



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

La Contribución del Lóbulo Hepático
Deportalizado a la Regeneración Hepática
en la Técnica ALPPS-Torniquete

D. Álvaro Navarro Barrios

2022

Director: Prof. Ricardo Robles Campos
Tutor: Prof. Ricardo Robles Campos
Opta al título de Doctor: D. Álvaro Navarro Barrios
Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM)

AGRADECIMIENTOS

*Al **Profesor Ricardo Robles Campos**, por creer en mí desde el momento en que nos conocimos, por impulsarme y hacerme el cirujano que hoy soy.*

*A la **Dra. López Conesa**, este trabajo no sería posible sin tu tesón y tus horas de duro esfuerzo.*

*Al **Dr. Brusadin** y al **Dr. López** por ser esos hermanos quirúrgicos que siempre quise tener, este trabajo es tan vuestro como mío.*

*A todo el personal del **IMIB**, especialmente a Carlos y Beatriz, por haberme ayudado desde los inicios de este proyecto.*

*Al **Universitätsspital de Zürich**, por ayudarme en la recta final de la culminación de este trabajo.*

*A mi **padre**, por haberme enseñado la importancia de trabajar duro para conseguir tus objetivos.*

*A **José Domingo**, por servirme de guía en esta carrera de fondo que es la medicina.*

*Y por último y especialmente, a **Pepa**, por haberme hecho crecer, sin ti no sería lo que hoy soy. Gracias.*

ÍNDICE

ÍNDICE.....	- 1 -
ÍNDICE DE FIGURAS	- 5 -
ÍNDICE DE TABLAS	- 11 -
TABLA DE ABREVIATURAS	- 13 -
RESUMEN.....	- 17 -
ABSTRACT	- 21 -
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	- 25 -
INTRODUCCIÓN.....	- 31 -
TÉCNICAS CLÁSICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA:	- 34 -
EMBOLIZACIÓN PORTAL PERCUTÁNEA (EPP)	- 34 -
RESECCIONES HEPÁTICAS EN DOS TIEMPOS O TWO STAGE LIVER RESECTIONS (TSLR)	- 35 -
VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS TÉCNICAS CLÁSICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA	- 37 -
TÉCNICA DE REGENERACIÓN HEPÁTICA RÁPIDA	- 41 -
ALPPS: ASSOCIATING LIVER PARTITION AND PORTAL VEIN LIGATION FOR STAGED HEPATECTOMY.....	- 42 -
VARIANTES TÉCNICAS DE ALPPS: MINIMIZANDO EL RIESGO DE LA PRIMERA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	- 50 -
ALPPS-Torniquete	- 51 -
ALPPS Parcial o P-ALPPS	- 53 -
Tourniquet Partial-ALPPS.....	- 54 -
ALPPS radiofrecuencia-microondas.....	- 56 -
Mini ALPPS	- 57 -
Abordaje mínimamente invasivo de ALPPS y de sus variantes	- 58 -
REGENERACIÓN HEPÁTICA: PRINCIPIOS HISTOLÓGICOS Y MOLECULARES-	- 59 -
REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS HEPATECTOMÍA PARCIAL DEL 70% EN MODELOS ANIMALES	- 61 -

Eventos regenerativos inmediatos en el VHR	- 63 -
Eventos regenerativos precoces en el VHR	- 64 -
Regeneración hepatocitaria.....	- 69 -
Regeneración de colangiocitos	- 72 -
Regeneración de células endoteliales	- 74 -
Regeneración de células de Kupffer	- 75 -
Regeneración de células esteladas.....	- 75 -
FINALIZACIÓN DE LA REGENERACIÓN	- 76 -
REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS PVE/PVL o TSLR	- 78 -
REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS ALPPS	- 82 -
<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</u>	- 87 -
<u>PACIENTES Y MÉTODO.....</u>	- 90 -
PACIENTES.....	- 91 -
PARÁMETROS ANALIZADOS Y ESTADIFICACIÓN	- 91 -
CRITERIOS VOLUMÉTRICOS PREOPERATORIOS.....	- 93 -
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	- 94 -
TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	- 95 -
PRIMER TIEMPO DE T-ALPPS	- 95 -
VOLUMETRÍA TRAS EL PRIMER TIEMPO QUIRÚRGICO	- 100 -
SEGUNDO TIEMPO DE T-ALPPS.....	- 102 -
PARÁMETROS QUIRÚRGICOS ANALIZADOS EN LA SERIE	- 103 -
SEGUIMIENTO	- 103 -
MÉTODO DE RECOGIDA DE MUESTRAS DE BIOPSIA.....	- 104 -
MÉTODO DE ANÁLISIS DE LA TRANSCRIPCIÓN CELULAR	- 107 -
PROCESADO DE LAS MUESTRAS PARA INMUNOHISTOQUÍMICA.....	- 108 -
ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO	- 110 -
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	- 112 -

RESULTADOS..... - 114 -

PARÁMETROS QUIRÚRGICOS ANALIZADOS	- 115 -
DATOS VOLUMÉTRICOS DEL PRIMER TIEMPO	- 119 -
DATOS VOLUMÉTRICOS DEL SEGUNDO TIEMPO.....	- 119 -
DATOS INTRAOPERATORIOS	- 121 -
DATOS POSOPERATORIOS PRECOCES Y MORBIMORTALIDAD POSOPERATORIA.....	- 122 -
SEGUIMIENTO A 1, 3 Y 5 AÑOS.....	- 123 -
RESULTADOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR E INMUNOHISTOQUÍMICA.....	- 124 -
EVENTOS REGENERATIVOS EN EL VHR (TABLA 7, FIGURAS 32-35)	- 124 -
EVENTOS REGENERATIVOS EN EL LHD (TABLA 8, FIGURAS 32-35)	- 125 -
RESPUESTA PROLIFERATIVA DEL VHR Y LHD AL FENÓMENO REGENERATIVO	- 126 -
RESUMEN DE LA RESPUESTA REGENERATIVA DEL VHR Y LHD	- 127 -

DISCUSIÓN..... - 132 -

SOBRE LA TÉCNICA T-ALPPS	- 133 -
SOBRE LOS HALLAZGOS EN REGENERACIÓN HEPÁTICA	- 139 -

CONCLUSIONES..... - 148 -

BIBLIOGRAFÍA..... - 151 -

ANEXOS..... I

ANEXO I: PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE LA TESIS DOCTORAL	II
---	----

ANEXO II: COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LA TESIS

DOCTORAL	IV
----------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1.** "Prometeo Encadenado" pintura de Rubens que ilustra el mito de Prometeo griego.
- **Figura 2.** Sitio Web del *ALPPS World Registry* o Registro Mundial de ALPPS. Disponible en <http://www.alpps.net>
- **Figura 3.** ALPPS-Torniquete, según la descripción original.
- **Figura 4.** Encabezado de la publicación sobre *Tourniquet Partial-ALPPS* en *Annals of Surgery*. Imágenes de TAC e intraoperatorias de la técnica *Tourniquet Partial ALPPS* que consigue la misma hipertrofia que la técnica ALPPS-Torniquete clásica. Indicada especialmente en pacientes con tumores en caudado que impiden el paso del torniquete por la vena cava inferior.
- **Figura 5.** Paso transparenquimatoso de la pinza tipo Kelly para el posterior paso del torniquete en la técnica *Tourniquet-Partial-ALPPS*.
- **Figura 6.** Eventos regenerativos inmediatos y precoces en el VHR según Michalopoulos et al¹⁷.
- **Figura 7.** Imágenes de TC de pacientes incluidos en la serie que presentan MHCCR bilobares múltiples (A y B) y únicas y de gran tamaño (C y D).
- **Figura 8.** Reclutamiento de pacientes en el Registro Mundial de ALPPS, con 63 pacientes aportados por el HCUVA. Disponible en http://www.alpps.net/?q=recruitment_status
- **Figura 9.** Cálculo del volumen hepático mediante TC. En azul se muestra el VHT, en amarillo el VHR.
- **Figura 10.** Ligadura de la rama portal derecha en el primer tiempo de T-ALPPS.
- **Figura 11.** Situación del torniquete mediante tras la maniobra de "hanging" para realizar una hepatectomía derecha.
- **Figura 12.** Paso extraglissonianiano del torniquete sin oclusión de la arteria ni la vía biliar derechas.

- **Figura 13.** Surco de 1 cm en el parénquima y línea de compresión tras el anudado del torniquete para ocluir la circulación intrahepática
- **Figura 14.** Paso del torniquete entre la vena hepática media e izquierda para realizar la maniobra de “*hanging*” a este nivel.
- **Figura 15.** Paso extraglissonianiano del torniquete para evitar la oclusión hiliar.
- **Figura 16.** Situación y anudado del torniquete a nivel de cisura umbilical.
- **Figura 17.** Hipertrofia del LHI tras colocación del torniquete en la línea de Cantlie. Línea de oclusión marcada con la flecha roja.
- **Figura 18.** Hipertrofia del sector lateral izquierdo tras colocación del torniquete en la cisura umbilical.
- **Figura 19.** Bipartición hepática a nivel de la cisura umbilical durante una triseccionectomía derecha.
- **Figura 20.** Colocación de injerto de Gore-Tex® anillado en un caso de T-ALPPS que presentaba invasión de vena cava inferior. Imagen de TC que muestra el resultado tras dicha cirugía.
- **Figura 21.** TC de control de la primera paciente intervenida mediante T-ALPPS.
- **Figura 22.** Biopsias tomadas nada más realizar la laparotomía en el primer tiempo de T-ALPPS (1A-ST1 y 1B-ST1).
- **Figura 23.** Biopsias tomadas a los 60 minutos de realizar la ligadura portal y la oclusión del parénquima hepático con el torniquete (2A-ST1 y 2B-ST1).
- **Figura 24.** Biopsias tomadas a los 10 días nada más realizar la laparotomía en el segundo tiempo de T-ALPPS (1A-ST2 y 1B-ST2).
- **Figura 25.** *Flowchart* de los pacientes incluidos para el estudio.
- **Figura 26.** Valores de puntuación *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) de los pacientes del estudio.
- **Figura 27.** Riesgo quirúrgico de acuerdo al score de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) de los pacientes del estudio.

- **Figura 28.** Número de lesiones de los pacientes incluidos en la serie.
- **Figura 29.** Resultados volumétricos del VHR tras los 10 días de regeneración hepática, donde se muestra un incremento del %VHR del 30% al 45%.
- **Figura 30.** Resultados volumétricos del LHD tras los 10 días de regeneración hepática, donde se muestra una atrofia del LHD pasandodel 70% al 39% tras la técnica T-ALPPS.
- **Figura 31.** Supervivencia global (azul) y libre de enfermedad (rojo) de los pacientes de la serie a 5 años.
- **Figura 32.** A y C. Expresión relativa inmunohistoquímica del índice proliferativo Ki-67. B y D. Imágenes comparativas campos de gran aumento (40x) que muestran núcleos de hepatocitos positivos para la técnica inmunohistoquímica Ki-67 en número variable según el tiempo y localización de la biopsia. ns= no significativo.
- **Figura 33.** Expresión relativa de ARNm de los factores regenerativos estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.
- **Figura 34.** Expresión relativa de ARNm de los factores proinflamatorios estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.
- **Figura 35.** Expresión relativa de ARNm de los factores relacionados con hipoxia estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la

expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

- **Figura 36.** Expresión relativa de ARNm de los factores reguladores del ciclo celular estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.
- **Figura 37.** Expresión relativa de ARNm de los factores reguladores del ciclo celular estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Revisión bibliográfica de las técnicas clásicas de regeneración hepática. EPP: Embolización Portal Percutánea; LPI: Ligadura Portal Intraoperatoria; $\Delta\%$ VHR: Incremento del Volumen Hepático remanente.
- **Tabla 2.** Resumen de factores extracelulares involucrados en la regeneración hepatocitaria.
- **Tabla 3.** Variables clínicas de los pacientes a estudio. MHTNE: Metástasis Hepáticas de Tumor Neuroendocrino, CCCIH: Colangiocarcinoma Intrahepático; MHCCR: Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal; MH: Metástasis Hepáticas; IMC: Índice de masa corporal; ECOG: *Eastern Cooperative Oncologic Group*; ASA: *American Society of Anesthesiologists*; CCI: *Charlson Comorbidity Index*; QMT: Quimioterapia; EGFR: Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico.
- **Tabla 1.** Datos volumétricos del segundo tiempo de ALPPS-T.
- **Tabla 2.** Resultados intraoperatorios de la serie.
- **Tabla 3.** Resultados postoperatorios precoces. IHP: Insuficiencia Hepática Posoperatoria; MELD: Model for End-stage Liver Disease.
- **Tabla 4.** Resultados de expresión génica en términos de ARNm o inmunohistoquímica (mediana (RIC)), del VHR.
- **Tabla 5.** Resultados de expresión génica en términos de ARNm o inmunohistoquímica (mediana (RIC)), del LHD.

TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas

VHR	Volumen Hepático Remanente
IHP	Insuficiencia Hepática Posoperatoria
TSLR	<i>Two Stage Liver Resections o</i> Resecciones hepáticas en dos tiempos
EPP	Embolización Portal Percutánea
LPI	Ligadura Portal Intraoperatoria
SLI	Sector Lateral Izquierdo
ALPPS	<i>Associating Liver Partition and Portal</i> <i>vein ligation for Staged hepatectomy</i>
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
ALTPS	<i>Associated Liver Tourniquet and Portal</i> <i>vein occlusion for Staged hepatectomy</i>
ALPPS-T	ALPPS-Torniquete
LHD	Lóbulo Hepático Deportalizado
ARNm	Ácido Ribonucleico Mensajero
SFSS	<i>Small-for-size syndrome</i>
%VHR	Porcentaje de VHR respecto al VHT
FMO	Fallo Multiorgánico
Δ%VHR	Incremento del Volumen Hepático Remanente
MH	Metástasis Hepática
MHCCR	Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal
QMT	Quimioterapia
TC	Tomografía Computarizada
E-AHPBA	European-African Hepato-Pancreato- Biliary Association
VHR/BWR	Ratio volumen hepático remanente/peso corporal
CEA	Antígeno Carcinoembrionario
ISGLS	<i>International Study Group of Liver</i> <i>Surgery</i>
IODIDA	N-2,6 dietil-3-yodofenil carbamoil
99m Tc	Tecnecio 99
SPECT	TC de emisión de fotón único
HIBA	Índice del Hospital Italiano de Buenos Aires
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
GIST	Tumor del Estroma Gastrointestinal
p-ALPPS	<i>Partial-ALPPS</i>
RALPPS	<i>Radiofrecuency-ALPPS</i>

LAPS	<i>Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy</i>
PALPP	<i>Percutaneous microwave Ablation Liver Partition and Portal vein embolization</i>
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
DAMP	<i>Damage-associated molecular pattern</i>
70%HP	Hepatectomía Parcial del 70% del VHT
VHT	Volumen Hepático Total
Wnt	<i>Wingless e Int</i>
EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
uPA	Activador del Plasminógeno tipo Uroquinasa
HGF	Factor de Crecimiento Hepatocitario
IL-6	Interleucina-6
TNFα	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
EGFR	Receptor de EGF
TGF-α	Factor de Crecimiento Tumoral Alfa
HB-EGF	Factor de Crecimiento Similar al Factor de Crecimiento Epidérmico de Unión a la Heparina
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)</i>
MAPK	Proteinquinasa Asociada a Mitógenos
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Bcl	<i>B-cell lymphoma</i>
NF-Kβ	Factor nuclear Kappa- β
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
PPAR-γ	Receptor de peroxisoma-proliferador Activado γ
NICD	Dominio Intracelular de <i>Notch</i>
TGF-β	Factor de Crecimiento Transformante β
FGF	Factor de Crecimiento de Fibroblastos
GM-CSF	Factor Estimulante de las Colonias de Granulocitos-Macrófagos
Ccnd1	Ciclina D1
Ccnd2	Ciclina D2
HNF4-α	Factor de Crecimiento Hepatocitario Nuclear 4 α
C/EBP-α	Proteína CCAAT/Enhancer- Binding α
C/EBP-β	Proteína CCAAT/Enhancer- Binding β
FOXM1	Proteína Forkhead box M1
VEGFR	Receptor de VEGF
TIE	Receptor de angiopoyetina
M-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos
IL-10	Interleucina 10

SOCS-3	proteínas supresoras de señalización de citocinas
PAI-1	PAI-1
ILK	Quinasa Ligada a Integrinas
IL-1b	Interleucina 1b
GPC3	Glypican 3
Casp1-a	Caspasa 1-a
Casp3	Caspasa 3
BAX	<i>Bcl-2 Associated X</i>
RAAH	Respuesta de Amortiguación Arterial Hepática
PCNA	Antígeno Nuclear de Células en Proliferación
HIF1-α	Factor Inducido por Hipoxia 1 α
HIF2-α	Factor Inducido por Hipoxia 2 α
iNOS	Sintetasa Inducible por Óxido Nítrico
<i>Ihh</i>	Proteína <i>Indian Hedgehog</i>
JNK1	c-Jun N-terminal quinasa 1
IGF1R	<i>Insulin-Like Growth Factor I Receptor</i>
PAK	Quinasas Activadas por Proteínas
ASA	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones
VT	Volumen Tumoral
%clean VHR	Porcentaje de VHR libre de tumor respecto al VHT
%LHD	Porcentaje de LHD respecto al VHT
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
cADN	ADN complementario
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
GAPDH	Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa
DAB	3-3' diaminobencidina
HPF	<i>High power fields</i> o campos de alta potencia
DS	Desviación Estándar
RIC	Rango Intercuartílico
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
CGAD	Cirugía General y del Aparato Digestivo
MHTNE	Metástasis Hepáticas de Tumor Neuroendocrino
CCIH	Colangiocarcinoma intrahepático
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease.</i>

RESUMEN

Objetivo: En septiembre de 2011, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca se realiza la primera modificación de la técnica ALPPS con intención de disminuir la agresividad de esta primera intervención, esta técnica se denominó ALPPS Torniquete o T-ALPPS. El objetivo principal de la presente tesis doctoral es analizar los factores que influyen en la regeneración hepática que se produce en el volumen hepático remanente y en el lóbulo deportalizado tras la técnica T-ALPPS en hígados humanos.

Método: Entre enero de 2013 y julio de 2018, se seleccionaron 25 pacientes sometidos a la técnica T-ALPPS. Durante la primera intervención se realiza en primer lugar una ligadura portal derecha asociada a la colocación del torniquete en dos posiciones diferentes:

1. Para una hepatectomía derecha en el segundo tiempo, tras la extirpación de las lesiones del lóbulo izquierdo se coloca el torniquete en la línea de Cantlie mediante maniobra de *hanging*. Se realiza un surco a este nivel y se pasa el torniquete extraglissonianamente derecho para evitar la oclusión de arteria hepática derecha.
2. En el caso de realizar una triseccionectomía derecha en el segundo tiempo, el torniquete se coloca en la cisura umbilical entre la vena suprahepática media e izquierda, se pasa por el receso de Rex y se pasa extraglissonianamente izquierdo anudando el torniquete en la cisura umbilical.

Se tomaron 3 biopsias en cada lóbulo durante la técnica T-ALPPS. En dichas biopsias se analizó mediante análisis cuantitativo a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Posteriormente se realizó un estudio comparativo de las biopsias del primer tiempo (2A-ST1) y del segundo tiempo (1A-ST2), con respecto a las biopsias basales tomadas al inicio del primer tiempo (1A-ST1).

Resultados: Del total de 25 pacientes de nuestra serie, 18 eran varones (72%) con una

edad de 62 años. La indicación más frecuente fueron las metástasis de cáncer colorrectal (88%).

El hallazgo principal se centra en el lóbulo deportalizado, ya que durante el primer tiempo quirúrgico ocurre un incremento de HGF en este lóbulo a los 60 minutos de realizar la técnica, comparando con los niveles de biopsias basales. Este incremento se mantuvo en las biopsias tomadas durante la segunda intervención, con un incremento de algunos factores proinflamatorios y de hipoxia únicamente. Sin embargo, este aumento de HGF no se tradujo en un incremento del índice proliferativo Ki-67 en el LHD.

Otro hallazgo importante ocurre en el VHR, donde se detectó igualmente un incremento precoz de HGF ($p=0,002$), desde los 60 minutos de la técnica, relacionado con una elevación de factores proinflamatorios, de hipoxia y de factores que regulan el ciclo celular, sin incremento de factores apoptóticos. A diferencia del lóbulo deportalizado, en el volumen hepático remanente, a los 10 días el valor de HGF vuelve a valores normales, por lo que parece que el fenómeno de la regeneración del mismo ha finalizado en la segunda intervención.

Conclusiones: El lóbulo deportalizado mantiene parte de la función hepática global del individuo, actuando como hígado “auxiliar” y produciendo HGF que podría actuar como estímulo regenerativo sobre el futuro remanente hepático a través de la circulación sistémica.

ABSTRACT

Objective: In September 2011, at the Virgen de la Arrixaca Clinic University Hospital, the first modification of the ALPPS technique was performed with the intention of reducing the aggressiveness of this first intervention of ALPPS, this technique was called Tourniquet ALPPS or T-ALPPS. The main objective of the present thesis is to analyze the factors that influence liver regeneration that occurs in the remaining liver volume and in the deportalized lobe after the T-ALPPS technique in human livers.

Methods: 25 patients undergoing T-ALPPS technique were selected between January 2013 and July 2018. During the first procedure, a right portal ligation associated with tourniquet placement in two different positions is performed first:

1. For a right hepatectomy in the second time, after removal of the left lobe lesions, the tourniquet is placed at Cantlie's line by hanging maneuver. A groove is made at this level and the right extraglissonian tourniquet is passed to avoid occlusion of the right hepatic artery.

2. In case of performing a right trisectionectomy during T-ALPPS second stage, the tourniquet is placed in the umbilical fissure between the middle and left suprahepatic vein, passing through Rex's recess and passing the tourniquet extraglissonian left, knotting the tourniquet in the umbilical fissure.

Three biopsies were taken in each lobe during the T-ALPPS technique. These biopsies were analyzed by quantitative analysis using reverse transcriptase polymerase chain reaction. Subsequently, a comparative study of the biopsies from the first time (2A-ST1) and the second time (1A-ST2) was carried out, with respect to the basal biopsies taken at the beginning of the first time (1A-ST1).

Results: Out of the total of 25 patients in our series, 18 were male (72%) with an age of 62 years. The most frequent indication was colorectal cancer metastases (88%).

The main finding is centered in the deportalized lobe, since during the first surgical time there is an increase of HGF in this lobe at 60 minutes after performing the

technique, compared to baseline biopsy levels. This increase was maintained in the biopsies taken during the second intervention, with an increase of some proinflammatory factors and hypoxia only. However, this increase in HGF did not translate into an increase in the Ki-67 proliferative index in LHD.

Another important finding occurs in the VHR, where an early increase in HGF was also detected ($p=0.002$), from 60 minutes after the technique, related to an elevation of proinflammatory factors, hypoxia and factors that regulate the cell cycle, without an increase in apoptotic factors. In contrast to the deportalized lobe, in the remaining hepatic volume, after 10 days the HGF value returns to normal values, so it seems that the phenomenon of liver regeneration has ended in the second intervention.

Conclusions: The deportalized lobe maintains part of the overall liver function of the individual, acting as an "auxiliary" liver and producing HGF that could act as a regenerative stimulus on the future liver remnant through the systemic circulation.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

La cirugía continúa siendo la única opción de tratamiento curativo para la gran mayoría de los pacientes con tumores hepáticos primarios o metastásicos. A pesar de esto, existe un gran número de pacientes que presentan tumores *a priori* irresecables, por el riesgo de provocar un volumen hepático residual (VHR) insuficiente, con el consiguiente riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria (IHP). En estos casos están indicadas las técnicas de regeneración hepática, con el objetivo de conseguir un crecimiento del VHR sano que asegure que será suficiente para mantener la función hepática. Entre las más comunes solían encontrarse las resecciones hepáticas en 2 tiempos o *Two Stage Liver Resections* (TSLR)¹ y la embolización portal percutánea radiológica (EPP)^{2, 3}. Estas técnicas se basan en la oclusión de la circulación venosa portal de un hemihígado para provocar la hipertrofia del VHR y presentaban las siguientes indicaciones principales:

- La EPP radiológica³ se indica generalmente en lesiones unilobares grandes.
- Las TSLR asociadas o no a ligadura portal intraoperatoria (LPI) se indica generalmente en metástasis bilobares múltiples.

Con estas técnicas clásicas de regeneración hepática, es necesario un tiempo de hipertrofia hepática que oscila en torno a 4-8 semanas⁴⁻⁶, siendo los efectos indeseables más comunes de las mismas la regeneración ineficaz (relacionada con la circulación entre ambos hemihígados a través de colaterales intrahepáticas) y la progresión tumoral dado este largo período de regeneración; que provoca que algunos de estos individuos se conviertan en irresecables⁷. Debido a este motivo, se desarrollaron nuevos métodos de regeneración con el objetivo de conseguir una hipertrofia suficiente del VHR, para evitar la IHP, y cuyo periodo de regeneración sea lo más corto posible, para evitar la progresión tumoral.

En el año 2007, el alemán Hans Schlitt descubrió, de forma casual, una nueva técnica de regeneración hepática en un paciente con un tumor de Klatskin. Durante la intervención, tras realizar la bipartición hepática por la cisura umbilical para realizar una triseccionectomía derecha, consideró que el volumen del sector lateral izquierdo (SLI)

era insuficiente y procedió a realizar la LPI derecha. El resultado fue una rápida hipertrofia del VHR en tan solo 7 días, pudiendo completarse en la segunda intervención una triseccionectomía derecha sin riesgo de IHP. En 2011, Baumgart et al.⁸ presentan 3 pacientes intervenidos con esta novedosa técnica, consiguiendo en los 3 casos la hipertrofia mayor y más rápida de los segmentos 2-3 que las técnicas clásicas, esto es, al 9º día posoperatorio. Posteriormente, en el año 2012, un estudio multicéntrico alemán reporta 25 pacientes intervenidos mediante dicha técnica⁹ y en este mismo año se bautizó con el acrónimo ALPPS: *Associated Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy*. La técnica ALPPS obtiene un impresionante crecimiento rápido del hígado en comparación con las hepatectomías de dos tiempos "convencionales", por lo que permite una mayor tasa de resecabilidad y supone una revolución con respecto a las técnicas clásicas de regeneración hepática. Sin embargo, inicialmente se describió una alta morbilidad y mortalidad¹⁰, sobre todo debido a la IHP por lo que algunos grupos se muestran reticentes a introducirla en su práctica habitual.

En septiembre de 2011, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) se realiza la primera modificación de la técnica ALPPS¹¹, con el fin de disminuir su morbimortalidad, mediante una primera intervención menos agresiva. En lugar de realizar la bipartición hepática habitual se coloca un torniquete con el objetivo de evitar la circulación colateral intrahepática. Esta técnica se le denominó inicialmente ALTPS (*Associating Liver Tourniquet and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*) y posteriormente como ALPPS-Torniquete (*Tourniquet-ALPPS*; T-ALPPS). La principal ventaja de la misma es la menor agresividad durante la primera intervención ya que se evita la bipartición hepática. Desde entonces múltiples variantes técnicas de ALPPS han sido desarrolladas para intentar reducir la agresividad de la primera intervención. En la última década se ha generalizado el uso de estas variantes, así como una mejor selección de los pacientes, consiguiendo un importante descenso de la morbimortalidad asociada a la misma¹².

La hipertrofia conseguida en el VHR es tan rápida con ALPPS y sus variantes, que se ha puesto en duda que se consiga una regeneración hepática eficaz, teorizando que la hipertrofia obtenida en el VHR se debe más a hiperaflujo portal, congestión venosa y edema que a una auténtica hiperplasia celular^{13, 14}. Se han realizado estudios histológicos¹⁵ para analizar la regeneración asociada esta técnica, pero existe escasa evidencia a nivel de biología molecular de los cambios que ocurren en el parénquima hepático tras la técnica ALPPS en humanos, en nuestro caso T-ALPPS, y si estos conllevan una regeneración eficiente. Todos los estudios han ido dirigidos a la forma de regenerar del VHR y los factores que se relacionan con su incremento de volumen, olvidando la posible función que el lóbulo hepático derecho (LHD) deportalizado puede ejercer durante la misma.

El objetivo de este trabajo es analizar los factores que influyen en la regeneración hepática que se produce en el VHR y en el LHD. Para ello, se analizarán las alteraciones moleculares, a nivel de transcripción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), e inmunohistoquímicas que ocurren en el VHR y en el LHD tras la técnica T-ALPPS en humanos.

Para ello, se seleccionó un grupo de 25 pacientes a los que se les realizó la técnica T-ALPPS. Se tomaron biopsias hepáticas en diferentes momentos de dicho procedimiento. Durante la primera intervención se realiza una biopsia en lóbulo izquierdo y otra en lóbulo derecho (biopsias basales). A los 60 minutos de la técnica T-ALPPS se realiza un segundo par de biopsias, una en cada lóbulo. A los 10 días, en la segunda intervención se toma un último par de biopsias, una de cada lóbulo, nada más abrir el abdomen. Compararemos los resultados expresión relativa de ARNm y de inmunohistoquímica de distintos factores asociados a la regeneración hepática obtenidos a los 60 minutos y a los 10 días con los resultados basales.

Gracias a un mejor conocimiento de los fenómenos de regeneración que se producen en el VHR y en el LHD, podremos avanzar en el mejor conocimiento de la IHP,

e incluso tratar de identificar aquellos factores que nos pudiesen permitir evitar su aparición.

INTRODUCCIÓN

La regeneración hepática representa uno de los fenómenos más extraordinarios de respuesta al daño tisular de la escala evolutiva. La rápida restauración del VHR y de la función hepática tras una hepatectomía mayor es una propiedad exclusiva del hígado, es un fenómeno homeostático que conlleva una estricta regulación en el inicio y en el cese de la regeneración.

Esta capacidad del hígado para regenerarse forma parte del acervo popular, de tal forma que las primeras descripciones de la misma datan de la Grecia clásica. De acuerdo con la mitología más aceptada, Prometeo robó el fuego del sol y se lo dio a la raza humana. Zeus, lleno de ira y celos por esta afrenta, encadenó a Prometeo a una montaña, donde un buitre se comería su hígado durante el día (*Figura 1*). Sin embargo, el hígado de Prometeo se regeneraba todas las noches, de forma que el águila podía seguir alimentándose a diario. Vemos como la mitología griega a través de esta historia, refleja un hecho real, pues el hígado presenta una capacidad de regeneración única en la anatomía animal.



Figura 1. "Prometeo Encadenado" pintura de Rubens que ilustra el mito de Prometeo griego.

Los mecanismos en los que se fundamenta la regeneración hepática han sido ampliamente estudiados, habiéndose identificado múltiples células y vías metabólicas implicadas en dicho proceso^{16, 17}. Así, se ha relacionado con los mediadores de la respuesta biológica al daño tisular: hormonas, sistema del complemento, citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y factores antiinflamatorios; que activan el ciclo celular, generando una respuesta sintética a nivel celular responsable de la proliferación y división celular.

En la actualidad, las resecciones hepáticas presentan una baja tasa de morbimortalidad debido principalmente a los avances en el manejo anestésico y de reanimación, la mejora de los métodos de diagnóstico y planificación prequirúrgicos, los avances en los tratamientos oncológicos, la mejora de la instrumentación quirúrgica y la mejor formación de los cirujanos hepáticos gracias a la especialización y a la experiencia adquirida en el trasplante hepático. Todo lo anterior ha contribuido a que dichas resecciones se realicen con una morbilidad inferior al 30% y una mortalidad que oscila entre el 1 y 5%¹⁸⁻²⁰.

De las posibles complicaciones de las resecciones hepáticas extensas, la IHP es la más temida debido a su elevada mortalidad y la ausencia de un tratamiento eficaz o sustitutivo de la función hepática. Sin embargo, sigue siendo desconocido por qué en unos casos el hígado regenera suficientemente y en otros fracasa, desarrollando una IHP irreversible. Actualmente se estima que entre un 25 y un 30% del VHR funcional es suficiente para no desarrollar IHP en pacientes con hígados sanos²¹.

En ocasiones la IHP se produce por lo que en trasplante hepático se conoce como "*Small-for-size syndrome*" (SFSS) ²². Este síndrome se debe a dos factores fundamentales: la existencia de un porcentaje de VHR (%VHR) insuficiente y a una escasa funcionalidad del hígado remanente. También influyen en su desarrollo otros factores individuales como son obesidad, diabetes, esteatosis, quimioterapia neoadyuvante, etc. El concepto de SFSS incluye una gran variedad de manifestaciones clínicas que oscilan desde una disfunción moderada, caracterizada por una

hiperbilirrubinemia transitoria, hasta un fallo hepático agudo irreversible que puede llevar al fallo multiorgánico (FMO). En otras ocasiones el VHR, aunque es suficiente, no presenta un parénquima hepático de calidad por lo que no es capaz de suplir la función del resto del parénquima y termina desarrollándose la IHP.

Para evitar esta complicación, se han desarrollado una serie de técnicas quirúrgicas con el fin de conseguir una eficiente regeneración hepática y un VHR suficiente que supla la función del volumen hepático resecado. La base teórica en la que se basan dichos procedimientos es la extraordinaria capacidad del hígado para regenerarse ante diversos estímulos, como la resección quirúrgica, la inflamación crónica o el aumento del flujo sanguíneo. En los siguientes apartados describiremos las técnicas que se han utilizado para conseguir un VHR suficiente y funcional, con el fin de evitar la IHP.

TÉCNICAS CLÁSICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA:

Embolización portal percutánea (EPP)

La respuesta en forma de hipertrofia compensadora ante el hiperaflujo producido por la oclusión de una rama venosa portal, fue descrita por Rous y Larimore por primera vez en un modelo experimental en 1920²³. Sin embargo, en este momento no se popularizó la ligadura portal con la intención de incrementar el VHR, puesto que la hemorragia intraoperatoria seguía siendo la complicación más temida de la cirugía hepática.

Desde entonces, se ha estudiado la capacidad del hígado para hipertrofiarse tras derivar el flujo portal hacia el VHR. No fue hasta 1975²⁴ que se publicó la primera serie de 20 pacientes sometidos a LPI con el objetivo de convertir en resecables tumores irresecables por un VHR insuficiente.

En el año 1984, Makuuchi et al.² introducen el concepto de EPP en la práctica clínica habitual con el objetivo de conseguir la regeneración del VHR y aumentar así el

número de pacientes con masa tumoral resecable. Para llegar a esta conclusión, se basaron en la observación de que los tumores hiliares que comprimían el hilio hepático, provocaban una hipertrofia contralateral y una atrofia ipsilateral a las ramas portales ocluidas por el propio tumor. Basándose en este principio, se publicó una serie de 14 pacientes intervenidos por colangiocarcinoma hilar obteniendo una hipertrofia adecuada con escasa morbilidad y pudiendo completar la hepatectomía mayor en todos los pacientes entre 6 y 41 días después la EPP.

A partir de esta primera publicación y, dado el éxito de dicha técnica, las indicaciones se extendieron globalmente hasta llegar la EPP a convertirse en “*gold standard*” para aquellos pacientes que presentaban tumores unilobares grandes, primarios o metastásicos; con un VHR insuficiente y que precisaran de una hepatectomía mayor.

Esta técnica presentaba otra ventaja adicional. En el caso de haberse planteado triseccionectomía derecha, permitía realizar, además de la oclusión portal derecha, la embolización de las ramas portales para el segmento 4 para conseguir una mayor hipertrofia del SLI²⁵⁻²⁸. Con esta combinación, se consiguieron tasas de incremento del %VHR ($\Delta\%$ VHR) de hasta el 47-54% (frente al 26-38% de la EPP sin embolización de la rama del segmento 4). No obstante, esta combinación también incrementa el riesgo de lesión vascular de la rama portal izquierda y de migración del material de embolización hacia el VHR por lo que sólo debe realizarse en pacientes seleccionados y por radiólogos experimentados.

Resecciones hepáticas en dos tiempos o Two Stage Liver Resections (TSLR)

Las TSLR se indican en pacientes con metástasis hepáticas (MH) bilobares múltiples que se consideran *a priori* irresecables en un único tiempo. En función de cómo se aborden, se pueden realizar mediante diversos procedimientos:

- a) Realizando una hepatectomía mayor en el primer tiempo que asocia posteriormente, una vez el VHR ha regenerado, la extirpación de las lesiones del VHR (Adam¹, 2000).
- b) Realizando la extirpación de las lesiones del VHR en una primera intervención, asociando una EPP al 4º-7º día postoperatorio (Jaeck^{29, 30}, 2003).
- c) Asociando la LPI a la extirpación de las lesiones del VHR durante la primera intervención y hepatectomía mayor la segunda (Kianmamesh, Capusotti, Belghiti^{6, 31}, 2003).

El término TSLR, de forma general, hace referencia a la extirpación de las lesiones hepáticas en dos intervenciones quirúrgicas. La técnica original de TSLR fue descrita por Adam et al.¹ en el año 2000, en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) y con enfermedad múltiple bilobar que se consideraba irresecable inicialmente por riesgo de provocar IHP por un VHR insuficiente. En esta técnica, se realiza una hepatectomía mayor durante la primera intervención quirúrgica, con intención de reseca el mayor número posible de lesiones y, a su vez, provocar una regeneración del VHR. A continuación, es necesario un largo periodo regenerativo de entre 2 y 14 meses, por lo que un porcentaje importante de pacientes son sometidos a la administración de quimioterapia (QMT) entre el primer y el segundo tiempo quirúrgico. Finalmente, tras 2-14 meses de regeneración del VHR, un 81% de los pacientes se sometieron a la resección de las lesiones del VHR.

Debido a que este tipo cirugía seguía teniendo un elevado riesgo de IHP al realizarse una hepatectomía mayor en el primer tiempo, se combinó la realización de la TSLR del hemihígado con una menor carga tumoral con la EPP contralateral tras la primera intervención. El objetivo de esta cirugía era someter posteriormente al paciente a una hepatectomía mayor en una segunda intervención, normalmente tras 5-8 semanas. Esta técnica mostró una nula mortalidad perioperatoria y una supervivencia

global a 1 y 3 años del 70% y el 54%, respectivamente^{29, 30}. Los autores de la misma, defendían que con esta técnica se evitaba la formación de cavernomas portales que ocurrían tras la LPI, responsables de una circulación colateral hacia el lóbulo derecho que podía relacionarse con una regeneración menos eficaz. Además, al evitarse la manipulación del hilio hepático, evitaban la formación de adherencias a este nivel, facilitando la segunda intervención quirúrgica.

Con el objetivo de disminuir el número de procedimientos (TSLR + EPP), el grupo de Belghiti^{6, 31}, sugirió combinar la LPI con la resección de las lesiones del futuro VHR, consiguiendo un $\Delta\%$ VHR entre del 43,1%, equiparable al conseguido con EPP.

Ventajas e inconvenientes de las técnicas clásicas de regeneración hepática

La ventaja principal de las técnicas clásicas de regeneración hepática es el aumento de la resecabilidad de lesiones que previamente se considerarían irresecables por el riesgo de IHP asociado. Según las series consultadas, se asocia a un $\Delta\%$ VHR que oscila entre el 30%-50% con una escasa morbilidad postoperatoria, lo que permite alcanzar una resecabilidad del 70-95%. Eso significa que un 5-30% de los pacientes no llegaba a la segunda intervención quirúrgica, principalmente por progresión tumoral o ausencia de regeneración eficaz.

Abulkhair et al., en un metaanálisis de 2008³² que incluye 1088 pacientes intervenidos tras EPP evidenciaron un $\Delta\%$ VHR del 9,7-12% con una baja morbilidad (2,2%) y nula mortalidad. La hepatectomía pudo ser completada en el 85% de los pacientes 29 días después de la EPP. Las principales causas de *dropout* fueron la progresión tumoral (n=43), la diseminación extrahepática (n=35) y la hipertrofia insuficiente del VHR (n=18). En el postoperatorio, el 2,5% de los pacientes presentaron IHP transitoria y el 0,8 % experimentó IHP fulminante que condujo a la muerte irremediable del paciente.

