.³⁻⁸

La lesión por isquemia-reperfusión (IRI) es un fenómeno mediante el cual el daño celular en órganos con hipoxia, ya sea caliente o fría, se acentúa posterior a la restauración del flujo de oxígeno a dicho órgano.⁹

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión rápida de los mecanismos de IRI, así como sus consecuencias en el trasplante hepático.

ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

El daño hepático por isquemia-reperfusión en el hígado es un proceso continuo y multifactorial que resulta de un insulto isquémico prolongado seguido de la restauración de la perfusión tisular; es una consecuencia no antigénica del proceso de procuración del órgano y representa un gran problema en la calidad del injerto, siendo responsable de hasta 10% de la falla temprana del órgano.¹⁰⁻¹²

La IRI puede categorizarse en lesión por isquemia caliente y almacenamiento frío con el consecuente daño por reperfusión. La lesión caliente por IR es de relevancia clínica en la cirugía hepática, trasplante hepático, choque hipovolémico, algunos tipos de lesión hepática tóxica, síndrome de Budd-Chiari y obstrucción

sinusoidal. La lesión hepática por almacenamiento frío ocurre durante el proceso de preservación del órgano previo al trasplante. A pesar de que ambos procesos comparten múltiples mecanismos en su patogénesis, se presentan diferencias significativas; en los donantes que sufren de un tiempo prolongado de isquemia caliente, como es el caso de los donantes de corazón parado, el daño es tanto por isquemia caliente como fría y posteriormente por la reperfusión del órgano.⁹

Asimismo, el daño hepático por IR puede provocar disfunción de órganos distantes por lesión IR remota; se ha demostrado que los pulmones, corazón, riñones y vasos sanguíneos presentan IR remota secundaria a IR hepática directa.¹³ La lesión importante por IR que se presenta durante el trasplante hepático aumenta la incidencia de falla primaria y disfunción del injerto, así como de complicaciones biliares que requieren desde manejo médico hasta la realización de un nuevo trasplante, poniendo aún más presión al limitado número de donantes de hígado.^{13,14}

FASES DE LA ISQUEMIA CALIENTE EN LA LESIÓN POR REPERFUSIÓN

El daño por IR desencadena una cascada de eventos que tiene como desenlace la falla hepática; ésta puede ser transitoria o evolucionar a una falla fulminante. Estos procesos pueden clasificarse en los desencadenados por el proceso de isquemia/hipotermia y los relacionados con el proceso de reperfusión. Dentro de las células involucradas en esta lesión se incluyen primordialmente las células de Kupffer, los linfocitos T-CD4, los neutrófilos, los hepatocitos, así como diversas citocinas, quemocinas y proteínas del complemento; del mismo modo, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno generadas por la mitocondria que contribuyen a las alteraciones iónicas y a la alteración en la permeabilidad de la membrana celular que culmina en la muerte de las células.¹⁵

La isquemia desencadena la activación de las células de Kupffer, de los polimorfonucleares, de células endoteliales y la formación de especies reactivas de oxígeno, esto activa cascadas celulares cuya consecuencia final es la alteración en la estructura tisular que causa disfunción hepatocelular. Los cambios histopatológicos que ocurren en el hígado isquémico después de ser reperfundido incluyen edema y vacuolización celular, disrupción del endotelio e infiltración de neutrófilos, lo que lleva a cambios significativos en la microcirculación, cuyos niveles máximos de daño son alcanzados a las 48 horas de la reperfusión.¹⁰

Se han descrito dos fases en la lesión hepática posterior a la lesión por IR caliente.^{5,9} La fase inicial (dos horas posteriores a la reperfusión), se caracteriza por estrés oxidativo, en el que la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno (ERO) aparece como resultado directo de la lesión hepatocelular. Asimismo, la activación de proteínas del complemento es un evento crítico en la fase inicial de la IRI, ya que la depleción de dichas proteínas reduce el estrés oxidativo mediado por las células de Kupffer.^{9,16,17}

