

# Lesión por isquemia reperfusión y trauma hepático

Eduardo E Montalvo-Javé,\*,\*\* Armando Valdés Rodríguez,\*,\*\* Armando Martínez Gil,\* Enrique Fernández Hidalgo,\*,\*\* César E Montalvo Arenas,\*\*\* José Arturo Ortega Salgado,\* Enrique Piña\*\*\*\*

**Palabras clave:** Isquemia reperfusión hepática, trauma, especies de oxígeno reactivas, preacondicionamiento.

**Key words:** Isquemia, hepatic reperfusion, trauma, species of oxygen reactives, preacondicionament.

92

## Resumen

El presente estudio revisa el efecto de la lesión por isquemia reperfusión a nivel sistémico y principalmente en trauma hepático. Se presentan los principales eventos celulares y moleculares subyacentes a la lesión tisular producida por isquemia reperfusión. Conocer los efectos ocasionados en el hígado y otros órganos resulta indispensable para el clínico en la atención de los pacientes politraumatizados, especialmente los que sufren lesión intraabdominal como trauma contuso de abdomen, lesiones punzocortantes o por arma de fuego entre otras que requieren reparación y en casos resecciones hepáticas, incluso en algunos casos puede llegar a ser candidato a trasplante hepático. Conocer los principales mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica e inherentes al hígado, complementa la terapéutica de esta patología, se revisan de manera concisa algunos métodos quirúrgicos potencialmente protectores del daño como es el preacondicionamiento hepático, para tratar de reducir los efectos posteriores a la reoxigenación y restablecimiento del flujo hepático en este tipo de pacientes.

## Abstract

This article review the ischemic systemic effects of reperfusion principally associated a hepatic trauma. Show the principal cellular and molecular changes

\* Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina de la UNAM.

\*\* Servicio de Cirugía General del Hospital General de México O.D.

\*\*\* Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. UNAM.

\*\*\*\* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM.

Dirección para correspondencia:

Dr. Eduardo E. Montalvo Javé. FACS.

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. UNAM

Círculo Universitario 3000. Delegación Coyoacán. México D.F. México.

E-mail: montalvoeduardo@hotmail.com

entailed at tisular damage caused for reperfusion. Know the effects in the liver and other organs is mandatory in the management of trauma patient, specially when suffer abdominal blunt trauma, stab wounds or gun shot that require reparation or hepatic resection, in some cases hepatic transplant. Know the principal mediators of the inflammatory systemic response, we describe something surgical methods potentially protectors of damage, hepatic preacondicionamiento for reduce the posterior effects of reestablishment of flow hepatic in this type of patients.

## Introducción

El hígado es un órgano que en muchas ocasiones se encuentra sometido a una falta de aporte sanguíneo y oxígeno, como sucede en cirugía hepática, trasplante y sin duda en el manejo del trauma hepático. Dicho evento se conoce como lesión por isquemia reperfusión, la cual es objeto de varios estudios a nivel experimental para prevenirla o disminuirla.

La resección hepática frecuentemente empleada en casos oncológicos con tumores primarios de hígado a metástasis de otros órganos como colón primariamente, requiere de oclusión completa o parcial del flujo sanguíneo para control de la hemorragia. La severidad de la lesión hepática por isquemia es tiempo dependiente, pero los efectos de la reperfusión después de retirar la oclusión de la vena porta y arteria hepática están en función directa del tiempo de oclusión, funcionamiento basal subyacente del hígado y efectos celulares a nivel hepático y órganos blanco como son pulmón, riñón, intestino delgado y grueso entre otros.