En 2018 se realizó otro metaanálisis³³ sobre 18 artículos que incluían a 607 pacientes sometidos a EPP previa a resecciones hepáticas mayores. La tasa de complicaciones fue del 3,1% y el tiempo desde la EPP hasta la cirugía fue de 2 a 10 semanas con un $\Delta\%$ VHR del 49%. En este estudio el *dropout* fue del 24% (247 pacientes) y de nuevo las principales causas que impidieron completar la hepatectomía fueron la progresión tumoral (n=114) y la hipertrofia insuficiente del VHR (n=24). En el postoperatorio, el 4,5% de los pacientes presentaron IHP.

Existía controversia en la literatura sobre si la regeneración del VHR era mayor con la EPP o con la LPI. Algunos autores defendían que la regeneración era mayor con EPP por evitarse la formación de *shunts* colaterales porto-portales³⁴ que se conseguían ocluir de forma más efectiva mediante EPP (al realizar oclusión radiológica de ramas portales segmentarias) que mediante LPI (que supone únicamente una oclusión al flujo a nivel de la primera rama portal únicamente, donde se realiza la ligadura portal). Apoyando esta idea, Robles et al.³⁵ publicaron un $\Delta\%$ VHR superior con la EPP que con LPI ($44\pm 7\%$ tras la EPP y $39\pm 7\%$ tras la LPI) ($p<0,050$), con un tiempo de hipertrofia similar (EPP= 41 ± 12 días, LPI= 38 ± 11 días). Broering et al.³⁶ también compararon la EPP con la LPI obteniendo los mismos resultados, un incremento de volumen superior con EPP que con LPI (188 ± 81 ml vs. 123 ± 58 ml) ($p=0.012$), pero con un tiempo entre la oclusión portal y la resección hepática mayor (para la EPP de 64 ± 29 días y para la LPI de 84 ± 30 días). Capussotti et al.⁶ comparan ambas técnicas en 48 pacientes con MHCCR: 17 pacientes con TSLR y LPI con 31 pacientes con EPP, consiguiendo $\Delta\%$ VHR del 43.1% con LPI y del 53.4% con la EPP. Wilms et al.³⁷, en un estudio experimental, encuentran que el $\Delta\%$ VHR es significativamente superior tras la EPP respecto a LPI.

En contra de todo lo anterior, el mayor metaanálisis sobre EPP y LPI³⁸ que incluía 21 estudios comparando 1953 EPP con 123 LPI no mostró diferencias significativas en términos de $\Delta\%$ VHR (EPP 43% vs LPI 39%), ni en morbilidad postoperatoria (EPP 3,9% vs LPI 5,2%). Entre un 60 y un 100% de los pacientes completaron la cirugía, sin

embargo, el *dropout* debido a un $\Delta\%$ VHR insuficiente fue mayor tras EPP (4,3%) que en los casos de LPI (0%).

Respecto a la resecabilidad, resulta llamativo que, a pesar de que en algunas series la EPP se mostró superior a LPI en términos de regeneración del VHR, las tasas de resecabilidad fueron similares para LPI y para EPP, oscilando entre el 60-100%^{5, 6, 30, 36, 39-43}.

En el metaanálisis de Abulkhir et al.³², de los 1088 pacientes se resecaron 930 (resecabilidad del 85%). En esta serie no fueron resecados 158 pacientes, destacando dos problemas fundamentales: la progresión tumoral y la ausencia de hipertrofia del VHR, lo que hizo imposible la resección hepática mayor en 18 casos. Robles et al.³⁵ presentaron una resecabilidad del 92% en su serie de TSLR. Broering et al.³⁶ publicaron una tasa de resecabilidad del 62% también debida a progresión tumoral y a insuficiente hipertrofia del VHR. Belghiti et al.⁵ publicaron una tasa de resecabilidad del 74%, fundamentalmente (como en el resto de los casos) debida a progresión tumoral e IHP.

La oclusión portal se realiza con el objetivo de derivar el flujo portal hacia el HVR y generar una hiperplasia en el mismo que consiga evitar la IHP, una vez sea resecado el LHD. Sin embargo, llama la atención que este objetivo no se consigue en algunas series, objetivándose IHP debida a una regeneración insuficiente en un porcentaje elevada de pacientes. Broering et al.³⁶ presentan un paciente que falleció (<5%) debido a IHP a los 11 días de la resección hepática mayor. Abulkhir et al.³² presentan 23 casos con IHP (2,5%) de los que 7 presentaron fallo hepático agudo y una muerte (0,8%). Ribero et al.²⁶ presentan 6 pacientes con IHP de los cuales uno falleció. Este hecho parecía relacionarse con la persistencia de flujo portal intraparenquimatoso desde el VHR hacia el LHD a través de las colaterales intrahepáticas previamente descritas, que amortiguarían el estímulo regenerativo.

El fenómeno de progresión tumoral aparece en la mayoría de las series, tanto en el LHD como en el VHR^{39, 44} siendo la causa del fracaso de la técnica en el 80% de los casos. Esto ocurre especialmente en los pacientes con MHCCR bilobares, por lo que se

consideró que la oclusión portal podría promover la oncogénesis. De Graaf et al.⁴⁵ realizaron una revisión de estudios clínicos y experimentales y sugirieron que la progresión tumoral ocurre en segmentos embolizados y no embolizados. Homayounfar et al.⁴¹, presentaron 24 casos de LPI, entre los que sólo acabaron sometidos a la segunda cirugía 14 pacientes (58,3% de la serie) debido a la aparición en todos ellos de progresión tumoral. En la serie de TSLR del hospital Paul Brousse (París, Francia) de 2008⁴⁶, el segundo tiempo fue factible en el 69% de pacientes y la mayoría de los que no alcanzaron la segunda intervención fue por progresión tumoral.

Con la intención de reducir este fenómeno, la mayoría de los autores^{45, 47} recurre a la administración de QMT entre ambos tiempos quirúrgicos, de 1 a 3 ciclos, y posteriormente; a la realización de la hepatectomía en el segundo tiempo. Dicho tratamiento se demostró efectivo en la serie de pacientes del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁴⁸ donde la progresión tumoral en EPP sin QMT era mayor que si se administraba QMT en el periodo de regeneración hepática (34 vs 19%) e igualmente dicha QMT afectaba positivamente a la supervivencia global del grupo tratado con QMT (50 vs 24 meses).

En resumen (*Tabla 1*), las técnicas resección hepática en 2 tiempos presentan una tasa de resecabilidad del 60-100%^{5, 6, 30, 36, 39-43}, con $\Delta\%$ VHR del 30-60%^{30, 40, 41, 49} y con una escasa tasa de complicaciones mayores (0-15%). Estos datos las harían comparables, en cuanto a morbilidad y mortalidad con las resecciones hepáticas en un solo tiempo, no obstante, presentan dos inconvenientes principales:

- Riesgo de progresión tumoral (0-30%) durante el largo tiempo de hipertrofia, que fue la causa del *dropout* en el 80% de las series.
- La IHP debida a una insuficiente regeneración hepática, que fue la causa del *dropout* en el 20% de las series.

Referencia	Año	n	EPP/ LPI (n)	$\Delta\%VHR$	Tiempo regeneración (días)	Resecabilidad (%)	Complicaciones (%)	Mortalidad (%)
Makuuchi et al. ³	1990	14	14/0	-	17 (6-41)	100	35,7	14,3
Adam et al. ¹	2000	16	6/0	-	120 (60-420)	81	38	15
Broering et al. ³⁶	2002	34	17/17	-	64/83	61,8	20,6	2,9
Jaeck et al. ³⁰	2004	33	0/33	31	-	76	56	0
Tanaka et al. ⁴⁰	2007	22	21/0	50	-	100	23	0
Capusotti et al. ⁶	2008	48	31/17	43,1/53,4	28/42	73	18,8	2
Wicherts et al. ⁴⁶	2008	59	32/0	-	126	69	59	7
Homayoufar et al. ⁴¹	2009	24	0/24	36	55	63	58	5
Tsai et al. ⁴²	2010	45	3/32	-	135	78	26	6
Brouquet et al. ⁵⁰	2011	65	45/0	-	56	72	49	6
Tsim et al. ⁴³	2011	38	15/5	-	-	87	33	0
Narita et al. ⁵¹	2011	80	69/13	-	92	76	54	0
Robles et al. ³⁵	2012	41	20/18	40/30	37	92,7	26,8	5
Muratore et al. ⁵²	2012	47	27/11	-	114	77	44	0
Turrini et al. ⁵³	2012	42	42/0	-	72	72	20	6
Shindoh et al. ⁴⁹	2013	14 4	141	62	34	72	58	6
Fuks et al. ⁵⁴	2015	34	0/5	-	93	76	50	3
Passot et al. ⁵⁵	2017	10 9	80/0	-	-	82	27	6

Tabla 6. Revisión bibliográfica de las técnicas clásicas de regeneración hepática.
EPP: Embolización Portal Percutánea; LPI: Ligadura Portal Intraoperatoria; $\Delta\%VHR$: Incremento del Volumen Hepático remanente.

TÉCNICA DE REGENERACIÓN HEPÁTICA RÁPIDA

Esta técnica surge con el objetivo, respecto a las técnicas clásicas de regeneración hepática, de aumentar el porcentaje de pacientes en los que se completa la resección hepática basándose en la capacidad del hígado de regenerar rápidamente cuando se combina una técnica de oclusión portal con una interrupción del flujo hepático intraparenquimatoso por las ramas colaterales intrahepáticas, de forma que todo el flujo es dirigido hacia el VHR.

La primera técnica de regeneración hepática rápida descrita fue ALPPS: *Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy* en el año 2010.

ALPPS: Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy.

Se trata de una técnica de regeneración hepática rápida descubierta de forma casual en Regensburg (Alemania). En 2007, durante una intervención por un tumor de Klatskin en la que estaba prevista la realización de una triseccionectomía derecha, Hans Schlitt consideró que el VHR era insuficiente para realizar una hepatectomía mayor, por lo que decidió realizar una hepático-yeyunoanastomosis en Y de Roux al conducto biliar izquierdo para permitir el drenaje biliar. Para facilitar dicha anastomosis, añadió la bipartición completa del parénquima hepático a nivel de la cisura umbilical quedando el segmento 4 completamente devascularizado. Por último, realizó una LPI derecha en el intento de hipertrofiar los segmentos 2 y 3. Pasados 8 días de esta intervención, realizó una tomografía computarizada (TC) de control y evidenció una inesperada hipertrofia que permitió completar la hepatectomía derecha extendida al 9º día posoperatorio.

Este caso fue presentado como comunicación oral al congreso nacional de cirugía alemán de 2010⁵⁶ y, posteriormente, se comunicaron otros 3 casos en el año 2011 en el “9th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA)” en Sudáfrica⁸. En estos 3 casos, al igual que el caso original descrito por Hans Schlitt, la bipartición se realizó por la cisura umbilical (permitiendo realizar una triseccionectomía derecha en la segunda cirugía), y a los 7 días la hipertrofia alcanzada fue del 62%, 75% y 80% respectivamente, muy superior a la alcanzada por las técnicas clásicas de oclusión portal. El periodo necesario para conseguir la hipertrofia también era más rápido que con éstas, pues se reducía a tan solo 7 días frente a las 4-8 semanas de las técnicas clásicas.

Álvarez et al.⁵⁷, publicaron en 2011 un caso de ALPPS en un paciente con MHCCR múltiples bilobares. Sin embargo, en esta ocasión, realizaron la extirpación de las MHCCR del lóbulo izquierdo y a la que asociaron la bipartición a nivel de la línea de Cantlie (cisura portal principal), lo cual los habilitó para proceder a una hepatectomía derecha en la segunda intervención, consiguiéndose asimismo la hipertrofia en solo 7 días. A continuación, el mismo grupo presentó una serie con 3 pacientes⁵⁸ y el grupo alemán de Oldhafer publicó un caso clínico multimedia⁵⁹.

Tras estas publicaciones iniciales, la popularidad de la técnica fue creciendo de forma exponencial hasta que, en 2012, Schnitzbauer et al.⁹ describieron, la experiencia en 25 pacientes de 5 centros alemanes intervenidos con esta novedosa técnica. En los 25 pacientes la resección hepática consistió en una triseccionectomía derecha en la que las ramas arteriales, biliares y portales para el segmento IV fueron ligadas y seccionadas en el primer tiempo quirúrgico. En este trabajo se demostró la capacidad de la técnica para conseguir una rápida hipertrofia del VHR, lo que permitía una mayor resecabilidad y una menor tasa de progresión tumoral que las técnicas clásicas en dos tiempos. El diagnóstico más frecuente entre los pacientes de la serie fueron las MHCCR, en 14 pacientes (71%) y se consiguió un $\Delta\%$ VHR del 74% (rango: 21-192%), con una ratio volumen hepático remanente/peso corporal (VHR/BWR) de 0,38 ml/g antes de la primera intervención que pasó al 0,61 ml/g tras 9 días de regeneración. No obstante, y a pesar de los impresionantes datos volumétricos, este es el primer estudio donde se constata la elevada morbilidad de esta técnica con una morbilidad del 64%, sobre todo debida a fístulas biliares (20%) y fugas de la hepático-yeyunostomía (8%) que precisaron reintervención y una mortalidad perioperatoria del 12% (3 pacientes), todas tras la segunda intervención. Además, 2 pacientes (8%) requirieron transfusiones masivas tras hemorragias masivas intraoperatorias.

Tras esta publicación y debido al aumento de publicaciones relacionadas con la técnica, Pierre Clavien y Eduardo de Santibañes⁶⁰ crearon el acrónimo ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy*) para

referirse a la misma. Adicionalmente, y dada la agresividad de la técnica y la elevada morbilidad inicial publicada, se creó un Registro Mundial con sede en la ciudad suiza de Zúrich, con el fin de monitorizar la eficacia y seguridad de esta técnica (Figura 2)⁶¹.

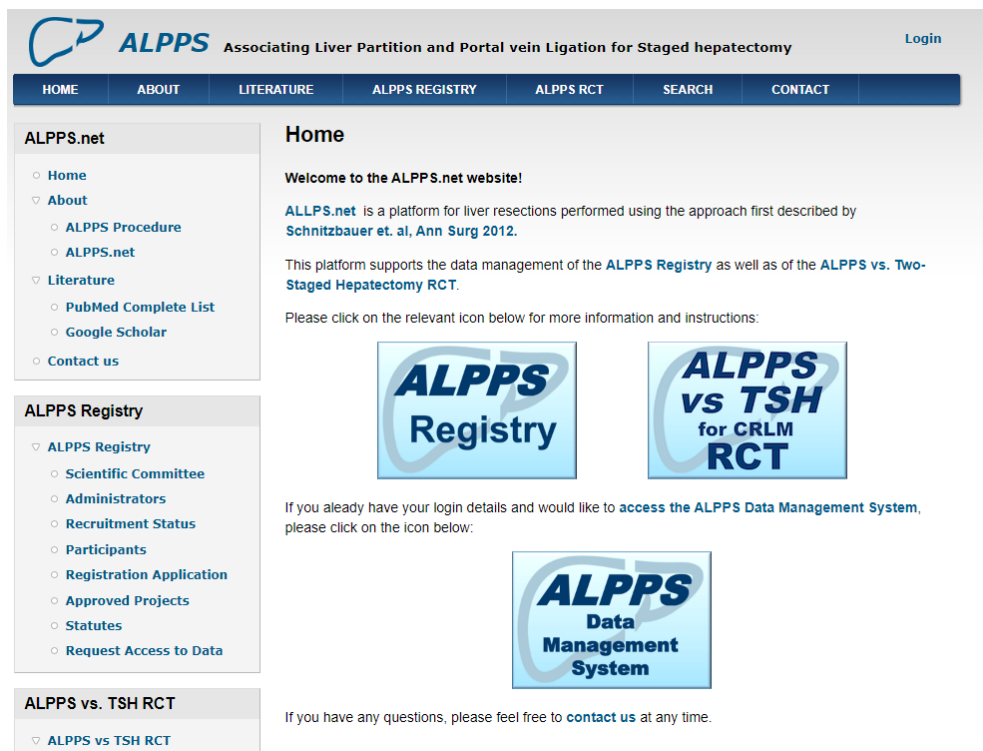


Figura 2. Sitio Web del ALPPS World Registry o Registro Mundial de ALPPS. Disponible en <http://www.alpps.net>

La técnica ALPPS se extendió debido a la hipertrofia del VHR sin precedentes que se reportaba. Ésta era tan rápida y eficaz que incluso Knoefel et al.⁶² demostraron una hipertrofia del 61% al tercer día postoperatorio. Álvarez y De Santibañes¹⁵, publicaron una serie con 15 pacientes, la mayoría diagnosticados de MHCCR, y operados según la técnica ALPPS en 2013. En esta serie obtuvieron un $\Delta\%$ VHR a los 6 días de la primera intervención del 78,4%. La morbilidad global fue del 53%, principalmente por IHP, pero sin mortalidad entre los 15 pacientes. Estos mismos autores⁶³, publicaron una actualización de sus resultados en 30 pacientes, esta vez en 2015. La tasa de complicaciones totales se mantuvo estable en el 53% pero cabe destacar una tasa de

complicaciones graves del 23% tras la primera intervención, incluyendo un *exitus* postoperatorio (6,6%) por FMO. El mismo grupo, en otra publicación del 2015⁶⁴ con 34 pacientes, comunicó un $\Delta\%$ VHR del 104% en solo 6 días, lo que permitió una tasa de resecabilidad del 100%. Sin embargo, en esta serie la técnica ALPPS asociaba una morbilidad del 17,65% (6 pacientes, dos con IHP) y dos muertes perioperatorias, uno tras la primera y otro tras la segunda intervención.

En 2013, Torres et al.⁶⁵ publicaron 39 casos con los resultados obtenidos en 8 hospitales brasileños tras la técnica ALPPS. La indicación más frecuente fueron las MHCCR (82%), destacando, igual que se describe en la serie de Álvarez y De Santibañes, la presencia de mortalidad tras la primera intervención (5,1%). El $\Delta\%$ VHR a los 14,1 días desde la primera intervención fue del 83%. La agresividad de esta técnica se demuestra, además de por la mortalidad, por una elevada tasa de transfusiones (23%) y de morbilidad (59%), en algunos casos asociada a complicaciones graves: trombosis de la arteria hepática (2,6%), IHP (2,6%), insuficiencia renal aguda (6,2%) y sepsis (7,7%). La mortalidad global fue de 12,8%, en todos los casos por FMO.

Nadalin et al.⁶⁶, que ya habían aportado 3 casos en la publicación inicial de Schnitzbauer⁹, publicaron su serie con 15 pacientes en 2014. En todos ellos realizaron una triseccionectomía derecha, comunicando una morbilidad del 53% tras la primera intervención y una mortalidad total del 28,7% (4 pacientes), todos ellos afectados por tumores hepáticos malignos primarios.

Al problema de la alta morbilidad perioperatoria de ALPPS se unió la publicación, por parte de Oldhafer et al.⁶⁷, de una serie que incidía sobre la alta tasa inicial de recidiva tumoral precoz tras la técnica ALPPS. Del total de 10 pacientes diagnosticados de MHCCR de la serie, 6 pacientes presentaron una recidiva a nivel hepático en una mediana de 8 meses y 1 paciente presentó un aumento de antígeno carcinoembrionario (CEA) aunque sin evidencia de recidiva radiológica.

A pesar de lo anterior, Hernández-Alejandro et al.⁶⁸, en su serie de 14 pacientes con MHCCR, comunicaron mejores resultados que los de Oldhafer et al.⁶⁷ La tasa de

complicaciones fue del 0% tras el primer tiempo y del 36% tras el segundo (14% graves), sin mortalidad posoperatoria. En 4 pacientes se realizó la exéresis simultánea del tumor primario de colon con la primera junto con el primer tiempo de la técnica ALPPS y en 2 casos se siguió el esquema secuencial invertido (ALPPS seguido de resección de colon en otra intervención). Se consiguió una resección R0 en 12 casos (86%) existiendo recidiva de la enfermedad en 2 pacientes, a los 5 y 9 meses, una en hígado y otra en hígado y pulmón. De los 6 pacientes en los que se realizó un seguimiento de más de 1 año, ninguno presentó recidiva.

En el mismo periodo, Schadde et al.¹⁰ realizaron el primer análisis de los datos del Registro Mundial de ALPPS. Dicho análisis puso de manifiesto como, sobre un total de 202 pacientes, de los cuales el 70% se intervinieron por MHCCR, hubo sólo un 2% de pacientes que no alcanzó la segunda intervención (5 pacientes fallecieron tras la primera intervención). El porcentaje total de pacientes que experimentaron complicaciones severas (de grado superior al IIIB de la clasificación de Clavien-Dindo⁶⁹) fue del 28% y la mortalidad global del 9% (19 pacientes). Los resultados volumétricos mostraron una hipertrofia que alcanzó el 80% en 7 días. Desde el punto de vista quirúrgico, un 52% de los pacientes se sometieron a una hepatectomía derecha y, analizando los detalles operatorios, se hizo evidente que la intervención más compleja fue la primera puesto que el tiempo quirúrgico fue más del doble respecto a la segunda (327 vs 156 min), y precisaron transfusión un porcentaje similar de pacientes (28% vs 24%). La importancia de estos dos últimos factores queda patente en el estudio multivariante donde las transfusiones y el tiempo operatorio de más de 300 min en la primera intervención resultaron ser factores de riesgos independientes para complicaciones mayores.

También Schadde et al.⁷⁰, en 2015, analizaron por vez primera la morbimortalidad asociada al primer tiempo quirúrgico de ALPPS en 406 pacientes de 73 hospitales, del Registro Mundial. De los 320 pacientes seleccionados, en 315 (98,4%) pudo realizarse el segundo tiempo de la intervención. El 72% fueron intervenidos por

MHCCR y el 18% por tumores hepáticos malignos primarios. Las complicaciones grado >IIIA de Clavien-Dindo fueron del 35%. La mortalidad a los 90 días fue del 8,8%, relacionándose en un 75% ésta con la IHP. Un 9% de los pacientes presentaron IHP según los criterios 50-50⁷¹ y un 30% según las recomendaciones del *International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*⁷².

Vemos que, aunque se consigue una hipertrofia adecuada, en ocasiones el volumen del VHR no es suficiente para mantener la función hepática eficaz. Esta discordancia entre VHR y función hepática, sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad (77%) postoperatoria y puede producirse entre el 16% y el 31% a pesar de que el VRH sea suficiente⁷⁰. Esto sugiere que el dato volumétrico aislado no es suficiente para determinar el riesgo de IHP, por lo que algunos autores abogan también por realizar la medición de la función del VHR para ayudar a la selección de los pacientes y a elegir el momento oportuno para completar el segundo tiempo de ALPPS.

Un estudio noruego que pretendía evaluar la relación entre volumen, las características de la regeneración hepática y la restauración de la función en un modelo experimental de ALPPS, observó una clara discordancia entre el aumento del volumen del VHR y la restauración funcional tras la técnica ALPPS⁷³. Por ello, en la actualidad, la evaluación del VHR debe centrarse siempre en las técnicas que estudien la funcionalidad hepática en lugar de considerar únicamente el volumen, y por tanto, es recomendable el estudio funcional entre ambos tiempos quirúrgicos⁷⁴.

Se han propuesto muchos métodos y enfoques no invasivos para evaluar la función del VHR; sin embargo, la mayoría de estas herramientas tienen limitaciones.

El estudio de la función hepática ha ido evolucionando históricamente desde el año 1992, cuando Ekman et al.⁷⁵ comunicaron su experiencia en la medición de la función de captación hepática mediante la tasa de aclaramiento del ácido N-2,6 dietil-3-yodofenil carbamoil (IODIDA). Sobre esta base, muchos años después, se ha desarrollado el uso de la escintigrafía hepatobiliar con Tecnecio-99 (99mTc)

mebrofenina como método cuantitativo para evaluar la función hepática global y del VHR y el LHD⁷⁶.

La captación hepática de 99mTc-mebrofenina es similar a la captación de otros aniones orgánicos con metabolismo hepatocitario, como la bilirrubina. Tras su captación, este compuesto marcado se excreta en el canalículo biliar sin sufrir biotransformación durante su tránsito en el hepatocito de forma que predice la funcionalidad de los mismos. El grupo que lo describió, estableció un valor de 2,69%/min/m² de excreción del marcador como punto de corte de seguridad para predecir la IHP en pacientes sometidos a hepatectomía mayor independientemente de la presencia de enfermedad parenquimatosa.

En 2018, en un intento de mejorar la seguridad de ALPPS, Serenari et al.⁷⁷ desarrollaron un parámetro novedoso consistente en el uso de escintigrafía hepatobiliar con 99mTc-mebrofenina combinado con las imágenes de una TC de emisión de fotón único (SPECT). Esta técnica se denominó Índice del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) y demostró que el riesgo de IHP en pacientes con corte <15% era del 80%, mientras que ningún paciente con corte >15% desarrollaba IHP. Esta mejora en la precisión de la medición de la distribución regional de la función hepática representó una revolución en la prevención de la IHP en pacientes con ALPPS.

Una reciente revisión sistemática resumió las pruebas de función del VHR y describió su valor actual en la cirugía moderna hepática⁷⁸, concluyendo que tan sólo el estudio volumétrico preoperatorio de los candidatos a ALPPS no es adecuado y que las pruebas de función hepática son necesarias para la correcta selección de los pacientes.

Además del análisis de la función hepática, se han utilizado otras estrategias para mejorar los resultados posoperatorios asociados a dicha técnica. Así, Linecker et al.^{12, 79, 80} publicaron el cálculo de scores de riesgo, en función de los datos preoperatorios, para establecer la posibilidad de complicaciones. En pacientes del registro mundial de ALPPS concluyeron que los pacientes con edad mayor de 67 años, con tumores de origen biliar, con complicaciones graves (Clavien-Dindo ≥IIIB) tras el

primer tiempo quirúrgico y con aumento de bilirrubina y creatinina antes del segundo tiempo quirúrgico presentaban riesgo de evolucionar de forma tórpida. En otro artículo posterior demostraron que con el uso de estos *scores* y con el uso de técnicas menos invasivas, se conseguía disminuir drásticamente la morbilidad postoperatoria ¹².

De lo que no cabe duda, es de la capacidad de ALPPS para mejorar la resecabilidad de los pacientes con tumores hepáticos frente a las técnicas clásicas de regeneración hepática. En un ensayo clínico aleatorizado (ECA)⁸¹ multicéntrico escandinavo que comparó ALPPS y TSLR en 100 pacientes se confirman los datos aportados por los estudios previos retrospectivos que asocian a ALPPS tasas de resecabilidad significativamente más altas (92% para ALPPS frente al 57% para TSLR). En este artículo, los pacientes con MHCCR y %VHR<30% fueron asignados al azar entre ALPPS y TSLR. El grupo ALPPS tenía un $\Delta\%$ VHR significativamente mayor de 68% frente a 36%, mientras que el segundo tiempo se realizó después de 11 días en el grupo ALPPS en comparación a 43 días en el grupo TSLR. Cabe destacar que 12 pacientes que no lograron alcanzar un VHR de $\geq 30\%$ en el brazo de TSLR fueron exitosamente tratados con ALPPS de rescate. El estudio no encontró diferencias en cuanto a complicaciones mayores (ALPPS 43% frente a TSLR 43 %) y mortalidad a los 90 días (ALPPS 8,3 % frente a TSLR 6,1 %). En un artículo posterior del estudio ECA⁸² mostró además una mayor mediana de supervivencia global de 46 meses para los pacientes aleatorizados a ALPPS frente a 26 meses en los aleatorizados a TSLR.

Más recientemente se han publicado 2 metaanálisis que comparan la regeneración obtenida tras ALPPS frente a la obtenida en TSLR. Así, Eshmuminov et al.⁸³ incluían en su publicación 90 artículos con un total de 4352 pacientes mostrando $\Delta\%$ VHR del 76% en el grupo ALPPS frente al 37% de la EPP ($p<0,001$), una mayor tasa de resección completa con un 100% en el grupo ALPPS frente al 77% en el grupo de EPP ($p<0,001$) y no hubo diferencias significativas en morbilidad. Otro metaanálisis⁸⁴ demostró que ALPPS induce un mayor $\Delta\%$ VHR en comparación con EPP

(RR 6,30; IC 95%, 3,97–8,64) y las TSLR convencionales (RR 3,27; IC95%, 1,63–4.91).

Varias publicaciones han surgido con el objetivo de dar a conocer diferentes modificaciones técnicas del ALPPS clásico. Todas ellas comparten el mismo concepto fisiopatológico de la técnica original: realizar una partición completa del parénquima en el primer tiempo quirúrgico. El único aspecto novedoso que incorporan concierne al lugar donde se realiza la partición hepática y, por lo tanto, el tipo de hepatectomía que se llevará a cabo durante el segundo tiempo quirúrgico. En lugar de las clásicas triseccionectomía o hepatectomía derechas, abogan por dejar como VHR un solo segmento⁸⁵; dos segmentos, el 1 y 4^{86, 87}; tres segmentos centrales: el 4, 5 y 8⁸⁸; o bien ALPPS izquierdo con ligadura de la vena porta izquierda⁸⁸. Dado que el fundamento a la base de todas estas técnicas es el mismo que el ALPPS clásico, creemos que no pueden ser consideradas variantes técnicas alternativas al ALPPS sino más bien simples modificaciones de la técnica.

Variantes técnicas de ALPPS: minimizando el riesgo de la primera intervención quirúrgica.

Como se ha comentado anteriormente, las primeras series de ALPPS se relacionaron con una elevada morbilidad postoperatoria^{9, 10, 15, 63, 65-68, 70, 89-93}. Es por ello que surgieron variantes técnicas con el objetivo de disminuir la agresividad de dicha técnica, sobre todo minimizando el riesgo asociado al primer tiempo quirúrgico. Para ello, se trata de evitar la bipartición hepática en el primer tiempo de ALPPS con el fin de minimizar el riesgo de complicaciones asociada a la misma.

Dado que el principio fisiopatológico de ALPPS es la oclusión de la circulación intraparenquimatosa seccionando todas las colaterales con la partición completa del hígado, las variantes técnicas tratan de ocluir la circulación intrahepática total o

parcialmente, evitando la bipartición completa y sus complicaciones. Así, las verdaderas variantes técnicas de ALPPS en función de su principio fisiopatológico son:

1. Variantes técnicas que no realizan sección hepática: ALPPS-Torniquete (T-ALPPS), Tourniquet-partial-ALPPS, ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas.
2. Variantes técnicas con sección parcial del parénquima: ALPPS parcial (p-ALPPS), Mini-ALPPS.

ALPPS-Torniquete

En septiembre de 2011, en el HCUVA el Prof. Robles realiza la primera variante de la técnica ALPPS, con este objetivo de disminuir la agresividad asociada a la primera intervención. La técnica consiste en colocar un torniquete a nivel de la línea de Cantlie (en vez de realizar la sección hepática) asociado a una LPI derecha¹¹.

Dado que el mecanismo fisiopatológico de la rápida hipertrofia conseguida por ALPPS es la interrupción de las comunicaciones vasculares entre los dos lóbulos hepáticos, Robles et al.¹¹ consideraron aplicar un torniquete sobre el parénquima hepático para evitar la circulación entre ambos hemihígados. Con ello, se consiguió simplificar la intervención quirúrgica, especialmente minimizando la dificultad y el riesgo asociados a la primera intervención. Esta técnica se denominó inicialmente ALTPS (*Associated Liver Tourniquet and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy*)⁹⁴ y más recientemente ALPPS-Torniquete o *Tourniquet-ALPPS* (T-ALPPS)⁹⁵.

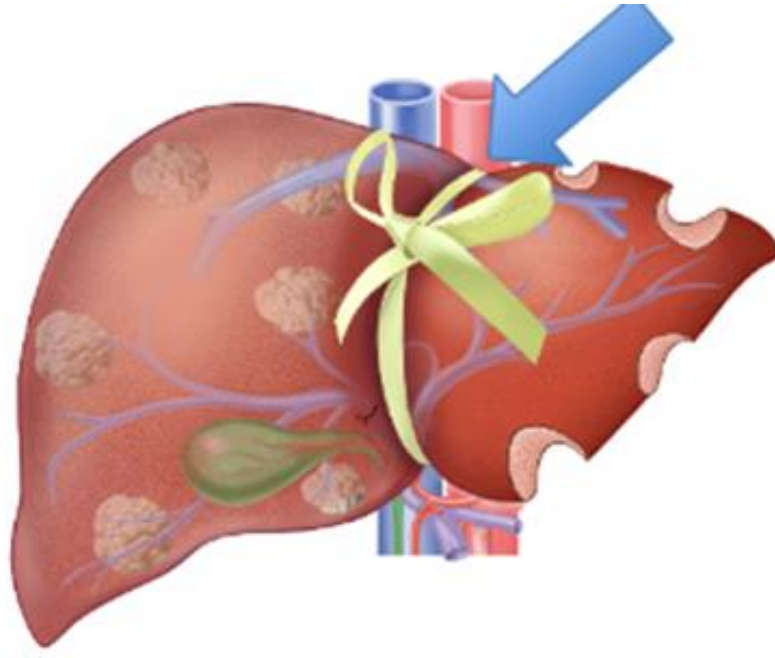


Figura 3. ALPPS-Torniquete, según la descripción original.

La primera intervención de T-ALPPS se realizó en una mujer 35 años con MH bilobares múltiples de un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) de intestino delgado. En la primera intervención, se extirparon 3 MH en el lóbulo izquierdo y se realizó ablación por radiofrecuencia de otras 3, con LPI de la rama portal derecha. El lóbulo hepático derecho presentaba un %VHR del 24%, insuficiente para evitar la IHP. En lugar realizar la bipartición hepática a nivel de la línea de Cantlie, se colocó un torniquete que logró, bajo control ecográfico, ocluir la circulación parenquimatosa intrahepática. Al 7º día el $\Delta\%$ VHR fue del 57%, completándose la segunda cirugía al 8º día del primer tiempo.

En 2014, se comunicaron los primeros 22 pacientes intervenidos mediante la técnica T-ALPPS⁹⁴, siendo la mayoría MHCCR (17 pacientes). El %VHR, tras la primera cirugía, pasó desde el 24% al 38% ($\Delta\%$ VHR del 61% de mediana; media del 71%). Siendo destacable en la primera intervención las mínimas pérdidas hemáticas (100 ml) y la ausencia de mortalidad. La morbilidad fue del 27% (sobre todo asociada a complicaciones biliares relacionadas con la asociación de la ligadura de la vía biliar derecha en los primeros 4 pacientes, técnica que posteriormente dejó de realizarse al

no evidenciarse beneficio tras la misma. La tasa de resecabilidad en el segundo tiempo fue del 100% y la morbilidad global fue del 63% con una mortalidad del 9%.

También en el año 2014, se realizaron por primera vez otras dos variantes de ALPPS: el ALPPS híbrido, publicado en 2016⁹⁶ y el T-ALPPS híbrido⁹⁷. Estas técnicas fueron descritas para tumores hiliares (colangiocarcinoma o cáncer de vesícula) cuya manipulación durante la primera intervención quirúrgica podría provocar diseminación tumoral. En ambos casos se evita la disección del hilio hepático, siguiendo el principio “*non-touch*”, de forma que la LPI se sustituye por una EPP en el 4º día postoperatorio tras ocluir la circulación intrahepática mediante el torniquete durante el primer tiempo quirúrgico.

De esta forma, esta técnica se convirtió en estándar para tumores hepáticos malignos primarios o MH que presentaban un VHR insuficiente en la Unidad de Cirugía Hepatobiliar del HCUVA. Hasta el momento actual, se han realizado 77 T-ALPPS en dicha Unidad.

ALPPS Parcial o P-ALPPS

Petrowsky et al.⁹⁸, basándose en estudios en animales realizado por Schlegel et al.⁹⁹, del mismo grupo de trabajo, en los que demostraron que la regeneración hepática no estaba relacionada únicamente con la interrupción del flujo sanguíneo entre los dos lóbulos hepáticos sino también con una reacción inflamatoria que desencadena el crecimiento hepatocitario. Según este grupo, el estímulo inflamatorio y humoral que se produce tras ALPPS es responsable, en gran parte, de la regeneración del VHR por lo que, se podría evitar la bipartición completa, siendo suficiente una bipartición de entre el 50 y el 80% en la primera intervención⁹⁸. En este artículo, compararon los resultados de 6 pacientes intervenidos mediante p-ALPPS con 18 pacientes intervenidos mediante ALPPS clásico. Con esta variante, llamada *Partial-ALPPS* (p-ALPPS), se obtuvieron resultados superponibles a los de ALPPS en términos volumétricos que con ALPPS

clásico, pero con menor morbilidad y sin mortalidad⁹⁸. En esta corta serie, se redujo la tasa de complicaciones del 89% con ALPPS a un 38% con p-ALPPS y no hubo diferencias significativas en cuanto al $\Delta\%$ VHR (61% frente al 60%). La principal ventaja de p-ALPPS fue la disminución de las complicaciones graves >IIIb asociadas a la primera cirugía que fueron nulas frente al 33% que presentó ALPPS. No obstante, estos resultados deben ser tomados con precaución dada la ausencia de aleatorización y el bajo número de pacientes incluidos en el grupo p-ALPPS.

El grupo argentino liderado por Eduardo de Santibañes corroboró estos resultados en el análisis de su serie⁶³. En el 70% de los pacientes operados en el Hospital Italiano de Buenos Aires se procedió a la transección parcial del parénquima sin obtener diferencias significativas en la regeneración hepática comparándola con la que se obtiene en los pacientes sometidos a una transección completa. Además, en el análisis multivariante, ésta se relaciona de forma independiente con el desarrollo de complicaciones.

Un metaanálisis publicado en 2019¹⁰⁰ demostró que p-ALPPS consigue una regeneración del VHR similar a ALPPS, con una tasa significativamente menor de complicaciones.

Tourniquet Partial-ALPPS

Basándose en el mismo principio que Partial-ALPPS, Robles et al.¹⁰¹ publicaron en 2021 una nueva variante técnica aún menos invasiva que Tourniquet-ALPPS. Esta nueva variante se describió en un paciente MHCCR bilobares, una de las cuales se encontraba sobre la vena cava inferior, dificultando el paso extraglissonianos del torniquete por la imposibilidad de realizar la maniobra de hanging (*Figura 4*). Por ello, se atravesó el parénquima hepático con una pinza tipo Kelly, desde la base del segmento 4b hasta el segmento 8 (*Figura 5*). Con esta técnica se han conseguido un

total de 6 pacientes con unos resultados volumétricos y postquirúrgicos equiparables a los de T-ALPPS.