La fase tardía de la lesión hepática que se presenta entre 6 y 48 horas posteriores a la reperfusión hepática es un desorden inflamatorio mediado por neutrófilos activados, los cuales dañan los hepatocitos, al menos de manera parcial, a través de la liberación de especies reactivas de oxígeno. De igual manera, los neutrófilos activados liberan elastasas, catepsina G, heparanasa, colagenasas y enzimas hidrolíticas que presentan un efecto citotóxico directo contra los hepatocitos.⁹

MECANISMOS CELULARES EN EL DAÑO POR IR

Cascadas celulares

El proceso de daño por IR hepático combina una serie de factores interrelacionados que produce una cascada de eventos que culmina en falla hepática.¹⁰ Existe amplia evidencia que sugiere que la activación de las células de Kupffer, polimorfonucleares, células endoteliales y ERO son sustancias críticas en la patogénesis del daño por IR.¹⁸ La consecuencia final de estos procesos interrelacionados consiste en alteraciones en la estructura de los tejidos causando disfunción hepatocelular. Los cambios histopatológicos encontrados después de la reperfusión incluyen edema celular, vacuolización, disrupción de las células endoteliales e infiltración de PMN; asimismo, ocurren cambios significativos en la microcirculación reduciendo la perfusión del órgano; estos cambios alcanzan su máximo nivel a las 48 horas posteriores a la reperfusión. En los órganos viables que se recuperan del daño por IR, estos cambios disminuyen hasta alcanzar una arquitectura hepática normal en aproximadamente dos semanas posteriores a la reperfusión.^{10,19}

La consecuencia inicial de la lesión por IR es la anoxia tisular que altera el metabolismo intracelular y las funciones enzimáticas causando la depleción de ATP, acumulación de sodio intracelular y edema celular.²⁰ La reperfusión puede rescatar a la célula,

pero también induce a una lesión mayor que inicia como alteraciones del flujo en la microcirculación manifestado por adhesión de glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas a las células endoteliales y congestión de los sinusoides.²¹

Otro tipo de células no parenquimatosas involucradas en el daño por IR son las células de Kupffer; las cuales parecen ser relativamente resistentes a la isquemia, pero se activan durante la reperfusión. Cuando esto sucede, se produce una colección de factores que incluyen citocinas proinflamatorias, principalmente prostaglandinas, factor activador de plaquetas, IL-1, TNF- α , IL-6 e INF- γ , además de radicales libres de oxígeno que actúan de manera directa como agentes citotóxicos para las células endoteliales y los hepatocitos.^{22,23}

Células T

Se ha sugerido que la isquemia prolongada causa que un injerto se vuelva más «inmunogénico» y por tanto, más susceptible a respuestas inmunes mediadas por células T con una mayor tasa de rechazo agudo.²⁴ Hay evidencia de la importancia de las células T como mediadoras del daño por IR a corto y largo plazo, lo cual puede explicar por qué la IRI contribuye a una disfunción tardía del injerto.^{25,26} La adhesión de linfocitos a los sinusoides hepáticos ocurre de manera temprana durante la reperfusión e impide la función de los hepatocitos posterior a una isquemia fría prolongada.²⁷ Se ha demostrado que los linfocitos T-CD4 circulantes pueden actuar como un mediador importante en el reclutamiento subagudo de polimorfonucleares posterior a la IRI.²⁶ Asimismo, se ha visto que la IL-10 tiene efectos protectores no sólo en la inhibición de la liberación de citocinas por las células de Kupffer, sino también en la inhibición de las células T residentes de los hepatocitos.²⁸ Todos estos resultados son consistentes con el paradigma emergente de la función predominante de los linfocitos T en el mecanismo de la IRI; sin embargo, no está clara la función de estas células durante la IRI, ya que ésta es, por definición, un evento independiente de antígenos.¹⁰

