



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

PREDICCIÓN DEL CRECIMIENTO HEPÁTICO TRAS ALPPS:
ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL REGISTRO INTERNACIONAL
DE ALPPS

D. Valentín Cayuela Fuentes
2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

PREDICCIÓN DEL CRECIMIENTO HEPÁTICO TRAS ALPPS:
ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL REGISTRO INTERNACIONAL
DE ALPPS

Autor: D. Valentín Cayuela Fuentes

Tutor: Ricardo Robles Campos

Directores: Víctor López, Ricardo Robles Campos



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Valentín Cayuela Fuentes

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Predicción del crecimiento hepático tras ALPPS: Análisis multicéntrico del registro internacional de ALPPS.

y dirigida por,

D./Dña. Ricardo Robles Campos, con DNI:

D./Dña. Víctor López López, con DNI:

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 18 de junio de 2024

Fdo:

Esta DECLARACION DE AUTORIA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

D. Ricardo Robles Campos jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar de alta complejidad del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Coordinador regional de trasplantes, doctor y catedrático en Medicina por la Universidad de Murcia.

Certifica:

Que autorizo la presentación de la Tesis Doctoral titulada “Predicción del crecimiento hepático tras ALPPS: Análisis multicéntrico del registro internacional de ALPPS”, realizada por D. Valentín Cayuela Fuentes, realizada bajo nuestra dirección y supervisión y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia. Para que así conste, firmo el presente certificado en Murcia a 19 de junio de 2024.

Fdo:

Ricardo Robles Campos.

**ROBLES
CAMPOS
RICARDO** - Firmado
digitalmente por
ROBLES CAMPOS
RICARDO -
Fecha:
2024.06.19
20:02:44 +02'00'

V

A mis padres.

A mi hermana, mi modelo ejemplar.

A Amparo, por un inicio eterno.

Al resto de amigos y de compañeros de profesión.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis padres, por su dedicación intensiva en el cuidado y educación de sus hijos, por su labor encomiable durante todos estos años.

A mi hermana, a la que guardo en un rinconcito aparte, en lo más profundo de mi corazón. La mujer de mi vida. Porque sin ella no estaría aquí.

A mis referentes, Víctor López y Pedro Gil, porque mi actividad asistencial, en el presente y en el futuro, vendrá marcada por sus brillantes valores personales y profesionales.

A mi director, de nuevo, y a mi tutor de tesis, el Profesor Ricardo Robles, por embarcarme en este precioso y desafiante proyecto. Por el honor de ser alumno y doctorando de tan prestigiosa figura.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	13
ÍNDICE	17
ÍNDICE DE TABLAS	21
ÍNDICE DE FIGURAS	25
ÍNDICE DE IMÁGENES	29
ABREVIATURAS	33
RESUMEN	39
ABSTRACT	43
I. INTRODUCCIÓN	45
1. EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA	47
2. TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA	62
2.1. Embolización portal	62
2.2. TSH	63
2.3. ALPPS	66
2.4. Técnica DUAL o deprivación hepática venosa	70
2.5. Embolización DUAL o deprivación hepática venosa	75
3. MORBIMORTALIDAD DE ALPPS	77
4. RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE ALPPS	84
5. REGENERACIÓN HEPÁTICA	92
5.1. Cambios celulares e histológicos	92
5.2. Cambios tras ALPPS	100
5.3. Factores que influyen en la regeneración hepática	104
5.3.1. Factores relacionados con el paciente	104
a) Edad	104
b) Género	105
c) Diabetes mellitus	107
d) Estado nutricional	108
e) Colestasis o derivación biliar	108

5.3.2. Factores relacionados con enfermedad hepática	109
6. ANTROPOMETRÍA Y CIRUGÍA	111
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	117
III. MATERIAL Y MÉTODO	121
1. Tipo de estudio.....	123
2. Ámbito del estudio.....	123
3. Población diana y población de estudio	124
4. Período de estudio.....	124
5. Criterios de muestreo	124
6. Cálculo del tamaño muestral	125
7. Descripción de la intervención	126
8. Financiación de la investigación.....	128
9. Personal necesario en la participación del estudio.....	128
10. Variables del estudio	129
11. Variables sociodemográficas	129
12. Variables asociadas a las comorbilidades de los pacientes	129
13. Variables relacionadas con el tumor.....	130
14. Variables asociadas a eventos perioperatorios.....	130
15. Recogida de datos	131
16. Cálculo de los datos volumétricos.....	131
17. Consideraciones éticas y permisos	132
18. Análisis estadístico.....	132
IV. RESULTADOS	135
V. DISCUSIÓN.....	167
VI. CONCLUSIONES	187
VII. BIBLIOGRAFÍA	191
VIII. ANEXOS	237