BRIEF CLINICAL REPORT

A New Surgical Technique Variant of Partial ALPPS (Tourniquet Partial-ALPPS)

Ricardo Robles-Campos, MD, PhD,*✉ Roberto Brusadín, MD, PhD,* Víctor López-López, MD, PhD,*
Asunción López-Conesa, MD, PhD,* Álvaro Navarro-Barrios, MD,* Paula Gómez-Valles, MD,*
Albert Caballero-Illanes, MD,[†] Valentín Cayuela-Fuentes, MD,* and Pascual Parrilla-Paricio, MD, PhD[‡]

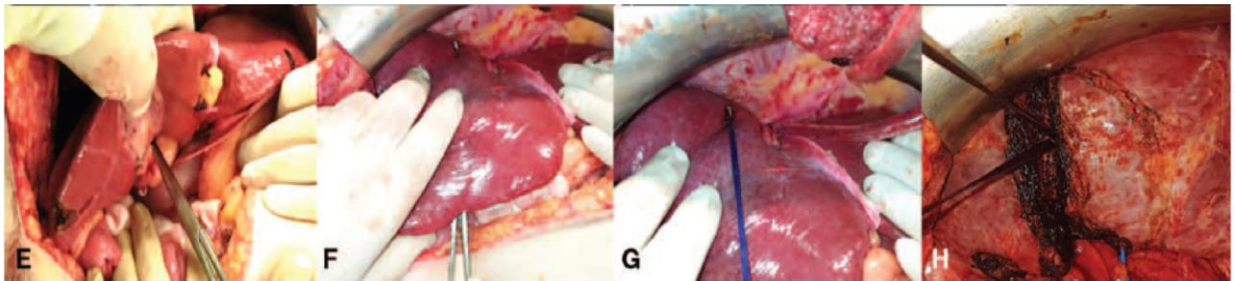
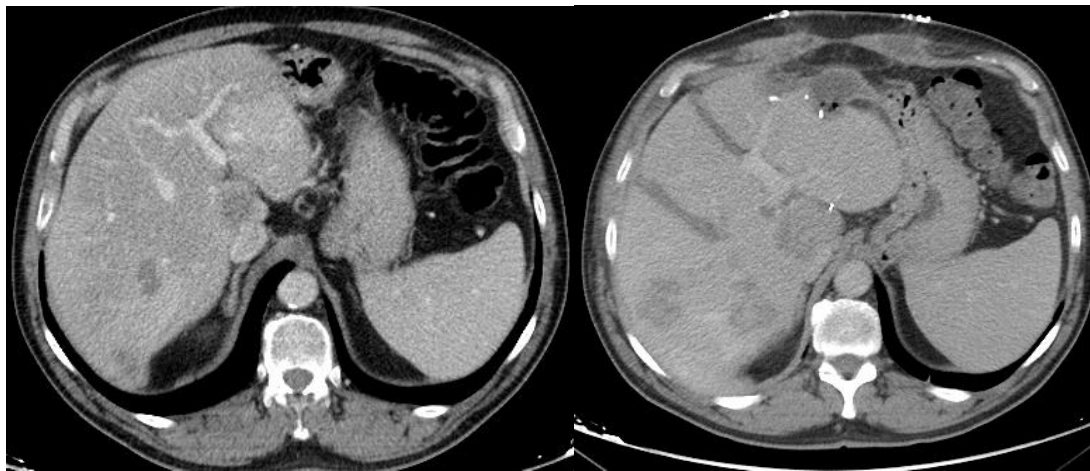


Figura 4. Encabezado de la publicación sobre Tourniquet Partial-ALPPS en *Annals of Surgery*. Imágenes de TAC e intraoperatorias de la técnica Tourniquet Partial ALPPS que consigue la misma hipertrofia que la técnica ALPPS-Torniquete clásica. Indicada especialmente en pacientes con tumores en caudado que impiden el paso del torniquete por la vena cava inferior.

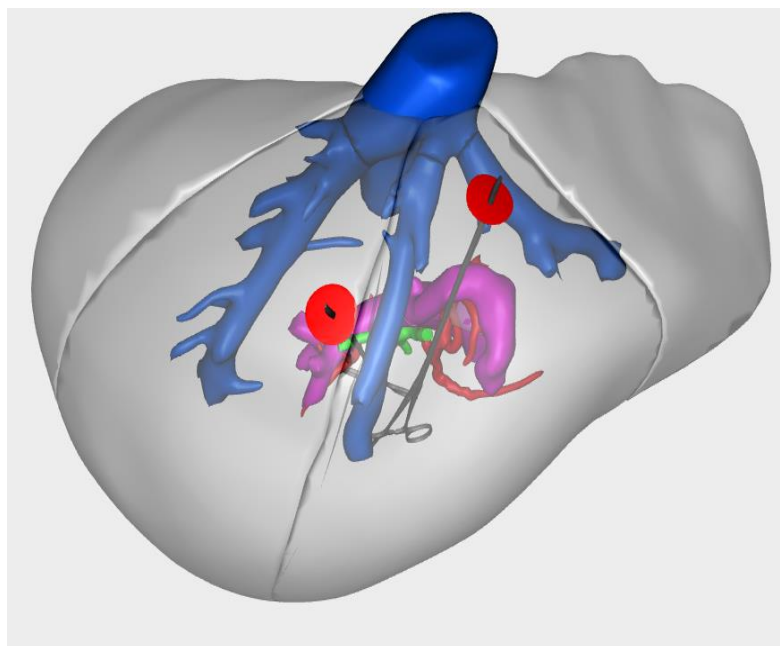


Figura 5. Paso transparenquimatoso de la pinza tipo Kelly para el posterior paso del torniquete en la técnica Tourniquet Partial-ALPPS.

ALPPS radiofrecuencia-microondas

Basándose en el mismo fundamento de la técnica T-ALPPS, el grupo del Imperial College londinense postuló la interrupción de las comunicaciones vasculares intrahepáticas mediante el uso de radiofrecuencia utilizando una variante técnica llamada RALPPS (*Radiofrequency-ALPPS*). Gracias a la aplicación de radiofrecuencia en la futura línea de partición hepática mediante un dispositivo de ablación por radiofrecuencia (Habib 4X, RITA 4401L, AngioDynamics Inc., Manchester, Georgia, Estados Unidos), disponible tanto para cirugía abierta como laparoscópica, consiguen crear una línea de partición virtual en el parénquima a través de una ablación por radiofrecuencia^{102, 103}.

Aunque la serie inglesa publicada inicialmente¹⁰² es bastante limitada dado que cuenta con solo cinco pacientes, los resultados obtenidos ponen de manifiesto una menor tasa de morbilidad con un incremento del remanente hepático similar al

ALPPS y claramente superior al obtenido con EPP, que se ha consolidado en publicaciones posteriores¹⁰³.

Otros autores han descrito técnicas de “bipartición virtual” del hígado mediante la ablación por microondas. Este es el caso de un grupo italiano de Padua, que en 2015 describió la técnica *Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy* (LAPS)^{104, 105}. En este caso la técnica combina la EPP con una ablación por microondas guiada por ecografía a través de una sonda laparoscópica. Eso permite crear una zona avascular y un surco necrótico correspondiente al futuro plano de transección. Según los autores, dicha técnica presenta la ventaja de no requerir transfusiones sanguíneas ni estancia en unidad de cuidados intensivos además de minimizar los riesgos de fístula biliar.

Un paso más hacía un abordaje aún menos invasivo fue el conseguido por Hong et al.¹⁰⁶ en 2016, año en el que publicaron un caso de una bipartición virtual con microondas mediante un abordaje percutáneo bajo control ecográfico. Con este novedoso procedimiento, llamado PALPP (*Percutaneous microwave Ablation Liver Partition and Portal vein embolization*) los autores obtienen una adecuada hipertrofia siendo necesaria una única intervención quirúrgica.

Mini ALPPS

Anteriormente, de Santibañes et al.^{107, 108}, habían introducido otra nueva variante en un intento de minimizar aún más la agresividad de la primera intervención. No solo realizan una partición parcial aún menor del parénquima hepático, sino que también evitan por completo la manipulación del hilio hepático realizando una embolización portal intraoperatoria a través de la vena mesentérica inferior en lugar de una LPI. Los resultados obtenidos en los primeros 4 pacientes, evidenciaron un incremento volumétrico similar al ALPPS clásico, pero sin ninguna complicación mayor y sin

necesidad de transfusión durante la primera intervención, con una hipertrofia del 62,5% del $\Delta\%$ VHR.

Abordaje mínimamente invasivo de ALPPS y de sus variantes

No se pueden considerar variantes técnicas de ALPPS, sino más bien como una forma diferente de abordaje quirúrgico. Así, con el afán de disminuir aún más la agresividad de ALPPS, se ha conseguido realizar ALPPS mediante laparoscopia^{109, 110} o cirugía robótica¹¹¹⁻¹¹³, reduciendo la agresividad del mismo. Gracias a la experiencia en cirugía hepática laparoscópica compleja adquirida con los TSLR clásicos¹¹⁴, Machado et al. fueron los primeros en publicar el abordaje totalmente laparoscópico sin complicaciones en pacientes con MHCCR^{110, 114-116}. En estos artículos, reafirman la utilidad del neumoperitoneo para minimizar uno de los efectos indeseados más frecuentes tras el primer tiempo de ALPPS: las adherencias abdominales¹¹⁶. La utilidad del neumoperitoneo para la liberación de tales adherencias la remarcan también Schelotto et al.¹¹⁷ describiendo un exitoso caso de segundo tiempo laparoscópico de ALPPS tras un primer tiempo realizado por vía abierta.

Al igual que otras variantes mínimamente invasivas de ALPPS, p-ALPPS se ha conseguido realizar mediante cirugía laparoscópica^{118, 119}, con resultados superponibles en cuanto a regeneración hepática y con una menor agresividad.

La implementación del abordaje laparoscópico podría verse apoyada por la difusión de las nuevas técnicas mínimamente invasivas de bipartición hepática mencionadas anteriormente como los ultrasonidos, las microondas o la radiofrecuencia. Incluso el primer tiempo de la técnica T-ALPPS ha sido realizada por vía laparoscópica por un grupo de autores chino¹²⁰. Los autores describen como, utilizando una sonda nasogástrica como guía, colocan una ligadura en el futuro plano de transección y la anudan siguiendo el mismo principio del torniquete.

En la Unidad de Cirugía Hepatobiliar del HCUVA se han realizado en 2 casos (no publicados) el primer tiempo de T-ALPPS mediante abordaje laparoscópico. También han sido realizado en otros centros^{121, 122}, consiguiendo reducir aún más la agresividad asociada con la técnica.

El siguiente paso hacia una cirugía aún menos invasiva podría ser representado por la cirugía robótica^{111-113, 123, 124}. Ésta permite una visualización en 3 dimensiones y un mayor rango de movimientos en el interior de la cavidad abdominal facilitando una disección más fina de estructuras delicadas como el hilio hepático¹²³.

REGENERACIÓN HEPÁTICA: PRINCIPIOS HISTOLÓGICOS Y MOLECULARES

El hígado presenta un papel protagonista en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, el procesado de los nutrientes absorbidos del intestino, la síntesis de proteínas y la detoxificación de agentes tóxicos e infecciosos externos. Es, asimismo, el órgano inmune sólido de mayor tamaño del organismo, conformando el primer filtro natural para microorganismos que llegan hasta aquel vía digestiva. Este amplio abanico de funciones obliga al que la homeostasis de la función hepática y el tamaño del hígado estén correctamente ajustadas para mantener todas estas funciones vitales para el organismo.

Para ello, el hígado presenta una extraordinaria capacidad de regeneración, característica común a todos los vertebrados, desde el pez cebra al ser humano¹²⁵. Tras una resección hepática, el proceso regenerativo se inicia con celeridad, en apenas segundos y dura entre 7-14 días (dependiendo de la especie y la edad del individuo) hasta alcanzar un volumen suficiente que evite la IHP. Este volumen está determinado por la homeostasis hepática o “hepatostasis”¹²⁶ un fenómeno determinado genéticamente en el que intervienen las vías de señalización relacionadas con la proliferación celular, la morfogénesis, la regionalización hepática y la regulación de su

metabolismo¹⁶. Muchas de estas vías son compartidas con aquellas que se activan tras la respuesta fisiológica al taño tisular. Sin embargo, la regeneración hepática es un fenómeno diferente a la cicatrización o a la embriogénesis.

El primer paso de la regeneración, es el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos o "*pathogen-associated molecular pattern*" (PAMP) o de los patrones moleculares asociados al daño celular o "*damage-associated molecular pattern*" (DAMP); que generan una respuesta inmune innata mediante la activación de los factores C3a y C5a del complemento, producción de citocinas proinflamatorias que estimulan la división de los hepatocitos mediante la transición del estado basal G0 a la primera fase G1 del ciclo celular o fase de preparación y que ocurre en las primeras 4 horas tras una hepatectomía¹²⁷.

Es tal la complejidad de las vías de señalización que inician y terminan el proceso de regeneración que ocurre en el hígado tras una hepatectomía, que los modelos de regeneración hepática se han utilizado como guía para el estudio del ciclo celular, aportando un mayor conocimiento en la expresión génica y los mecanismos de regulación de dicho ciclo, de forma que pueden trasladarse a otros tejidos o a otros campos como la medicina regenerativa o la oncología¹²⁸.

Así, debido al conocimiento de esta capacidad del hígado para regenerarse, la regeneración hepática que acontece tras una hepatectomía parcial (HP) del 70% (70%HP) o dos tercios del volumen hepático total (VHT) es uno de los modelos más estudiados de regeneración de células, órganos y tejidos.

Aunque las vías intra y extracelulares que regulan estos cambios fisiológicos del hígado han sido ampliamente estudiadas¹⁷, continúan sin conocerse todos los factores implicados en la misma y especialmente en humanos, donde los estudios experimentales al respecto son escasos y limitados por los principios bioéticos. Pasaremos a analizar las diferentes vías moleculares implicadas en la señalización que acontece durante los procesos de regeneración hepática, tanto tras hepatectomías simples como tras la realización de técnicas de regeneración hepática más complejas.

Regeneración hepática tras hepatectomía parcial del 70% en modelos animales

Uno de los modelos más estudiados es la regeneración del hígado después de una 70%HP en roedores¹²⁹. Aunque se han estudiado otros mecanismos para provocar regeneración en modelos animales (cultivos celulares, tóxicos *in vivo*, lipopolisacáridos bacterianos...) este es el más popular, debido a dos aspectos fundamentales:

1. En primer lugar, la extirpación del tejido resecado no se asocia con necrosis del VHR al ser los lóbulos hepáticos y, por tanto, su vascularización, independientes. Debido a este mismo motivo, los lóbulos hepáticos son resecados de forma que no afectan al resto de lóbulos. Por ende, la regeneración de los lóbulos remanentes desde su inicio está mediada por procesos que afectan solo al VHR y no por necrosis o inflamación sistémica aguda, como ocurre con modelos que inducen la regeneración por isquemia o por administración de sustancias hepatotóxicas.
2. En segundo lugar, este modelo permite establecer una cronología clara de los eventos regenerativos que ocurren en el hígado tomando como punto de referencia el momento de la hepatectomía. De forma que se conoce que primero se dividen los hepatocitos y posteriormente las células de Kupffer y endoteliales, posteriormente se forman los neovasos y de los canalículos biliares, para conformar verdaderos nuevos lobulillos hepáticos.

Estas 70%HP, conllevan la restitución del VHT mediante una verdadera hiperplasia compensadora del VHR y no una “regeneración” epimórfica como la que ocurre en otros vertebrados como la salamandra o el pez cebra, que tienen la capacidad de recuperar extremidades u otras estructuras (cola, tejido cardíaco, mandíbula inferior...) mediante la desdiferenciación de sus células adultas en células precursoras o mediante células madre mesenquimales¹³⁰.

En el caso del hígado, la regeneración no se produce a partir de estas células madre pluripotenciales sino por proliferación de células maduras, esto es, existe fidelidad fenotípica: cada tipo de célula inicia el proceso división y proliferación celular, sustituyendo el tejido reseado. No obstante, se ha descrito su proliferación o la transdiferenciación de hepatocitos y colangiocitos en células madre facultativas cuando la regeneración hepática es insuficiente o en contextos especiales como el fallo hepático fulminante¹³¹.

Por otro lado, las resecciones hepáticas menores, esto es, en las hepatectomías parciales del 30% del VHT (30%HP) no se ha conseguido demostrar verdadera hiperplasia hepatocitaria, siendo el método por el que provocan la regeneración del VHT la hipertrofia celular de los hepatocitos que aumentan en tamaño hasta 1,4 veces, sin objetivarse proliferación ni división celular¹³².

Los hepatocitos se hipertrofian también en las 70%HP, pero en este caso la restitución del VHT es completa mediante un mecanismo de hiperplasia hepatocitaria, en la que han demostrado que se dividen hasta en 1,5 veces y aumentan de tamaño en 1,6 veces¹³³.

Curiosamente, el aumento del tamaño de los hepatocitos se produce de forma muy precoz y puede observarse pocas horas después de la 70%HP, mucho antes de la entrada del hepatocito en el ciclo celular, y alcanza su máximo 1 día después de la misma, lo que sugiere que el aumento del tamaño celular es la primera respuesta de los hepatocitos a la pérdida de masa hepática. Esta etapa tan temprana de la regeneración del hígado (0 a 4 horas después de la hepatectomía en ratones) se conoce como la fase de "preparación", en la que los hepatocitos cambian drásticamente su expresión génica para prepararse para la división celular¹⁶.

Finalmente, la mayor parte de la masa hepática se restaura en tan solo 7 u 8 días, y la restauración completa del VHT se logra en tres semanas. No se ha evidenciado formación de nuevos lóbulos hepáticos, sino que los lóbulos remanentes aumentan de

tamaño, de modo que, en conjunto, restituyen íntegramente la masa que el hígado presentaba antes de la hepatectomía parcial¹⁷.

Del mismo modo, gracias a este modelo, se ha comprobado que la regeneración hepática tras hepatectomía se inhibe en casos en los que el VHR es inferior a un tercio o un 30% del total de la masa hepática total. Esto es debido a que este VHR es insuficiente para mantener la funcionalidad hepática que, junto al desarrollo de SFSS, derivan en IHP¹³⁴.

Uno de los fenómenos que se observa tras la 70%HP, al derivarse la totalidad del flujo portal hacia el remanente hepático, es un incremento de la presión portal, que puede llegar a superar a la presión de la arteria hepática. Esto provoca que exista una obstrucción relativa al flujo arterial que conlleva una “desarterialización” y una hipoxia del VHR que podría apoyar este fenómeno regenerativo¹³⁵.

Pasamos a analizar los mecanismos por los cuales se produce este fenómeno regenerativo en el VHR del hígado murino tras una 70%HP.

Eventos regenerativos inmediatos en el VHR

Inmediatamente, tras realizar la hepatectomía parcial, todo el flujo de la vena porta se canaliza a través de vasos de menor diámetro (aproximadamente de un tercio del diámetro de la vena porta principal), lo cual provoca un aumento de la presión portal y genera un estrés mecánico o *shear stress* en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos^{136, 137}.

Se ha teorizado sobre si este aumento de la presión podría ser el responsable del inicio de la regeneración. Sin embargo, no están claras cuáles son las vías moleculares por las que se activa este fenómeno¹⁷. Se cree que las células endoteliales de los sinusoides hepáticos producen proteínas *Wnt* (*Wingless* e *Int*), un amplio grupo de glucoproteínas implicadas en diversas vías de señalización relacionadas con la embriogénesis y la migración celular, que podrían ser las responsables del estímulo

inicial. No obstante, esta síntesis proteica no da comienzo hasta que no han pasado 4 horas desde la hepatectomía¹³⁸.

Además del estrés mecánico generado por el aumento de presión portal, este flujo portal aumenta la llegada al VHR de sustancias detectables en sangre portal (como el glucagón, la insulina, el factor de crecimiento epidérmico (*EGF-epidermic growth factor*) y los ácidos biliares producidos en la circulación esplácnica) asociados a baja saturación de oxígeno.

Estos factores se consideran “*mitogénicos auxiliares*”, pues se ha analizado el papel que podrían tener estos factores en la regeneración hepática llegando a la conclusión de que ninguno, por sí solo, es capaz de iniciarla. Todo ello nos hace pensar que no existe un único elemento capaz de iniciar la regeneración hepatocitaria *per se* y que los responsables de su inicio son diversos y están asociados a mecanismos de señalización intercelular entre los sinusoides hepáticos, las células esteladas y los hepatocitos¹³⁹ cuya naturaleza sigue siendo motivo de estudio.

Eventos regenerativos precoces en el VHR

Tras este estímulo inicial, y en el primer minuto tras la hepatectomía mayor, se ha objetivado un aumento en la actividad del activador del *plasminógeno tipo uroquinasa* (*uPA*), enzima que convierte el plasminógeno en plasmina, con la consiguiente activación de las metaloproteasas de la matriz extracelular¹⁴⁰. Estos enzimas, inician la remodelación y degradación de algunos componentes esta matriz extracelular, entre ellos el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), que está presente en grandes cantidades en la matriz extracelular hepática como una forma polipeptídica inactiva (pro-HGF)¹⁴¹. El resultado de estos eventos iniciados por el *uPA* es la activación de HGF y, en menos de 1 hora, una liberación masiva de HGF a sangre periférica, con un incremento brusco en su concentración, hasta 10 o 20 veces con respecto a los valores basales¹⁴².

HGF se aisló en 1984 al identificar un aumento sérico de los niveles del mismo en ratas hepatectomizadas que estimulaba la proliferación de hepatocitos *in vitro*, por lo que también se denominó “hepatopoyetina”¹⁴³. HGF es una glicoproteína muy similar a los factores de coagulación y de la fibrinólisis (plasminógeno) presente, como forma precursora pro-HGF, en grandes cantidades en la matriz extracelular hepática. Su síntesis se lleva a cabo por las células mesenquimales (macrófagos) estimuladas por la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Dicho factor ha demostrado ser el factor más relacionado de forma directa con la proliferación hepatocitaria, sobre todo en estas fases tempranas^{126, 144} y presentar capacidad proliferativa a distancia (efecto endocrino) e *in vitro*, por lo que se considera un “mitogénico completo”.

El HGF generado en respuesta a una lesión hepática, actúa como ligando del producto proto-oncogénico c-Met (un receptor transmembrana asociado a tirosin-quinasa), que se expresa no sólo en los hepatocitos sino también en las células endoteliales y epiteliales^{145, 146}, provocando la proliferación de estos tipos celulares.

Entre 2 y 5 horas tras la hepatectomía, además de la producción masiva de HGF, se produce un aumento de la concentración en sangre periférica de diversas moléculas de señalización que funcionan como adyuvantes de la regeneración del hígado^{17, 147}. Entre ellas destacan el EGF, la IL-6, los ácidos biliares, la noradrenalina, el TNF- α , la leptina y la serotonina.

Como se comentó previamente, el EGF llega al hígado tras la 70%HP en una mayor cantidad por el aumento de la circulación portal, siendo su origen principal las glándulas de Brunner del duodeno. Mediante su unión al receptor de EGF (EGFR), EGF y otros ligandos de EGFR como son el factor de crecimiento tumoral alfa (TFG α), el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (HB-EGF) o la anfirregulina; estimulan igualmente la proliferación hepatocitaria.

Este factor y todos los ligandos de su receptor han demostrado, al igual que HGF, ser “mitogénicos completos”¹⁷ al ser capaces de inducir proliferación hepatocitaria por sí mismos, al administrarse a hepatocitos murinos cultivados *in vitro*. En la *Tabla 2* quedan resumidos los factores mitogénicos extracelulares que intervienen en la regeneración hepática¹⁷.

Mitogénicos completos	Mitogénicos auxiliares
HGF y su receptor MET	Noradrenalina y su receptor $\alpha 1$- adrenérgico
Ligandos del EGFR: – EGF – TFGα – HB-EGF – Anfiregulina	TNF-α y su receptor
	IL- 6
	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)
	Ácidos biliares
	Serotonina
	Leptina
	Insulina
	Receptor de peroxisoma-proliferadoractivado gamma (PPAR-γ)
	Hormona de crecimiento

Tabla 7. Resumen de factores extracelulares involucrados en la regeneración hepatocitaria.

EGF es importante pero no esencial para la regeneración, esto se ha demostrado en animales en los que se inhibió los receptores de EGF en los que, tras una hepatectomía, un tercio fallecían y los que sobrevivían mostraban un retraso en la división de los hepatocitos¹⁴⁸, sin embargo, finalmente presentaban una regeneración completa del hígado. Recientemente se ha comprobado, además, que el bloqueo del EGFR o de c-Met provoca fallo hepático en ratones¹⁴⁹. Por otro lado, el estímulo proinflamatorio mediado por el aumento de las citocinas TNF- α e IL-6, inicia la fase de preparación o “cebado” de los hepatocitos (transición G0-G1 del ciclo celular).

La IL-6 es una interleucina tipo I, que se asocia a la respuesta inmune innata. Debido a sus efectos citoprotectores, proliferativos y antiapoptóticos es la más

relacionada con la regeneración hepática. Su acción sobre los hepatocitos ocurre tras unirse a los receptores transmembrana gp130, lo que desencadena la fosforilación del *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT-3) y la activación de la vía de la proteína quinasa asociada a mitógenos (MAPK).

Tras una hepatectomía, IL-6 tiene un papel estimulador de la regeneración del hígado: una vez en el espacio extracelular, se dirige a los hepatocitos, a las células esteladas y a las células inmunitarias, desencadenando la proliferación de los hepatocitos, activando transitoriamente la producción de matriz extracelular y mejorando la fagocitosis en los macrófagos a través de la fosforilación de STAT-3¹⁵⁰. Consecutivamente, la proteína STAT-3 se une al ácido Desoxirribonucleico (ADN) incrementando la expresión de los genes de respuesta precoz inmediata responsables del inicio del ciclo celular. Asimismo, la vía IL-6/STAT-3 participa en la síntesis de proteínas antiapoptóticas del tipo *B-cell lymphoma* (Bcl-2 y Bcl-x) que provocan que la regeneración no cese hasta llegar al volumen hepático deseado.

Esta fase inicial o de preparación o “cebado” de los hepatocitos dura desde 30 minutos hasta 4 horas después de la 70%HP. En dicha fase, se ha descrito un aumento de los factores de transcripción preformados en el citosol como respuesta a la unión de estas citocinas proinflamatorias a sus receptores: como el STAT-3, el factor nuclear Kappa-b (NF-Kb) y la proteína activadora 1; que son estimuladores de la síntesis de proteínas y la expresión de los genes necesarios para iniciar el ciclo celular (fase de preparación o transición G0-G1).

Además de los mediadores inflamatorios (TNF- α , IL-6, sistema del complemento, lipopolisacáridos), los factores de crecimiento como el HGF y EGF también estimulan el paso G0-G1. En el caso de HGF a través de su receptor c-Met, activa a STAT-3 e induce la expresión de genes de respuesta precoz inmediata y la proliferación celular a través de su acción sobre β -catenina, facilita su translocación al núcleo y la expresión de ciclina D necesaria para la transición G0-G1 del ciclo celular^{16, 151}.

Como resumen de las fases iniciales (*Figura 6*), destacamos el papel del uPA y las metaloproteinasas que remodelan la matriz extracelular hepática y activan HGF de forma paracrina, con la consiguiente liberación masiva del mismo a sangre periférica.

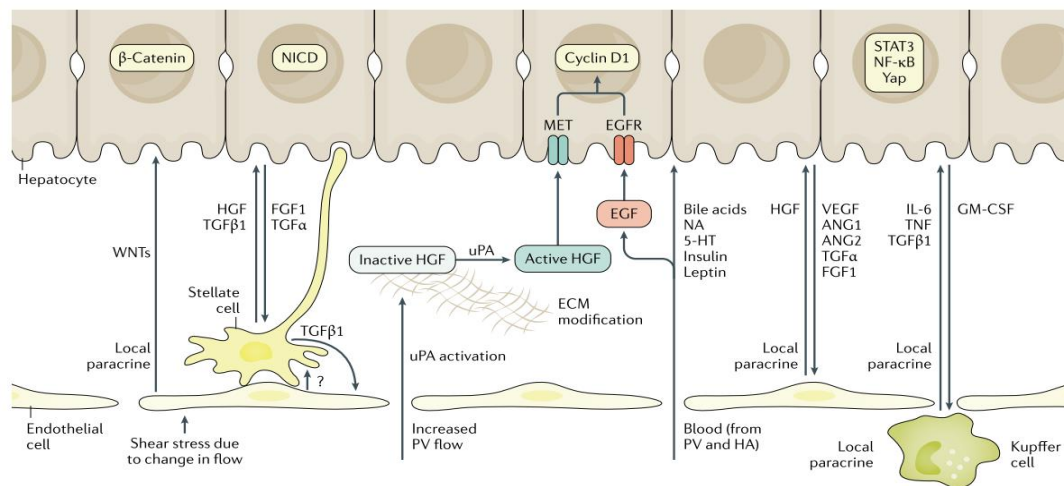


Figura 6. Eventos regenerativos inmediatos y precoces en el VHR según Michalopoulos et al.¹⁷.

Dada la ubicuidad de los factores proinflamatorios en el organismo, es difícil establecer su papel en la regeneración hepática. Sin embargo, existen trabajos que apuntan a que son de gran importancia para la correcta regeneración del VHR. Así, en un estudio clásico de 1967, se demostró que se podía inducir la proliferación hepática en parejas de ratas con circulación conectada¹⁵². En estas parejas, la realización de hepatectomía parciales del 70% o 90% del VHT en un sujeto, consiguió aumentar la expresión de génica en el hígado del sujeto conectado al otro. En estudios más recientes, se ha demostrado que ratones sin los receptores para IL-6 o TNF-α muestran una supervivencia menor y una alteración severa de la regeneración^{153, 154}. Un trabajo de Schlegel et al.⁹⁹ demostró que administrando suero de roedores sometidos al primer tiempo de ALPPS a aquellos sometidos a LPI conseguían un aumento sin precedentes del VHR. Igualmente, se han observado efectos similares tras lesiones en otros órganos (riñón, bazo o pulmón)⁹⁹ por lo que se sospecha que el origen de estos factores de

crecimiento circulantes no es específico del hígado. Todo ello apunta a que existe un importante papel del componente humoral en las fases tempranas de la regeneración.

Regeneración hepatocitaria

En los mamíferos, los hepatocitos son los responsables de la mayoría de las funciones hepáticas y representan más del 80% de la masa hepática^{17, 126, 133, 155}.

Dado el estímulo inicial que ocurre tras la hepatectomía, el 95 % de los hepatocitos pasan en 4 horas de la fase G0 a la fase G1 del ciclo celular^{16, 151}. Al final de esta fase existe un punto crítico de restricción que determina si las células se dividen de forma irreversible. Hasta este momento el proceso era reversible y los hepatocitos podrían regresar fase G0 si no se dieran las condiciones idóneas para su proliferación (factores de crecimiento, proinflamatorios, etc.). Posteriormente progresan por las fases del ciclo celular hasta la división celular o citocinesis de los hepatocitos.

Se ha descrito un incremento en la síntesis de ADN, es decir, entrada en la fase S del ciclo celular, por parte de los hepatocitos a las 24 horas de la 70%HP. Tras esto, este tipo celular entra en mitosis de forma sincronizada a las 48 horas, seguidos por las células de Kupffer. Las células del epitelio biliar y las esteladas pasan a fase S a las 48 horas y proliferan de forma más lenta. Las células endoteliales sinusoidales comienzan su proliferación a los 3 días de la 70%HP, presentando un pico a los 5 días de la misma^{151, 153, 156}. A las 72 horas, una subpoblación de los hepatocitos vuelve al estado basal G0, mientras que otros completan la mitosis, contribuyendo a la restauración de la masa hepática.

Tras una 70%HP en el hígado de la rata, en los primeros 15 minutos, el dominio intracelular de *Notch* (NICD)¹⁵⁷ y la β -catenina¹⁵⁸ migran a los núcleos de los hepatocitos promoviendo la regeneración en su etapa más inicial. Además el receptor de EGFR y c-Met, el receptor de HGF, se empiezan a activar tan pronto como 30 minutos tras la

hepatectomía¹⁵⁹. Esta activación que en ratones dura hasta 60 minutos, en humanos ha mostrado que puede durar hasta 14 días.

El sistema de señalización *Notch* tiene efectos sobre el crecimiento y la diferenciación celular en muchos tejidos en diversos tejidos, entre ellos en el propio hígado¹⁶⁰. Cuando recibe el estímulo regenerativo (mediante ligando específicos de la familia *Jagged* y *Delta-Like*), se produce la proteólisis de su dominio intracelular y una traslocación del mismo hacia el núcleo celular, donde activa la expresión génica como fase previa a la proliferación hepatocitaria.

En cuanto a β -catenina, se trata de una subunidad de la cadherina, un complejo proteico de la superficie celular que actúa como transductor de señales intracelulares en la vía de señalización WNT y forma parte de las uniones intercelulares hepatocitarias. Las alteraciones de su actividad se han asociado al desarrollo de carcinoma hepatocelular y otras enfermedades hepáticas. En los hepatocitos, se observa en la superficie celular de todo el lóbulo hepático, aunque tiene localización citoplasmática e intranuclear en los hepatocitos que rodean la vena centrolobulillar. En el hígado adulto normal, la señalización de β -catenina está siempre activa en los hepatocitos de la región centrolobulillar. Cuando se produce una lesión en el hígado (como una resección quirúrgica, una lesión tóxica o crecimiento tumoral), la localización y la señalización de la β -catenina cambian. Estos cambios pueden contribuir a las respuestas proliferativa del hígado o al desarrollo de enfermedades.

Junto al aumento de los factores comentados anteriormente, se produce un incremento en la expresión de más de 100 genes prorregenerativos en los hepatocitos del VHR durante la primera hora tras la 70%HP¹⁶¹. Este estímulo regenerativo se mantiene durante más de 14 días¹⁶², con aumentos y disminuciones episódicas.

Para mantener la homeostasis proliferativa, se da igualmente el aumento de señales citostáticas para el hepatocito como son la proteína p21 (receptora de Fas¹⁶³,¹⁶⁴ y el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ -TGF- $\beta 1$ -)¹⁶⁵ así como una mayor expresión de genes asociados con la inducción de células madre pluripotentes¹⁶⁶ que

cumplen una función de regulación para evitar que la regeneración sea excesiva y mantener la “hepatostasis”.

Los hepatocitos en fase de proliferación producen, a su vez, múltiples señales paracrinas que sirven de estímulo a las células vecinas. Así, la producción de VEGF estimula la proliferación de células endoteliales sinusoidales, entre otras funciones que desarrollaremos más adelante. La producción de TGF- α , es mitogénica para células endoteliales, células endoteliales sinusoidales y células esteladas. La producción de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF1 y FGF2) estimula a otros hepatocitos y a células endoteliales sinusoidales y la producción de factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) estimula la proliferación de células de Kupffer^{17, 133, 147, 151}. De esta forma, los hepatocitos representan el centro de control de la regeneración hepática, coordinando no solo la proliferación hepatocitaria; sino también del resto de tipos celulares que intervienen en la restauración del tejido hepático.

El resultado de estos estímulos proliferativos es el inicio del ciclo celular en los hepatocitos. Así, la progresión de los hepatocitos de la fase G1 a la S se asocia con una cascada de activación de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas¹⁶⁷. Las ciclinas D1 y D2 (Ccnd1 y Ccnd2) son claves en el paso a fase S hepatocitaria, además de otros factores como el factor de crecimiento hepatocitario nuclear 4 α (HNF4- α), la proteína CCAAT/enhancer- binding protein- α (C/EBP- α), la isoforma C/EBP- β ¹⁶⁸ y la proteína Forkhead box M1 (FOXO1)¹⁶⁹. Estas señales intracelulares que promueven la activación del ciclo celular durante la regeneración hepática han demostrado encontrarse activas de 2 a 5 horas después de la 70%HP en roedores.

La desdiferenciación del hepatocito para entrar en fase S provoca el cese en la expresión de muchos de los genes asociados con la diferenciación del hepatocito¹⁷⁰. Por ello, la proliferación no puede ocurrir en todo el volumen remanente hepático al mismo tiempo porque provocaría una IHP por la desdiferenciación que provoca la proliferación y la falta de función de estas células del VHR. Por ello la regeneración se produce de forma escalonada, por áreas, comprobándose en roedores que la última

capa de hepatocitos en entrar en fase de dediferenciación es aquella que rodea a la vena centrolobulillar. Esta capa expresa glutamina sintetasa y responde escasamente al estímulo de HGF o de EGF¹⁷¹.

El pico máximo de regeneración hepatocitaria puede variar dependiendo de las especies, ocurriendo a las 24 horas en ratas y a las 36-48 horas en ratones¹⁷, en humanos no ha sido posible determinar dicho fenómeno debido a las limitaciones éticas que conlleva la toma de muestras hepatocitarias en modelos humanos.

Desde el punto de vista morfológico, en las primeras horas se observan acúmulos de hepatocitos (10-14 células mononucleadas y binucleadas con distintos grados de poliploidía. La proliferación de los hepatocitos se extiende desde las áreas periportales a las pericentrales del lobulillo. Una vez restablecido el VHT se produce un fenómeno de remodelación tisular mediante apoptosis y zonalización de los hepatocitos^{16, 128, 153}.

En cuanto a la presencia de células poliploides, se ha postulado que un número mayor de cromosomas permite aumentar el tamaño celular y preparar a la célula para completar la mitosis. Tras la 70%HP en roedores se ha descrito una disminución de los hepatocitos diploides desde el 20 % al 5 % y un aumento de los hepatocitos tetraploides –4n– y octaploides –8n–; e incluso hepatocitos 16n a las 72 horas, demostrando que la hepatectomía es un estímulo muy intenso para la replicación del ADN previo a la citocinesis¹⁷².

Regeneración de colangiocitos

Tanto los colangiocitos como los hepatocitos derivan de la misma célula madre, el hepatoblasto. La proliferación máxima de los colangiocitos ocurre unas horas después que en los hepatocitos gracias a la expresión de c-Met y EGFR, mediante la unión de los ligandos HGF e IL-6¹⁴⁴. Sin embargo, la proliferación de los colangiocitos no se ha

correlacionado con la formación de nuevos espacios porta ni nuevos canalículos biliares, sino que se produce un aumento del calibre de los ductos biliares^{165, 173}.

No obstante, existen situaciones en las que colangiocitos y hepatocitos actúan como células madre facultativas¹³¹. Así, cuando la proliferación hepatocitaria es insuficiente para suplir la función hepática, se activa la “transdiferenciación” de uno hacia el otro subtipo a través de las llamadas células ovas o progenitoras. Los colangiocitos próximos a los hepatocitos del final de las ramas de los conductillos biliares que se extienden profundamente hacia los lóbulos hepáticos (conocidos como canales de Hering) expresan factores de transcripción tanto de hepatocitos como de colangiocitos, lo cual hace pensar que dichos colangiocitos puedan participar en la repoblación hepatocitaria en casos de lesiones centrolobulillares¹⁷⁴.

Del mismo modo se ha observado en ratas que, ante cuadros de ictericia obstructiva de diferentes causas y sobre todo ante agentes necrotizantes de la vía biliar, como el 4,4'-diaminodifenilmetano; se produce una proliferación de los conductos biliares que en parte se debe a la transdiferenciación desde hepatocitos a colangiocitos¹⁷⁵. A diferencia de la diferenciación de los colangiocitos durante la embriogénesis, la transdiferenciación no depende de señales de tipo *Notch*¹⁷⁶, sino de señales proliferativas como HGF y EGF¹⁷⁷.

Un ejemplo claro de transdiferenciación es la hepatitis fulminante, en la cual se produce un intento de regeneración ineficaz, debido a una necrosis hepática masiva. En los hígados explantados de pacientes trasplantados por hepatitis fulminante, se han evidenciado “conglomerados regenerativos” que muestran conductillos biliares atípicos cubiertos por células que expresan marcadores de ambos tipos celulares, colangiocitos y hepatocitos¹⁷⁸. Este fenómeno también se objetiva en hígados cirróticos, sobre todo en las zonas de cercanas a áreas de fibrosis en la que existen pequeñas gemas o “*buds*” regenerativos donde los colangiocitos sirven de célula madre para la producción de hepatocitos¹⁷⁹.

En seres humanos no se ha conseguido evidenciar este fenómeno en regeneración hepática tras hepatectomía. Sin embargo, podría ser de vital importancia en la regeneración en aquellas ocasiones en que la masa hepatocitaria sea insuficiente para suplir la función del hígado resecado o deportalizado previo a la resección.

Regeneración de células endoteliales

La formación de neovasos durante la regeneración hepática tras hepatectomía es altamente compleja. En roedores, se ha demostrado que la neovascularización tarda varios días, alcanzándose un pico de síntesis de ADN entre el 4º y el 7º día tras completar la hepatectomía¹⁷. Los propios hepatocitos en estado de proliferación generan factores angiogénicos, como el VEGF y angiopoyetinas 1 y 2, que estimulan la migración de células endoteliales de los sinusoides hepáticos hacia las masas de hepatocitos en regeneración para formar neovasos capilares¹⁸⁰.

La proliferación endotelial en estas masas hepatocitarias está regulada por señales que incluyen a los receptores de VEGF (VEGFR1 y VEGFR2), receptores de angiopoyetinas (TIE1 y TIE2), PDGFR β , EGFR y c-Met¹⁸⁰. Rápidamente las células madre que forman estos neovasos adquieren el fenotipo fenestrado típico de las células sinusoidales hepáticas.

Dado el estímulo provocado en la médula ósea por el aumento de VEGF en el torrente sanguíneo, se produce una mayor movilización de precursores endoteliales que migran hacia el hígado para contribuir a la formación de nuevos sinusoides hepáticos¹⁸¹.