Pero en casos de trauma o cirugía electiva, los pacientes con cirrosis tienen un factor de riesgo para mayores complicaciones perioperatorias y posible función hepática deteriorada en el postoperatorio, aunque estos datos pueden modificarse aún más en pacientes geriátricos u obesos imponen un riesgo elevado para estos pacientes.<sup>1</sup>

La cirugía mayor del hígado incluyendo hepatectomía parcial y trasplante hepático está frecuentemente asociada con episodios de isquemia-reperfusión (I/R) y, como consecuencia, daño al parénquima celular y disfunción orgánica.<sup>2,3</sup> La lesión hepática por I/R afecta la recuperación

de los pacientes después de cirugía mayor y significa un riesgo de pobre pronóstico postoperatorio.<sup>4-6</sup> Basados en el mayor conocimiento de los mecanismos subyacentes de lesión por reperfusión hepática, se ha desarrollado una variedad de estrategias para contrarrestar la lesión por I/R.<sup>7-11</sup>

## Preacondicionamiento hepático e hipotermia

Una alternativa terapéutica transoperatoria es el preacondicionamiento hepático (PCH), ha sido considerado un factor prometedor para minimizar efectivamente la lesión I/R hepática.<sup>12-14</sup> El término PCH es usado para el proceso en el cual un periodo corto de isquemia, separado por reperfusión intermitente, vuelve a un órgano más tolerante a subsecuentes episodios más largos de isquemia, como se describió inicialmente para el miocardio canino por Murry et al en 1986. Estos periodos pueden ser de 5 a 10 minutos de isquemia, de acuerdo a los estudios publicados en resecciones hepáticas.<sup>15</sup> Aunque el hígado es el único órgano con habilidad para regenerarse y regresar a su función original después de la resección, existe un límite de la extensión de la resección hepática. La reducción drástica del lecho microvascular bajo hepatectomía mayor está asociada con exposición hepática remanente a perfusión portal excesiva, conocida por inducir lesión endotelial sinusoidal irreversible.<sup>16-18</sup> Con el hecho de que la PCH incrementa la perfusión microvascular hepática bajo I/R,<sup>19</sup> la PCH puede perder su beneficio en resección hepática extensa debido a hiperperfusión inducida en la microcirculación hepática.

Algunas estrategias como el preacondicionamiento isquémico han sido investigadas y se ha visto que pueden proteger el hígado durante la lesión por isquemia reperfusión.<sup>20,21</sup>

En un estudio prospectivo aleatorio en 100 pacientes consecutivos a los que se les realizó resección hepática mayor y se estableció PCH como estrategia protectora contra la isquemia hepática también en humanos.<sup>83</sup> En este estudio por Clavien y colaboradores, el análisis de regresión multivariado reveló sólo un incremento benéfico de PCH en casos de resección hepática de bajo volumen. Los efectos protectores de PCH se relacionan inversamente con el porcentaje de tejido resecado.<sup>83</sup> La evidencia publicada hasta el momento indica que el PCH es benéfico en resecciones hepáticas pero aún es controversial su empleo rutinario en pacientes candidatos a trasplantes.

Los experimentos en animales y la experiencia clínica han demostrado que la PCH dispara una respuesta protectora a lesión I/R subsecuente en muchos sistemas orgánicos, incluyendo el hígado.<sup>84</sup> El procedimiento PCH incluye 2 tipos distintos de protección mecánica y temporalmente con una fase aguda, independiente de síntesis de proteínas y una segunda fase de protección tardía, basada en la síntesis de novo de enzimas antioxidantes, proteínas de choque por calor, y sintasa NO.<sup>7,15</sup> La evidencia experimental sugiere que la generación intra y extracelular de adenosina, así como la activación de receptores de adenosina A2 con generación subsecuente de ON, está involucrada en la protección mediada por PCH.<sup>7,15</sup> Además la liberación de ON inducida por PCH previene por el incremento de la I/R inducida en endotelinas<sup>85</sup> favoreciendo vasodilatación local y reducción del llenado del flujo. Acorde con esto, ha sido demostrado que el tratamiento con PCI incrementa el flujo sanguíneo hepático y también mejora la perfusión y oxigenación tisular.<sup>86,87</sup>

En numerosas pruebas experimentales, ha sido visto que el PCH confiere protección mediante una fase inmediata, que incluye modulación directa de suplementos de energía, regulación de pH, homeostasis Na y Ca, y activación de cas-

pasas, así como una fase tardía, que incluye la síntesis de múltiples proteínas de respuesta al estrés;<sup>37</sup> llevando finalmente a la mejora de la microcirculación hepática.<sup>7,38</sup> Por lo que se ha observado que el PCH reduce apoptosis y necrosis del tejido hepático,<sup>39-41</sup> y un mejoramiento en la sobrevida de los pacientes.<sup>40</sup>