Radicales libres de oxígeno

Son probablemente uno de los primeros y más importantes componentes de la lesión tisular después de la reperfusión en órganos isquémicos. Las principales fuentes de producción de RLO en el hígado isquémico incluyen xantina-oxidasa del citosol, células de Kupffer

y la adhesión de polimorfonucleares.¹⁶ La lesión inducida por RLO tiene como blanco proteínas, enzimas, ácidos nucleicos, citoesqueleto, membrana celular y lípidos de la membrana celular provocando una disminución en la función mitocondrial y peroxidación de los lípidos.²⁹ Compuestos endógenos antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasas, glutatión, alfa-tocoferol y beta-carotenos pueden limitar los efectos de los RLO; sin embargo, este sistema protector se ve fácilmente superado por la rápida producción de RLO.³⁰

Sistema hemo-oxigenasa (HO)

Son enzimas omnipresentes que catalizan los pasos iniciales y limitan la velocidad de los pasos intermedios en la degradación oxidativa del grupo hemo a biliverdina, monóxido de carbono y hierro libre. Esta reacción oxidativa incluye una serie de transformaciones que consume 3 moléculas de O₂ y 7 electrones, los cuales son provistos por la NADPH-citocromo P-450 reductasa.¹⁰

Se han descrito 3 isoformas de HO; la inducible o HO-1, también conocida como proteína de choque de calor; la constitutiva o HO-2 y una HO-3 no completamente definida. La actividad de la isoforma HO-1 puede ser inducida por diversos estímulos que tienen la capacidad de provocar estrés oxidativo como hipotermia, hipoxia y radiación y es considerada como uno de los indicadores más sensibles de daño celular oxidativo.³¹

CITOPROTECCIÓN MEDIADA POR GLICINA

La glicina es un aminoácido que protege al hígado, riñón y otras células contra la muerte celular en diversos modelos de hipoxia y depleción de ATP.^{32,33} Asimismo, protege a los hepatocitos y células endoteliales del sinusoides contra la lesión posthipóxica dependiente del pH y la lesión por reperfusión.⁹

Se han propuesto diversos mecanismos que expliquen la citoprotección mediada por glicina, dentro de los que se incluyen la inhibición de la proteólisis, la cual es una actividad hidrolítica dependiente de pH que puede activarse durante el periodo de recuperación del pH normal posterior a la reperfusión.³⁴ Se ha propuesto también una inhibición del influjo de cloro mediado por glicina a través de los canales de cloro. Sin embargo, otros estudios demuestran que los cambios en los canales de cloro en el medio no alteran ni el daño celular ni la citoprotección mediada por glicina.³⁵ Finalmente, estudios sobre las células endoteliales

de los sinusoides sugieren que la glicina tiene un mecanismo protector mediante la inhibición de un anión orgánico que conduce especies moleculares de bajo peso y que se abren justo antes del inicio de la muerte celular.⁹

ESTRATEGIAS PARA PREVENIR LA LESIÓN POR REPERFUSIÓN DURANTE LA ISQUEMIA CALIENTE

Preacondicionamiento isquémico

Murry et al. descubrieron en 1986 que episodios previos de isquemia y reperfusión coronaria eran factores protectores contra el infarto agudo al miocardio después de periodos prolongados de isquemia.³⁶ Bajo esta teoría se somete al órgano a periodos breves de isquemia haciéndolo más tolerante a los efectos subsecuentes de una IRI y se denomina preacondicionamiento isquémico. En la actualidad, se ha descrito en el cerebro, intestino, musculoesquelético e hígado; sin embargo, el mecanismo citoprotector subyacente aún no está claro. Se ha implicado como parte de este acondicionamiento a la adenosina, receptores A₂ de adenosina, óxido nítrico, liberación de TNF- α , cambios en el metabolismo energético, preservación de la microcirculación y citoprotección asociada a la entrada rápida al ciclo celular.¹⁰