Además de este efecto a distancia o endocrino, el VEGF generado por los hepatocitos tiene también un efecto paracrino doble. Por un lado, estimula la proliferación endotelial a través del VEGFR2. Por otro lado, aumenta la producción de HGF por parte de las células endoteliales por estímulo del VEGFR1¹⁸².

Regeneración de células de Kupffer

Tras una 70%HP, se ha demostrado un incremento en la proliferación de poblaciones celulares CD68+, junto con una migración de células CD11b+ desde el torrente sanguíneo. Cuando ambos tipos celulares se combinan, forman las típicas células de Kupffer F4/80+¹⁸³. Existen infinidad de factores implicados en el proceso de señalización que provoca este fenómeno, incluyendo el M-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos) producido por las células esteladas y el GM-CSF producido por los hepatocitos.

Las propias células de Kupffer también contribuyen a la homeostasis regenerativa de otros tipos celulares mediante la síntesis de IL-6, TNF- α , TGF- β 1 y TGF- α ^{133, 151}. De igual modo, la maduración hacia células de Kupffer está mediada por otros tipos celulares, mediante señales generadas por hepatocitos, células endoteliales y células esteladas¹⁸⁴. El papel de este tipo celular en la regeneración hepática está cobrando cada día más importancia, considerándose que las células del sistema inmune ejercen una importante función de control del proceso regenerativo, a través de interacciones directas con los hepatocitos e indirectamente mediante la liberación de citocinas inflamatorias¹⁸⁵.

Regeneración de células esteladas

La función de este tipo celular en el proceso de regeneración hepática continúa siendo un misterio. Aunque presentan un genotipo similar a astrocitos y/o neuronas, las células esteladas no tienen un origen ectodérmico sino que tienen su origen en el mesénquima cardíaco, concretamente en el *septum transversum* embrionario¹³⁹. Entre sus funciones se encuentran el almacenamiento de vitamina A, la producción de catecolaminas y la respuesta del hígado al sistema simpático y parasimpático.

Durante la regeneración hepática, contribuyen a la formación de la matriz extracelular mediante la síntesis de colágeno y otras proteínas que componen la misma.

Como señalización principal, destaca la producción de citocinas como son HGF, FGF1, TGF- β 1 y TGF- α ^{147, 151}, entre otras.

Además, se considera que podrían ser las responsables de estímulos no humorales mediados por el contacto directo con los hepatocitos que provocan el paso de la β -catenina y la proteína *Notch* durante el inicio de la regeneración^{157, 158}.

Finalización de la regeneración

La regeneración termina con la restauración de la masa hepática inicial necesaria para realizar las funciones hepáticas. Se considera un proceso homeostático, en el cual existe un equilibrio “hepatostático”¹²⁶ entre las señales proliferativas y las antiproliferativas para llegar a un volumen hepático que permita llevar a cabo las funciones fisiológicas del hígado.

El cese de la regeneración se ha relacionado con citocinas antiinflamatorias, proapoptóticas y con factores “hepatostáticos” como la interleucina 10 (IL-10), las proteínas supresoras de señalización de citocinas (SOCS-3), el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y especialmente el TGF- β ¹⁸⁶.

El momento en el cual se inicia la regeneración corresponde exactamente con el momento en el cual se realiza la hepatectomía o la técnica de regeneración hepática. Con el modelo de 70%HP, es sencillo establecer la cronología de los acontecimientos al poder establecer el origen de los mismos en el momento exacto de la hepatectomía. Sin embargo, existe menos consenso sobre el momento y los mecanismos responsables del final del proceso regenerativo.

En roedores, se ha demostrado que la proliferación hepatocitaria termina en torno al 6º y el 8º día tras la hepatectomía¹²⁹. No obstante, la expresión de genes que regulan la regeneración del hígado se mantiene más allá del 14º día desde la misma¹⁶². En humanos la activación de HGF ha mostrado que puede durar hasta 14 días.

En esta restauración de la función hepatocitaria normal es de gran importancia la matriz extracelular hepática y está involucrada en la restauración del volumen hepático al nivel que presentaba previamente a la hepatectomía^{187,188}.

A pesar de tratarse únicamente del 0,5 % del peso del hígado, posee un papel activo en la respuesta al daño tisular y en la regeneración. Esta matriz contiene diferentes factores de crecimiento, citocinas, metaloproteinasas y macromoléculas como fibronectina, laminina y colágeno (tipos I, III y VI), muy reactivas cuando se altera la barrera endotelio-sinusoidal. Tras una lesión hepática se libera el activador del uPA y las metaloproteasas, que degradan el proHGF en HGF y otras macromoléculas (fibrinógeno, fibronectina, laminina) con la liberación de moléculas –DAMP– que inducen la respuesta inflamatoria e iniciando la fase de purgado de los hepatocitos¹⁸⁸.

Se ha descrito que la proliferación inicial tras una hepatectomía se asocia a una degradación de la matriz extracelular; dando lugar a acúmulos de hepatocitos, con un acceso limitado a los factores endocrinos y paracrinicos que, en condiciones basales, inhiben la división celular. Los acúmulos hipertróficos requieren una remodelación tisular posterior hasta alcanzar el índice hepático inicial¹⁵³.

Una pieza clave en la regulación de dicha matriz es la interacción entre las células esteladas y los hepatocitos concretamente a través de una quinasa ligada a integrinas (ILK), cuya ausencia provoca un crecimiento descontrolado del hígado que llega a alcanzar un volumen del 158% del total¹⁸⁹.

Otro factor que se ha relacionado con el fin de la regeneración es el TGF- β 1, pues actúa como un factor de crecimiento negativo autocrino, frenando la proliferación hepatocitaria en cultivos celulares.

Se ha descrito que, tras una hepatectomía, el ARNm de TGF- β se incrementa de forma precoz, aunque se produce una “resistencia transitoria” de los hepatocitos al TGF- β por una disminución en la expresión de sus receptores y una sobreexpresión de sus inhibidores. Esta resistencia cesa cuando finaliza la fase de síntesis de ADN,

recuperándose la sensibilidad al TGF- β que inhibe la proliferación celular e induce el cese de la regeneración¹⁹⁰.

Además, se ha demostrado que la supresión de los receptores de activina y TGF- β 1 conllevan una prolongación en el proceso de regeneración hepática¹⁹¹.

Existen otros factores en estudio relacionados con el fin de la generación como son la interleucina 1b (IL-1b), la proteína glypican 3 (GPC3) y la WNT- β - catenina^{192, 193} para los cuales la evidencia disponible es escasa. No obstante, el factor que más se ha relacionado con la terminación de la proliferación y la restitución de la función hepatocitaria normal ha sido el HNF4 α ¹⁹⁴ cuya ausencia ha demostrado asociarse a desregulación en la homeostasis regenerativa.

Pese a todo lo anterior, no existe evidencia en la actualidad sobre el modo en que el hígado finaliza este periodo de regeneración. Se teoriza sobre si la finalización de la regeneración conlleva un aumento de la muerte celular controlada o apoptosis, en relación con la familia de las caspasas (Casp1-a y Casp3) y con la vía celular *Bcl-2 Associated X* (BAX). Sin embargo, la apoptosis parece promover la regeneración hepática, por liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que favorecen la regeneración del hígado. Como prueba de ello, en ratones modificados sin genes de caspasas, la regeneración hepática fue menor que en ratones sanos¹⁹⁵.

Regeneración hepática tras PVE/PVL o TSLR

Hasta ahora hemos analizado los principales cambios a nivel molecular que ocurren a nivel intrahepático tras una hepatectomía mayor, que es el principal estímulo para la regeneración hepática. Aunque no se ha conseguido demostrar, se hipotetiza que la regeneración que acontece tras técnicas de regeneración hepática como la EPP, la LPI o la TSLR se debe a los mismos factores regenerativos.

La principal diferencia las técnicas de oclusión portal (EPP o LPI) y una hepatectomía mayor o 70%HP es que los cambios en el flujo portal son menores tras

dichas técnicas. En ambos casos, el flujo arterial hepático en VHR aumenta inmediatamente como consecuencia de la regulación intrínseca del flujo sanguíneo por parte del hígado, un fenómeno denominado "respuesta de amortiguación arterial hepática" (RAAH)¹⁹⁶. Dado que el flujo arterial hepático está preservado en el VHR, la hemodinámica hepática tras la EPP o LPI difiere ligeramente de la que se produce tras la una hepatectomía mayor. Los cambios hemodinámicos descritos permiten la regeneración hepática del VHR y producen una marcada atrofia del LHD debido a una reducción del flujo sanguíneo total hacia él. En cambio, el flujo venoso portal hacia el VHR aumenta porque el retorno venoso desde el sistema esplácnico se mantiene sin cambios. El efecto global es la inducción de un marcado crecimiento del VHR.

El aumento inmediato del flujo sanguíneo de la arteria hepática tras la EPP o la LPI se ha estudiado experimental y clínicamente¹⁹⁷. Los estudios experimentales con ratas han demostrado que tras la ligadura completa de la vena porta izquierda, el flujo arterial hepático izquierdo aumenta en un 210%, mientras que el flujo arterial hepático derecho disminuye en un 67%¹⁹⁸. De forma global, el flujo hepático izquierdo disminuye en un 45%, mientras que el flujo hepático derecho total aumenta en un 230%. Este hallazgo sugiere que RAAH en el LHD disminuye aún más el flujo sanguíneo y potencia el efecto de la EPP o la LPI¹⁹⁹.

Teniendo en cuenta que la respuesta hemodinámica es diferente tras una hepatectomía, en la que se produce la derivación del flujo arterial y portal al VHR, frente a una EPP o LPI, en las que únicamente se deriva el flujo portal; ¿existen diferencias en el mecanismo de regeneración hepática tras hepatectomía frente a la regeneración que ocurre tras TSLR, EPP o LPI?

Para dar respuesta a esta pregunta, Tashiro²⁰⁰ estudió el diferente comportamiento ante el estímulo regenerativo de metástasis en hígados de roedor tras hepatectomía mayor frente a aquellos a los que se les había realizado una técnica de regeneración (PVE, PVL o TSLR). Este estudio afirma que, tras una hepatectomía mayor, se produce un estímulo regenerativo que acelera la proliferación de todos los

tipos celulares del VHR, incluyendo células malignas. Sin embargo, tras aplicar una técnica de regeneración hepática (tipo EPP o LPI), además de objetivarse una hiperplasia del VHR halló una menor progresión tumoral en ambos hemihígados. Estos resultados sugieren que los mecanismos de regeneración hepática implicados en ambos tipos de regeneración podrían ser diferentes. Tashiro relacionó este diferente mecanismo de regeneración con la folistatina, una proteína cuya función es bloquear la acción de la activina A, proteína inhibidora de la regeneración hepática, de la familia del TGF- β . De esta forma la folistatina, ejerce una doble inhibición, promueve la proliferación hepatocitaria^{201, 202}. Siguiendo este razonamiento, Fujii et al.²⁰³ estudiaron el comportamiento del VHR tras administrar folistatina a roedores sometidos a LPI y a hepatectomías mayores, observando que aquellos ratones a los que se les había realizado una hepatectomía mayor respondían al estímulo regenerativo de la folistatina, a diferencia de los roedores sometidos a LPI. No obstante, la folistatina tuvo un efecto estimulador de la proliferación de las células tumorales en ambos grupos.

Sin embargo, y a pesar de la diferente respuesta a la folistatina y hemodinámica, el proceso de regeneración hepática tras la EPP o LPI y tras hepatectomía mayor es muy similar. Así, el ADN mitocondrial, la capacidad de fosforilación oxidativa, la actividad enzimática mitocondrial y las cantidades de subunidades de los complejos transductores de energía, aumentan en los 2 días siguientes a una 70%HP²⁰⁴. Se han observado cambios similares después de LPI en ratas^{205, 206}, aunque con menor intensidad que cuando se someten a la técnica ALPPS. La activación de la cascada mitogénica también es similar en estos dos modelos²⁰⁷.

¿Cuál es entonces la diferencia a nivel molecular? Debido a la repentina reducción del volumen hepático, los cambios hemodinámicos son más drásticos tras una hepatectomía que tras EPP o LPI y esto puede contribuir a una activación más rápida de la proliferación hepática después de la hepatectomía²⁰⁷. El pico de producción del antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) en el VHR de las ratas tras

hepatectomía parcial alcanza su máximo a las 24 horas, mientras que el pico en ratas sometidas a LPI se alcanza a las 48 horas²⁰².

La EPP es un procedimiento bien tolerado y que genera escasas alteraciones, dado que los hepatocitos del LHD experimentan un proceso de apoptosis en lugar de necrosis celular²⁰⁸⁻²¹⁰. Por otro lado, el estímulo regenerativo generado por la redirección del flujo portal hacia el lóbulo hepático remanente induce una hiperplasia mediada por factores de crecimiento. El más importante de ellos es el factor de crecimiento hepatocitario HGF que, junto con otros mediadores, estimula la producción de citoquinas como IL-6 y el TNF- α desencadenando una respuesta combinada que permite activar el ciclo celular hepatocitario y consecuentemente su regeneración²¹⁰.

La mayor diferencia entre EPP o LPI y hepatectomía mayor es la persistencia del LHD. En la LPI o la EPP, las proteínas hepáticas relacionadas con la homeostasis de la glucosa y los reactantes de fase aguda del LHD no se modifican, lo que indica que el tejido hepático privado de portal que sufre atrofia conserva su diferenciación y función^{199, 211}. En relación con dicho fenómeno, se ha observado un aumento significativo de la expresión génica y de ARNm del HGF en el VHR²¹², mientras que la expresión del HGF es escasa y los factores que frenan la regeneración hepatocitaria, como el TGF- β y la IL-1b, se expresan fuertemente en el LHD atrofiado. Si estos reguladores negativos actúan sólo en el lóbulo que se encoge o afectan a la regeneración en el lóbulo no ligado está aún por determinar¹⁹⁹.

En cuanto a la TSLR, al tratarse de hepatectomías mayores en el primer tiempo, el estímulo que se produce es suficiente para generar una respuesta hiperplásica de los hepatocitos, objetivándose principalmente una regeneración eficaz, asociada a división celular¹³².

En resumen, las técnicas clásicas de regeneración hepática han demostrado que inducen una regeneración hepática eficaz y la respuesta que generan es similar, aunque de menor intensidad, a la obtenida tras 70%HP en animales de experimentación. Esto parece debido a que los cambios hemodinámicos que suceden tras una hepatectomía

mayor son más radicales que los que surgen tras la ligadura o embolización de una rama de la vena porta.

Regeneración hepática tras ALPPS

Los mecanismos moleculares que subyacen a la aceleración regenerativa tras el primer tiempo de ALPPS continúa siendo motivo de estudio, principalmente por la escasez de estudios en humanos publicados a este respecto¹³.

En el caso de ALPPS, al igual que tras hepatectomía mayor, los cambios hemodinámicos a los que se somete el hígado son mayores que los que ocurren tras una ligadura o embolización portal, por lo que el estímulo regenerativo también es mayor^{99, 206}.

Es por ello que algunos de los elementos necesarios para la regeneración del hígado después de una hepatectomía mayor también se han asociado con las técnicas de regeneración rápida como ALPPS. Así, en modelos de roedores, se ha demostrado que ALPPS incrementa la expresión celular de HGF, IL-6²¹³ y TNF- α (a nivel de ARNm y proteico). De manera similar, la expresión de proteínas proliferativas como de STAT-3, RELA y YAP1 también se ha evidenciado tras el primer tiempo de ALPPS^{214, 215}. Además, el nivel de elevación de HGF se relacionó de forma significativa con el de IL-6 ($p=0,03$, $r^2=0,84$)²¹³.

En algunos trabajos, como el de Schlegel⁹⁹ et al., ALPPS demostraron una regeneración sin precedentes en un modelo murino. En dicho estudio se comparó ALPPS con LPI, con bipartición hepática (del 80-90% del parénquima) y con resección del lóbulo lateral izquierdo (lo que correspondería una hepatectomía menor en humanos). Se estudió el aumento de VHR/BWR del ratón una semana después del primer tiempo. Esta relación indicó un crecimiento acelerado tras ALPPS, alcanzándose el 100% a las 24 horas del primer tiempo quirúrgico. Por el contrario, tras las LPI, se requería al menos 4 días para alcanzar dicho volumen. El índice proliferativo, evaluado

por Ki-67 (un marcador de proliferación y de inicio del ciclo celular^{132, 216, 217}), fue significativamente mayor en ALPPS, en comparación con el resto de grupos. Además, el grupo ALPPS mostró más núcleos de hepatocitos positivos para pH3, un marcador de mitosis. Por el contrario, los núcleos grandes, positivos para el pH3, estaban completamente ausentes en los ratones después de la LPI o de la transección sola, así como de la resección del lóbulo lateral izquierdo. Estos resultados indican que un número significativamente mayor de hepatocitos entra en el ciclo celular antes después de la ALPPS que después de la LPI o de cualquier otro grupo. Cabe destacar que una semana después del primer tiempo, el VHR después de la ALPPS siguió siendo 1,5 veces mayor que después de la LPI.

En el estudio de Uribe et al.¹³, uno de los pocos estudios realizado en ALPPS en humanos, se demostró un incremento de los factores regenerativos (HGF, EGF, IL-6, TNF- α , Ccnd1 y Ki-67) con activación de la proliferación y la división celular.

De este conjunto de experimentos, concluimos que la ALPPS induce una hipertrofia hepática acelerada, basada en el aumento de volumen y la proliferación de hepatocitos.

Intentando dar explicación a este fenómeno proliferativo masivo que se produce tras ALPPS, se ha relacionado el estímulo regenerativo con la hipoxia relativa a la que se somete el VHR al producirse este incremento tan abrupto del flujo portal, a través del estímulo del factor inducido por hipoxia 1 y 2 α (HIF1 α y HIF2 α)²¹⁸⁻²²⁰. Estos factores, producido por los hepatocitos de forma directa, se han relacionado con el aumento de producción de VEGF, FGF y la sintetasa inducible por óxido nítrico (iNOS) que promueven la proliferación de los sinusoides hepáticos.

Algunos trabajos le han dado importancia al fenómeno inflamatorio o humoral como responsable del crecimiento del VHR. Sparrelid et al.²¹³, demostraron en 2018 que ALPPS provoca un pico de IL-6 después de la primera intervención quirúrgica ($p=0,004$), que disminuye rápidamente y no vuelve a aumentar después del segundo tiempo. El HGF también aumentó después del estadio 1 ($p=0,048$), y los niveles de HGF

se correlacionaron significativamente con el grado de crecimiento del VHR ($p=0,02$; $r^2=0,47$). Hubo una correlación entre los niveles máximos de IL-6 y HGF ($p=0,03$; $r^2=0,84$). Por todo ello este estudio concluye que la IL-6 y el HGF parecen ser mediadores tempranos de la regeneración que acontece tras del primer tiempo de ALPPS.

Sin embargo, estos factores no son exclusivos de ALPPS. Es por ello que diversos autores se han cuestionado cuál es la causa de que la regeneración sea tan rápida tras ALPPS y sus variantes.

En un modelo animal, Langiewicz et al.²²¹ establecieron que la secreción de la proteína *Indian Hedgehog (Ihh)* de las células esteladas era necesaria para la activación temprana y la regeneración rápida. A las 4-8 horas tras ALPPS se produce un pico de *Ihh* que se asocia con un marcado aumento de los marcadores de proliferación, junto con un pico específico de ALPPS en la expresión de *Ccnd1*, crucial para la progresión del ciclo celular hepatocelular²²². La *Ccnd1* es una diana de la señalización *hedgehog* necesaria para la regeneración exitosa del hígado tras una hepatectomía²²²⁻²²⁴, lo que concuerda con el papel único de *Ihh* en los efectos de ALPPS.

Aunque se cree que las proteínas *hedgehog* son necesarias para la regeneración después de la hepatectomía, semejante elevación de los niveles de *Ihh* séricos fue exclusiva de ALPPS y no se observaron después de una hepatectomía u otras técnicas de regeneración, como LPI o EPP.

En relación con dicha familia de proteínas, recientemente se ha descrito un coadyuvante c-Jun N-terminal quinasa 1 (JNK1)²²⁵ que parece ser el responsable de la liberación masiva de estas proteínas tras ALPPS. En concreto, este trabajo demuestra que la activación de JNK1 se asocia con el aumento de peso del hígado, la inhibición parcial de JNK1 reduce la tasa de regeneración asemejándola a la observada después de la LPI y que la *Ihh* recombinante es suficiente para restaurar la regeneración de la ALPPS en ratones inhibidos por la JNK1. Con todo ello, se propone nuevas vías para

inducir regeneración a través de fármacos que podrían estimular la regeneración en aquellos enfermos con riesgo de IHP tras el primer tiempo de ALPPS.

Otro estudio del mismo grupo suizo²²⁶, estudia los genes implicados en la regeneración tras ALPPS y tras una hepatectomía 70% encontrando diferencias en cuanto a la transcripción génica de ambos tipos de cirugía. En el caso de ALPPS se objetiva implicación de genes de la vía de señalización *insulin-like growth factor I receptor* (IGF1R), relacionada con la supervivencia celular; la vía ILK, relacionada con la proliferación celular inducida y la ruta de la IL-10 relacionada con la determinación de la estabilidad; que se enriquecieron significativamente. Mientras que, a diferencia de la hepatectomía, la actividad de la vía del interferón se redujo de forma significativa. Además, los genes asociados con las vías de quinasas activadas por proteína (PAK) e ILK se activaron precozmente en ALPPS, lo que refleja aceleración significativa de la regeneración del hígado ($p<0,001$).

También se ha comparado la actividad proliferativa de ALPPS con la obtenida tras LPI. Sheng et al.²²⁷ demostraron que tras ALPPS, el VHR aumentó significativamente después de la ALPPS, con un mayor tamaño celular que tras LPI ($p=0,0003$). El índice proliferativo Ki-67 ($p=0,002$) y HGF fueron mayores después de ALPPS que tras LPI ($p=0,043$).

Budai et al.²⁰⁶ publicaron en el año 2019 un estudio en el que comparaban, en un modelo animal, la respuesta del índice proliferativo Ki-67 del hepatocito ante ALPPS frente a la obtenida con LPI. Los resultados mostraron el índice Ki-67 aumentó significativamente en el grupo ALPPS en comparación con el grupo LPI; a las 24 horas: 86,9% frente a 66,2%, ($p<0,001$).

Todos estos hallazgos apoyan lo que se había hipotetizado hasta ahora en base a los hallazgos clínicos: ALPPS provoca un estímulo regenerativo mayor que el resto de técnicas clásicas de regeneración.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tras la revisión bibliográfica, la hipótesis que se plantea es si la regeneración hepática rápida que ocurre con la técnica ALPPS y sus variantes en humanos, se trata de una regeneración eficaz que evita la IHP o, por el contrario, se trata de simple congestión hepática del VHR secundaria al aumento del flujo portal tras la ligadura de la vena porta del hemihígado contralateral.

Aunque en la literatura existen varios artículos que analizan los fenómenos relacionados con la regeneración hepática de la técnica ALPPS, estos son en su mayoría estudios experimentales y existe poca evidencia en estudios clínicos realizados en humanos. Asimismo, la mayoría de estos artículos se basan en el análisis del papel del VHR, no habiéndose estudiado la respuesta ni la influencia que ejerce en la regeneración el lóbulo derecho deportalizado.

Por ello, nuestro objetivo principal es analizar los cambios en la expresión génica y los hallazgos inmunohistoquímicos que se generan en pacientes durante las distintas etapas de la técnica T-ALPPS, tanto en el VHR como en el lóbulo deportalizado (estudiando la influencia que este LHD “auxiliar” tiene sobre la regeneración del VHR).

Como objetivos secundarios, valoraremos la efectividad de la técnica T-ALPPS a la hora de generar una regeneración del VHR y su morbilidad perioperatoria comparada con otras técnicas de regeneración hepática como ALPPS clásico.

Los resultados de este estudio, procedente de una beca FIS, han sido publicados en la revista *Annals of Surgery* en 2019²²⁸.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Desde octubre de 1990, la Unidad de Cirugía Hepática y biliar de Alta Complejidad del HCUVA elaboró una base de datos prospectiva sobre resecciones hepáticas en dos tiempos recogiendo un total de 138 pacientes (en 20 casos se realizó una EPP, en 41 se realizó un TSLR y en los 77 restantes se realizó una variante técnica de ALPPS). Para la realización de los estudios de regeneración hepática se obtuvo una beca FIS (PI13/02870) sobre regeneración hepática y progresión tumoral en pacientes intervenidos con técnicas de regeneración hepática rápida en el año 2013.

Desde entonces, en nuestro estudio concreto de investigación, se han incluido todos aquellos pacientes intervenidos mediante resecciones hepáticas en dos tiempos entre enero de 2013 y julio de 2018, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital (CEIC 7/11/2013) y en todos los casos se obtuvo el consentimiento informado, tras explicar al paciente la técnica quirúrgica a realizar, y sus posibles complicaciones y mortalidad.

Parámetros analizados y estadificación

La indicación quirúrgica se realizó en un Comité Multidisciplinar de Tumores Hepáticos en el que se valoraron la edad del paciente, los antecedentes personales, el riesgo quirúrgico según el score de la *American Society of Anaesthesiologists* (ASA) y según el *Charlson Comorbidity Index* (CCI)²²⁹, el tipo de tumor y su estadificación, hepática y extrahepática, y la planificación volumétrica del hígado. La situación general del paciente se valoró según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncologic Group*) incluyendo a los pacientes con clase 0, 1 y 2. La estadificación preoperatoria de la enfermedad se realizó mediante la evaluación del marcador tumoral, TC (*Figura 7*) con volumetría, resonancia magnética nuclear (RMN) con o sin contraste organoespecífico del hígado (Primovist®, Bayer Inc., Ontario, Canadá) y tomografía por emisión de positrones asociada con TC (PET-TC).

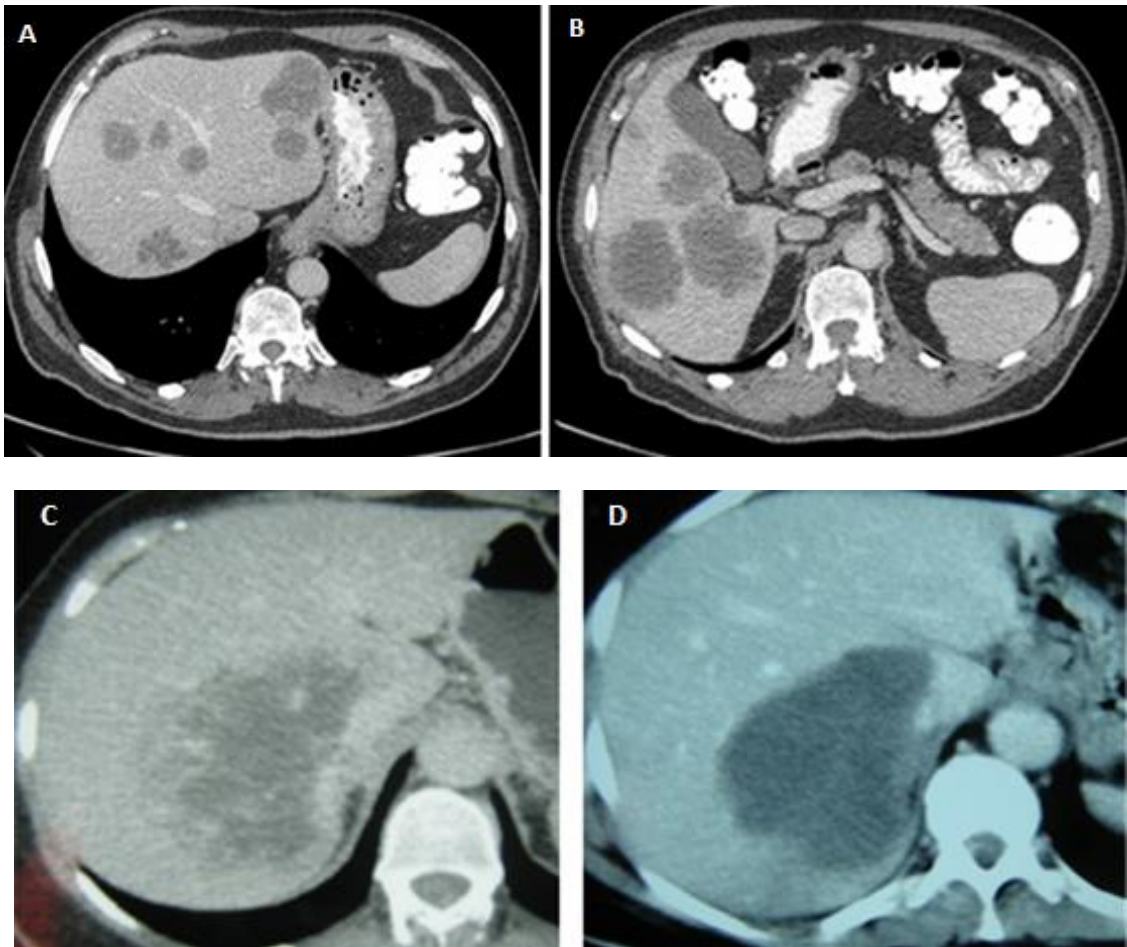


Figura 7. Imágenes de TC de pacientes incluidos en la serie que presentan MHCCR bilobares múltiples (A y B) y únicas y de gran tamaño (C y D).

Todos los pacientes incluidos en esta serie fueron reclutados en el Registro Mundial de ALPPS, de forma prospectiva, incluyendo todas las variables perioperatorias solicitadas por dicha base de datos. En la *Figura 8* se muestra la página Web del registro con el número de pacientes aportado por cada centro hasta el 20 de febrero de 2020, fecha de la última actualización.

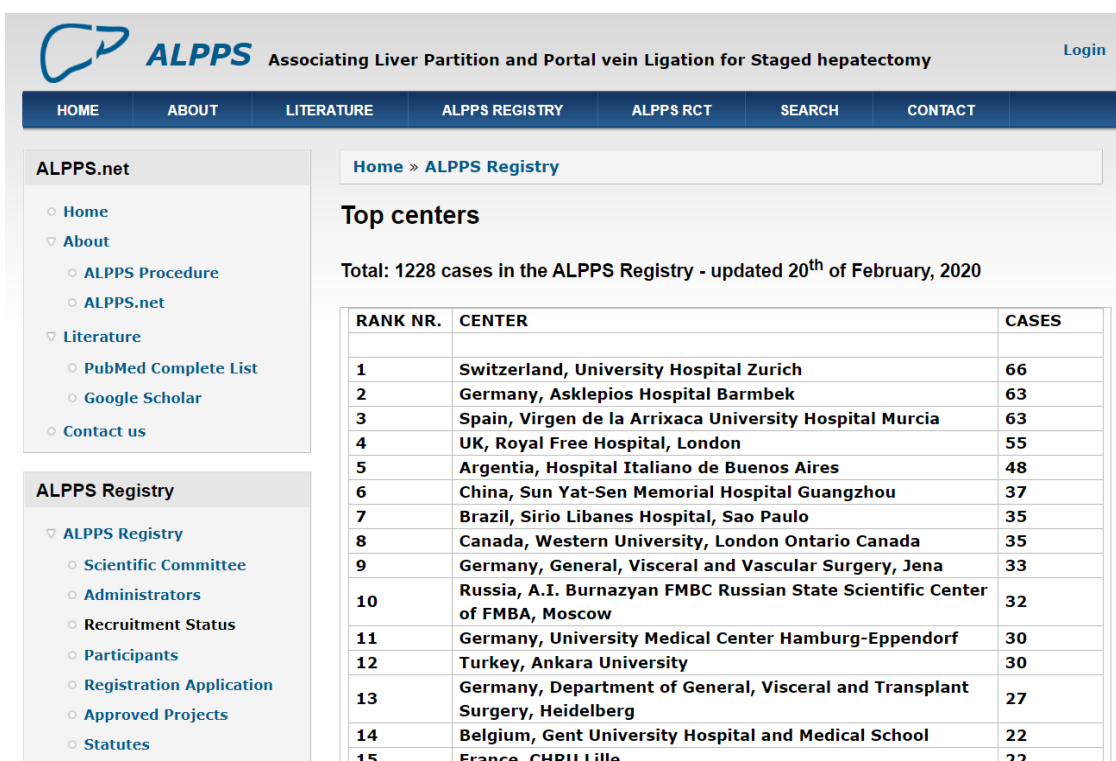


Figura 8. Reclutamiento de pacientes en el Registro Mundial de ALPPS, con 63 pacientes aportados por el HCUVA. Disponible en http://www.alpps.net/?q=recruitment_status

Criterios volumétricos preoperatorios

Mediante estudio mediante TC con volumetría, solicitada previa a la cirugía se obtuvo el VHT, el volumen tumoral (VT), el VHR y el volumen del LHD expresado en mililitros (Figura 9).

Posteriormente, se calculó el %VHR mediante la fórmula:

$$\%VHR = \frac{VHR}{VHT} \times 100$$

También se calculó el %VHR libre de tumor (%_{clean}VHR) según la fórmula:

$$\%_{clean}VHR = \frac{VHR - VT}{VHT} \times 100$$

A efectos prácticos y para una mejor comprensión, este %_{clean}VHR será el que se usará como referencia en el resto del trabajo. Un %VHR menor del 25-30% del VHT en pacientes con hígados sanos, menor del 35-40% en aquellos que han recibido QMT o menor del 40-50% en hígados cirróticos se consideró insuficiente²¹.

Cuando la razón VHR/BWR razón fue menor de 0,5 ml/g en pacientes sanos y al 0,7 ml/g en aquellos que habían recibido QMT también se consideró como un VHR insuficiente. Se calculó en todos los pacientes según la fórmula:

$$VHR/BWR = \frac{VHR \text{ (ml)}}{\text{Peso del paciente (g)}} \text{ (ml/g)}$$

Del mismo modo, para el estudio volumétrico del LHD, se calculó igualmente el valor de porcentaje de volumen de LHD con respecto al VHR (%LHD) con la fórmula:

$$\%LHD = \frac{LHD}{VHT} \times 100$$

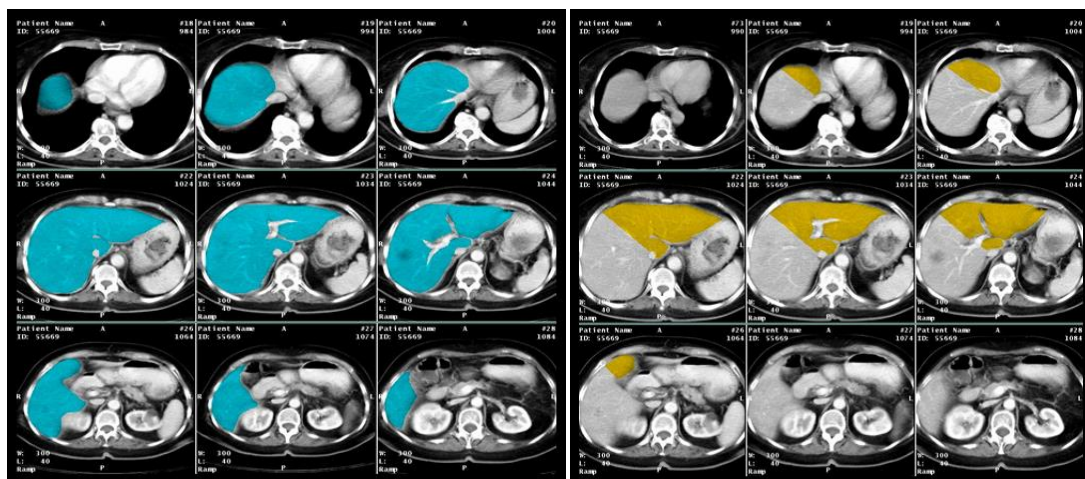


Figura 9. Cálculo del volumen hepático mediante TC. En azul se muestra el VHT, en amarillo el VHR.

Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos todos aquellos pacientes mayores de 18 años que cumplían criterios radiológicos (pacientes con enfermedad múltiple bilobar o con grandes metástasis unilobares), criterios volumétricos (pacientes con %VHR menor del 25-30% en hígados sanos o menor del 35-40% en pacientes que han recibido QMT, menor del

45-50% en hígados cirróticos o con una ratio VHR/Peso corporal menor de 0,5 o de 0,7 en pacientes con tratamiento previo mediante QMT) y criterios clínicos según la situación general del paciente, de la enfermedad y del riesgo anestésico²³⁰.

Se consideraron criterios de exclusión las variantes técnicas de T-ALPPS (como el T-ALPPS híbrido o el partial-Tourniquet-ALPPS), la presencia de infección tras el primer tiempo quirúrgico (colecciones o abscesos intraabdominales, infección del sitio quirúrgico, neumonía, infecciones del tracto urinario, etc.) que presentaran repercusión clínica suficiente para retrasar la cirugía y en caso de mala conservación de las muestras. Fueron también excluidos los pacientes con una mala situación basal (ECOG 3 y 4), los que presentaban un riesgo quirúrgico elevado (ASA=4) y los que denegaron el consentimiento informado por escrito.

Técnica quirúrgica

Primer tiempo de T-ALPPS

La técnica quirúrgica de T-ALPPS se ha descrito previamente en distintitos trabajos publicados a nivel nacional¹¹ e internacional^{94, 97}. Con el paciente en decúbito supino, se accede a la cavidad abdominal mediante una incisión subcostal derecha ampliada o subcostal bilateral. Primero se realiza una ecografía intraoperatoria que permite localizar las lesiones del VHR y del lóbulo derecho, futuro LHD.

Si existen lesiones en el VHR se procede a la resección de las mismas. Posteriormente, se procede a la ligadura de la vena porta derecha (*Figura 10*) y se disea y referencia la arteria hepática derecha para facilitar su localización en el segundo tiempo quirúrgico.

Consecutivamente, se realiza un pequeño surco de aproximadamente 1 cm sobre la superficie hepática para colocar en el interior de éste, una sutura de 3 mm de Vicryl® (V152; Ethicon, Somerville, New Jersey, USA) que se utilizará como torniquete para ocluir la circulación intraparenquimatosa.

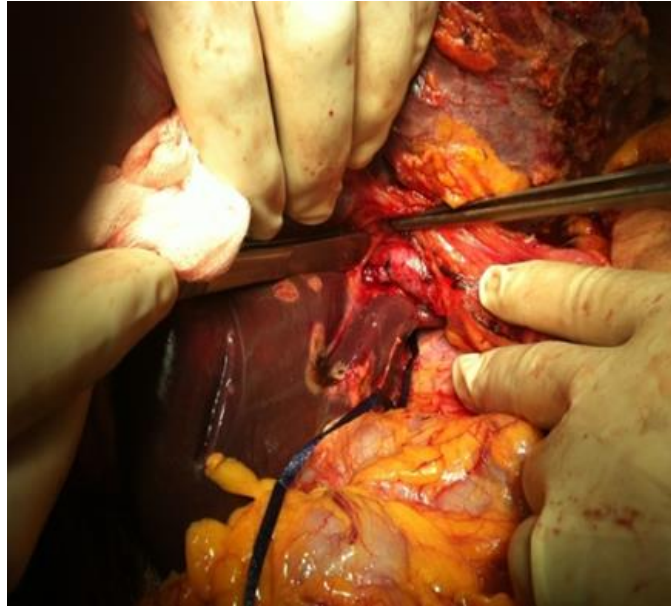


Figura 10. Ligadura de la rama portal derecha en el primer tiempo de T-ALPPS.

La situación del torniquete variará en función del tipo de hepatectomía que se planifique para el segundo tiempo quirúrgico:

1) Torniquete situado a nivel de la línea de Cantlie:

Esta línea descrita en 1897 por James Cantlie divide al hígado en dos hemihígados completamente funcionales. Cantlie observó "que la hipertrofia del lado izquierdo se acompañaba de la atrofia del lado derecho, a partir de una línea trazada a través del fondo de la vesícula biliar hasta el centro de la vena cava inferior en la parte posterior del hígado".

En el caso de haberse planificado una hepatectomía derecha en el segundo tiempo quirúrgico, se indica la colocación del torniquete a este nivel, situándolo entre las venas suprahepáticas derecha y media mediante una maniobra de "hanging" (Figura 11).