También se ha estudiado que la hipotermia provee de alguna protección contra la lesión hepática en varios modelos animales y estudios en humanos. Los métodos de congelación han incluido de tipo corporal total, perfusión hipodérmica, congelamiento extracorpóreo y congelamiento tópico. Con la temperatura alrededor de 35 grados C de manera sostenida y monitoreo cardiopulmonar continua especialmente transoperatoria. El congelamiento activo total corporal nunca ha sido aceptado como medida protectora durante cirugía hepática debido a la complejidad logística y pocos estudios en ciencia básica y series clínicas controladas.<sup>22</sup> Los efectos adversos reportados de la hipotermia como arritmias, coagulopatía y riesgo incrementado de infección de la herida han sido también discutidos en su aplicación clínica de manera rutinaria.<sup>23</sup>

Un estudio reciente ha demostrado que una hipotermia media no afecta la hemostasia en pacientes sin trauma quirúrgico.<sup>24</sup> Este estudio concuerda con un estudio en el que no se ven diferencias en pérdida sanguínea durante cirugía electiva entre pacientes normotérmicos y pacientes medianamente hipotérmicos.<sup>25</sup>

Además la hipotermia media es usada de rutina para protección de la espina dorsal durante la reparación de aneurisma toracoabdominal,<sup>26,27</sup> casos en los que puede haber pérdida masiva de sangre.

En la mayoría de las resecciones hepáticas, la pérdida de sangre es menor de 1 ó 2 litros.<sup>28,29</sup> El incremento de infección de la herida ha sido controversial, ha sido reportada en hipotermia media en algunos estudios<sup>30,31</sup> pero en otros no ha sido demostrado.<sup>32</sup>

Se ha publicado que la hipotermia media reduce significativamente la lesión hepática en isquemia en ratas y mejora la sobrevida de 24 h. de ratas obesas, también se ha demostrado la importancia del control estricto de la temperatura en estudios experimentales.<sup>33</sup>

## Fisiopatología de la lesión por isquemia reperfusión hepática

La isquemia hepática o de cualquier otro órgano se define primariamente como pérdida de la producción de ATP mitocondrial. Subsecuentemente, edema intracelular, destrucción de la membrana celular, subsecuente estrés oxidativo, disrupción de la microcirculación e inflamación, hipoxia y acidosis son algunos de los mecanismos y estados celulares que causan daño al hígado.<sup>34</sup>

Se conoce que el hígado con cambios esteatósicos es más susceptible a la lesión por isquemia reperfusión. Algunos mecanismos diferentes han sido propuestos para explicar esto, incluyendo disfunción mitocondrial, predominantemente muerte necrótica celular (en oposición a muerte por apoptosis celular), incremento de peroxidación lipídica y con incremento de la susceptibilidad endotelial celular. Recientemente fue demostrado que el mecanismo de lesión posterior a isquemia hepática, parece ser diferente en hígados esteatósicos comparados con hígados no esteatósicos.<sup>35</sup>

Ha sido demostrado que la creatincinasa-BB es un marcador de daño celular en el sinusoides.<sup>36</sup>

Las fuerzas mecánicas que se generan de los cambios en el flujo portal están bien definidos como mecanismos fisiológicos iniciadores de regeneración hepática.<sup>42-44</sup> Acorde con esto, ha sido reportada una correlación positiva entre velocidades portales venosas postoperatorias y regeneración de injertos parciales hepáticos al mes.<sup>45</sup> Sato et al<sup>7, 39, 46</sup> propusieron que el estrés debido al flujo portal parece ser una fuerza mecánica simple, puede disparar la regeneración hepática y controlar el volumen del hígado después de hepatectomía parcial, además del porcentaje resecado, que deberá ser menor del 75% para una regeneración hepática, en estudios con resecciones cercanas al 90%, la disfunción orgánica se hace irreversible, sin datos de regeneración.