Adenosina y óxido nítrico

La adenosina es un compuesto endógeno producido por la acción secuencial de varias enzimas que desfosforilan el ATP, ADP y AMP. El efecto neto de la isquemia es el consumo celular de ATP, llevando de manera final a la acumulación de adenosina. Sin embargo, un incremento extracelular de adenosina parece proveer citoprotección en tejidos isquémicos.⁹ Peralta et al. demostraron que en el hígado, un incremento extracelular de adenosina seguido de la unión de ésta a su receptor A₂ sirve para la señalización de un incremento en la síntesis de ON, lo cual se ha asociado a los efectos citoprotectores del preacondicionamiento.³⁷

Metabolismo energético

Estudios en roedores han demostrado que el preacondicionamiento isquémico reduce la degradación del ATP durante la isquemia hepática sostenida,³⁸ lo cual incrementa el AMP y el cAMP, atenuando la acumula-

ción de intermediarios glicolíticos y la producción de lactato. La inducción de un paro metabólico y la asociada disminución del metabolismo pueden funcionar como un método de ahorro de energía y jugar así un rol importante en la protección del hepatocito de cara a la IR prolongada.⁹

CONCLUSIONES E INVESTIGACIÓN PARA EL FUTURO

La lesión hepática por IR involucra la interacción de diferentes tipos de células y una variedad de mecanismos moleculares y celulares que incluyen la activación de las células de Kupffer, formación de RLO, liberación de citocinas y quemocinas, reclutamiento de neutrófilos, permeabilidad mitocondrial y cambios en el pH. La clarificación de mecanismos protectores que se apliquen al donador poco antes de la procuración deben ser precisos para mejorar la preservación de los órganos posterior al trasplante hepático; sin embargo, estudios similares en pacientes requieren la utilización cuidadosa de citosinas a dosis que no sean por sí mismas citopáticas al hígado normal hipóxico.

El preacondicionamiento hepático es una técnica prometedora en la prevención de la IRI. Estudios con sistemas de perfusión hepática aislada han tenido éxito en modelos experimentales y en estudios en humanos, así como la introducción de sustancias que utilizan distintos viri- como vectores.³⁸⁻⁴⁰

Disminuir al máximo los efectos adversos del síndrome de isquemia-reperfusión aumentaría de manera considerable el número de trasplantes hepáticos exitosos, ya que éste es causa de que muchos órganos marginales no sean viables. Sin embargo, en la actualidad no hay ningún tratamiento para prevenir o revertir este fenómeno.

REFERENCIAS

- Foley D, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death. The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005; 242: 724-731.
- Malagó M, Testa G, Frilling A et al. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients. Single institution experience with 74 patients. *Ann Surg*. 2003; 238: 853-863.
- Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 284: G15-G26.
- Bilzer M, Gerbes AL. Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies. *J Hepatol*. 2000; 32: 508-515.
- Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000; 32: 169-173.
- Lichtman SN, Lemasters JJ. Role of cytokines and cytokine-producing cells in reperfusion injury to the liver. *Semin Liver Dis*. 1999; 19: 171-187.
- Menger MD, Vollmar B. Role of microcirculation in transplantation. *Microcirculation*. 2000; 7: 291-306.
- Strasberg SM. Preservation injury and donor selection: it all starts here. *Liver Transpl Surg*. 1997; 5 (Suppl 1): S1-S7.
- Teoh NC, Farrel GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 891-902.
- Fondevila C, Busuttil R, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury - a fresh look. *Exp Mol Pathol*. 2003; 74: 86-93.
- Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation*. 1990; 49: 103-107.
- Fellstrom B, Akürek LM, Backman U, Larsson E, Melin J, Zezina L. Postischemic reperfusion injury in the liver. *Transplant*. 1998; 30: 4278-4280.
- Abu-Amara M, Yu Yang S, Tapuria N, Fuller B, Davidson B, Seifalian A. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks-a review. *Liver Transpl*. 2010; 16: 1016-1032.
- Pine JK, Aldouri A, Young AL, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl*. 2009; 15: 1072-1082.
- Morales-Ruiz M, Fondevila C, Muñoz-Luque J, et al. Gene transduction of an active mutant of akt exerts cytoprotection and reduces graft injury after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7 (4): 769-778.
- Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol*. 1991; 260: G355-G362.
- Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP. Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. *Am J Physiol*. 1993; 264: G801-G809.
- Farmer DG, Amersi F, Kupiec-Weglinski, Busuttil RW. Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transplantation Review*. 2000; 14: 106-126.
- Ikedo T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe K, Shimada S, Sugimachi K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology*. 1992; 16: 454-461.
- Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988; 45: 673-676.
- Teramoto K, Bowers J, Kruskal JB, Clouse ME. Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat. *Transplantation*. 1993; 56: 1076-1082.
- Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem*. 1990; 192: 245-261.
- Caldwell-Kenkel J, Currin RT, Tamaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ. Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers. *Hepatology*. 1989; 10: 292-299.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342: 605-612.
- Takada M, Chandraker A, Nadeau KC, Sayegh MH, Tilney NL. The role of B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1199-1203.
- Zwacka R, Zhang Y, Halldorson J, Schlossberg H, Dudus L, Engelhardt JF. CD4(+) T-lymphocytes mediate ischemia/reperfusion-induced inflammatory responses in mouse liver. *J Clin Invest*. 1997; 100: 279-289.