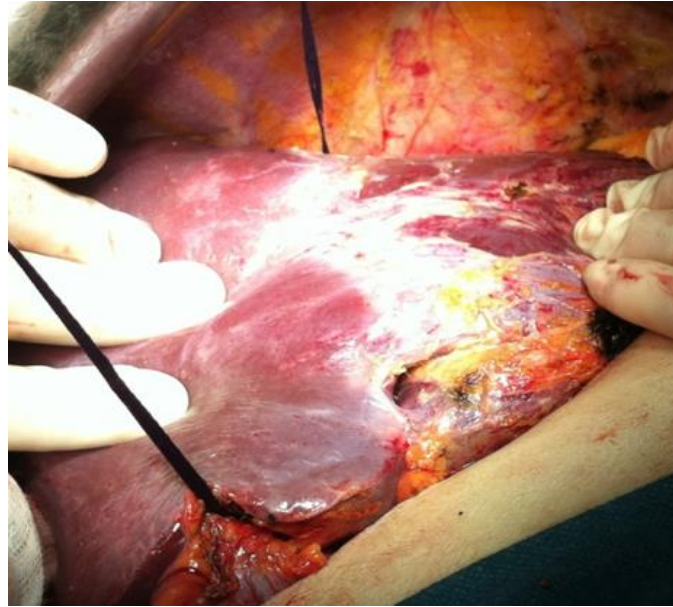


Figura 11. Situación del torniquete mediante tras la maniobra de "hanging" para realizar una hepatectomía derecha.

Seguidamente se pasa el torniquete por delante del pedículo portal derecho utilizando un acceso extraglissonianiano para evitar la oclusión de la arteria hepática y el conducto biliar derechos (*Figura 12*).

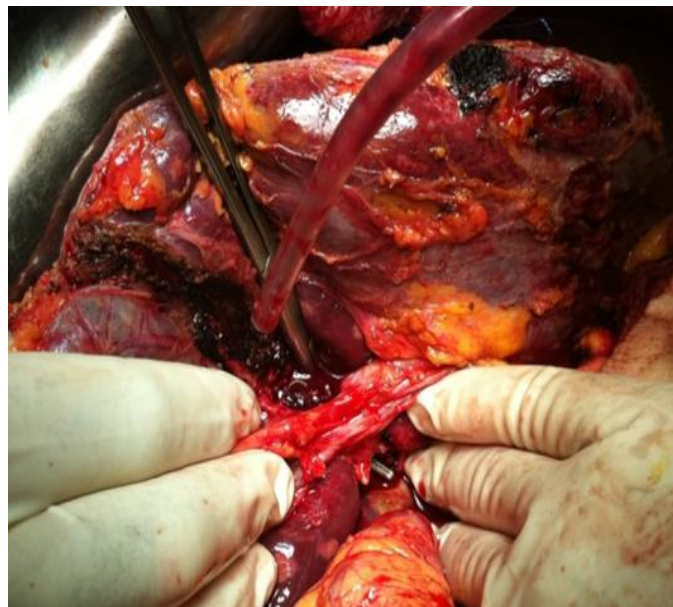


Figura 12. Paso extraglissonianiano del torniquete sin oclusión de la arteria ni la vía biliar derechas.

Luego de esta maniobra, se realiza un surco de 1 cm de profundidad a nivel de la línea de Cantlie, que se continúa con el segmento 1 y en ese momento se procede a anudar el torniquete de manera que ocluya los vasos intraparenquimatosos que comunican ambos lóbulos hepáticos (*Figura 13*). Esta oclusión de la circulación intrahepática se comprueba mediante ecografía intraoperatoria.

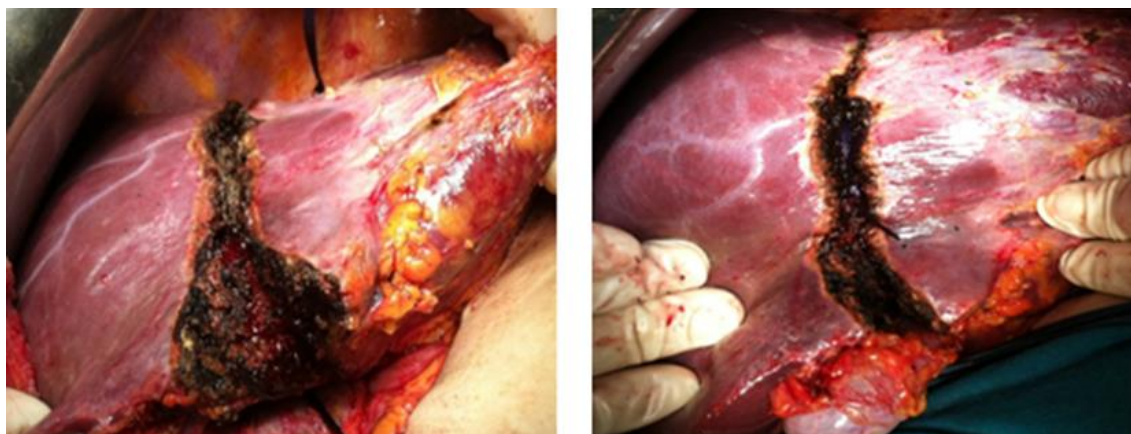


Figura 13. Surco de 1 cm en el parénquima y línea de compresión tras el anudado del torniquete para ocluir la circulación intrahepática

2) Torniquete situado nivel de la cisura umbilical:

En el caso de planificarse una hepatectomía derecha extendida o triseccionectomía derecha en el segundo tiempo quirúrgico, el torniquete debe ser colocado entre las venas suprahepáticas media e izquierda (*Figura 14*), pasando por el receso de Rex hasta llegar al nivel pedículo hepático izquierdo, pasándolo por delante del mismo para evitar su oclusión (*Figura 15*). A continuación, se realiza el surco de 1 cm y se anuda el torniquete (*Figura 16*). Tras esto, se comprueba mediante ecografía intraoperatoria que no existe circulación colateral entre el sector lateral izquierdo y el segmento 4.

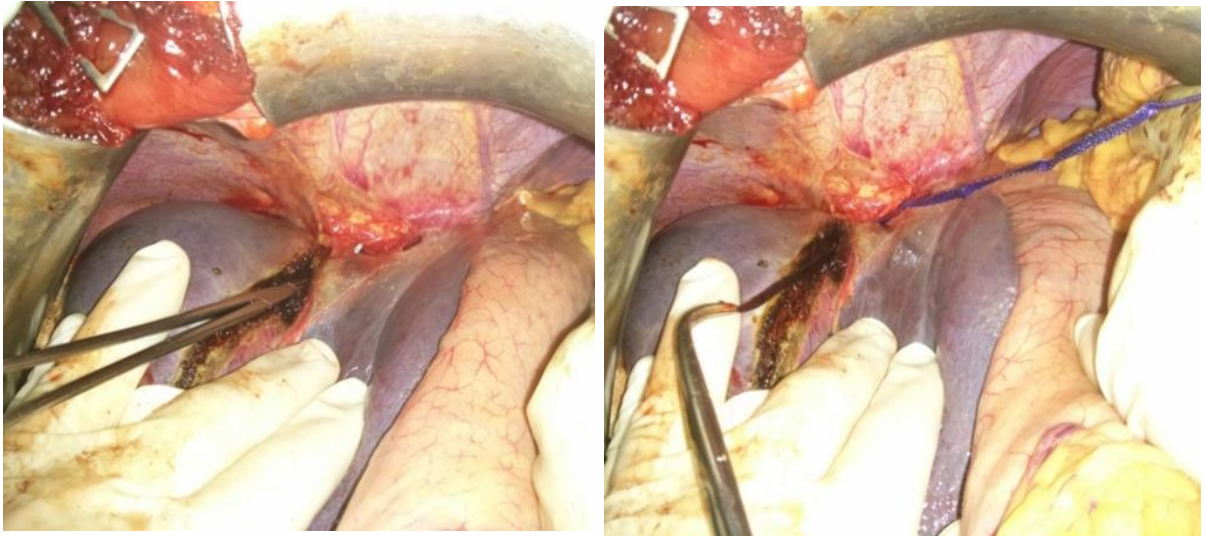


Figura 14. Paso del torniquete entre la vena hepática media e izquierda para realizar la maniobra de "hanging" a este nivel.



Figura 15. Paso extraglissoniano del torniquete en hilio hepático para evitar la oclusión hiliar.



Figura 16. Situación y anudado del torniquete a nivel de cisura umbilical.

Volumetría tras el primer tiempo quirúrgico

Entre el 7º y el 10º día posoperatorio se realiza una nueva TC con volumetría (Figuras 17 y 18) para calcular el incremento de volumen del futuro remanente hepático en términos absolutos y relativos ($\Delta\%VHR$), mediante las siguientes fórmulas:

$$\Delta VHR = VHR \text{ final} - VHR \text{ inicial (ml)}$$

$$\Delta\%VHR = \frac{VHR \text{ final} - VHR \text{ inicial}}{VHR \text{ inicial}} \times 100$$

También se calculó la cinética de crecimiento del VHR por día por día (ΔVHR), mediante la fórmula:

$$\text{Cinética de } \Delta VHR = \frac{VHR \text{ final} - VHR \text{ inicial}}{\text{Días de regeneración}} \text{ (ml/día)}$$

Para el estudio del LHD se calculó en esta misma TC postoperatoria, el decremento en volumen del LHD (ΔLHD), según la fórmula:

$$\Delta LHD = LHD_{final} - LHD_{inicial} \text{ (ml)}$$

Así como la cinética de decremento de volumen del mismo según la fórmula:

$$\text{Cinética de } \Delta LHD = \frac{LHD_{final} - LHD_{inicial}}{\text{Días de regeneración}} \text{ (ml/día)}$$

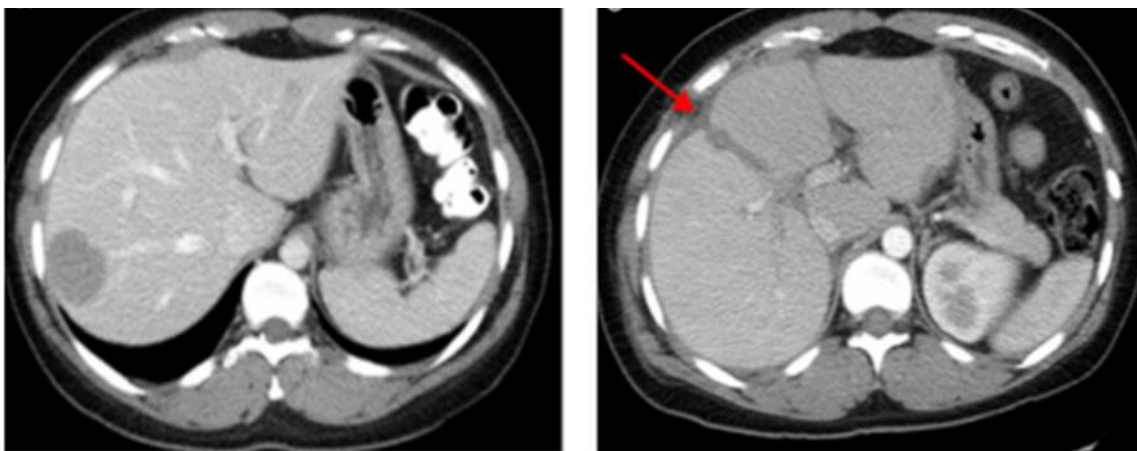


Figura 17. Hipertrofia del LHI tras colocación del torniquete en la línea de Cantlie. Línea de oclusión marcada con la flecha roja.

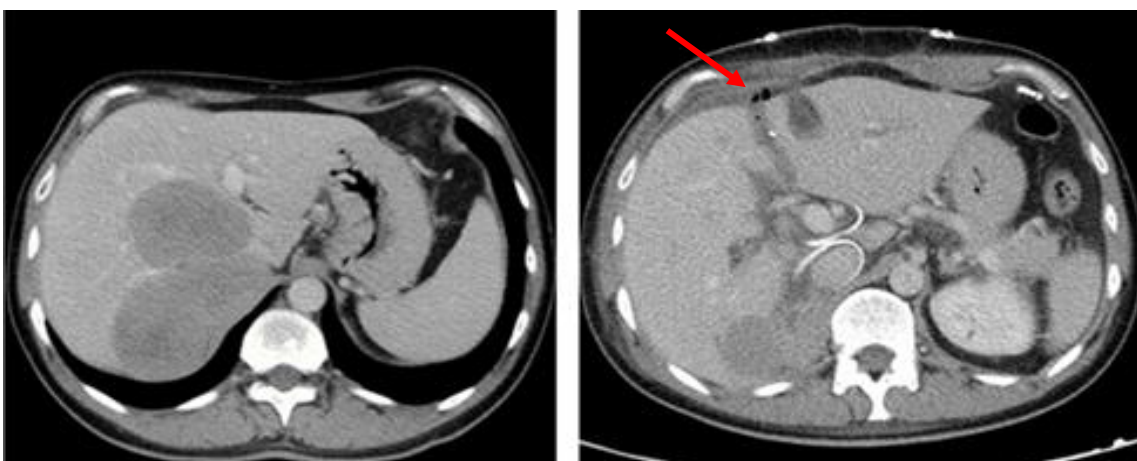


Figura 18. Hipertrofia del sector lateral izquierdo tras colocación del torniquete en la cisura umbilical. Línea de oclusión marcada con la flecha roja.

Segundo tiempo de T-ALPPS

Cuando el futuro remanente hepático ha alcanzado un volumen suficiente que asegure la función hepática, se procede al segundo tiempo quirúrgico. En esta segunda intervención, se realiza la hepatectomía mayor realizando la transección del parénquima a través del surco realizado durante el primer tiempo, en el que se había anudado el torniquete. Se liga la arteria hepática derecha, que había sido referenciada en la primera cirugía, y se diseca y secciona la vía biliar derecha. El torniquete actúa también facilita la bipartición hepática, pues actúa como “*hanging*”, permitiendo la sección a nivel del surco creado por el torniquete, con escasas pérdidas hemáticas, ya que los vasos están ocluidos por el mismo (Figura 19).

La bipartición se realiza *in situ* sin movilizar el lóbulo derecho, seccionando la vena suprahepática derecha con endograpadora vascular. En los casos de triseccionectomía derecha, se seccionan las venas suprahepáticas media y derecha. En los casos de invasión de vena cava inferior se realiza resección de la misma y sustitución por un injerto de Goretex® anillado (Gore & Associates, Inc, Newark, Delaware, Estados Unidos) (Figura 20).



Figura 19. Bipartición hepática a nivel de la cisura umbilical durante una triseccionectomía derecha.

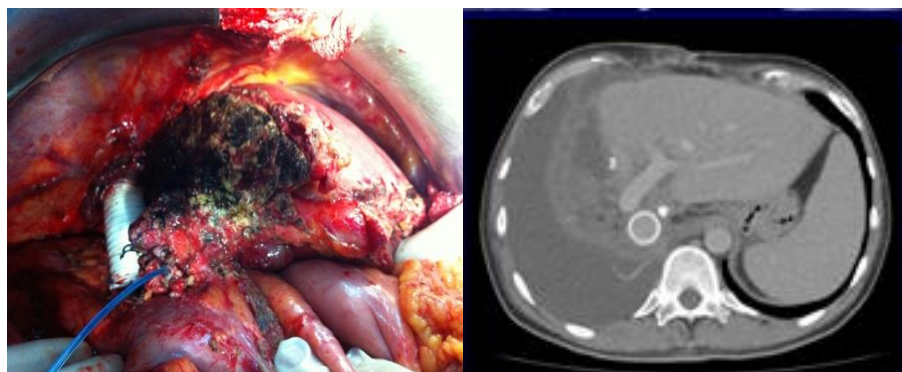


Figura 20. Colocación de injerto de Gore-Tex® anillado en un caso de T-ALPPS que presentaba invasión de vena cava inferior. Imagen de TC que muestra el resultado tras dicha cirugía.

Parámetros quirúrgicos analizados en la serie

Se analizaron parámetros (Tablas 3, 4, 5 y 6) clínicos preoperatorios, datos volumétricos preoperatorios y tras el primer tiempo quirúrgico o *interstage*, datos intraoperatorios de la primera y la segunda intervención quirúrgica, datos posoperatorios precoces y morbilidad posoperatoria y supervivencia global y libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años.

La morbilidad se analizó según la clasificación de Clavien-Dindo⁶⁹. La IHP se clasificó según los criterios 50/50⁷¹ y los criterios del Grupo Internacional para el Estudio de la Cirugía del Hígado o *International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*⁷².

Seguimiento

Tras la segunda intervención, el seguimiento se realiza por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y por el Servicio de Oncología Médica del HCUVA, siendo las decisiones tomadas en el Comité Multidisciplinar de Tumores Hepáticos que se reúne de forma

semanal. Tras la cirugía, y en los casos oportunos, se inicia la quimioterapia y/o radioterapia adyuvante generalmente en el plazo de un mes, siempre que no existan contraindicaciones y el paciente esté recuperado. Antes de iniciar la quimioterapia se realiza una TC y marcadores tumorales de control. A partir de aquí, durante el primer año se realizan TC y marcadores tumorales cada 3 meses, el segundo año cada 5-6 meses, el tercer año cada 8-9 meses y una vez al año a partir del cuarto año.

En la *Figura 21*, se muestra el último control de TAC de la primera paciente que se intervino mediante la técnica T-ALPPS en septiembre de 2011, actualmente libre de enfermedad.

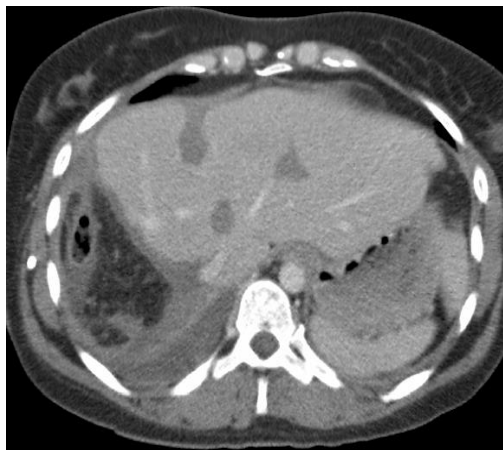


Figura 21. TC de control de la primera paciente intervenida mediante T-ALPPS.

Método de recogida de muestras de biopsia

Analizamos la respuesta regenerativa (biología molecular e inmunohistoquímica) en biopsias intraoperatorias tomadas en el VHR del lóbulo izquierdo (biopsias A) y en el LHD (biopsias B), en 3 momentos diferentes (*Figuras 22, 23 y 24*).

Durante el primer tiempo se tomó una biopsia basal (nada más abrir el abdomen) 1 A-1T y 1 B-1T y una biopsia a los 60 minutos de completar la técnica T-ALPPS (biopsias 2 A-1T y 2B-1T) y en la segunda intervención se toman biopsias seguidamente a realizar la laparotomía (1 A-2T y 1B-2T (a unos 10 días de la primera intervención).

Las biopsias hepáticas se tomaron con bisturí frío de nº22 y posteriormente se electrocoaguló el lecho de las mismas con bisturí de Argón. Dichas muestras se conservaron en formaldehído para su análisis histológico y molecular. Para su análisis inmunohistoquímico se conservaron en formalina neutralizada al 4%.

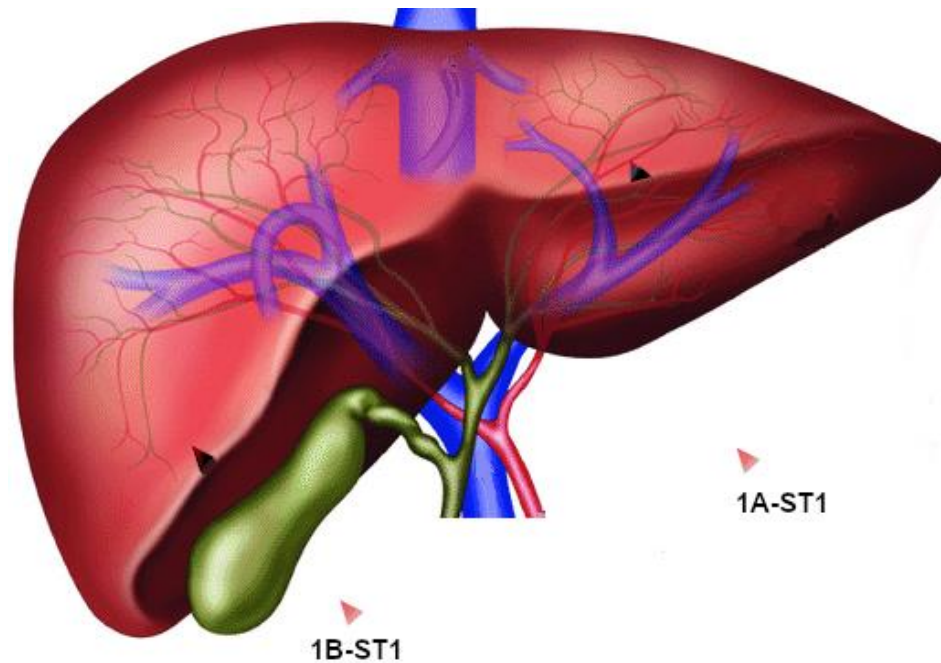


Figura 22. Biopsias tomadas nada más realizar la laparotomía en el primer tiempo de T-ALPPS (1A-ST1 y 1B-ST1).

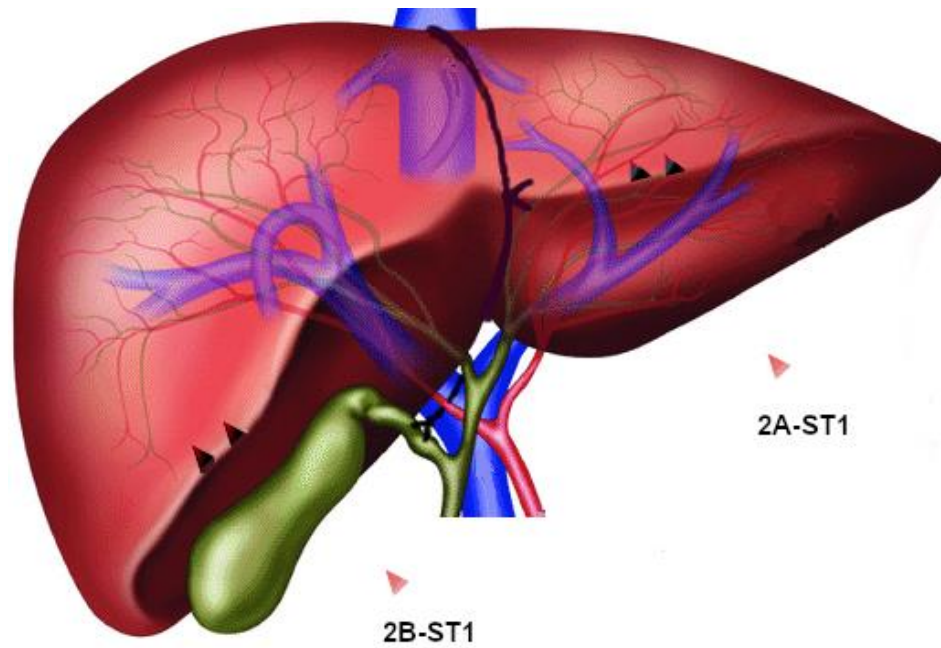


Figura 23. Biopsias tomadas a los 60 minutos de realizar la ligadura portal y la oclusión del parénquima hepático con el torniquete (2A-ST1 y 2B-ST1).

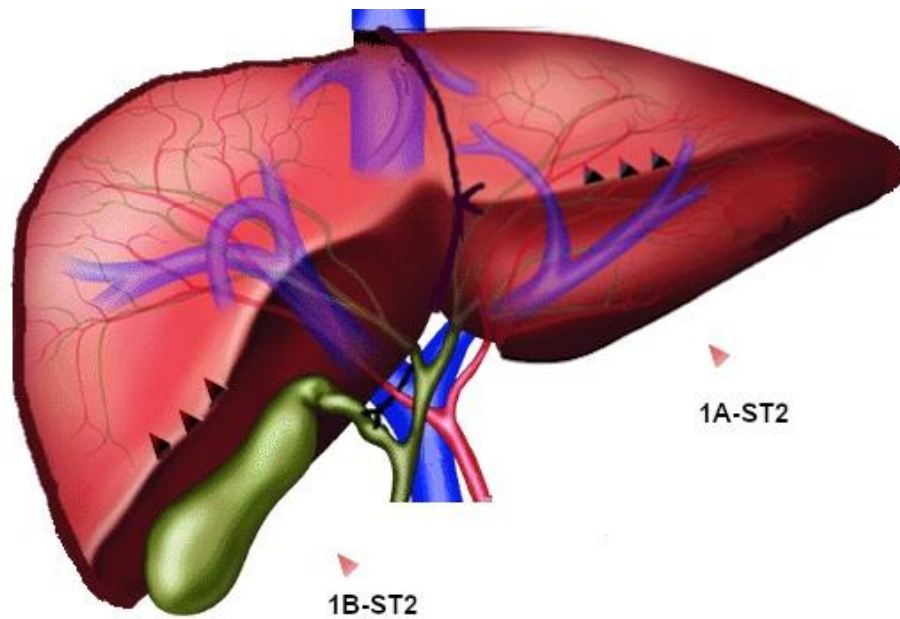


Figura 24. Biopsias tomadas a los 10 días nada más realizar la laparotomía en el segundo tiempo de T-ALPPS (1A-ST2 y 1B-ST2).

Posteriormente se realizó un estudio comparativo de las biopsias del primer tiempo (2A-ST1 y 2B-ST1) y del segundo tiempo (1A-ST2 y 1B-ST2), con respecto a las

biopsias basales tomadas al inicio del primer tiempo (1A-ST1 y 1B-ST1, respectivamente).

Método de análisis de la transcripción celular

Para el análisis cuantitativo mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) las muestras se conservaron en formaldehído. La extracción total de ácido ribonucleico (ARN) se realizó a partir de tejido hepático previamente almacenado en ARN-later (Sigma-Aldrich, San Luis, Misuri, Estados Unidos). Para ello, se utilizó un kit de extracción de ARN comercial llamado RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemania). La concentración de ARN se midió posteriormente mediante espectrofotometría utilizando un Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos). Una vez extraído y cuantificada la concentración del ARN total se procedió a la retrotranscripción de ARN a ADN complementario (cADN) mediante la reacción de RT-PCR utilizando el kit iScript™ cDNA Synthesis (BioRad, Hercules, California, Estados Unidos), de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Dicha síntesis se llevó a cabo a partir de la misma cantidad de ARN (500 ng).

El estudio de la expresión génica, se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real en el termociclador MyIQ5 system (BioRad, Hercules, California, Estados Unidos) usando el kit SYBR Premix Ex Taq (TliRNaseH Plus) (Takara Bio Inc., Kusatsu, Prefectura de Shiga, Japón) y cebadores específicos KiCqStart Primers (Sigma-Aldrich, San Luis, Misuri, Estados Unidos). Cada reacción de PCR cuantitativa se realizó en un volumen final de 20 µl por duplicado utilizando 10 µl de SYBR Premix Ex Taq (TliRNaseH Plus) (Takara Bio Inc., Kusatsu, Prefectura de Shiga, Japón), 2 µl de KiCqStart Primers específicos (Sigma-Aldrich, San Luis, Misuri, Estados Unidos), 2 µl de cADN diluido 1/10 y agua de biología molecular estéril hasta completar los 20 µl.

Para cada conjunto de cebadores, la eficiencia fue mayor del 95%, y se observó un solo producto en el análisis de la curva de fusión.

Los niveles relativos de expresión génica presentados se calcularon utilizando el método $2^{-\Delta Ct}$ que se normaliza a la expresión de Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

Mediante este método se analizó la respuesta a de los factores de regeneración (HGF, VEGF-A, EGFR, TGF- β) y cMET (receptor de HGF) y su respuesta proliferativa (Ki67), factores proinflamatorios factores (IL-1A, IL-6, TNF- α), factores relacionados con la hipoxia hepatocitaria (HIF1A, NOS2), factores relacionados con la apoptosis (Casp-1A, Casp-3, BAX, DAPK-3) y factores reguladores del ciclo celular (STAT-3, ENO-1, LEF-1, Ciclina D1

Procesado de las muestras para inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos (proteína inmunitaria que se adhiere al antígeno de forma específica para señalar y que sea destruido), para detectar antígenos (molécula o sustancia capaz de producir una respuesta inmune) en un corte o sección de tejido biológico. En nuestro caso, se trata de usar anticuerpos para localizar una proteína específica de la célula usando el complejo biotina-avidina-peroxidasa. La peroxidasa, al reaccionar con una mezcla reveladora, provoca un precipitado de color que permite identificar visualmente las zonas donde se localiza la proteína a estudio (inmunorreacción positiva).

De las biopsias tomadas en los diferentes momentos descritos previamente, se tomaron muestras representativas de tejido hepático. Parte de dicha muestra se fijó en frascos de formalina comercial al 4% tamponada (Panreac Quimica, Barcelona, España) mientras que el resto de la muestra (de la misma zona de donde se extrajo la parte fijada en formalina) se conservó en tubo Eppendorf con ARN-later (Sigma (Merck), Madrid, España) para posterior estudio genómico.

Tras un tiempo de fijación de unas 12 horas, las muestras preservadas en formalina fueron procesadas utilizando un procesador histológico convencional (Excelsior, Thermo Scientific, Madrid, España), utilizando el siguiente protocolo:

1. Etanol 50% (1h).
2. Etanol 70% (1h).
3. Etanol 96% (2h).
4. Etanol absoluto o 100% (3 pasos de 1h).
5. Sustituto de xileno (3 pasos de 1h).
6. Inclusión en parafina (2 pasos de 1h y un tercero de 2h).

Una vez se había completado el procesado, las muestras se incluyeron en bloques de parafina para preservarlas indefinidamente y facilitar su corte, utilizando un sistema de inclusión modular (Thermo Histostar™, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, Estados Unidos).

Las muestras que se reservaron fueron sometidas a *screening* histopatológico con fines diagnósticos primero y posteriormente para poder seleccionar adecuadamente los especímenes. Con este fin, las muestras así incluidas fueron seccionadas usando un micrótomos de rotación tipo Minot (Thermo HM55S, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, Estados Unidos), obteniendo cortes de 3 micrómetros de espesor que fueron depositados en un portaobjetos con carga electrostática (SuperFrost Plus Slides™, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, Estados Unidos) y secados durante una hora a 60º para asegurar la adhesión del corte obtenido a la superficie del portaobjetos.

Tras este periodo de secado, los portaobjetos fueron teñidos con una técnica histoquímica de tinción convencional, en nuestro caso hematoxilina-eosina. Esta tinción consta de dos colorantes: hematoxilina (que tiñe de azul las sustancias con carácter ácido, como los núcleos de las células) y la eosina (que tiñe de un color rojo ladrillos las sustancias con carácter básico, como el citoplasma). La técnica consta de los siguientes pasos:

1. Inmersión en sustituto de xileno (2 pasos de 5min cada uno).
2. Inmersión en etanol absoluto o 100% (2 pasos de 5min).
3. Inmersión el etanol 96% (5min).
4. Inmersión en etanol 70% (5 min)
5. Inmersión en agua corriente (5min).
6. Enjuague en agua destilada.
7. Hematoxilina acidificada de Harris (Shandon, Madrid, España) (1 min).
8. Lavado en agua corriente (5min).
9. Enjuague en agua destilada.
10. Inmersión el etanol 96% (1min).
11. Eosina alcohólica (Shandon, Madrid, España) (30s).
12. Inmersión el etanol 96% (2 pasos de 1 min).
13. Inmersión en alcohol absoluto (2 pasos de 5min).
14. Inmersión en sustituto de xileno (2 pasos de 5min).
15. Montaje en medio permanente (NeoMount, Merck, Madrid, España).

Finalmente, dichos portaobjetos teñidos fueron examinados por un patólogo cualificado y con amplia experiencia en patología hepática.

Análisis inmunohistoquímico

La técnica inmunohistoquímica utilizada para este trabajo, es un método simplificado de la técnica indirecta biotina-avidina-peroxidasa, utilizando un kit comercial (sistema EnVision Flex, Agilent-Dako Inc., California, Estados Unidos). El protocolo seguido para la realización de este estudio fue el siguiente:

1. Corte de secciones de 4 micrómetros de espesor y posterior secado en estufa 1h a 60°C.
2. Inmersión en sustituto de xileno (2 pasos de 5min).
3. Inmersión en alcohol absoluto (2 pasos de 5min).
4. Inmersión el etanol 96% (5min).
5. Inmersión en etanol 70% (5 min)
6. Inmersión en agua corriente (5min).
7. Enjuague en agua destilada.
8. Desenmascaramiento antigénico químico (solución tampón de ácido etilendiaminotetraacético, pH 9.0) inducido por calor (98°C) durante 30 minutos, usando una cámara especial (PT-Link, Thermo Fisher Scientific

Inc., Waltham, Massachusetts, Estados Unidos). La fijación inducida por formaldehído altera la estructura de las proteínas, de modo que los anticuerpos usados para la técnica no pueden reconocerlos en condiciones normales. Para rescatar la estructura original de las proteínas, se usa la mencionada técnica de desenmascaramiento: la combinación de calor y de pH reconstruye la estructura proteica, de modo que los anticuerpos puedan reconocerla.

9. Nuevo enjuague en agua destilada.
10. Inhibición de la peroxidasa endógena (al ser una reacción que se basa en el uso de peroxidasa exógena, es importante bloquear la peroxidasa tisular para evitar la aparición de falsos positivos. Por ese motivo se incuba la sección con una solución de agua oxigenada al 3% en tampón tris salino durante 5 minutos a temperatura ambiente (solución comercial Dako Peroxidase Blocking del Kit Agilent-Dako Inc., California, Estados Unidos).
11. Lavado en tampón tris salino, pH 7.4 (3 lavados de 3min).
12. Incubación con el anticuerpo primario: anticuerpo monoclonal de ratón anti Ki-67 (clon MIB-1, Agilent-Dako Inc., California, Estados Unidos), utilizado normalmente para diagnóstico, solución comercial lista para usar. Las secciones se incubaron durante 1 hora a 37°C (para facilitar la unión del anticuerpo a su proteína).
13. Lavado en tampón tris salino, pH 7.4 (3 lavados de 3min).
14. Incubación con el polímero secundario anti-murino (EnVision, Agilent-Dako Inc., California, Estados Unidos). Es un polímero que reconoce el anticuerpo (Ki-67), que tiene conjugado miles de moléculas de peroxidasa de origen exógeno. Incubación de 30 minutos a 37°C.
15. Lavado en tampón tris salino, pH 7.4 (3 lavados de 3min).
16. Revelado de la reacción. Se usa una mezcla que tiene dos componentes: agua oxigenada y una sustancia colorante 3-3' diaminobencidina (DAB). La peroxidasa, al romper el agua oxigenada, libera oxígeno activo que oxida la DAB, originando un precipitado de color marrón, de localización nuclear.
17. Lavado en agua corriente (10 min).
18. Contraste con hematoxilina acidificada (30 seg.).
19. Inmersión en etanol 96% (2 pasos de 1 min).
20. Inmersión en alcohol absoluto (2 pasos de 5min).
21. Inmersión en sustituto de xileno (2 pasos de 5min cada uno).

22. Montaje en medio permanente (NeoMount, Merck, Madrid, España).

Las células positivas a los marcadores se caracterizan por tener un precipitado de color marrón (DAB oxidada) en un fondo de color azul morado (contraste ofrecido por la hematoxilina). El índice proliferativo (Ki-67) se expresó por el porcentaje de la media de hepatocitos positivos en 10 campos de alta potencia o *high power fields* (HPF, x400). La ventaja que ofrece el inmunomarcaje de esta proteína sobre otros métodos inmunohistoquímicos, como el PCNA o histopatológicos (índice mitótico) de determinación del índice de proliferación celular es que la proteína Ki-67 está presente en todas las fases activas del ciclo proliferativo celular (fases G1, S, G2 y mitosis)²¹⁷, a diferencia del PCNA (fase S y mitosis) o del índice mitótico (solo identifica mitosis), por lo que la identificación inmunohistoquímica de K67 abarca el espectro completo del proceso de proliferación celular y por lo tanto, es más adecuado para la determinación del mencionado índice.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentaje, las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DS), si siguen una distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso contrario. La comparación de las medias entre grupos fue llevada a cabo mediante el test de la t de Student (*pooled t-test*), o con el test no paramétrico de Mann-Whitney cuando los datos eran discretos o carecían de distribución normal. Para la comparación de variables cuantitativas dependientes se utilizó el test de Wilcoxon. Para el análisis de la supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier, quedando los valores estimados de supervivencia expresados como media e intervalo de confianza al 95% (IC95%). Los valores se consideraron estadísticamente significativos para un nivel *alfa* <0.05.

RESULTADOS

Parámetros quirúrgicos analizados

En el periodo de estudio descrito, se intervinieron 40 pacientes mediante la técnica ALPPS o variantes de la misma en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (CGAD) del HCUVA. Del total de pacientes intervenidos, 25 cumplieron los criterios de inclusión. En la *Figura 25* se presenta el diagrama de selección de pacientes.

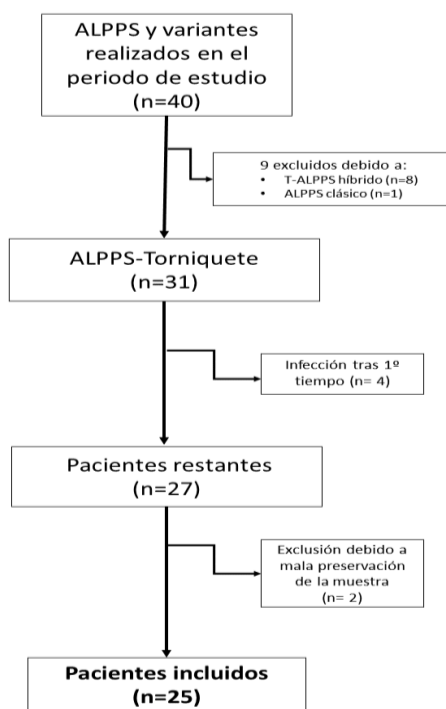


Figura 25. Flowchart de los pacientes incluidos para el estudio.

Los datos clínicos preoperatorios de los 25 pacientes incluidos en la serie quedan resumidos en la *Tabla 3*.

Datos clínicos preoperatorios	
Género (Varón), n (%)	18 (72)
Edad, mediana (RIC)	62 (55-69)
Tumores malignos, n (%)	24 (96)
Metástasis hepáticas, n (%)	23 (92)
Diagnóstico, n (%)	
MHCCR	22 (88)

MHTNE	1 (4)
CCIH	1 (4)
Adenomatosis	1 (4)
Temporalidad de las MH, n (%)	
Metacrónicas, n (%)	8 (32)
Sincrónicas, n (%)	15 (60)
Abordaje Secuencial invertido, n (%)	15 (60)
Peso (kg), mediana (RIC)	72 (66,0-80,5)
IMC (kg/m²), mediana (RIC)	26.8 (24,1-28,8)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	10 (40)
1	9 (36)
2	6 (24)
ASA score, n (%)	
II	11 (44)
III	14 (56)
CCI, mediana (RIC)	8 (7-9)
QMT neoadyuvante (%)	18 (72)
Oxaliplatino	14 (56)
Irinotecán	3 (12)
Oxaliplatino+Irinotecán	1 (4)
- Anti-EGFR	3 (12)
- Antiangiogénicos	5 (20)
Tamaño tumoral (cm), mediana (RIC)	4 (2,75-7,00)
Número de lesiones, mediana (RIC)	4 (2,5-7,5)
Número de lesiones, n (%)	
1	5 (20)
2-7	14 (56)
≥8	6 (24)
Lesiones bilobares, n (%)	16 (64)

Tabla 8. Variables clínicas de los pacientes a estudio. RIC: rango intercuartil. MHTNE: Metástasis Hepáticas de Tumor Neuroendocrino, CCIH: Colangiocarcinoma Intrahepático; MHCCR: Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal; MH: Metástasis Hepáticas; IMC: Índice de masa corporal; ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group; ASA: American Society of Anesthesiologists; CCI: Charlson Comorbidity Index; QMT: Quimioterapia; EGFR: Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico.