Por otro lado, ha sido considerada la hipoperfusión portal como responsable de daño orgánico frecuentemente observado después de reperfusión de injertos hepáticos pequeños<sup>47,48</sup> resultando en crecimiento del hepatocito con crecimiento mitocondrial, uniones largas e irregulares entre los sinusoides hepáticos, y colapso del espacio de Disse. Este conjunto de eventos intracelulares favorecen a la disfunción del injerto y pobre sobrevida en trasplante hepático de donante vivo con extrema discordancia de tamaño.<sup>49</sup> El mecanismo de lesión, incluyendo lesión aumentada y capacidad metabólica y sintética reducida de las células del parénquima,<sup>50</sup> ha sido postulada como comparable a aquella que resulta en necrosis progresiva del remanente hepático después de hepatectomía de 85% en la rata.<sup>51</sup>

## Mecanismos de daño

La lesión por isquemia reperfusión, ha sido ampliamente estudiada en eventos cardíacos y cerebrales, representan los ejemplos base para entender la fisiopatología del infarto de miocardio, isquemia cerebral, evento cerebral vascular, choque hemorrágico, trauma y trasplante orgánico entre otros.<sup>1-8</sup>

Es de gran importancia para el trasplante de órganos y es claramente un determinante mayor de disfunción temprana de injertos. La interrupción del flujo sanguíneo resulta en isquemia que rápidamente daña metabólicamente la actividad tisular. Si no hay enfriamiento del órgano, en la fase de isquemia fría de un trasplante, entonces ocurrirá daño irreversible en cuestión de minutos dependiendo del tipo de órgano.

Paradójicamente, la restauración del flujo sanguíneo (fase de reperfusión) inicia una cascada de eventos que puede conducir a daño celular adicional. Una vez que el flujo sanguíneo es restaurado los cambios bioquímicos y moleculares que ocurren durante la isquemia predisponen a daño mediado primariamente por especies reactivas de oxígeno (ERO). El endotelio vascular representa uno de los elementos más importantes de la cascada inflamatoria debido a su habilidad para regular la adhesión y la infiltración tisular subsecuente de leucocitos y polimorfonucleares (neutrófilos) potencialmente dañinos.

## Especies reactivas de oxígeno

Las especies reactivas de oxígeno en conjunto pueden ser de acuerdo a su producción y tipo potencialmente dañino al hígado, cuando se altera el balance de los mecanismos óxido-reductores, estas ERO que incluyen el radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y el radical superóxido, son los primariamente relacionados al daño por IR.

Por otro lado, el endotelio lesionado posterior al evento isquémico es la fuente principal de radicales superóxido.<sup>9</sup> Indirectamente el superóxido puede ser responsable de la producción del altamente activo radical hidroxilo. Bajo condiciones normales los efectos dañinos del superóxido son prevenidos por la superóxido dismutasa, que convierte el superóxido a peróxido de hidrógeno.<sup>10,11</sup> Durante la reperfusión de tejidos isquémicos, estas defensas naturales son sobrepasadas y el peróxido de hidrógeno es convertido a radical hidroxilo, que es capaz de dañar una gran variedad de moléculas biológicas.<sup>12-16</sup>

El endotelio también es una fuente importante de óxido nítrico (ON),<sup>9</sup> conocido mediador de la lesión por isquemia reperfusión tisular, han sido descritas y clonadas tres isoformas. La química del ON está dividida en dos categorías mayores, directa e indirecta. Los efectos directos son aquellas reacciones en las que el ON interactúa directamente con moléculas biológicas específicas, en contraste, los efectos indirectos son mediados por especies reactivas de óxido nítrógeno o radicales superóxido, los efectos directos e indirectos de las reacciones de ON pueden ser separadas basados en la concentración local de ON producido endógenamente o exógeno.<sup>9</sup> Los efectos directos ocurren a concentraciones bajas y los efectos indirectos se vuelven significativos a concentraciones mayores.