27. Clavien P, Harvey PR, Sanaria JR, Cywes R, Levy GA, Strasberg SM. Lymphocyte adherence in the reperfused rat liver: mechanisms and effects. *Hepatology*. 1993; 17: 131-142.
28. Le Moine O, Louis H, Demols A, et al. Cold liver ischemia-reperfusion injury critically depends on liver T cells and is improved by donor pretreatment with interleukin 10 in mice. *Hepatology*. 2000; 31: 1266-1274.
29. McCord J. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*. 1985; 312: 159-163.
30. Atalla S, Toledo-Pereyra LH, MacKenzie GH, Cederna JP. Influence of oxygen-derived free radical scavengers on ischemic livers. *Transplantation*. 1985; 40: 584-590.
31. Maines M. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37: 517-554.
32. Marsh D, Verugdenhil PK, Mack VE. Glycine protects hepatocytes from injury caused by anoxia, cold ischemia and mitochondrial inhibitors, but not injury caused by calcium ionophores or oxidative stress. *Hepatology*. 1993; 17: 91-98.
33. Zhong Z, Jones S, Thurman RG. Glycine minimizes reperfusion injury in a low-flow liver perfusion model in the rat. *Am J Physiol*. 1996; 270: G332-G338.
34. Nichols J, Bronk SF, Meligren RL, Gores GJ. Inhibition of nonlysosomal calcium-dependent proteolysis by glycine during anoxic injury of rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1994; 106: 168-176.
35. Venkatachalam M, Weingerg JM, Patel Y. Cytoprotection of kidney epithelial cells by compounds that target amino acid gated chloride channels. *Kidney Int*. 1996; 49: 449-460.
36. Murry C, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124-1136.
37. Peralta C, Hotter G, Closa D 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: 126-132.
38. Guarrera J, Henry SD, Chen SW, et al. Hypothermic machine preservation attenuates ischemia/reperfusion markers after liver transplantation: preliminary results. *J Surg Res*. 2011; 15: 365-373.
39. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg*. 2011; 254: 1000-1007.
40. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion in porcine donation after circulatory determination of death liver transplant. *Transplantation*. 2012; 94: 22-29.

Correspondencia:

Eduardo Flores-Villalba

Centro de Enfermedades Hepáticas, Digestivas y Nutrición Clínica, del Tec Salud.

Av. 1. Morones Prieto 3000 Pte.

Col. Los Doctores 64710, Monterrey, N. L. México.

E-mail: eduardofloresvillalba@itesm.mx