Del total de 25 pacientes de nuestra serie, 18 eran varones (72%) y 7 eran mujeres (28%). La mediana de edad en el momento de la intervención fue de 62 años (RIC: 55-69 años). El motivo más frecuente para indicar la intervención fueron las MHCCR (88%). De los pacientes con MH, en 15 casos (60%) se presentaron de forma sincrónica al tumor primario y en 8 casos (32%) fueron metástasis metacrónicas. En el caso de las MHCCR sincrónicas se aplicó el esquema secuencial invertido, realizando la técnica T-ALPPS antes de la exéresis del primario del colon en todos los casos.

El estado funcional de los pacientes queda reflejado mediante las puntuaciones de ECOG, ASA y CCI. Los pacientes de la serie presentan una puntuación de ECOG de 0 (40%), 1 (36%) y 2 (24%). El riesgo anestésico calculado según el score de ASA fue de II en 11 pacientes (44%) y III en 14 pacientes (56%). La mediana de CCI fue de 8 puntos (RIC: 7-9 puntos) (*Figuras 26 y 27*).

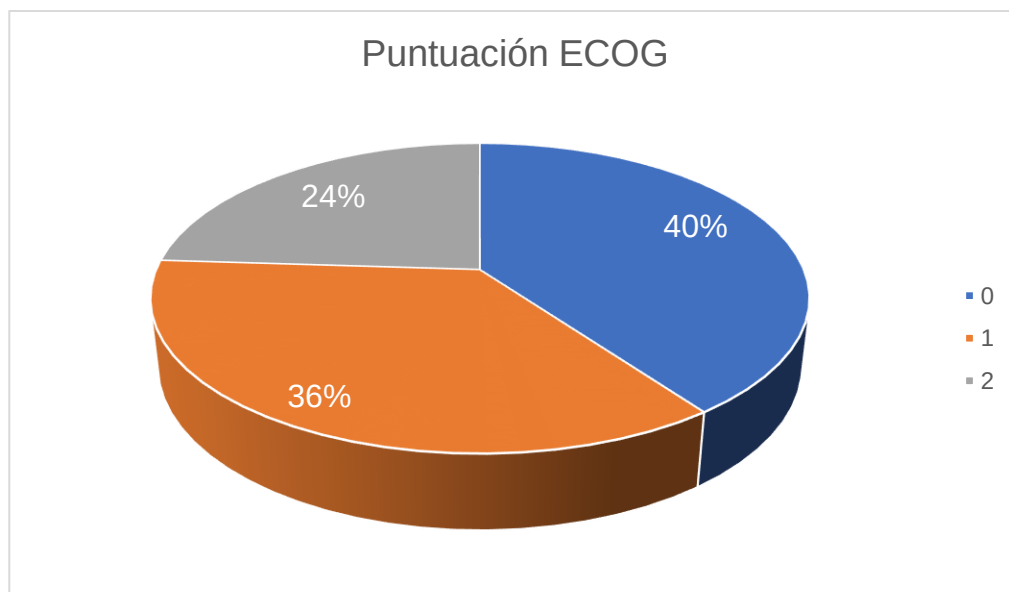


Figura 26. Valores de puntuación Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG) de los pacientes del estudio.

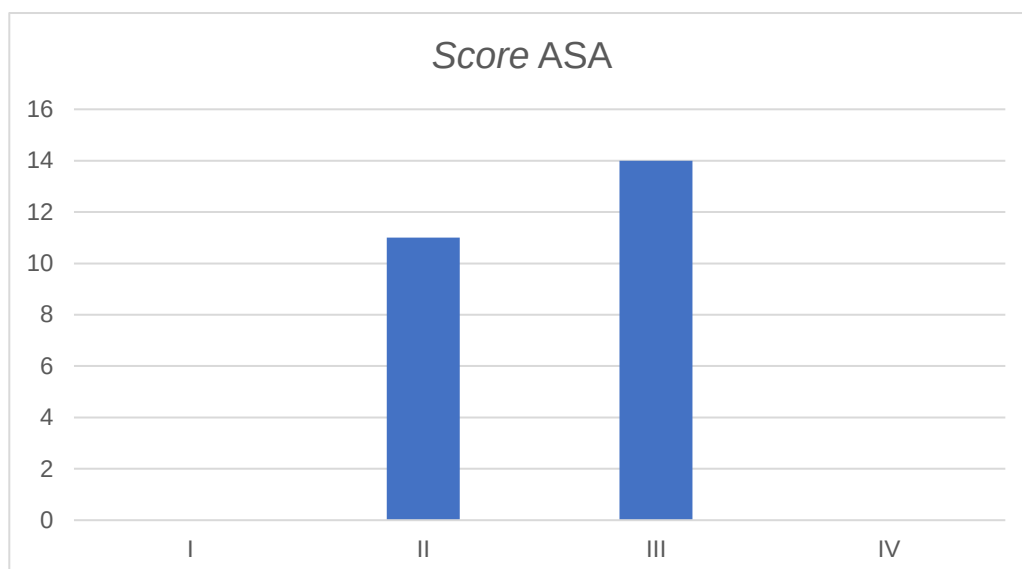


Figura 27. Riesgo quirúrgico de acuerdo al score de la American Society of Anesthesiologists (ASA) de los pacientes del estudio.

Un 72% de los pacientes (17 casos) recibieron QMT con intención neoadyuvante antes del primer tiempo de T-ALPPS, siendo los esquemas de citostáticos más frecuentemente utilizados aquellos basados en el oxaliplatino 14 (56%). En 3 pacientes se administraron fármacos biológicos dirigidos contra el EGFR (3 pacientes, 12%) y contra el VEGF (5 pacientes, 20%).

De los 25 pacientes incluidos, 5 (20%) presentaban lesiones únicas. La mediana de tamaño tumoral fue de 4 cm (RIC: 2,75-7,00 cm), con una mediana de número de lesiones de 4 (RIC: 2,5-7,5 lesiones), incluyéndose en el estudio pacientes con hasta 22 lesiones metastásicas (*Figura 28*). En 16 de los 25 pacientes (64%) dichas lesiones eran bilobares.

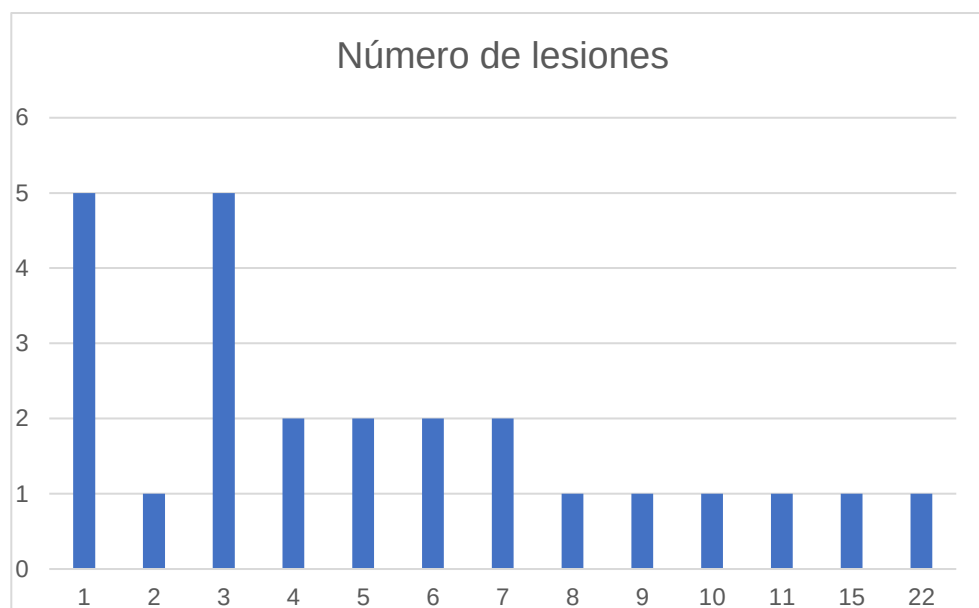


Figura 28. Número de lesiones de los pacientes incluidos en la serie.

Datos volumétricos del primer tiempo

En la Figuras 29 y 30, quedan reflejados los datos volumétricos de los pacientes incluidos en el estudio previos al primer tiempo quirúrgico. La mediana de %VHR fue de 30% (RIC: 26,5-35,0%). La VHR/BWR fue de 0.35 ml/g (RIC: 0.25-0.40 ml/g). En cuanto a los valores del LHD, el %LHD fue de 70% (RIC: 64,5-73,5%).

Datos volumétricos del segundo tiempo

En las Figuras 29 y 30, quedan reflejados los datos volumétricos de los pacientes incluidos en el estudio tras los 10 días de mediana de regeneración hepática (RIC: 7-11 días). La mediana de %VHR fue de 45% (RIC: 40-54%) y la mediana de VHR/BWR 0.45 ml/g (RIC: 0.40-0.54 ml/g)

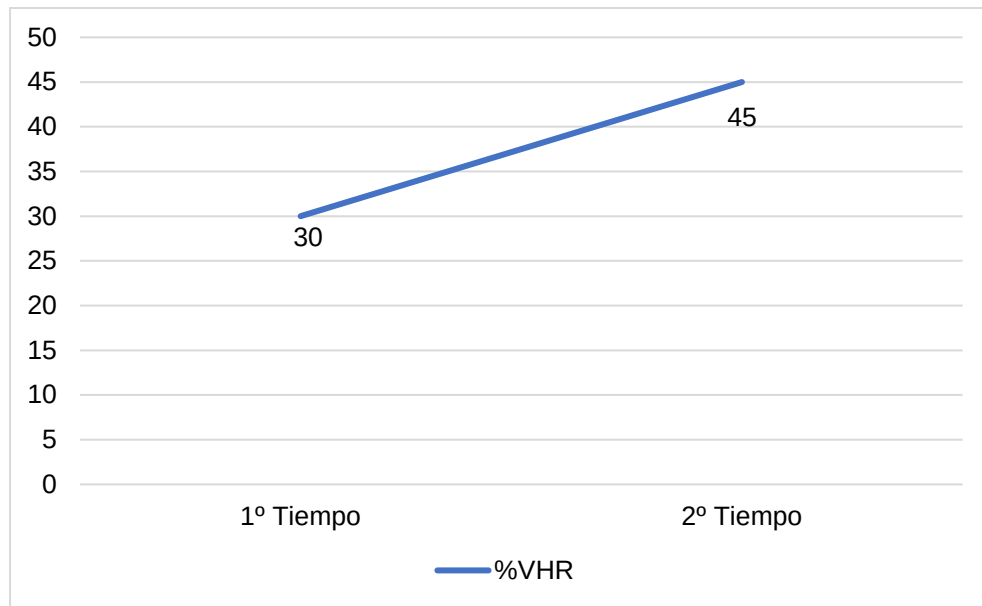


Figura 29. Resultados volumétricos del VHR tras los 10 días de regeneración hepática, donde se muestra un incremento del %VHR del 30% al 45%.

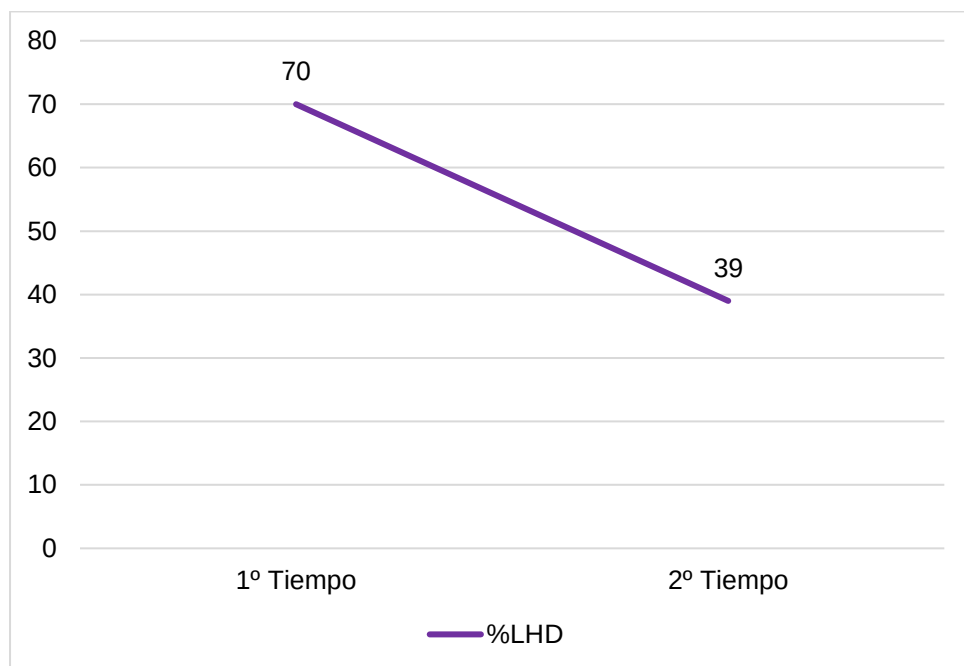


Figura 30. Resultados volumétricos del LHD tras los 10 días de regeneración hepática, donde se muestra una atrofia del LHD pasando del 70% al 39% tras la técnica T-ALPPS.

La mediana de $\Delta\%VHR$ fue de un 80,57% (RIC: 43,59-152,17%) con un ΔVHR en términos absolutos de 235 ml (RIC: 132-341 ml). Estos datos proporcionaron una cinética de ΔVHR de 17,8 ml/día (RIC: 10,9-31,3 ml/día).

En cuanto a los resultados del lóbulo hepático derecho, el LHD mostró un %LHD del 39% (RIC: 34-45%) con una atrofia de -104,35 ml de mediana (RIC: -249,67-(-15,73) ml) y una cinética de decremento de volumen de 5,31 ml/día. Todos estos datos quedan reflejados en la *Tabla 4*.

<i>Datos volumétricos inter stage</i>	
$\Delta\%$VHR, mediana (RIC)	80,57 (43,59-152,17)
ΔVHR (ml), mediana (RIC)	235 (132-341)
VHR/Peso corporal (ml/g), mediana (RIC)	0,45 (0,40-0,54)
Cinética ΔVHR (ml/día), mediana (RIC)	17,8 (10,9-31,3)
%LHD, mediana (RIC)	39 (34-45)
ΔLHD (ml), mediana (RIC)	-104,35 (-249,67-(-15,73))
Cinética ΔLHD (ml/día), mediana (RIC)	-5,31 (-18,73-(-1,81))

Tabla 9. Datos volumétricos del segundo tiempo de T-ALPPS.

Datos intraoperatorios

En la *Tabla 5*, mostramos los resultados intraoperatorios de nuestra serie. En el primer tiempo quirúrgico, la mediana de tiempo quirúrgico fue de 150 min (RIC: 120-180 min). Se realizó la maniobra de Pringle para control hemostático en 2 pacientes (8%), siendo las pérdidas hemáticas de 150 ml (RIC: 65-300 ml) y sólo 1 paciente (4%) precisó transfusión de hemoderivados en el quirófano.

En el segundo tiempo quirúrgico, se realizó una hepatectomía derecha en 20 pacientes (80%) y una triseccionectomía derecha en 5 (20%) de ellos. El tiempo quirúrgico fue de 180 min (RIC: 150-180 min). Se realizó la maniobra de Pringle en 4 pacientes (16%) y las pérdidas hemáticas fueron de 400 ml (RIC: 300-800 ml), precisando transfusión 5 pacientes (20%) de la serie.

Resultados intraoperatorios del primer tiempo	
Tiempo quirúrgico (min), mediana (RIC)	150 (120-180)
Pringle, n (%)	2 (8)
Pérdidas hemáticas (ml), mediana (RIC)	150 (65-300)
Transfusión, n (%)	1 (4)
Resultados intraoperatorios del segundo tiempo	
Técnica quirúrgica, n (%)	
Hepatectomía derecha	20 (80)
Triseccionectomía derecha	5 (20)
Tiempo quirúrgico (min), mediana (RIC)	180 (150-180)
Pringle, n (%)	4 (16)
Pérdidas hemáticas (ml), mediana (RIC)	400 (300-800)
Transfusión, n (%)	5 (20)

Tabla 10. Resultados intraoperatorios de la serie.

Datos posoperatorios precoces y morbilidad posoperatoria

Los resultados postoperatorios precoces quedan reflejados en la *Tabla 6*. En el primer tiempo quirúrgico, 6 pacientes (24%) presentaron complicaciones, siendo la más frecuente la presencia de colecciones posquirúrgicas estériles (20%). No se observó mortalidad posoperatoria tras el primer tiempo quirúrgico.

En el segundo tiempo se dieron complicaciones en 10 pacientes (40%), siendo un 12% complicaciones graves ($\geq$ IIIB) de la clasificación de Clavien-Dindo⁶⁹. La complicación más frecuente tras el segundo tiempo fue la colección o absceso intraabdominal con 6 casos (24%), seguida de la IHP que se dio en 4 pacientes (16%). Los 3 pacientes con complicaciones graves requirieron reintervención por sangrado y colecciones infectadas. Un paciente de la serie (4%) falleció por sepsis y FMO.

La estancia hospitalaria sumó un total de 12 días (RIC: 5-12 días), con 3 días (RIC: 5-8,7 días) para el primer tiempo y 9 días (RIC: 7-12 días) para el segundo.

Resultados postoperatorios del primer tiempo	
Complicaciones, n (%):	6 (24)
Colección posquirúrgica estéril	5 (20)
Seroma de la herida	1 (4)
IHP	0 (0)
Estancia hospitalaria (días), mediana (RIC)	3 (5-8,7)
Mortalidad, n (%)	0 (0)
Valor de MELD entre cirugías, mediana (RIC)	8 (6,50-10)
Resultados postoperatorios del segundo tiempo	
Complicaciones, n (%):	10 (40)
Colección/absceso intraabdominal	6 (24)
IHP	4 (16)
Complicaciones Graves $\geq$IIIB, n (%)	3 (12)
Estancia hospitalaria (días), mediana (RIC)	9 (7-12)
Mortalidad, n (%)	1 (4)

Tabla 11. Resultados postoperatorios precoces. IHP: Insuficiencia Hepática Posoperatoria; MELD: Model for End-stage Liver Disease.

Seguimiento a 1, 3 y 5 años

La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 88%, 73,2% y 54,9% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 58,24 (IC95% 46,17-70,30).

Durante el seguimiento de los pacientes, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 3 y 5 años fue de 51,6%, 38,7% y 38,7% respectivamente. Con una mediana de SLE de 29,18 (IC95% 18,63-39,73). De los 13 pacientes (52%) que presentaron recidiva durante el seguimiento, 7 (28%) presentaron recidiva a nivel hepático y 6 (24%)

a nivel exclusivamente extrahepático (peritoneal y/o pulmonar). La supervivencia global y libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años queda reflejada en la *Figura 31*.

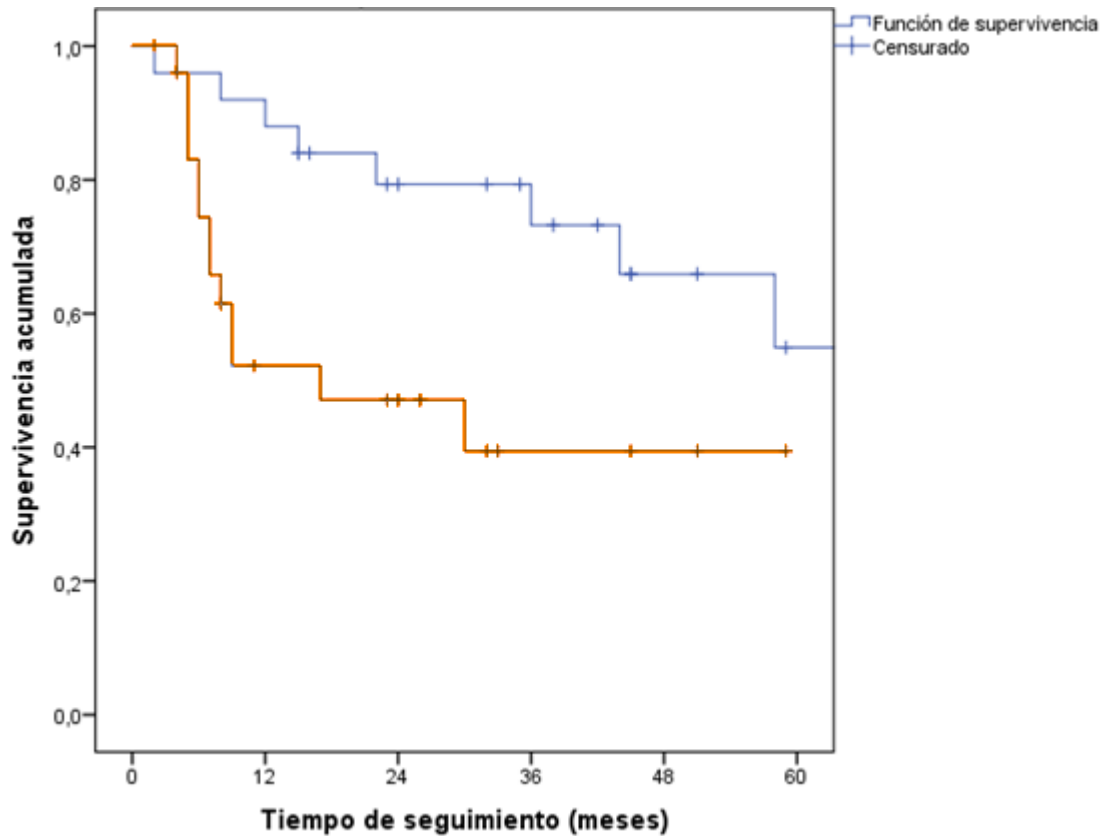


Figura 31. Supervivencia global (azul) y libre de enfermedad (rojo) de los pacientes de la serie a 5 años.

Resultados de Biología Molecular e Inmunohistoquímica

Eventos regenerativos en el VHR (Tabla 7, Figuras 32-35)

Durante la primera intervención quirúrgica, en el VHR observamos a los 60 minutos de realizar la técnica (biopsia 2A-ST1); un incremento significativo de HGF ($p=0,002$), VEGF-A ($p=0,036$), factores proinflamatorios (IL-1A $p=0,001$; IL-6, $p=0,001$; TNF- α , $p=0,007$), factores relacionados con la hipoxia (HIF1- α , $p=0,001$) y factores reguladores del ciclo celular como STAT-3 ($p=0,046$), ENO1 ($p=0,006$) y CCND1 ($p=0,042$) con respecto a los niveles basales de dichos factores.

En el segundo tiempo (biopsia 1A-ST2), sólo se observó un ascenso significativo de BAX ($p=0,046$), permaneciendo el nivel de HGF elevado respecto al nivel basal, pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,073$).

RESULTADOS DEL VHR (LÓBULO HEPÁTICO IZQUIERDO)					
Factor	1A-ST1	2A-ST1	p	1A-ST2	p
Factores regenerativos					
HGF	18,973 (13,917-27,658)	32,513 (18,443-65,773)	0,002	28,920 (19,051-48,806)	0,073
EGFR	45,581 (33,765-68,784)	51,854 (36,098-83,452)	0,145	22,711 (15,715-35,391)	0,062
VEGF-A	20,410 (14,125-25,517)	31,286 (11,045-43,151)	0,036	16,905 (11,925-27,012)	0,758
TGF- β	3,393 (1,943-6,555)	3,420 (2,207-7,963)	0,710	3,008 (1,919-8,556)	0,548
c-Met	4,607 (1,953-9,135)	6,866 (4,430-11,222)	0,092	4,402 (1,719-6,001)	0,212
Respuesta proliferativa					
Ki-67	0,300 (0,190-0,785)	1,430 (0,580-1,710)	<0,001	0,925 (0,570-1,358)	0,004
Factores proinflamatorios					
IL-1 A	0,090 (0,030-0,271)	0,459 (0,187-0,828)	<0,001	0,030 (0,008-0,146)	0,115
IL-6	3,617 (0,705-10,058)	18,413 (7,285-62,725)	<0,001	2,1456 (0,233-9,003)	0,094
TNF- α	1,305 (0,564-2,392)	2,487 (0,979-4,309)	0,007	1,150 (0,674-1,873)	0,976
Factores relacionados con hypoxia					
HIF1- α	60,439 (28,267-106,634)	189,532 (128,260-451,266)	<0,001	108,065 (59,598-160,233)	0,088
NOS2	0,485 (0,193-1,800)	0,458 (0,156-3,077)	0,201	0,094 (0,019-0,553)	0,088
Factores relacionados con apoptosis					
CASP1A	63,097 (29,485-94,370)	84,415 (65,996-130,756)	0,279	131,587 (43,629-301,742)	0,277
CASP3	3,648 (1,942-5,252)	3,635 (1,917-6,578)	0,078	3,215 (1,721-8,381)	0,484
BAX	14,829 (6,609-18,380)	16,580 (9,383-21,681)	0,121	15,599 (11,331-25,032)	0,046
Factores reguladores del ciclo celular					
DAPK3	6,107 (3,411-8,396)	7,2513 (1,610-12,679)	0,301	4,608 (2,659-7,658)	0,178
STAT-3	153,538 (102,923-280,944)	329,640 (237,117-577,341)	0,046	207,604 (136,186-307,359)	0,484
ENO1	255,698 (140,671-311,082)	382,742 (195,532-517,365)	0,006	255,102 (154,702-289,493)	0,570
LEF1	0,697 (0,218-1,057)	1,039 (0,748-2,034)	0,260	0,030 (0,226-1,373)	0,783
CCND1	4,229 (2,443-8,500)	8,583 (2,786-12,566)	0,042	7,807 (3,168-13,302)	0,201

Tabla 12. Resultados de expresión relativa en términos de ARNm o inmunohistoquímica (mediana (RIC)) del VHR.

Eventos regenerativos en el LHD (Tabla 8, Figuras 32-35)

Durante la primera intervención, en el LHD, observamos a los 60 minutos de realizar la técnica (biopsia 2B-ST1); un incremento significativo de HGF ($p=0,013$) y STAT-3 ($p=0,004$).

En el segundo tiempo en el LHD (biopsia 1B-ST2) continuó un incremento significativo de HGF ($p= 0,004$) en este caso asociado a incremento en HIF1A ($p=0,042$), BAX ($p= 0,028$) y LEF 1 ($p=0,001$).

RESULTADOS DEL LHD (LÓBULO HEPÁTICO DERECHO)					
Factor	1B-ST1	2B-ST1	P	1B-ST2	P
Factores regenerativos					
HGF	23,068 (15,832-30,574)	31,893 (19,888-52,045)	0,013	55,423 (13,395-66,371)	0,004
EGFR	45,581 (29,375-58,138)	49,917 (15,199-49,825)	0,137	30,707 (15,359-43,471)	0,548
VEGF-A	26,205 (18,066-40,388)	29,920 (8,901-34,754)	0,248	24,629 (8,521-31,208)	0,733
TGF-β	3,611 (2,359-9,750)	4,136 (2,035-8,870)	0,330	4,624 (2,194-9,067)	0,548
c-Met	5,918 (2,931-8,789)	3,438 (0,739-6,728)	0,253	7,727 (0,845-13,492)	0,191
Respuesta proliferativa					
Ki-67	0,850 (0,570-1,358)	1,140 (0,850-2,000)	0,171	0,850 (0,600-2,000)	0,794
Factores proinflamatorios					
IL-1A	0,148 (0,0663-0,341)	0,133 (0,044-0,425)	0,584	0,088 (0,046-0,169)	0,050
IL-6	3,827 (0,719-22,756)	26,361 (8,211-46,026)	0,137	2,164 (0,686-4,305)	0,445
TNF-α	1,506 (0,777-2,348)	1,645 (1,002-2,740)	0,116	1,571 (1,147-3,013)	0,715
Factores relacionados con hypoxia					
HIF1-α	95,609 (47,874-153,971)	139,551 (52,085-268,161)	0,378	176,836 (49,019-291,882)	0,042
NOS2	0,485 (0,103-2,947)	0,517 (0,018-1,139)	0,893	0,218 (0,116-0,863)	0,738
Factores relacionados con apoptosis					
CASP1 A	80,146 (50,769-150,171)	62,465 (36,745-201,936)	0,794	140,589 (87,392-226,149)	0,091
CASP3	4,828 (2,284-8,343)	4,016 (2,211-6,041)	0,681	5,202 (2,793-6,734)	0,758
BAX	16,113 (11,222-23,334)	11,739 (3,603-21,002)	0,260	21,702 (9,304-30,881)	0,028
Factores reguladores del ciclo celular					
DAPK3	7,689 (3,542-12,732)	5,562 (1,256-8,126)	0,078	4,533 (2,660-10,159)	0,067
STAT-3	197,462 (138,688-326,045)	348,257 (196,939-495,107)	0,004	238,382 (141,208-294,951)	0,738
ENO1	284,959 (172,913-331,756)	219,848 (64,409-321,842)	0,614	292,675 (139,544-375,170)	0,445
LEF1	1,191 (0,642-1,553)	0,542 (0,265-1,196)	0,162	2,301 (0,859-4,779)	0,001
CCND1	5,229 (3,122-12,892)	4,741 (3,109-7,948)	0,217	3,831 (2,466-7,866)	0,077

Tabla 13. Resultados de expresión relativa en términos de ARNm o inmunohistoquímica (mediana (RIC)) del LHD.

Respuesta proliferativa del VHR y LHD al fenómeno regenerativo

En el VHR, se objetivó un incremento significativo de Ki-67 a los 60 minutos del procedimiento que permanece en el segundo tiempo quirúrgico (Figura 32 A y B).

En cuanto al LHD, existió un ligero aumento no significativo del mismo en el primer tiempo quirúrgico, que disminuyó hasta volver a valores normales en el segundo tiempo quirúrgico (Figura 32 C y D).

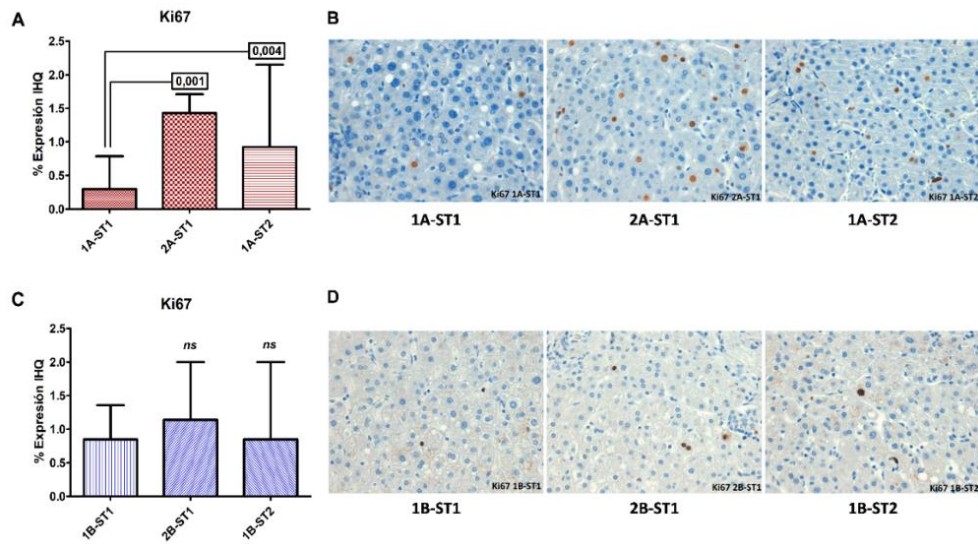


Figura 32. A y C. Expresión relativa inmunohistoquímica del índice proliferativo Ki-67. B y D. Imágenes comparativas campos de gran aumento (40x) que muestran núcleos de hepatocitos positivos para la técnica inmunohistoquímica Ki-67 en número variable según el tiempo y localización de la biopsia. ns= no significativo.

Resumen de la respuesta regenerativa del VHR y LHD

Los resultados de biología molecular e inmunohistoquímica quedan resumidos de forma gráfica en las siguientes figuras:

Factores regenerativos

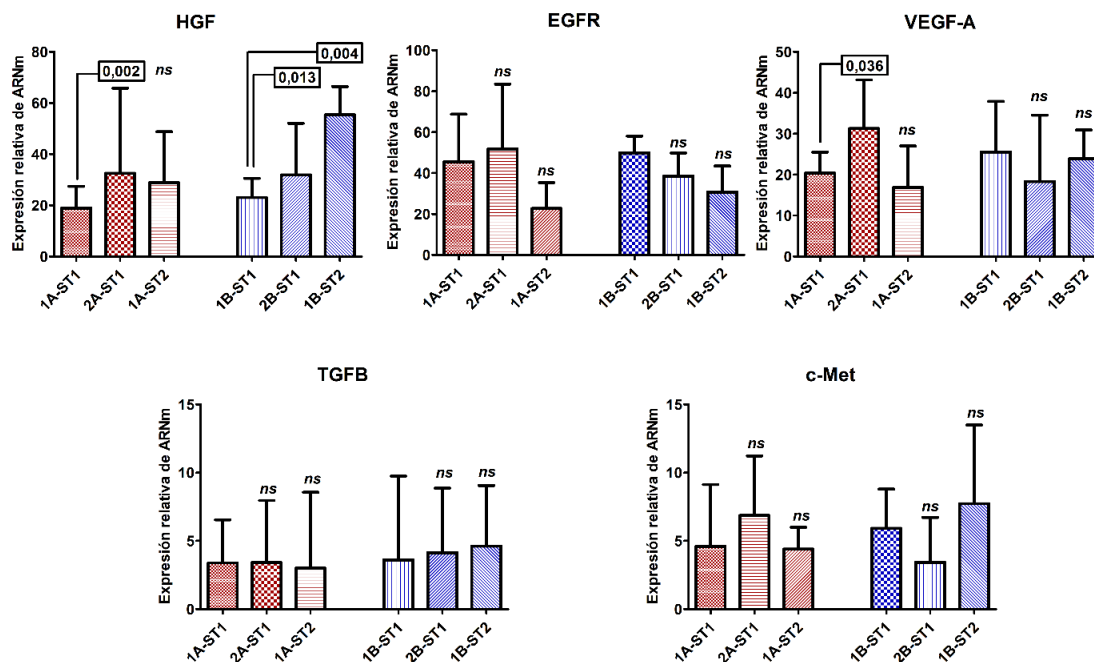


Figura 33. Expresión relativa de ARNm de los factores regenerativos estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

Factores proinflamatorios

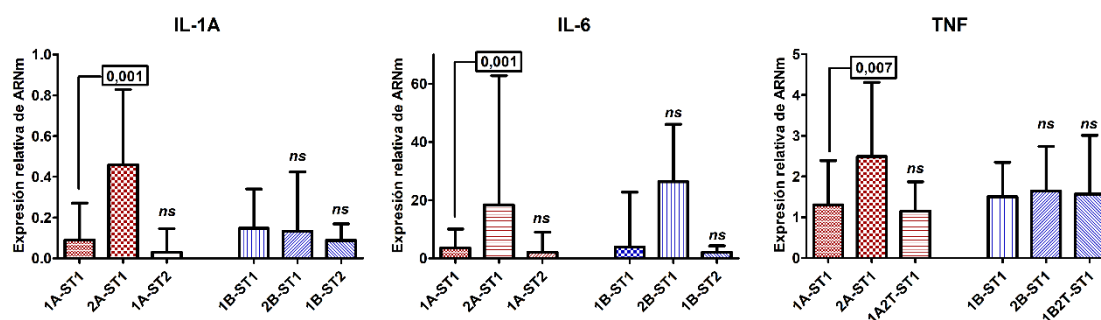


Figura 34. Expresión relativa de ARNm de los factores proinflamatorios estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

Factores relacionados con hipoxia

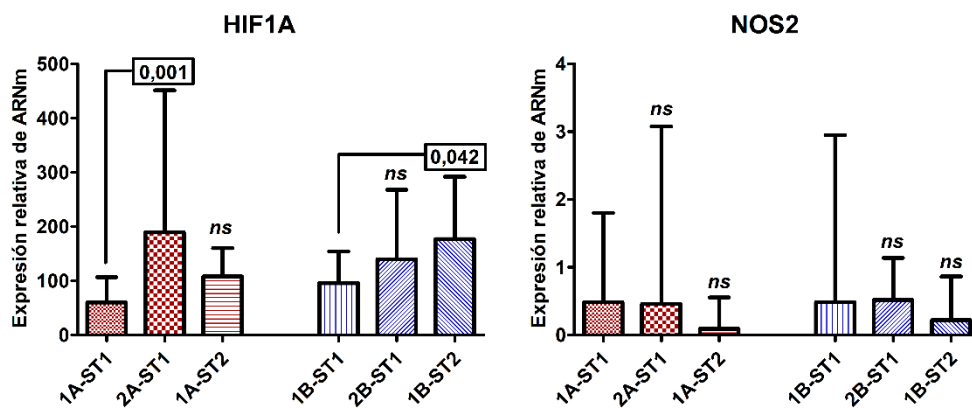


Figura 35. Expresión relativa de ARNm de los factores relacionados con hipoxia estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

Factores relacionados con apoptosis

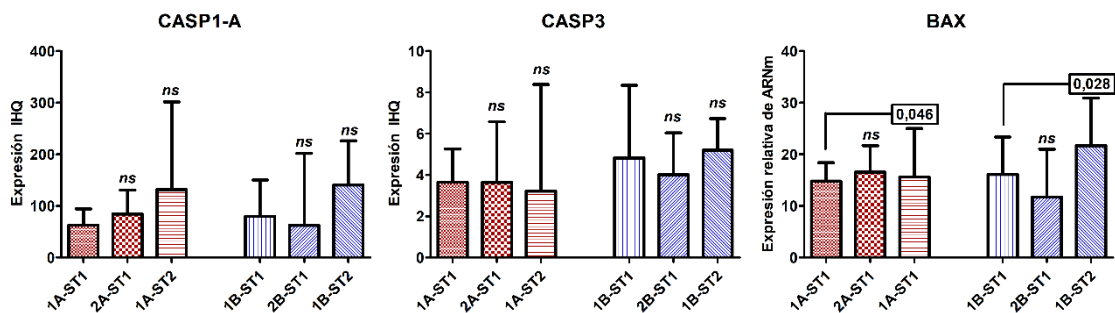


Figura 36. Expresión relativa de ARNm de los factores relacionados con apoptosis estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

Factores reguladores del ciclo celular

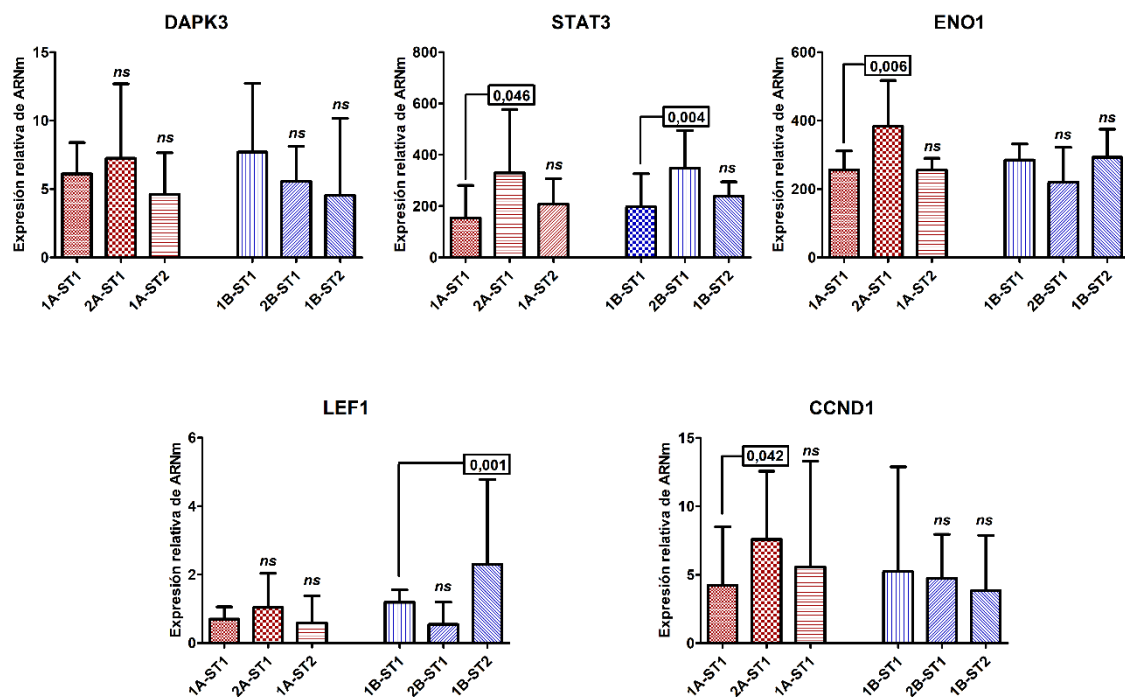


Figura 37. Expresión relativa de ARNm de los factores reguladores del ciclo celular estudiados. En el eje de abscisas se representan las distintas biopsias del VHR (en granate) y del LHD (en azul). En el eje de ordenadas queda representada la expresión relativa de ARNm o la expresión IHQ de los factores estudiados. El resultado del estudio comparativo mediante test de Wilcoxon se muestra sobre las barras, exclusivamente los valores significativos son incluidos. ns= no significativo.