El óxido nítrico puede actuar de un manera protectora tisular mediante la regulación fisiológica del tono vascular, inhibición de la agregación plaquetaria, atenuación de la adherencia leucocitaria al endotelio, eliminando los radicales libres derivados del oxígeno, mantenimiento de la permeabilidad vascular normal, modulación inmunológica y estimulación de la regeneración celular endotelial.<sup>23,24</sup>

También puede atenuar la acumulación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en tejidos postisquémicos,<sup>25</sup> está bien establecido que la isquemia reperfusión resulta en severa disfunción del endotelio afectado caracterizado por una reducción de la liberación de ON.

## Interacciones polimorfonucleares y endotelio

La migración de los polimorfonucleares (neutrófilos) a los lugares o tejidos potencialmente lesionados resulta esencial para el desarrollo de la lesión por isquemia reperfusión, así como la activación de las células de Kpuffer, considerados los macrófagos a nivel hepático, estas células son fundamentales en el estrés oxidativo que generan como resultado la producción excesiva de ERO y el desequilibrio que ocasionará la lesión como evento subsecuente. Muchas son las moléculas celulares que participan e integran este complejo evento de daño por IR, un grupo de ellas son las moléculas de adhesión, que se pueden localizar en la superficie de los leucocitos. Interactúan con sus ligandos en las células endoteliales e inician una secuencia lentamente coordinada de eventos conduciendo finalmente a la migración del torrente sanguíneo.<sup>31,32</sup>

Los polimorfonucleares pueden causar daño tisular en una variedad de formas incluyendo secreción de enzimas proteolíticas como elastasa de los gránulos citoplásmicos,<sup>36</sup> producción de ERO<sup>37</sup> y posiblemente por obstrucción física de capilares.<sup>38</sup>

Se han realizado múltiples estrategias potenciales para prevenir la lesión por isquemia reperfusión, actuando o bloqueando las diferentes vías de señalización celular por ejemplo: modulación y adición de ON; aplicación de moléculas antioxidantes, estrategias para bloquear la actividad del neutrófilo y de la célula endotelial, supresores de citocinas, y bloqueadores de moléculas de adhesión por mencionar algunas opciones terapéuticas.<sup>14,15</sup>

## Trasplante hepático y trauma

En pacientes con lesiones intraabdominales muy graves con lesión hepática grado 5, prác-

ticamente imposible de reparar quirúrgicamente, se han reportado casos e indicaciones para ser considerados candidatos a un trasplante hepático, sin embargo este procedimiento bien realizado no está exento de complicaciones como la adecuada preservación de órganos y por ende lesión por reperfusión puede causar complicaciones postrasplante. Estas complicaciones incluyen disfunción inicial del injerto, sepsis, y un riesgo incrementado para el desarrollo de rechazo agudo y crónico.<sup>134</sup> El éxito de trasplante de órganos depende no sólo de la supresión del sistema inmune y de técnica quirúrgica apropiada sino también en el modo en que el órgano ha sido preservado.

El objetivo de la preservación es minimizar la lesión por isquemia fría mediante la inhibición de edema celular, proveyendo sustratos de alta energía, y minimizando la formación de sustratos para la formación de metabolitos de oxígeno reactivo en la reperfusión. Las soluciones de preservación pueden ser hipertónicas, o contener lactobionato y rafinasa para prevenir edema celular.<sup>35,135</sup>

## Trauma y cirugía hepática

Es importante conocer estos fenómenos que ocurren durante la isquemia reperfusión, ya que como cirujanos estamos expuestos constantemente a recibir pacientes que han sufrido un traumatismo abdominal, que en ocasiones es acompañado de trauma hepático, enfrentándonos entonces a la toma de decisiones sobre resecciones o preservar tejido y nos veremos involucrados en alguna fase hipóxica o bajo flujo hepático por choque hipovolémico y posteriormente los efectos producidos por la lesión por isquemia reperfusión.