DISCUSIÓN

Sobre la técnica T-ALPPS

ALPPS y sus variantes consiguen una hipertrofia sin precedentes del VHR cuando se compara con las técnicas clásicas de regeneración hepática. Los estudios clínicos con EPP y LIP muestran que un porcentaje importante de pacientes no alcanzan la segunda intervención sobre todo por progresión tumoral o IHP. Esta tasa de *dropout* varía entre el 10 y el 40% según las series^{5, 60, 61}. El incremento de volumen por estas técnicas oscila entre el 20 y el 40%, tras un largo periodo de tiempo de entre 4 y 8 semanas. La capacidad de regeneración del hígado tras ALPPS frente a LPI o EPP se ha demostrado incluso en un estudio experimental en ratones. En dicho estudio Schlegel et al.⁹⁹, demostraron que la regeneración del VHR con ALPPS fue el doble que con la LIP y que, en esta, interfieren fenómenos humorales debido a que la inyección de plasma de los ratones con ALPPS a los ratones con LIP induce una hipertrofia del hígado parecida a la obtenida por ALPPS. En nuestra serie, no existió *dropout* ya que los 25 pacientes incluidos alcanzaron el segundo tiempo quirúrgico de la técnica T-ALPPS.

Con ALPPS se obtiene una mayor y más rápida regeneración, lo que se relaciona con la redirección de la totalidad del flujo portal hacia el VHR, gracias a la oclusión de la circulación intrahepática. Simultáneamente se produce un cese del flujo portal hacia el lóbulo derecho tras la ligadura portal, que es compensado con un aumento del flujo arterial compensatorio (HAAR). El hiperaflujo hacia el VHR se traduce en un incremento del volumen del 80% en tan solo 7 días. Gracias a esta eficaz regeneración rápida, se consiguió mejorar tasas de resecabilidad superiores al 90% en todas las series de ALPPS. En la primera publicación del Registro Mundial⁷⁰, el incremento fue del 80% en un intervalo de 7 días, con una resecabilidad del 98%, debido a que el 2% fallecieron después de la primera intervención. En el ECA sueco⁸¹, la hipertrofia del VHR llegó hasta una media del $68 \pm 38\%$ en solo 11 días, frente a la obtenida tras EPP/LPI fue del $36 \pm 18\%$. La regeneración conseguida en nuestros 25 pacientes intervenidos mediante técnica T-ALPPS fue equiparable a la publicada por el Registro Mundial; con un $\Delta\%VHR$ fue del 80,57% (RIC:

43,59-152,17%), un Δ VHR en términos absolutos de 235 ml (RIC: 132-341 ml) y una cinética de Δ VHR de 17,8 ml/día (RIC: 10,9-31,3 ml/día) en un intervalo de 10 días (RIC: 7-11 días).

La hipertrofia conseguida con ALPPS es tan rápida que, en algunas publicaciones como la de Knoefel et al.⁶², se demostró una hipertrofia del 61% ya en el tercer día postoperatorio. Estudios clínicos y experimentales¹⁷ comunican efectivamente que hay una regeneración hepática temprana a las 24-48 horas después de la hepatectomía que alcanza su máximo a las 48-72 horas después de la ligadura portal. Por ello se han realizado estudios histológicos para valorar si realmente esta regeneración del hígado tan precoz (3^o-4^o día) es una regeneración eficiente o se trata simplemente de congestión venosa secundaria al hiperaflujo portal¹⁴. Según Álvarez et al.¹⁵, en biopsias hepáticas del VHR de 8 pacientes, tomadas en ambos tiempos de ALPPS, demostraron que, tras el periodo de hipertrofia, se observó proliferación de hepatocitos con un aumento del número de mitosis y con menor apoptosis. En las 70%HP, que comparten muchos de sus mecanismos proliferativos con ALPPS, se ha objetivado un aumento de la ploidía de los hepatocitos¹⁷², indicando que estos hepatocitos realmente avanzan en el ciclo celular y se genera una replicación efectiva de ADN previa a la división celular.

La morbilidad inicial de ALPPS fue muy elevada, oscilando entre el 53-70%^{9,10}, siendo las fístulas biliares las más frecuentes, asociadas a complicaciones sépticas. La hemorragia inicial fue elevada con cifras de transfusión superiores al 40%, siendo la complicación más temida la IHP. Con la técnica ALPPS, dada la agresividad de la primera intervención, además los tiempos quirúrgicos son muy prolongados, especialmente en la primera intervención, y en 10 días el paciente debe ser sometido a una segunda intervención, donde también se comunican pérdidas hemáticas elevadas (transfusión excesiva) y tiempos quirúrgicos prolongados.

En nuestra serie, la morbilidad de la primera intervención fue escasa (24%) y en ningún caso fue grave. El tiempo quirúrgico fue escaso 150 (120-180) min con escasas

pérdidas hemáticas y sin transfusión, lo cual permitió realizar el segundo tiempo en una mediana de 10 días. Tras el segundo tiempo, la serie analizada presentó una morbilidad más elevada, al tratarse de una hepatectomía, con una tasa de complicaciones graves $\geq$ IIIB de Clavien-Dindo del 12% y una tasa de IHP del 16% (4 pacientes).

Tras la realización de ALPPS o sus variantes, una regeneración hepática menos eficaz se ha relacionado con la edad mayor de 70 años, hígados patológicos, maniobra de Pringle y la QMT preoperatoria¹⁰. De acuerdo con Linecker et al.^{12, 79}, aquellos pacientes de más de 67 años, con tumores de origen biliar (colangiocarcinoma o cáncer de vesícula), complicaciones graves (Clavien-Dindo $\geq$ IIIB) tras el primer tiempo quirúrgico y bilirrubina y creatinina elevadas antes del segundo tiempo quirúrgico presentaban riesgo de evolucionar de forma tórpidas.

En nuestra serie, sólo un paciente presentaba un CCIH (4%), siendo la mayoría de los pacientes intervenidos por MHCCR (88%) bilobares múltiples o unilobares que no aseguraban un VHR suficiente tras una hepatectomía en un tiempo. Algunos de los factores de mal pronóstico son inevitables, como el uso de QMT neoadyuvante en pacientes con MHCCR inicialmente irresecables. En nuestra serie el uso de QMT neoadyuvante fue del 72%, siempre intentando dejar un periodo de ventana previo y posterior a las cirugías, y sin necesidad de administrar QMT *interstage* en ningún paciente. No obstante, existen grupos que no encuentran disminución en la capacidad de regeneración del VHR tras la administración de QMT²³¹.

En cuanto a la oclusión hiliar o maniobra de Pringle, en nuestra serie evitamos ocluir el hilio hepático durante la resección hepática, tanto durante la primera como durante la segunda cirugía, con la finalidad de disminuir la isquemia del VHR (isquemia portal y arterial), ya que algunos autores consideran que dicha oclusión podría afectar negativamente a la regeneración hepática.

En una publicación basada en datos multicéntricos del Registro Mundial de ALPPS, se asoció la edad mayor o igual a 67 años con un peor resultado funcional de dicha técnica⁷⁹, dato que se corrobora en nuestra serie, en la que 2 de los 4 pacientes

que presentaron IHP tras el segundo tiempo tenían ambos 71 años. Sin embargo, existen estudios en experimentales que comunican que los hígados de roedores de mayor edad presentan una capacidad de regeneración similar a los más jóvenes²³².

La IHP es la complicación más grave que puede ocurrir tras esta técnica, alcanzando cifras de hasta el 25% de los pacientes, lo que se relaciona con una regeneración del VHR insuficiente (ya sea por cantidad como por calidad del volumen regenerado)⁶⁰. La funcionalidad hepática postoperatoria no solo se relaciona con el volumen conseguido²³³, sino que también se relaciona con otros factores, como la calidad del hígado (fibrosis, esteatosis, cirrosis) y es, por tanto, que se defiende la realización de test de funcionalidad hepática tras la primera cirugía, siendo el más utilizado en la actualidad la escintigrafía hepática. En nuestra serie, la prueba de funcionalidad hepática *interstage* con gammagrafía se realizó de forma selectiva, y siempre se realizó analítica de función hepática. La baja morbilidad tras el primer tiempo y los valores analíticos y volumétricos nos permitieron completar el segundo tiempo en todos los pacientes.

La morbimortalidad inicial asociada a la técnica ALPPS fue reduciéndose, principalmente gracias a una mejor selección de los pacientes^{79, 80} y a la realización de técnicas menos invasivas^{11, 98, 101, 107}, tal y como se realiza con nuestra técnica T-ALPPS, llegando a realizarse incluso mediante técnicas de cirugía mínimamente invasiva^{109, 110, 112}.

Desde 2012¹¹, nuestra Unidad de Cirugía Hepática defiende la realización de una primera intervención menos agresiva mediante el desarrollo de la técnica T-ALPPS o similares. Dicha técnica ha demostrado en publicaciones previas su capacidad para inducir la regeneración del hígado con resultados similares a los obtenidos tras la realización de ALPPS^{11, 94}.

Resulta lógico que las variantes técnicas de ALPPS que buscan minimizar la agresividad del primer tiempo quirúrgico obtienen una menor morbimortalidad postoperatoria que ALPPS clásico^{79, 80}. La variante técnica T-ALPPS tiene una menor

agresividad durante el primer tiempo ya que se evita la bipartición completa del hígado al colocar un torniquete en la línea de bipartición que estrangula la circulación intrahepática lo que, asociado a la ligadura portal, consigue redirigir el flujo portal hacia el VHR. Esto se traduce en un tiempo quirúrgico menor durante el primer tiempo, menor necesidad de transfusión, y una morbilidad escasa⁹⁴. En la segunda intervención de T-ALPPS, la bipartición se ve facilitada por la línea de isquemia que provoca el torniquete, con lo que se disminuye el tiempo de partición.

La mayor agresividad de la primera intervención de ALPPS se demuestra también por el hecho de que un número importante de pacientes fallecen tras esta intervención debido a la agresividad de la primera cirugía. En el estudio multicéntrico brasileño⁶⁵ comunican que dos pacientes murieron tras la primera cirugía. También en el Registro Mundial¹⁰ un 2% de los pacientes fallecieron tras la primera intervención, siendo las causas principales la IHP y la sepsis postquirúrgica. En la serie del hospital italiano⁶³ un paciente de los 30 falleció después de la primera intervención. En cambio, con T-ALPPS no hemos tenido mortalidad tras el primer tiempo en los 25 pacientes analizados.

En cuanto a la mortalidad global de ALPPS, en las publicaciones iniciales, fueron muy elevadas, superiores al 10%¹⁰, siendo las principales causas de muerte: colestasis, fístula biliar con colecciones infectadas, sepsis, cualquier grado de IHP y FMO. La incidencia menor de complicaciones del primer tiempo de T-ALPPS, podría favorecer el descenso de la mortalidad observado en nuestra serie (1 paciente, 4%)

No solo se consigue disminuir la morbilidad asociada a ALPPS con alternativas menos agresivas, sino que existe un *score* de riesgo validado^{12, 79, 80} que nos permite individualizar el tratamiento y seleccionar a aquellos pacientes que presumiblemente van a presentar un postoperatorio más favorable. Entre las variables preoperatorias incluidas en estos *scores* se encuentran la edad y la histología de la lesión a resear. Estos *scores* incluyen también variables que acontecen entre la primera y la segunda cirugía, de forma que se considera que existe mayor riesgo si tras la primera cirugía el paciente presenta alguna complicación $\geq$ IIIb de la clasificación de

Clavien-Dindo o elevación de las cifras de bilirrubina o creatinina séricas. Con T-ALPPS ningún paciente sufrió complicaciones graves tras el primer tiempo quirúrgico, ni se dio IHP entre ambos tiempos.

El seguimiento tras la técnica ALPPS es corto en la mayoría de las series^{9, 10, 63, 67, 93}. Aunque existen resultados a largo plazo^{82, 234-236} la mayoría de resultados son a 90 días¹⁰. En nuestra serie, hemos conseguido un seguimiento de hasta 5 años con una supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 88%, 73,2% y 54,9% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 58,24 (IC95% 46,17-70,30). La serie de Petrowsky et al.²³⁶ fue la primera en publicar resultados a largo plazo. Incluyó 10 pacientes de 22 centros de la ALPPS durante un período de 10 años. La mortalidad a los 90 días fue del 4,9% y la mediana de la supervivencia global y libre de enfermedad fueron de 39 y 15 meses, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 38 meses. El análisis multivariante identificó las características del tumor (T4 primario, colon derecho), las características biológicas del tumor y la respuesta a la QMT como factores independientes de recidiva.

En nuestro caso, presentamos una supervivencia libre de enfermedad de 51,6%, 38,7% y 38,7% a 1, 3 y 5 años respectivamente. Con una mediana de SLE de 29,18 meses (IC95% 18,63-39,73).

Lo destacable de la técnica ALPPS es que, pese a la elevada agresividad y pobres resultados postoperatorios iniciales, ha conseguido superar a las técnicas clásicas de regeneración hepática en cuanto a resultados oncológicos y de morbilidad. En algunas series de TSLR como la serie del Hospital Paul Brousse publicada por Wicherts et al.⁴⁶ se comunica un *dropout* superior al 30%. Estos mismos resultados son los comunicados por Shindoh et al.⁴⁹ que comunican una pérdida de enfermos para la segunda intervención en el 27,8%, debido principalmente a progresión tumoral y otras complicaciones que impiden la segunda cirugía. Con estas técnicas clásicas se hacía necesario administrar QMT entre los dos tiempos, dado el largo periodo necesario entre ambas cirugías. Con esta estrategia de tratamiento y teniendo en cuenta

la mejoría en actual en los tratamientos quimioterápicos con la introducción de los fármacos biológicos, se comunica una supervivencia global a 5 años entre el 32-64%, con una aceptable morbilidad. Los defensores de la técnica TS LR sugieren que el largo tiempo de regeneración entre los dos tiempos puede servir como selección para identificar los pacientes que no se beneficiarán de estas estrategias agresivas.

De todo lo anterior concluimos que T-ALPPS estimula la regeneración hepática consiguiendo una verdadera hiperplasia en el VHR superponible a la que se consigue en ALPPS clásico, disminuyendo la agresividad del primer tiempo quirúrgico.

Sobre los hallazgos en regeneración hepática

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio y el más amplio realizado en humanos sobre la técnica ALPPS en el que se analiza la expresión de los principales factores relacionados con la regeneración hepática en ambos lóbulos hepáticos, en el VHR y especialmente en el LHD (factores de proliferación, regeneración, proinflamatorios, hipoxia, apoptosis y factores relacionados con el ciclo celular).

El hallazgo principal del estudio se centra en el LHD²²⁸, ya que durante el primer tiempo quirúrgico de la técnica ALPPS-Torniquete ocurre un incremento de HGF en este lóbulo a los 60 minutos de realizar la técnica, comparando con los niveles de biopsias basales. Este incremento de HGF, que no se había observado en otros estudios que no estudiaban el LHD, se mantuvo en las biopsias tomadas durante la segunda intervención realizada a los 10 días, con un incremento de algunos factores proinflamatorios y de hipoxia únicamente. Los estudios publicados hasta la actualidad se centran en la concentración de HGF en sangre periférica²¹³ o en su expresión relativa en el VHR²¹² pero ninguno había demostrado este hallazgo en el LHD. Sin embargo, este aumento de HGF no se tradujo en un incremento del índice proliferativo Ki-67 en el LHD.

Otro hallazgo importante ocurre en el VHR, donde se detectó igualmente un

incremento precoz de HGF ($p=0,002$), desde los 60 minutos de la técnica, relacionado con una elevación de factores proinflamatorios, de hipoxia y de factores que regulan el ciclo celular, sin incremento de factores apoptóticos. A diferencia del LHD, en el VHR, a los 10 días el valor de HGF vuelve a valores normales, por lo que parece que el fenómeno de la regeneración del VHR ha finalizado en la segunda intervención.

La regeneración hepática es un proceso complejo en el que existen multitud de células y factores tróficos implicados coordinados por diferentes cascadas metabólicas en la que se incluyen los factores de crecimiento (HGF, EGF, VEGF, FGF, TGF- α), factores inflamatorios (IL-6, IL-10), factores antiinflamatorios (IL-1B, TGF- β) factores relacionados con hipoxia (HIF1- α , HIF2- α , VEGF y iNOS) y reguladores del ciclo celular y de la apoptosis.

A pesar de que existe un consenso general sobre que ALPPS induce un estímulo regenerativo superior en comparación con otros tipos de técnicas de regeneración en dos tiempos (como LIP o EPP)^{99, 206}, los mecanismos exactos que conducen a la regeneración no son totalmente entendidos. Se cree que las alteraciones hemodinámicas que ocurren en ALPPS o en las 70%HP, mayores que las de EPP o LPI; pueden actuar como iniciadores de estímulo regenerativo por el aumento de presión intrasinusoidal o *shear stress*^{136, 137}.

Nuestra investigación intenta aclarar los procesos moleculares y hemodinámicos que impulsan la regeneración del hígado en una cohorte de pacientes sometidos a un procedimiento T-ALPPS. Sobre todo, debido a que el amplio espectro de factores de crecimiento, citoquinas y cascadas intracelulares implicadas en la regeneración tras ALPPS es muy complejo y no bien estudiado, especialmente en humanos y en el LHD.

El estudio de modelos animales se ha convertido en una herramienta útil para comprender todos estos mecanismos subyacentes que impulsan la proliferación hepática en la técnica ALPPS, aunque existen importantes limitaciones de estos estudios. Primero, con respecto a los obvios mecanismos anatómicos y fisiológicos que limitan el valor de tales estudios a la situación clínica humana traslacional. En segundo

lugar, todos estos estudios se han realizado en animales sanos, por lo que no mimetizan una situación clínica humana compleja, en la que los pacientes hepáticos presentan múltiples agresiones hepáticas como la quimioterapia, la esteatosis, etc. Por lo tanto, creemos necesarios estudios como este basados en humanos para determinar si los mecanismos estudiados en modelos animales pueden extrapolarse a la patología humana. El único estudio sobre ALPPS en humanos publicado hasta este trabajo es el de Sparrelid et al.²¹³, quienes objetivaron que ALPPS provocaba a un pico de IL-6 y HGF en plasma de pacientes intervenidos por ALPPS que se correlacionaba entre sí y que era el responsable de la regeneración provocada por ALPPS.

La forma en que ALPPS induce un estímulo regenerativo está ampliamente teorizada. Se cree que los responsables de la regeneración rápida obtenida en ALPPS son los cambios hemodinámicos secundarios a la técnica, con la interrupción de los *shunts* portoportales intraparenquimatosos entre el VHR y el LHD inducida por la división *in situ* de los lóbulos que provoca un hiperaflujo portal al VHR³⁴.

Sin embargo, existen otros autores que sugieren que el LHD puede desempeñar un papel como un "hígado auxiliar" que apoya el VHR durante la progresión regenerativa y el LHD mantiene la función hepática incluso después de 6 días²³⁷, manteniendo la función hepática junto al VHR hasta que el primero es resecado en el segundo tiempo de ALPPS.

Además, otros factores de crecimiento están involucrados durante las primeras etapas de la progresión regenerativa. Como afirmamos en la introducción, HGF tiene un papel clave en la síntesis de ADN y promueve una señal mitogénica para los hepatocitos^{142, 143}. Este factor alcanza un pico en la primera hora después de la hepatectomía¹⁷ y su estímulo mitogénico tiene mecanismos comunes con la vía IL6-TNF a través de la fosforilación de STAT-3 tras unirse a su receptor, c-Met^{16, 151}. Igualmente se ha comprobado que existe correlación entre el aumento de HGF e IL-6 que, de forma sinérgica, provocan el estímulo regenerativo²¹³.

Las citocinas proinflamatorias en el proceso de regeneración hepática tienen una vital importancia, ya que son estimuladoras de la síntesis de proteínas y la expresión de los genes necesarios para iniciar el ciclo celular (fase de preparación o transición G0-G1). En nuestra serie evidenciamos un aumento significativo en la expresión de las mismas (IL-1, IL-6 y TNF- α ; $p=0,001$, $p=0,001$ y $p=0,007$, respectivamente) en el VHR en el primer tiempo y la ausencia de esta elevación en el LHD muestra como este fenómeno inflamatorio se da tras el primer tiempo de ALPPS, siendo de vital importancia en los inicios de la regeneración, en nuestro caso 1 hora tras realizar la ligadura portal y el anudado del torniquete.

Además, existe una creciente evidencia de que la hipoxia también tiene un papel en la regeneración del hígado impulsada por ALPPS^{218, 219}. Así, los informes experimentales apuntan hacia las proteínas de la familia HIF (HIF1- α y HIF2- α), que aumentan su concentración en tras el primer tiempo de ALPPS²¹⁹ provocando el aumento de VEGF, entre otros, y promoviendo la proliferación de los sinusoides hepáticos. En nuestros pacientes, observamos que existe un aumento de VEGF ($p=0,036$) en el VHR tras el primer tiempo de T-ALPPS, este VEGF tiene un doble efecto: estimula generación de nuevos sinusoides hepáticos a través del VEGFR2 y aumenta la producción de HGF por parte de las células endoteliales por estímulo del VEGFR1¹⁸². Este aumento del VEGF podría estar relacionado con el aumento significativo de HIF1- α ($p=0,001$) objetivado también en el VHR, probablemente secundario a la isquemia relativa debida al hiperaflujo portal.

En general, nuestros resultados señalan que durante la primera intervención del procedimiento T-ALPPS, en el VHR, existe una interacción compleja y sinérgica de vías inflamatorias e hipóxicas que pueden ser la causa de la mayor tasa de proliferación observada con esta técnica en comparación con otras técnicas en dos tiempos (como la LPI o la EPP)⁹⁹.

Todos estos estímulos regenerativos llevan a la célula a avanzar en el ciclo celular, entrar en fase de preparación o “cebado” y posteriormente completar la mitosis

mediante la citocinesis. Consideramos un signo de que existe verdadera proliferación celular objetivamos el aumento de ciclinas¹⁶⁷, en nuestro caso *Ccnd1* ($p=0,042$) claves en el paso a fase S hepatocitaria. Esta proliferación se evidencia, en el VHR, por una elevación significativa del índice proliferativo Ki-67 que aumenta tras el primer tiempo de T-ALPPS ($p=0,001$) confirmando la existencia de células en fase de progresión en el ciclo celular^{132, 216, 217}, la mitosis y, en resumen, verdadera hiperplasia celular y no simplemente congestión como se había teorizado en trabajos iniciales sobre ALPPS.

En la segunda intervención, realizada a los 10 días de la primera, en el VHR, no existen diferencias significativas en la expresión de los factores de transcripción estudiados. Estos resultados sugieren que los eventos regenerativos que impulsan la regeneración hepática inducida por el procedimiento T-ALPPS se completan dentro de los primeros 10 días del primer tiempo, un resultado similar también observado en la técnica clásica de ALPPS⁹⁹.

Sin embargo, se observó un nivel significativamente elevado del índice proliferativo Ki-67 ($p=0,004$) con respecto al primer tiempo quirúrgico. El motivo por el que Ki-67 permanece elevado en el VHR tras 10 días es hasta ahora desconocido y no se ha objetivado en ningún otro estudio sobre regeneración hepática, de hecho, en el trabajo de Schlegel et al.⁹⁹ muestra un claro descenso a partir del 4º día postoperatorio.

Por ello, nos planteamos si con T-ALPPS existe algún mecanismo que mantenga este estímulo regenerativo pasados 10 días de la primera intervención. Se ha demostrado que los niveles de HGF en sangre periférica aumentan de forma exponencial tras 70%HP o tras ALPPS²¹³, no obstante, este estímulo suele estar agotado tras 10 días en animales de laboratorio^{16, 17}.

Como hallazgo novedoso de este trabajo, se evidenció un aumento de los niveles de HGF en el LHD que fueron significativos tanto en el primer ($p=0,013$) como en el segundo tiempo ($p=0,004$) de T-ALPPS, incluso 10 días después de la primera intervención. Sin embargo, no se da el fenómeno de proliferación celular en este lóbulo,

contrariamente a lo observado por Sparrelid et al.²¹³ quienes objetivaron incremento del índice proliferativo Ki-67 y del PCNA en el segundo tiempo de ALPPS en el LHD, mientras que no observaban este incremento en el VHR. Fisiopatológicamente, en el lóbulo derecho, a pesar de ocluir la circulación venosa, no ocurre la necrosis del LHD debido al aumento compensatorio del flujo arterial y éste se mantiene funcionando hasta la hepatectomía del segundo tiempo; a diferencia de lo que ocurre con ALPPS clásico. De forma que el LHD funciona como auxiliar²³⁷, hasta que se completa la hepatectomía en el segundo tiempo y, curiosamente, responde a la agresión que supone el cese del flujo portal tratando de regenerarse, mediante la producción de HGF. Esta generación de HGF por parte del LHD no había sido descrita hasta ahora, pero la consideramos singular y, probablemente, única de T-ALPPS; al no deberse a factores proinflamatorios ni hipóxicos que no se vieron alterados tras el primer tiempo de T-ALPPS.

El hecho de que no exista IHP tras el primer tiempo de T-ALPPS, refuerza esta teoría, pues significa que el LHD mantiene la función hepática global del individuo y que la función de este lóbulo, que anteriormente no se había considerado⁷⁷, debe tenerse en cuenta antes de someter al paciente a la hepatectomía en el segundo tiempo de ALPPS. Por todo ello, postulamos que además de la valoración volumétrica, es importante la evaluación de la capacidad funcional, no solo del VHR sino también del LHD, antes de la segunda intervención del procedimiento T-ALPPS para prevenir la IHP.

El hallazgo de la producción de HGF por parte del LHD refuerza la teoría humoral, por la cual gran parte de los factores que estimulan la regeneración tras ALPPS o 70%HP pasan a sangre periférica²¹³ y podrían incluso provocar regeneración en sujetos no hepatectomizados^{99, 152}. Con ALPPS se ha demostrado en estudios previos un aumento de los niveles de HGF, EGF, IL-6 y TNF- α en sangre periférica¹³. Sin embargo, parece que el efecto de HGF en LHD no es suficiente para provocar la

proliferación celular del LHD, donde no se dan las condiciones necesarias para la entrada de la célula en fase G1 por lo que no se evidencia un consecuente aumento de Ki-67 en las muestras analizadas. Para confirmar estos hallazgos, el siguiente paso en nuestro estudio de regeneración será medir los niveles de HGF que son producidos por el LHD tras ambos tiempos de ALPPS y comprobar si realmente llegan a sangre periférica a través del drenaje hepático por las venas suprahepáticas.

En cuanto al resto de factores analizados, en el LHD el fenómeno proliferativo es nulo respecto al observado en el VHR. Así no existe incremento de ninguno de las citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento o de hipoxia; más allá del incremento de HGF comentado previamente.

Podemos resumir, por ende, que el proceso proliferativo que ocurre tras T-ALPPS es una sucesión de estímulos proliferativos centrados especialmente en el VHR donde se producen los principales cambios hemodinámicos, con la generación masiva de HGF, factores proinflamatorios (IL-1A, IL-6 y TNF- α) y de hipoxia (HIF1- α) que se traduce en una activación eficaz del ciclo celular, demostrada mediante la expresión del índice proliferativo Ki-67. Por su parte, el LHD mantiene parte de la función global del individuo, actuando como hígado “auxiliar” y apoya la regeneración mediante la producción de HGF que llega, a través de la circulación sistémica, al VHR.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, aunque hemos estudiado la expresión genética de gran parte de los factores que se han relacionado en la literatura con la regeneración hepática, son necesarios más estudios para profundizar en el conocimiento de los factores y las vías moleculares que impulsan dicha proliferación. En segundo lugar, aunque los modelos animales son útiles para comprender el mecanismo subyacente de la regeneración hepática, todos estos estudios se realizan en animales sanos, situación que no refleja los complejos problemas clínicos del hígado humano que podrían afectar a los niveles de los factores moleculares. Aunque se trata de una de las mayores series de estos estudios

moleculares en humanos, los resultados deben interpretarse con precaución, siendo necesarias series más amplias en estudios prospectivos aleatorios.

Sería interesante tener resultados posoperatorios precoces, al 3º-5º días del primer tiempo quirúrgico, para poder conocer la tendencia de los factores durante los primeros días tras la técnica de regeneración. Con todo, al tratarse de un modelo humano, sólo se pudieron tomar biopsias durante el primer y el segundo tiempo quirúrgico de T-ALPS debido a las limitaciones éticas que presenta someter a humanos a biopsias hepáticas *interstage*. Como las determinaciones en sangre podrían verse alteradas por otros factores relacionados con la enfermedad tumoral o la QMT previa, optamos por realizar los estudios de biología molecular en estas biopsias. Además, la determinación en sangre de los factores proliferativos o inflamatorios no permite diferenciar en qué lóbulo hepático son producidos. No obstante, como proyecto futuro y para comprobar la producción de HGF por parte del LHD comenzamos a realizar mediciones de los niveles de estos factores proliferativos en venas suprahepáticas derecha e izquierda en los mismos momentos que se toman las biopsias descritas.

El objetivo final de este proyecto es que, en el futuro, se puedan establecer puntos de corte de los distintos factores analizados para comprobar si la regeneración está siendo eficaz en cada paciente intervenido realizando el primer tiempo de T-ALPPS. Mediante el uso de estos puntos de corte se podría evitar someter al paciente al segundo tiempo en caso de que se evidencie que su riesgo de IHP es elevado, mediante la medición de estos factores de forma mínimamente invasiva, ya sea mediante biopsia hepática percutánea o mediante medición de los mismos en sangre periférica.

CONCLUSIONES

1. T-ALPPS es una técnica de regeneración hepática rápida que provoca una verdadera hiperplasia hepática en el VHR similar a la que se consigue en ALPPS clásico, disminuyendo la agresividad del primer tiempo quirúrgico.
2. El proceso regenerativo que ocurre tras T-ALPPS es una sucesión de estímulos proliferativos centrados especialmente en el VHR donde se producen los principales cambios hemodinámicos, con la generación masiva de factores de crecimiento (HGF y VEGF), factores proinflamatorios (IL-1A, IL-6 y TNF- α) y de hipoxia (HIF1- α) que se traduce en una activación eficaz del ciclo celular, demostrada mediante la expresión del índice proliferativo Ki-67.
3. El LHD mantiene parte de la función hepática global del individuo, actuando como hígado “auxiliar” y produciendo HGF que podría actuar como estímulo regenerativo sobre el VHR a través de la circulación sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of surgery*. 2000;232(6):777-85.
2. Masatoshi Makuuchi KT, Tetsuo Takuma, Susumu Yamazaki, Hiroshi Hasegawa, Saburo Nishiura, Yoshiyuki Shimamura. Preoperative Transcatheter Embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *The journal of the Japanese Practical Surgeon Society*. 1984;45(12):1558-64.
3. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107(5):521-7.
4. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *American journal of surgery*. 2009;197(5):686-90.
5. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(2):297-303.
6. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(10):978-82; discussion 82.
7. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *British journal of cancer*. 2009;100(4):617-22.
8. Baumgart J LS, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13 Suppl 2:1-145.

9. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012;255(3):405-14.
10. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Annals of surgery*. 2014;260(5):829-36; discussion 36-8.
11. Robles Campos R, Paricio PP, Conesa AL, Hernandez CM, Perez RG, Quinonero MF. [A new surgical strategy for multiple multiple bilobular liver metastases: right portal occlusion and tourniquet in the parenchyma section line]. *Cirugia espanola*. 2012;90(3):191-6.
12. Linecker M, Bjornsson B, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Lurje G, Neumann U, et al. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated With a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. *Annals of surgery*. 2017;266(5):779-86.
13. Uribe M, Uribe-Echevarria S, Mandiola C, Zapata MI, Riquelme F, Romanque P. Insight on ALPPS - Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy - mechanisms: activation of mTOR pathway. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2018;20(8):729-38.
14. Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Hiroshima Y, Koda K, Yamazaki K, et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization. *Surgery*. 2016;159(5):1289-98.
15. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibanes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(4):814-21.
16. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Journal of hepatology*. 2012;57(3):692-4.

17. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(1):40-55.
18. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Annals of surgery*. 2009;249(6):995-1002.
19. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(1):38-46.
20. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of surgery*. 2002;236(4):397-406; discussion -7.
21. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1545-59.
22. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(11):2605-10.
23. Rous P, Larimore LD. Relation Of The Portal Blood To Liver Maintenance: A Demonstration Of Liver Atrophy Conditional On Compensation. . *The Journal of experimental medicine*. 1920;31(5):609-32.
24. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *American journal of surgery*. 1975;130(3):296-302.
25. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. *Surgery*. 2000;127(2):155-60.

26. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *The British journal of surgery*. 2007;94(11):1386-94.
27. Kishi Y, Madoff DC, Abdalla EK, Palavecino M, Ribero D, Chun YS, et al. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery*. 2008;144(5):744-51.
28. Björnsson B, Hasselgren K, Røsok B, Larsen PN, Urdzik J, Schultz NA, et al. Segment 4 occlusion in portal vein embolization increase future liver remnant hypertrophy - A Scandinavian cohort study. *International journal of surgery (London, England)*. 2020;75:60-5.
29. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *American journal of surgery*. 2003;185(3):221-9.
30. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachellier P. A Two-Stage Hepatectomy Procedure Combined With Portal Vein Embolization to Achieve Curative Resection for Initially Unresectable Multiple and Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgery*. 2004;240(6):1037-51.
31. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(1):164-70.
32. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2008;247(1):49-57.
33. Wajswol E, Jazmati T, Contractor S, Kumar A. Portal Vein Embolization Utilizing N-Butyl Cyanoacrylate for Contralateral Lobe Hypertrophy Prior to Liver Resection: A

Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovascular and interventional radiology. 2018;41(9):1302-12.

34. Denys AL, Abehsera M, Sauvanet A, Sibert A, Belghiti J, Menu Y. Failure of right portal vein ligation to induce left lobe hypertrophy due to intrahepatic portoportal collaterals: successful treatment with portal vein embolization. AJR American journal of roentgenology. 1999;173(3):633-5.

35. Robles R, Marin C, Lopez-Conesa A, Capel A, Perez-Flores D, Parrilla P. Comparative study of right portal vein ligation versus embolisation for induction of hypertrophy in two-stage hepatectomy for multiple bilateral colorectal liver metastases. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2012;38(7):586-93.

36. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2002;6(6):905-13; discussion 13.

37. Wilms C, Mueller L, Lenk C, Wittkugel O, Helmke K, Krupski-Berdien G, et al. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. Annals of surgery. 2008;247(5):825-34.

38. Isfordink CJ, Samim M, Braat M, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. Surgical oncology. 2017;26(3):257-67.

39. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. The British journal of surgery. 1999;86(6):784-8.

40. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I, Togo S. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33(3):329-35.
41. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *International journal of colorectal disease*. 2009;24(4):409-18.
42. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(4):262-9.
43. Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, Habib NA, Bansi DS, Wasan H, et al. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(7):1939-46.
44. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*. 2001;34(2):267-72.
45. de Graaf W, van den Esschert JW, van Lienden KP, van Gulik TM. Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):423-30.
46. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgery*. 2008;248(6):994-1005.
47. Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(3):365-70.

48. Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, Jarnagin W, Brown K, D'Angelica M, et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA surgery*. 2013;148(12):1103-8.
49. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(1):126-33; discussion 33-4.
50. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):1083-90.
51. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuchschuber P, Rosso E, Pessaux P, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2011;98(10):1463-75.
52. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A, Vigano L, Capussotti L. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Annals of surgical oncology*. 2012;19(4):1310-5.
53. Turrini O, Ewald J, Viret F, Sarran A, Goncalves A, Delperio JR. Two-stage hepatectomy: who will not jump over the second hurdle? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(3):266-73.
54. Fuks D, Nomi T, Ogiso S, Gelli M, Velayutham V, Conrad C, et al. Laparoscopic two-stage hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2015;102(13):1684-90.

55. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Zorzi D, Brudvik KW, Kim BJ, et al. Predictors of Safety and Efficacy of 2-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;223(1):99-108.
56. Donati M, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(39):6548-54.
57. Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibanes E. [New method of hepatic regeneration]. *Cirugia espanola*. 2011;89(10):645-9.
58. de Santibanes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World journal of surgery*. 2012;36(1):125-8.
59. Oldhafer KJ, Donati M, Maghsoudi T, Ojdanic D, Stavrou GA. Integration of 3D volumetry, portal vein transection and in situ split procedure: a new surgical strategy for inoperable liver metastasis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(2):415-6.
60. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Annals of surgery*. 2012;255(3):415-7.
61. Clavien P-A, de Santibañes E. The ALPPS. *Annals of surgery*. 2012;256(3):e18-e9.
62. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *The British journal of surgery*. 2013;100(3):388-94.
63. Alvarez FA, Ardiles V, de Santibanes M, Pekolj J, de Santibanes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Annals of surgery*. 2015;261(4):723-32.
64. de Santibañes M, Dietrich A, Alvarez FA, Ardiles V, Loresi M, D'Adamo M, et al. Biological Substrate of the Rapid Volumetric Changes Observed in the Human Liver During the Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy

Approach. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2016;20(3):546-53.

65. Torres OJ, Fernandes Ede S, Oliveira CV, Lima CX, Waechter FL, Moraes-Junior JM, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): the Brazilian experience. Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery. 2013;26(1):40-3.

66. Nadalin S, Capobianco I, Li J, Girotti P, Konigsrainer I, Konigsrainer A. Indications and limits for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). Lessons Learned from 15 cases at a single centre. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2014;52(1):35-42.

67. Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. World journal of surgery. 2014;38(6):1504-9.

68. Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? Surgery. 2015;157(2):194-201.

69. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. Annals of surgery. 2004;240(2):205-13.

70. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. Annals of surgery. 2015;262(5):780-5; discussion 5-6.

71. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Annals of surgery. 2005;242(6):824-8, discussion 8-9.

72. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. 2011;149(5):713-24.

73. Shi JH, Hammarström C, Grzyb K, Line PD. Experimental evaluation of liver regeneration patterns and liver function following ALPPS. *BJs open*. 2017;1(3):84-96.
74. Kang D, Schadde E. Hypertrophy and Liver Function in ALPPS: Correlation with Morbidity and Mortality. *Visceral medicine*. 2017;33(6):426-33.
75. Ekman M, Fjälling M, Holmberg S, Person H. IODIDA clearance rate: a method for measuring hepatocyte uptake function. *Transplantation proceedings*. 1992;24(1):387-8.
76. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(2):369-78.
77. Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, de Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, et al. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Annals of surgery*. 2018;267(6):1141-7.
78. Belghiti J, Dokmak S, Schadde E. ALPPS: Innovation for innovation's sake. *Surgery*. 2016;159(5):1287-8.
79. Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Jenner RM, Seifert B, Lurje G, et al. The ALPPS Risk Score: Avoiding Futile Use of ALPPS. *Annals of surgery*. 2016;264(5):763-71.
80. Linecker M, Kuemmerli C, Kambakamba P, Schlegel A, Muiesan P, Capobianco I, et al. Performance validation of the ALPPS risk model. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019;21(6):711-21.
81. Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Annals of surgery*. 2018;267(5):833-40.

82. Hasselgren K, Røssok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, et al. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Annals of surgery*. 2021;273(3):442-8.
83. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien PA. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *The British journal of surgery*. 2016;103(13):1768-82.
84. Liu Y, Yang Y, Gu S, Tang K. A systematic review and meta-analysis of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus traditional staged hepatectomy. *Medicine*. 2019;98(15):e15229.
85. Schadde E, Malago M, Hernandez-Alejandro R, Li J, Abdalla E, Ardiles V, et al. Monosegment ALPPS hepatectomy: extending resectability by rapid hypertrophy. *Surgery*. 2015;157(4):676-89.
86. de Santibanes M, Alvarez FA, Santos FR, Ardiles V, de Santibanes E. The associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy approach using only segments I and IV as future liver remnant. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(2):e5-9.
87. Montalva Oron EM, Maupoey Ibanez J, Banuelos Carrillo R, Bosca Robledo A, Orbis Castellanos JF, Moya Herraiz A, et al. Monosegment ALPPS: A new variant of the techniques for rapid hepatic regeneration. Critical review of the initial results of our series. *Cirugia espanola*. 2015;93(7):436-43.
88. Gauzolino R, Castagnet M, Blanleuil ML, Richer JP. The ALPPS technique for bilateral colorectal metastases: three "variations on a theme". *Updates in surgery*. 2013;65(2):141-8.
89. de Santibanes M, Dietrich A, Alvarez FA, Ardiles V, Loresi M, D'Adamo M, et al. Biological Substrate of the Rapid Volumetric Changes Observed in the Human Liver During the Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy

Approach. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2015.

90. Lang SA, Loss M, Benseler V, Glockzin G, Schlitt HJ. Long-term results after in-situ split (ISS) liver resection. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2015;400(3):361-9.

91. Rosok BI, Bjornsson B, Sparrelid E, Hasselgren K, Pomianowska E, Gasslander T, et al. Scandinavian multicenter study on the safety and feasibility of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure. Surgery. 2016;159(5):1279-86.

92. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, Raptis DA, Bechstein WO, Clavien PA. Systematic Review and Meta-Analysis of Feasibility, Safety, and Efficacy of a Novel Procedure: Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. Annals of surgical oncology. 2015;22(9):3109-20.

93. Bjornsson B, Sparrelid E, Rosok B, Pomianowska E, Hasselgren K, Gasslander T, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in patients with colorectal liver metastases - Intermediate oncological results. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(4):531-7.

94. Robles R, Parrilla P, Lopez-Conesa A, Brusadin R, de la Pena J, Fuster M, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. The British journal of surgery. 2014;101(9):1129-34; discussion 34.

95. Linecker M, Kron P, Lang H, de Santibanes E, Clavien PA. Too Many Languages in the ALPPS: Preventing Another Tower of Babel? Annals of surgery. 2016;263(5):837-8.

96. Li J, Kantas A, Ittrich H, Koops A, Achilles EG, Fischer L, et al. Avoid "All-Touch" by Hybrid ALPPS to Achieve Oncological Efficacy. Annals of surgery. 2016;263(1):e6-7.

97. Robles Campos R, Brusadin R, Lopez Conesa A, Parrilla Paricio P. Staged liver resection for perihilar liver tumors using a tourniquet in the umbilical fissure and sequential portal vein embolization on the fourth postoperative day (a modified ALTPS). *Cirugia espanola*. 2014;92(10):682-6.
98. Petrowsky H, Gyori G, de Oliveira M, Lesurtel M, Clavien PA. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Annals of surgery*. 2015;261(4):e90-2.
99. Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, Limani P, Tschuor C, Graf R, et al. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Annals of surgery*. 2014;260(5):839-46; discussion 46-7.
100. Wu X, Rao J, Zhou X, Deng R, Ma Y. Partial ALPPS versus complete ALPPS for staged hepatectomy. *BMC gastroenterology*. 2019;19(1):170.
101. Robles-Campos R, Brusadín R, López-López V, López-Conesa A, Navarro-Barrios Á, Gómez-Valles P, et al. A New Surgical Technique Variant of Partial ALPPS (Tourniquet Partial-ALPPS). *Annals of surgery*. 2021;273(1):e22-e4.
102. Gall TM, Sodergren MH, Frampton AE, Fan R, Spalding DR, Habib NA, et al. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Annals of surgery*. 2015;261(2):e45-6.
103. Wang Q, Yan J, Feng X, Chen G, Xia F, Li X, et al. Safety and efficacy of radiofrequency-assisted ALPPS (RALPPS) in patients with cirrhosis-related hepatocellular carcinoma. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017;33(7):846-52.
104. Gringeri E, Boetto R, D'Amico FE, Bassi D, Cillo U. Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy (LAPS): a minimally invasive first-step approach. *Annals of surgery*. 2015;261(2):e42-3.
105. Cillo U, Gringeri E, Feltracco P, Bassi D, D'Amico FE, Polacco M, et al. Totally Laparoscopic Microwave Ablation and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy : A

New Minimally Invasive Two-Stage Hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(8):2787-8.

106. Hong de F, Zhang YB, Peng SY, Huang DS. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of surgery*. 2016;264(1):e1-2.

107. de Santibañes E, Alvarez F, Ardiles V, de Santibañes M, Pelj J. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: The mini-ALPPS. *HPB*. 2015;18(Volume 18, Supplement 1):e119.

108. de Santibanes E, Alvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibanes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2016;401(4):557-63.

109. Ferko A, Vojtko M, Adamik M, Laca L, Sudekova D, Sutekova D, et al. Totally Laparoscopic ALPPS: Bilobar Procedure with Preservation of the S3 Portobiliary Triad. *Annals of surgical oncology*. 2019;26(1):291.

110. Machado MA, Surjan RC, Basseres T, Makdissi FF. Totally laparoscopic ALPPS for multiple and bilobar colorectal metastases (with video). *Journal of visceral surgery*. 2017;154(2):131-2.

111. Di Benedetto F, Assirati G, Magistri P. Full robotic ALPPS for HCC with intrahepatic portal vein thrombosis. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery : MRCAS*. 2020:e2087.

112. Machado MAC, Surjan RC, Makdissi F. Robotic ALPPS. *Annals of surgical oncology*. 2020;27(4):1174-9.

113. Krishnamurthy J, Naragund AV, Mahadevappa B. First Ever Robotic Stage One ALPPS Procedure in India: for Colorectal Liver Metastases. *The Indian journal of surgery*. 2018;80(3):269-71.

114. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Kappaz GT, Yamaguchi N. Two-stage laparoscopic liver resection for bilateral colorectal liver metastasis. *Surgical endoscopy*. 2010;24(8):2044-7.
115. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Annals of surgery*. 2012;256(3):e13; author reply e6-9.
116. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC. ALPPS procedure with the use of pneumoperitoneum. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(5):1491-3.
117. Schelotto PB, Gondolesi G. Laparoscopy in ALPPS Procedure: When We Can Do It? *Annals of surgery*. 2015.
118. Balci D, Kirimker EO, Ustuner E, Yilmaz AA, Azap A. Stage I-laparoscopy partial ALPPS procedure for perihilar cholangiocarcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2020.
119. Truant S, El Amrani M, Baillet C, Ploquin A, Lecolle K, Ernst O, et al. Laparoscopic Partial ALPPS: Much Better Than ALPPS! *Annals of hepatology*. 2019;18(1):269-73.
120. Cai X, Peng S, Duan L, Wang Y, Yu H, Li Z. Completely laparoscopic ALPPS using round-the-liver ligation to replace parenchymal transection for a patient with multiple right liver cancers complicated with liver cirrhosis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2014;24(12):883-6.
121. Xu HW, Li HY, Liu F, Wei YG, Li B. Totally laparoscopic associating liver tourniquet and portal vein occlusion for staged hepatectomy combined with simultaneous left hemicolectomy for bilateral liver metastases of the primary colon cancer: A case report. *Medicine*. 2017;96(11):e6368.
122. Zhang Y, Yang H, Chen Y, Zhu S, Lu T, Jun X. Totally Laparoscopic Associating Liver Tourniquet and Portal Ligation for Staged Hepatectomy via Anterior Approach for Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):e43-8.
123. Levi Sandri GB, Guerra F. Are We Ready to Perform Fully Minimally Invasive ALPPS? *Annals of surgery*. 2015.

124. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Fabra I. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surgical oncology*. 2016;25(4):457.
125. Chu J, Sadler KC. New school in liver development: lessons from zebrafish. *Hepatology*. 2009;50(5):1656-63.
126. Michalopoulos GK. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology*. 2017;65(4):1384-92.
127. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1158-72.
128. Kurinna S, Barton MC. Hierarchies of transcriptional regulation during liver regeneration. *Progress in molecular biology and translational science*. 2010;97:201-27.
129. Higgins G.M. A RM. Experimental pathology of the liver, 1: Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. . *Arch Pathol* 1931;12: 186–202.
130. Wilkins BJ, Pack M. Zebrafish models of human liver development and disease. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3):1213-30.
131. Michalopoulos GK, Khan Z. Liver Stem Cells: Experimental Findings and Implications for Human Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):876-82.
132. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell division*. 2013;8(1):8.
133. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol*. 2007;213(2):286-300.
134. Demetriou AA, Reisner A, Sanchez J, Levenson SM, Moscioni AD, Chowdhury JR. Transplantation of microcarrier-attached hepatocytes into 90% partially hepatectomized rats. *Hepatology*. 1988;8(5):1006-9.
135. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(8):986-93.

136. Braet F, Shleper M, Paizi M, Brodsky S, Kopeiko N, Resnick N, et al. Liver sinusoidal endothelial cell modulation upon resection and shear stress in vitro. *Comparative hepatology*. 2004;3(1):7.
137. Cantre D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Menger MD, Vollmar B, et al. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *The British journal of surgery*. 2008;95(6):785-92.
138. Preziosi M, Okabe H, Poddar M, Singh S, Monga SP. Endothelial Wnts regulate β -catenin signaling in murine liver zonation and regeneration: A sequel to the Wnt-Wnt situation. *Hepatol Commun*. 2018;2(7):845-60.
139. Wake K. Hepatic stellate cells: Three-dimensional structure, localization, heterogeneity and development. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences*. 2006;82(4):155-64.
140. Kim TH, Mars WM, Stolz DB, Michalopoulos GK. Expression and activation of pro-MMP-2 and pro-MMP-9 during rat liver regeneration. *Hepatology*. 2000;31(1):75-82.
141. Nejak-Bowen K, Orr A, Bowen WC, Jr., Michalopoulos GK. Conditional genetic elimination of hepatocyte growth factor in mice compromises liver regeneration after partial hepatectomy. *PloS one*. 2013;8(3):e59836.
142. Lindroos PM, Zarnegar R, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor (hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology*. 1991;13(4):743-50.
143. Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, Hirono S, Sakiyama O, Takahashi K, et al. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. *The Journal of clinical investigation*. 1988;81(2):414-9.
144. Matsumoto K, Fujii H, Michalopoulos G, Fung JJ, Demetris AJ. Human biliary epithelial cells secrete and respond to cytokines and hepatocyte growth factors in vitro:

interleukin-6, hepatocyte growth factor and epidermal growth factor promote DNA synthesis in vitro. *Hepatology*. 1994;20(2):376-82.

145. Rubin JS, Chan AM, Bottaro DP, Burgess WH, Taylor WG, Cech AC, et al. A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(2):415-9.

146. Van Belle E, Witzenbichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R, et al. Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation*. 1998;97(4):381-90.

147. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science (New York, NY)*. 1997;276(5309):60-6.

148. Natarajan A, Wagner B, Sibilía M. The EGF receptor is required for efficient liver regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(43):17081-6.

149. Tsagianni A, Mars WM, Bhushan B, Bowen WC, Orr A, Stoops J, et al. Combined Systemic Disruption of MET and Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Causes Liver Failure in Normal Mice. *The American journal of pathology*. 2018;188(10):2223-35.

150. Campana L, Starkey Lewis PJ, Pellicoro A, Aucott RL, Man J, O'Duibhir E, et al. The STAT3-IL-10-IL-6 Pathway Is a Novel Regulator of Macrophage Efferocytosis and Phenotypic Conversion in Sterile Liver Injury. *Journal of immunology*. 2018;200(3):1169-87.

151. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):485-513.

152. Moolten FL, Bucher NL. Regeneration of rat liver: transfer of humoral agent by cross circulation. *Science (New York, NY)*. 1967;158(3798):272-4.

153. Kurinna S, Barton MC. Cascades of transcription regulation during liver regeneration. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(2):189-97.

154. Malato Y, Sander LE, Liedtke C, Al-Masaoudi M, Tacke F, Trautwein C, et al. Hepatocyte-specific inhibitor-of-kappaB-kinase deletion triggers the innate immune response and promotes earlier cell proliferation during liver regeneration. *Hepatology*. 2008;47(6):2036-50.
155. Michalopoulos GK. Liver regeneration: alternative epithelial pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(2):173-9.
156. Michalopoulos GK. Liver regeneration: Alternative epithelial pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2011;43(2):173-9.
157. Köhler C, Bell AW, Bowen WC, Monga SP, Fleig W, Michalopoulos GK. Expression of Notch-1 and its ligand Jagged-1 in rat liver during liver regeneration. *Hepatology*. 2004;39(4):1056-65.
158. Monga SP, Pediaditakis P, Mule K, Stolz DB, Michalopoulos GK. Changes in WNT/beta-catenin pathway during regulated growth in rat liver regeneration. *Hepatology*. 2001;33(5):1098-109.
159. Stolz DB, Mars WM, Petersen BE, Kim TH, Michalopoulos GK. Growth factor signal transduction immediately after two-thirds partial hepatectomy in the rat. *Cancer research*. 1999;59(16):3954-60.
160. Baron M, Aslam H, Flasz M, Fostier M, Higgs JE, Mazaleyrat SL, et al. Multiple levels of Notch signal regulation (review). *Molecular membrane biology*. 2002;19(1):27-38.
161. Taub R. Liver regeneration 4: transcriptional control of liver regeneration. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1996;10(4):413-27.
162. Apte U, Gkretsi V, Bowen WC, Mars WM, Luo JH, Donthamsetty S, et al. Enhanced liver regeneration following changes induced by hepatocyte-specific genetic ablation of integrin-linked kinase. *Hepatology*. 2009;50(3):844-51.
163. Desbarats J, Newell MK. Fas engagement accelerates liver regeneration after partial hepatectomy. *Nature medicine*. 2000;6(8):920-3.

164. Albrecht JH, Poon RY, Ahonen CL, Rieland BM, Deng C, Crary GS. Involvement of p21 and p27 in the regulation of CDK activity and cell cycle progression in the regenerating liver. *Oncogene*. 1998;16(16):2141-50.
165. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-53.
166. Bhave VS, Paranjpe S, Bowen WC, Donthamsetty S, Bell AW, Khillan JS, et al. Genes inducing iPS phenotype play a role in hepatocyte survival and proliferation in vitro and liver regeneration in vivo. *Hepatology*. 2011;54(4):1360-70.
167. Mullany LK, White P, Hanse EA, Nelsen CJ, Goggin MM, Mullany JE, et al. Distinct proliferative and transcriptional effects of the D-type cyclins in vivo. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2008;7(14):2215-24.
168. Greenbaum LE, Cressman DE, Haber BA, Taub R. Coexistence of C/EBP alpha, beta, growth-induced proteins and DNA synthesis in hepatocytes during liver regeneration. Implications for maintenance of the differentiated state during liver growth. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(3):1351-65.
169. Wang X, Bhattacharyya D, Dennewitz MB, Kalinichenko VV, Zhou Y, Lepe R, et al. Rapid hepatocyte nuclear translocation of the Forkhead Box M1B (FoxM1B) transcription factor caused a transient increase in size of regenerating transgenic hepatocytes. *Gene expression*. 2003;11(3-4):149-62.
170. Klochendler A, Weinberg-Corem N, Moran M, Swisa A, Pochet N, Savova V, et al. A transgenic mouse marking live replicating cells reveals in vivo transcriptional program of proliferation. *Developmental cell*. 2012;23(4):681-90.
171. Volk A, Michalopoulos G, Weidner M, Gebhardt R. Different proliferative responses of periportal and pericentral rat hepatocytes to hepatocyte growth factor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;207(2):578-84.
172. Gentric G, Celton-Morizur S, Desdouets C. Polyploidy and liver proliferation. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36(1):29-34.

173. Michalopoulos GK. Advances in liver regeneration. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2014;8(8):897-907.
174. Isse K, Lesniak A, Grama K, Maier J, Specht S, Castillo-Rama M, et al. Preexisting epithelial diversity in normal human livers: a tissue-tethered cytometric analysis in portal/periportal epithelial cells. Hepatology. 2013;57(4):1632-43.
175. Michalopoulos GK, Barua L, Bowen WC. Transdifferentiation of rat hepatocytes into biliary cells after bile duct ligation and toxic biliary injury. Hepatology. 2005;41(3):535-44.
176. Lu J, Zhou Y, Hu T, Zhang H, Shen M, Cheng P, et al. Notch Signaling Coordinates Progenitor Cell-Mediated Biliary Regeneration Following Partial Hepatectomy. Scientific reports. 2016;6:22754.
177. Limaye PB, Bowen WC, Orr AV, Luo J, Tseng GC, Michalopoulos GK. Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium. Hepatology. 2008;47(5):1702-13.
178. Hattoum A, Rubin E, Orr A, Michalopoulos GK. Expression of hepatocyte epidermal growth factor receptor, FAS and glypican 3 in EpCAM-positive regenerative clusters of hepatocytes, cholangiocytes, and progenitor cells in human liver failure. Human pathology. 2013;44(5):743-9.
179. Stueck AE, Wanless IR. Hepatocyte buds derived from progenitor cells repopulate regions of parenchymal extinction in human cirrhosis. Hepatology. 2015;61(5):1696-707.
180. Ross MA, Sander CM, Kleeb TB, Watkins SC, Stolz DB. Spatiotemporal expression of angiogenesis growth factor receptors during the revascularization of regenerating rat liver. Hepatology. 2001;34(6):1135-48.
181. DeLeve LD, Wang X, Wang L. VEGF-sdf1 recruitment of CXCR7+ bone marrow progenitors of liver sinusoidal endothelial cells promotes rat liver regeneration. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2016;310(9):G739-46.

182. LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP, et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science* (New York, NY). 2003;299(5608):890-3.
183. Nishiyama K, Nakashima H, Ikarashi M, Kinoshita M, Nakashima M, Aosasa S, et al. Mouse CD11b+Kupffer Cells Recruited from Bone Marrow Accelerate Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *PloS one*. 2015;10(9):e0136774.
184. Bonnardel J, T'Jonck W, Gaublomme D, Browaeys R, Scott CL, Martens L, et al. Stellate Cells, Hepatocytes, and Endothelial Cells Imprint the Kupffer Cell Identity on Monocytes Colonizing the Liver Macrophage Niche. *Immunity*. 2019;51(4):638-54.e9.
185. Li N, Hua J. Immune cells in liver regeneration. *Oncotarget*. 2017;8(2):3628-39.
186. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2004;5(10):836-47.
187. Rudolph KL, Trautwein C, Kubicka S, Rakemann T, Bahr MJ, Sedlacek N, et al. Differential regulation of extracellular matrix synthesis during liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Hepatology*. 1999;30(5):1159-66.
188. Mohammed FF, Khokha R. Thinking outside the cell: proteases regulate hepatocyte division. *Trends in cell biology*. 2005;15(10):555-63.
189. Gkretsi V, Apte U, Mars WM, Bowen WC, Luo JH, Yang Y, et al. Liver-specific ablation of integrin-linked kinase in mice results in abnormal histology, enhanced cell proliferation, and hepatomegaly. *Hepatology*. 2008;48(6):1932-41.
190. Chari RS, Price DT, Sue SR, Meyers WC, Jirtle RL. Down-regulation of transforming growth factor beta receptor type I, II, and III during liver regeneration. *American journal of surgery*. 1995;169(1):126-31; discussion 31-2.
191. Oe S, Lemmer ER, Conner EA, Factor VM, Levéen P, Larsson J, et al. Intact signaling by transforming growth factor beta is not required for termination of liver regeneration in mice. *Hepatology*. 2004;40(5):1098-105.
192. Xue Y, Mars WM, Bowen W, Singhi AD, Stoops J, Michalopoulos GK. Hepatitis C Virus Mimics Effects of Glypican-3 on CD81 and Promotes Development of

Hepatocellular Carcinomas via Activation of Hippo Pathway in Hepatocytes. The American journal of pathology. 2018;188(6):1469-77.

193. Yang J, Cusimano A, Monga JK, Preziosi ME, Pullara F, Calero G, et al. WNT5A inhibits hepatocyte proliferation and concludes β -catenin signaling in liver regeneration. The American journal of pathology. 2015;185(8):2194-205.

194. Huck I, Gunewardena S, Espanol-Suner R, Willenbring H, Apte U. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha Activation Is Essential for Termination of Liver Regeneration in Mice. Hepatology. 2019;70(2):666-81.

195. Li F, Huang Q, Chen J, Peng Y, Roop DR, Bedford JS, et al. Apoptotic cells activate the "phoenix rising" pathway to promote wound healing and tissue regeneration. Science signaling. 2010;3(110):ra13.

196. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. The American journal of physiology. 1985;249(5 Pt 1):G549-56.

197. Kito Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler sonography of hepatic arterial blood flow velocity after percutaneous transhepatic portal vein embolization. AJR American journal of roentgenology. 2001;176(4):909-12.

198. Rocheleau B, Ethier C, Houle R, Huet PM, Bilodeau M. Hepatic artery buffer response following left portal vein ligation: its role in liver tissue homeostasis. The American journal of physiology. 1999;277(5):G1000-7.

199. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. World journal of surgery. 2007;31(2):367-74.

200. Tashiro S. Mechanism of liver regeneration after liver resection and portal vein embolization (ligation) is different? Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2009;16(3):292-9.

201. Kogure K, Omata W, Kanzaki M, Zhang YQ, Yasuda H, Mine T, et al. A single intraportal administration of follistatin accelerates liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Gastroenterology*. 1995;108(4):1136-42.
202. Takamura K, Tsuchida K, Miyake H, Tashiro S, Sugino H. Activin and activin receptor expression changes in liver regeneration in rat. *The Journal of surgical research*. 2005;126(1):3-11.
203. Fuwii M, Ishikawa M, Iuchi M, Tashiro S. Effect of follistatin on rat liver regeneration and tumor growth after portal occlusion. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(63):833-8.
204. Nagino M, Tanaka M, Nishikimi M, Nimura Y, Kubota H, Kanai M, et al. Stimulated rat liver mitochondrial biogenesis after partial hepatectomy. *Cancer research*. 1989;49(17):4913-8.
205. Katoh T, Tanaka M, Nimura Y, Kanai M, Nagino M, Ozawa T. Enhancement of rat liver mitochondrial function by portal branch ligation secures subsequent extended hepatectomy. *Biochemistry international*. 1991;24(1):107-16.
206. Budai A, Horvath G, Tretter L, Radak Z, Koltai E, Bori Z, et al. Mitochondrial function after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in an experimental model. *The British journal of surgery*. 2019;106(1):120-31.
207. Mueller L, Broering DC, Meyer J, Vashist Y, Goettsche J, Wilms C, et al. The induction of the immediate-early-genes Egr-1, PAI-1 and PRL-1 during liver regeneration in surgical models is related to increased portal flow. *Journal of hepatology*. 2002;37(5):606-12.
208. Ikeda K, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Kaneda K. The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. *Archives of histology and cytology*. 1995;58(2):171-84.

209. Duncan JR, Hicks ME, Cai SR, Brunt EM, Ponder KP. Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy. *Radiology*. 1999;210(2):467-77.
210. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2005;16(6):779-90.
211. Mueller L, Grotelueschen R, Meyer J, Vashist YK, Abdulgawad A, Wilms C, et al. Sustained function in atrophying liver tissue after portal branch ligation in the rat. *The Journal of surgical research*. 2003;114(2):146-55.
212. Uemura T, Miyazaki M, Hirai R, Matsumoto H, Ota T, Ohashi R, et al. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. *International journal of molecular medicine*. 2000;5(2):173-9.
213. Sparrelid E, Johansson H, Gilg S, Nowak G, Ellis E, Isaksson B. Serial Assessment of Growth Factors Associated with Liver Regeneration in Patients Operated with Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2018;59(1-2):72-82.
214. Garcia-Perez R, Revilla-Nuin B, Martinez CM, Bernabe-Garcia A, Baroja Mazo A, Parrilla Paricio P. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation (ALPPS) vs Selective Portal Vein Ligation (PVL) for Staged Hepatectomy in a Rat Model. Similar Regenerative Response? *PloS one*. 2015;10(12):e0144096.
215. Shi H, Yang G, Zheng T, Wang J, Li L, Liang Y, et al. A preliminary study of ALPPS procedure in a rat model. *Scientific reports*. 2015;5:17567.
216. Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Current biology : CB*. 2012;22(13):1166-75.

217. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
218. Kron P, Linecker M, Limani P, Schlegel A, Kambakamba P, Lehn JM, et al. Hypoxia-driven Hif2a coordinates mouse liver regeneration by coupling parenchymal growth to vascular expansion. *Hepatology.* 2016;64(6):2198-209.
219. Schadde E, Tsatsaris C, Swiderska-Syn M, Breitenstein S, Urner M, Schimmer R, et al. Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration. *Surgery.* 2017;161(3):666-79.
220. Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature.* 2010;468(7321):310-5.
221. Langiewicz M, Schlegel A, Saponara E, Linecker M, Borger P, Graf R, et al. Hedgehog pathway mediates early acceleration of liver regeneration induced by a novel two-staged hepatectomy in mice. *Journal of hepatology.* 2017;66(3):560-70.
222. Hanse EA, Nelsen CJ, Goggin MM, Anttila CK, Mullany LK, Berthet C, et al. Cdk2 plays a critical role in hepatocyte cell cycle progression and survival in the setting of cyclin D1 expression in vivo. *Cell cycle (Georgetown, Tex).* 2009;8(17):2802-9.
223. Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant hedgehog signaling activation. *Current molecular medicine.* 2009;9(7):873-86.
224. Patil MA, Zhang J, Ho C, Cheung ST, Fan ST, Chen X. Hedgehog signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cancer biology & therapy.* 2006;5(1):111-7.
225. Langiewicz M, Graf R, Humar B, Clavien PA. JNK1 induces hedgehog signaling from stellate cells to accelerate liver regeneration in mice. *Journal of hepatology.* 2018;69(3):666-75.
226. Borger P, Schneider M, Frick L, Langiewicz M, Sorokin M, Buzdin A, et al. Exploration of the Transcriptional Landscape of ALPPS Reveals the Pathways of Accelerated Liver Regeneration. *Frontiers in oncology.* 2019;9:1206.

227. Sheng RF, Yang L, Jin KP, Wang HQ, Liu H, Ji Y, et al. Assessment of liver regeneration after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: a comparative study with portal vein ligation. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2017.
228. Robles-Campos R, Navarro-Barrios A, Martinez-Caceres C, Revilla-Nuin B, Brusadin R, Lopez-Lopez V, et al. The Contribution of the Deportalized Lobe to Liver Regeneration in Tourniquet-ALPPS. *Annals of surgery*. 2019.
229. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(12):1234-40.
230. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *The British journal of surgery*. 2006;93(7):872-8.
231. Bjornsson B, Sparrelid E, Hasselgren K, Gasslander T, Isaksson B, Sandstrom P. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Primary Hepatobiliary Malignancies and Non-Colorectal Liver Metastases. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2016;105(3):158-62.
232. Biondo-Simões Mde L, Matias JE, Montibeller GR, Siqueira LC, Nunes Eda S, Grassi CA. Effect of aging on liver regeneration in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2006;21(4):197-202.
233. de Santibanes M, Alvarez FA, de Santibanes E. Hepatobiliary Scintigraphy in Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy : All That Glitters Is not Gold. *Annals of surgery*. 2016.
234. Robles-Campos R, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Lopez-Lopez V, Navarro-Barrios A, Lopez-Espin JJ, et al. Long-Term Outcome After Conventional Two-Stage

Hepatectomy Versus Tourniquet-ALPPS in Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *World journal of surgery*. 2019;43(9):2281-9.

235. Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Annals of surgery*. 2012;256(3):e5; author reply e16-9.

236. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Krimker OE, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients With Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgery*. 2020;272(5):793-800.

237. Sparrelid E, Jonas E, Tzortzakakis A, Dahlen U, Murquist G, Brismar T, et al. Dynamic Evaluation of Liver Volume and Function in Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017;21(6):967-74.

ANEXOS

ANEXO I: PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE LA TESIS

DOCTORAL

1. Víctor López-López; Roberto Brusadín; Asunción López-Conesa; Antonio Capel; **Álvaro Navarro-Barrios**; Valentín Cayuela; Elena López-Banet; Alejandro Garzón-Arana; Pascual Parrilla-Paricio; Ricardo Robles-Campos. Preoperative transarterial chemoembolization for laparoscopic liver resection in Child A cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 01/2021. DOI: 10.1007/s00423-020-02056-x
2. Ricardo Robles-Campos; Roberto Brusadín; Víctor López-López; Asunción López-Conesa; **Álvaro Navarro-Barrios**; Paula Gómez-Valles; Albert Caballero-Illanes; Valentín Cayuela-Fuentes; Pascual Parrilla-Paricio. A New Surgical Technique Variant of Partial ALPPS (Tourniquet Partial-ALPPS). 273-1, *Annals of Surgery*, 01/2021. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004244
3. Roberto Brusadin; Víctor López-López; David Ruiz de Angulo; Asunción López-Conesa; **Álvaro Navarro-Barrios**; Albert Caballero-Illanes; Pascual Parrilla-Paricio; Ricardo Robles-Campos. Case report of Tourniquet ALPPS and simultaneous sleeve gastrectomy A valuable association to achieve an adequate future liver remnant in obese patients. 99 - 34, *Medicine*, 05/2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000020748
4. Víctor López-López; Ricardo Robles-Campos; Roberto Brusadin; Asunción López-Conesa; Jesús De la Peña-Moral; Albert Caballero-Illanes; Julio Arévalo-Pérez; **Álvaro Navarro-Barrios**; Paula Gómez; Pascual Parrilla-Paricio. ALPPS for hepatocarcinoma under cirrhosis: a feasible alternative to portal vein embolization. 7-22, *Annals of Translational Medicine*, 11/2019. DOI: 10.21037/ATM.2019.10.57

5. Ricardo Robles-Campos; **Álvaro Navarro-Barrios**; Carlos Martínez-Cáceres; Beatriz Revilla-Nuin; Roberto Brusadin; Víctor López-López; Asunción López-Conesa; Albert Caballero-Planes; Jesús De la Peña-Moral; Pascual Parrilla-Paricio. The Contribution of the Deportalized Lobe to Liver Regeneration in Tourniquet-ALPPS. *Annals of Surgery*, 10/2019. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003668
6. Ricardo Robles Campos; Roberto Brusadin; Asunción López Conesa; Víctor López López; **Álvaro Navarro Barrios**; Jose J. López Espín; Julio Arévalo Pérez; Pascual Parrilla Paricio. Long-Term Outcome After Conventional Two-Stage Hepatectomy Versus Tourniquet-ALPPS in Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *World Journal of Surgery*, 05/2019. DOI: 10.1007/S00268-019-05031-W
7. Ricardo Robles Campos; Víctor López López; Roberto Brusadin; Asunción López Conesa; Pedro José Gil Vázquez; **Álvaro Navarro Barrios**; Pascual Parrilla Paricio. Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. 30 January 2019, *Surgical Endoscopy*, 30/01/2019. DOI: 10.1007/s00464-019-06679-0
8. Víctor López-López; Ricardo Robles-Campos; Roberto Brusadin; Asunción López-Conesa; **Álvaro Navarro**; Julio Arevalo-Perez; Pedro Jose Gil; Pascual Parrilla. Tourniquet-ALPPS is a promising treatment for very large hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. 2018 - 9, pp. 28267 - 28280. *Oncotarget*, 06/2018. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.25538>.

ANEXO II: COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

1. Autores: **Álvaro Navarro Barrios**; María José Cubillana Martínez; Ana Delegido García; Beatriz Gómez Pérez; Paula Gómez Valles; José Domingo Cubillana Herrero.

Título de la comunicación: Relación de la generación de factor de crecimiento hepatocitario (HGF) con el estado del hígado en pacientes sometidos a ALPPS-torniquete.

Nombre del congreso: III Congreso en Ciencia Sanitaria.

Entidad organizadora: Sociedad Científica Española de Formación Sanitaria (SOCIFOSA).

Fecha de Celebración: 01/07/2020.

2. Autores: **Álvaro Navarro Barrios**; Ricardo Robles Campos; Carlos Martínez; Beatriz Revilla; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Víctor López López; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Relación de la generación de factor de crecimiento hepatocitario (HGF) con el estado del hígado en pacientes sometidos a ALPPS-torniquete.

Nombre del congreso: XXII Reunión Nacional de Cirugía.

Entidad organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 08/11/2019.

3. Autores: **Álvaro Navarro Barrios**; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Víctor López López; Carlos Martínez Cáceres; Jesús

de la Peña Moral; Beatriz Revilla; Albert Caballero Illanes; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Deportalized Lobe during ALPPS technique could interfere in the liver regeneration of the future liver remnant.

Nombre del congreso: 26th Annual Meeting of the European Surgical Association.

Entidad Organizadora: European Surgical Association (ESA).

Fecha de Celebración: 17/05/2019.

4. Autores: **Álvaro Navarro**; Ricardo Robles Campos; Roberto Brusadin; Víctor López López; Asunción López Conesa; Beatriz Revilla; Carlos Martinez; Felipe Alconchel Gago; Beatriz Gómez Pérez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: ALPPS-torniquete: resultados clínicos y factores histológicos, de biología molecular e inmunohistoquímicos relacionados con la regeneración hepática.

Nombre del congreso: III Jornadas Científicas del IMIB-Arrixaca.

Entidad Organizadora: Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB).

Fecha de Celebración: 17/05/2019.

5. Autores: **Álvaro Navarro**; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Víctor López López; Tatiana Nicolás López; Pedro Gil Vázquez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Curva de aprendizaje en la cirugía hepática laparoscópica. Resultados de una serie de 223 resecciones hepáticas por laparoscopia.

Nombre del congreso: XXXII Congreso Nacional de Cirugía.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 12/11/2018.

6. Autores: **Álvaro Navarro**; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Víctor López López; Tatiana Nicolás López; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: ALPPS-torniquete: minimizando el riesgo quirúrgico de la primera intervención de la técnica ALPPS.

Nombre del congreso: XXXII Congreso Nacional de Cirugía.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 12/11/2018.

7. Autores: Roberto Brusadin; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Víctor López López; **Álvaro Navarro**; Felipe Alconchel Gago; Beatriz Gómez Pérez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: ALPPS torniquete alcanza resultados oncológicos similares al "two-stage" clásico en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Nombre del congreso: XXXII Congreso Nacional de Cirugía.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 12/11/2018.

8. Autores: Ricardo Robles Campos; Víctor López López; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Pedro Gil Vázquez; **Álvaro Navarro**; Juan José López; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Cirugía hepática laparoscópica vs abierta en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (LAPOPHUVA): estudio prospectivo randomizado.

Nombre del congreso: XXXII Congreso Nacional de Cirugía.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 12/11/2018.

9. Autores: **Álvaro Navarro**; Víctor López López; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Felipe Alconchel Gago; Beatriz Gómez Pérez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Estudio de los factores precoces y tardíos de regeneración hepática en las resecciones hepáticas en dos tiempos en humanos.

Nombre del congreso: XXXII Congreso Nacional de Cirugía.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 12/11/2018.

10. Autores: Tatiana Nicolás López; Ricardo Robles Campos; Víctor López López; Asunción López Conesa; Roberto Brusadín; Felipe Alconchel Gago; **Álvaro Navarro**; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Estudio de morbilidad y mortalidad en 1350 resecciones hepáticas Nombre del congreso: XXXII Congreso Nacional de Cirugía.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 12/11/2018.

11. Autores: **Álvaro Navarro Barrios**; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadín; Víctor López López; Felipe Alconchel Gago; Beatriz Gómez Pérez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Learning Curve in Liver Laproscopic Surgery. Results of a 215 Liver Resection Series.

Nombre del congreso: 13th IHPBA World Congress.

Entidad Organizadora: International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA).

Fecha de Celebración: 04/09/2018.

12. Autores: **Álvaro Navarro Barrios**; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Víctor López López; Felipe Alconchel Gago; Beatriz Gómez Pérez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Standardization of Left Hepatectomy by Pure Laparoscopic Surgery: Selective Occlusion of Left Portal Pedicle and Left and Middle Suprahepatic Pedicle Prior to Hepatic Bipartition.

Nombre del congreso: 13th IHPBA World Congress.

Entidad Organizadora: International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA).

Fecha de Celebración: 04/09/2018.

13. Autores: Felipe Alconchel Gago; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Víctor López López; Beatriz Gómez Pérez; **Álvaro Navarro Barrios**.

Título de la comunicación: VI-VII-VIII Hepatic Trisegmentectomy after Iatrogenic injury of Intrahepatic Biliary Duct and Right Hepatic Artery during Laparoscopic Cholecystectomy.

Nombre del congreso: 13th IHPBA World Congress.

Entidad Organizadora: International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA).

Fecha de Celebración: 04/09/2018.

14. Autores: Beatriz Gómez Pérez; Víctor López López; Ricardo Robles Campos; Darío García; Asunción López Conesa; Roberto Brusadín; Felipe Alconchel Gago; **Álvaro Navarro Barrios**; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Applicability of 3D Printing in the Planning of Complex Liver Surgery (LIV3DPRINT).

Nombre del congreso: 13th IHPBA World Congress.

Entidad Organizadora: International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA).

Fecha de Celebración: 04/09/2018.

15. Autores: Roberto Brusadin; Víctor López López; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Pedro Gil Vázquez; **Álvaro Navarro Barrios**; Ricardo Robles Martínez; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: ALPPS torniquete: minimizando el riesgo quirúrgico de la primera intervención de la técnica ALPPS.

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

16. Autores: Roberto Brusadin; Víctor López López; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadín; Pedro Gil Vázquez; Tatiana Nicolás López; **Álvaro Navarro Barrios**; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: ALPPS-Torniquete como alternativa al ALPPS clásico en hepatocarcinomas y colangiocarcinomas intrahepáticos de gran tamaño: serie de casos y revisión sistemática de la literatura.

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

17. Autores: Víctor López López; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Darío García; Pedro Gil Vázquez; Tatiana Nicolás López; **Álvaro Navarro Barrios**; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Aplicabilidad de los modelos de impresión 3D con reconstrucción de imagen digital 3D en cirugía hepática compleja. resultados preliminares del ensayo clínico “LIV3DPRINT”.

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

18. Autores: Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadín; Víctor López López; **Álvaro Navarro Barrios**; Pedro Gil Vázquez; Tatiana Nicolás López; Pascual Parrilla Paricio. Título de la comunicación: Curva de aprendizaje en la cirugía hepática laparoscópica. resultados de una serie de 210 resecciones hepáticas por laparoscopia.

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

19. Autores: Roberto Brusadín; Ricardo Robles Campos; Víctor López López; Asunción López Conesa; **Álvaro Navarro Barrios**; Pedro Gil Vázquez; Tatiana Nicolás López; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Estudio comparativo entre ALPPS-torniquete y “two stage” clásico (TS) en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR).

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

20. Autores: Víctor López López; Ricardo Robles Campos; Asunción López Conesa; Roberto Brusadin; Pedro Gil Vázquez; **Álvaro Navarro Barrios**; Tatiana Nicolás López; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Estudio prospectivo randomizado sobre la respuesta inflamatoria de las resecciones hepáticas por vía abierta y laparoscópica y su relación con la supervivencia.

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

21. Autores: Ricardo Robles Campos; Tatiana Nicolás López; Víctor López López; Asunción López Conesa; Roberto Brusadín; Pedro Gil Vázquez; **Álvaro Navarro Barrios**; Pascual Parrilla Paricio.

Título de la comunicación: Factores relacionados con la morbilidad en cirugía hepática: análisis en 1340 resecciones hepáticas.

Nombre del congreso: XXI Reunión de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC.

Entidad Organizadora: Asociación Española de Cirujanos (AEC).

Fecha de Celebración: 22/11/2017.