Se ha visto que la angiotensina 2 juega un papel muy importante en el desarrollo en lesión por reperfusión hepática en sepsis y quemaduras y bloqueando los receptores de angiotensina 2 parece disminuir el efecto adverso de las lesiones termales y de la sepsis.<sup>88</sup>

Algunas formas de isquemia localizada después de hepatectomía han sido reportadas, aunque su expresión clínica es discreta, por lo que el fenómeno de isquemia reperfusión no

tendría gran impacto a nivel orgánico en este caso.<sup>89</sup>

Hace más de 25 años que el número de lesiones por trauma hepático se ha incrementado, el grado de lesiones severas no ha cambiado, cuando se trata de lesiones extensas generalmente se requiere de grandes resecciones cuando se encuentra tejido desvitalizado, pudiéndose realizar segmentectomía o lobectomía, el alto índice de complicaciones asociado con empaquetamiento hepático a mediados del siglo xx condujo a su abandono, aunque se menciona que el empaquetamiento temprano disminuye la mortalidad de los pacientes. Múltiples reportes han mencionado la eficacia del tratamiento no quirúrgico en pacientes estables hemodinámicamente.<sup>90</sup>

Aunque la depresión en la función hepatocelular ocurre tempranamente después de un traumatismo con hemorragia severa y persiste a pesar de la resucitación con líquidos, por lo que se han estudiado diferentes estrategias para bloquear la generación excesiva de ERO, esta terapéutica ante un choque hemorrágico severo puede lograr atenuar los efectos de estos mediadores y pueden mejorar la función hepatocelular posterior a un trauma.<sup>91</sup>

97

## Referencias

1. Christian M, Matthias G. Ischemic preconditioning impairs liver regeneration in extended reduced-size livers. *Ann Surg* 2005; 241: 477-484.
2. Bilzer M, Gerbes AL. Preservation injury of the liver: mechanism and novel therapeutic strategies. *J Hepatol* 2000; 32: 508-515.
3. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischaemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2001; 181: 160-166.
4. Belghiti J, Noun R, Malafosse R et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369-375.
5. Huguet C, Gavelli A, Bona S. Hepatic resection with ischaemia of the liver exceeding one hour. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 454-458.
6. Lemaster JJ, Thurman RG. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 327-338.
7. Arii 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: 189-194.
8. Teoh NC, Farell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanism and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 891-902.

9. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 105-113.
10. Ezaki T, Seo Y, Tomoda H et al. Partial hepatic resection under intermittent hepatic inflow occlusion in patients with chronic liver disease. *Br J Surg* 1992; 79: 224-226.
11. Glanemann M, Langrehr JM, Stange BJ et al. Clinical implications of hepatic preservation injury after adult liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1003-1009.
12. Carini R, Albano E. Recent insights on the mechanisms of liver preconditioning. *Gastroenterology* 2003; 125: 1480-1491.
13. Koti RS, Seifalian AM, Davidson BR. Protection of the liver by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-26.
14. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-26.
15. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
16. Troisi R, Cammu G, Militerno G et al. Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg* 200; 237: 429-436.
17. Man K, Fan ST, Lo CM et al. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intragraft gene expression. *Ann Surg* 2003; 237: 256-264.
18. Man K, Lo CM, Ng IO et al. Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes. *Arch Surg* 2001; 136: 280-285.
19. Glenemann M, Vollmar B, Nussler AK et al. Ischemic preconditioning protects from hepatic ischemia/reperfusion-injury by preservation of microcirculation and mitochondrial redox-state. *J Hepatol* 2003; 38: 59-66.
20. Serafin A, Rosello-Catafau J, Prats N et al. Ischemia preconditioning increases the tolerance of fatty liver to hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Am J Pathol* 2002; 161: 587-601.
21. Selzner N, Selzner M, Jochum W et al. Ischemic preconditioning protects the steatotic mouse liver against reperfusion injury: an ATP dependent N, Dai CL, Okamoto E. Historical evolution of hypothermic liver surgery. *World J Surg* 1998; 22: 1104-1107.
22. Sojinna C, Joonhwa N. Mild hypothermia provides significant protection against Ischemia/reperfusion injury in livers of obese and lean rats. *Ann Surg* 2005; 241: 470-476.
23. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95: 531-543.
24. Kettner SC, Sitzwohl C, Zimpfer M et al. The effect of graded hypothermia (36 degrees C-32 degrees C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. *Anesth Analg* 2203; 96: 1772-1776.
25. Guest JD, Vanni S, Silbert L. Mild hypothermia, blood loss and complications in elective spinal surgery. *Spine J* 2004; 4: 130-137.
26. Quinones-Baldrich WJ. Descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: 15-years results using a uniform approach. *Ann Vasc Surg* 2004, Apr 21[E-pub ahead of print].
27. Gловички P. Repair of thoracoabdominal aneurysms: patient selection, techniques and results. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 434-441.
28. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K et al. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187: 398-402.
29. Otsubo T, Takasaki K, Yamamoto M et al. Bleeding during hepatectomy can be reduced by clamping the inferior vena cava below the liver. *Surgery* 2004; 135: 67-73.
30. Flores-Maldonado A, Medina-Escobedo CE, Ríos-Rodríguez HM et al. Mild perioperative hypothermia and the risk of wound infection. *Arch Med Res* 2001; 32: 227-231.
31. Kurz A, Sessler SI, Lenhardt R. Peroperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization: Study of wound infection and temperature group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-1215.
32. Barone JE, Tucker JB, Cecere J et al. Hypothermia does not result in more complications after colon surgery. *Am Surg* 1999; 65: 356-359.
33. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield EE, Ortega-Salgado JA, Enrique Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147: 153-159.
34. Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 463-470.
35. Selzner M, Rudiger HA, Sindram D et al. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology* 2000; 32: 1280-1288.
36. Vaubourdolle M, Chazouillères O, Poupon R et al. Creatine Kinase-BB: a marker of liver sinusoidal damage in ischemia-reperfusion. *Hepatology* 1993; 17: 423-428.
37. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255-266.
39. Yoshizumi T, Yanaga K, Soejima Y et al. Amelioration of liver injury by ischaemic preconditioning. *Br J Surg* 1998; 85: 1636-1640.
40. Yadav SS, Sindram D, Perry DK et al. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999; 30: 1223-1231.
41. Teoh N, Dela Pena A, Farrel G. Hepatic ischemic preconditioning in mice is associated with activation of NF-κappaB, p38 kinase, and cell cycle entry. *Hepatology* 2002; 36: 94-102.
42. Wag HH, Lautt WW. Evidence of nitric oxide, a flow-dependent factor, being a trigger of liver regeneration in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 1072-1079.
43. SAro Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy. *Surg Today* 1999; 29: 1-9.
44. Niiya T, Murakami M, Aoki T et al. Immediate increase of portal pressure, reflecting sinusoidal shear stress, induced liver regeneration after partial hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 275-280.

45. Eguchi S, Yanaga K, Sugiyama N et al. Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 547-551.
46. Sato B, Tokka A, Yamaoka Y. Living related liver transplantation for fulminant failure hepatic in children. *Transplant Int* 1994; 7 (Supl. 1): 5108-5110.
47. Marcos A, Olzanski AT, Ham JM et al. The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70: 1697-1703.
48. Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl* 2003; 9: S36-41.
49. Goldstein MJ, Salame E, Kapuer S et al. Analysis of failure in living donor liver transplantation: differential outcomes in children and adults. *World J Surg* 2003; 27: 356-364.
50. Kiuchi T, Tanaka K, Ito T et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl* 2003; 9: S29-35.
51. Panis Y, McMullan DM, Emond JC. Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection. *Surgery* 1997; 121: 142-149.
52. Weinsberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 1991; 39: 476.
53. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanism of reperfusion injury. *Am J Med Sci* 1994; 307: 284.
54. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637.
55. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: Etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996; 155: 1831.
56. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacological approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161: 488.
57. Weigh SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162.
58. Land W, Messmer K. The impact of ischemia/reperfusion injury on specific and non specific, early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev* 1996; 10: 108.
59. Granger DEN, Korthuis RJ. Physiologic mechanism of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 311.
60. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radicals Biol Med* 1998; 25: 434.
61. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988; 255: H1269.
62. Tyler DD. Polarographic assay and intracellular distribution of superoxidase dismutase in rat liver. *Biochem J* 1975; 147: 493.
63. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross E. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598.
64. Halliwell B, Gutteridge JM. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. *FEBS Lett* 1992; 307: 108.
65. Wink DA, Wink CB, Nims R et al. Oxidizing intermediates generated in the Fenton reagent: Kinetic arguments against the intermediacy of the hydroxyl radical. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 11.
66. Halliwell B, Clement MV, Ramalingam J, Long LH. Hydrogen peroxide. Ubiquitus in cell culture and *in vivo*? *IUBMB Life* 2000; 50: 251.
67. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett* 2000; 486: 10.
68. Guo, JP, Murohara T, Buerke M et al. Direct measurement of nitric oxide release from vascular endothelial cells. *J Appl Physiol* 1996; 81: 774.
69. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 743.
70. Grisham MB, Granger MDN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: Relevance to ischemic heart disease. *Free Radicals Biol Med* 1998; 25: 404.
71. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301.
72. Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation: Modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukocyte Biol* 1994; 55: 662.
73. Carden DL, Smith JK, Korthius RJ. Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle: Role of granulocyte adherence. *Circ Res* 1990; 66: 1436.
74. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365.
75. Bagge U, Amundson B, Lauritzen C. White blood cell deformability and plugging of skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. *Acta Physiol Scand* 1980; 108: 159.
76. Mueller AR, Platz KP, Nuslerr NC et al. Characterization and modulation of preservation/reperfusion injury after small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 579.
77. Jassem W, Roake J. The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation. *Transplant Rev* 1998; 12: 14.
78. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673.
79. White BD, Martin RJ. Evidence for a central mechanism of obesity in the Zucker rat: role of neuropeptide Y and leptin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 214: 222-232.
80. Amersi F, Farmer DG, Shaw GD et al. P-selectin glycoprotein ligand-1(rPSGL-Ig)-mediated blockade of CD62 selectin molecules protects rat steatotic liver grafts from ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant* 2002; 2: 600-608.
81. Coito AJ, Buelow R, Shen XD et al. Heme oxygenase-1 gene transfer inhibits inducible nitric oxide synthase expression and protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2002; 74: 96-102.
82. Reddy MC, Koneru B, Soni S et al. 31P nuclear magnetic resonance study of phospholipids in ischemia/reperfusion injury in a rat fatty liver model. *Transplantation* 1996; 61: 1151-1155.

83. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2000; 238: 843-850.
84. Selnzer N, Rudiger H, Graf R et al. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology* 2003; 125: 917-936.
85. Peralta C, Closa D, Hotter G et al. Liver ischemic preconditioning is mediated by the inhibitory action of nitric oxide on endothelin. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 264-270.
86. Nilsson B, Friman S, Gustafsson BI et al. Preconditioning protects against ischemia/reperfusion injury of the liver. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 44-49.
87. Zalpletal C, Maksan SM, Lehmann T et al. Ischemic preconditioning improves liver microcirculation after ischemia/reperfusion. *Transplant Proc* 1999; 31: 3260-3262.
88. Tadros T, Traber, Daniel L, Herndon DN. Trauma-and sepsis-induced hepatic ischemia and reperfusion injury: Role of Angiotensin II. *Archives of Surgery* 2000; 135(7): 766-772.
89. Gertsch P, Vandoni RE, Pelloni A, Kropo A, Alerci M. Localized hepatic ischemia after liver resection: A prospective evaluation. *Annals of Surgery* 2007; 246(6): 958-965.
90. Richardson JD, Glen AF, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Miller FB, Wilson MA, Polk HC Jr., Flint LM. Evolution in the management of hepatic trauma: A 25-year perspective. *Ann Surgery* 2000; 233: 324-330.
91. Jarrar D, Wang P, Cioffi WG, Bland KC, Irshad H. Critical role of oxygen radicals in the initiation of hepatic depression after trauma hemorrhage. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. 2000; 49: 879-885.