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Relación entre los resultados de los factores antropométricos y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático	140
Tabla 1.2. Relación entre las variables asociadas al tumor y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento del futuro remanente hepático	143
Tabla 1.3. Relación entre las variables asociadas a las comorbilidades y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático	144
Tabla 1.4. Relación entre las variables asociadas a eventos perioperatorios y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático	145
Tabla 2.1. Factores antropométricos que influyen en el intervalo entre cirugías.....	146
Tabla 2.2. Factores asociados a variables relacionadas con el tumor o con las comorbilidades del paciente que influyen en el intervalo entre cirugías	148
Tabla 2.3. Factores asociados a variables perioperatorias que influyen en el intervalo entre cirugías.....	149
Tabla 3.1. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación a factores antropométricos.....	152
Tabla 3.2. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación con variables relacionadas con el tumor	156
Tabla 3.3. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación con variables relacionadas con las comorbilidades del paciente	157
Tabla 3.4. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación con variables relacionadas con eventos perioperatorios.....	158

Tabla suplementaria 1. Factores que influyen en el fracaso para alcanzar el segundo tiempo de ALPPS	150
Tabla Suplementaria 2.1. Relación entre los resultados de los factores antropométricos y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables antropométricas en la cohorte de pacientes afectos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	159
Tabla Suplementaria 2.2. Relación entre las variables asociadas al tumor y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables asociadas al tumor en la cohorte de pacientes afectos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	160
Tabla Suplementaria 2.3. Relación entre las variables asociadas al tumor y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables asociadas a las comorbilidades en la cohorte de pacientes afectos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	161
Tabla Suplementaria 2.4. Relación entre las variables asociadas al tumor y el volumen del remanente hepático estandarizado en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables asociadas a eventos perioperatorios en la cohorte de pacientes afectos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.....	162
Tabla Suplementaria 3.1. Factores antropométricos, relacionados con el tumor, y con las comorbilidades del paciente que influyen en el intervalo entre cirugías.....	163
Tabla Suplementaria 3.2. Factores relacionados con variables perioperatorias que influyen en el intervalo entre cirugías.....	164

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama sectorial de la prevalencia de los distintos tipos de tumor estudiados	138
Figura 2A.	Crecimiento del futuro remanente hepático según la edad.....	141
Figura 2B.	Crecimiento del futuro remanente hepático según el peso	141
Figura 2C.	Crecimiento del futuro remanente hepático según el género.....	142
Figura 3.	Influencia del género en el tiempo necesario para alcanzar el volumen suficiente para la segunda intervención.....	147
Figura 4A.	Crecimiento del futuro remanente hepático diario según la edad	153
Figura 4B.	Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el peso.....	153
Figura 4C.	Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el género	154
Figura 4D.	Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el género en relación con la edad	154
Figura 4E.	Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el género en relación con el peso	155
Figura 4F.	Crecimiento del futuro remanente hepático diario según la edad en relación con el peso	155

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1.	Esquema “hepatocentrista” de Andreas Vesalius (1514-1564).....	49
Imagen 2.	Dibujo del árbol biliar de Francis Glisson (1597-1677).....	51
Imagen 3.	Imagen moderna de la segmentación hepática de Couinaud.....	54
Imagen 4.	Diagrama esquemático del uso de la tecnología 3D en la cirugía robótica.....	61
Imagen 5.	Representación de la hepatectomía en dos tiempos en seis de los trece pacientes de la cohorte de Adam R et al. que se intervinieron mediante TSH	64
Imagen 6.	Imagen del campo quirúrgico durante el primer tiempo de ALPPS....	67
Imagen 7.	Uso de la escintigrafía para el análisis de la función hepática.....	68
Imagen 8.	Hepatectomía en dos tiempos usando la técnica de torniquete-ALPPS.....	71
Imagen 9.	Caso de un hepatocarcinoma de gran tamaño sobre hígado cirrótico .	73
Imagen 10.	Primer tiempo de ALPPS torniquete parcial.....	75
Imagen 11.	Imagen radiológica de la técnica de deprivación hepática venosa.....	76
Imagen 12.	Índice CAPRA	82
Imagen 13.	Supervivencia a corto y largo plazo para toda la cohorte del Registro Internacional de pacientes intervenidos mediante ALPPS.....	88
Imagen 14.	Fotomicrografía que muestra la arquitectura microscópica hepática básica.....	92
Imagen 15.	Fotomicrografía de los espacios porta y Disse	93
Imagen 16.	Esquema de los factores moleculares implicados en la regeneración hepática	97
Imagen 17.	Cambios histológicos entre el primer y segundo tiempo de ALPPS de acuerdo con el histological risk score	103

Imagen 18. Diferencias sexo-dependientes en la respuesta inflamatoria y regenerativa tras daño hepático.....	107
Imagen 19. Análisis de la puntuación MELD tras hepatectomía según el género.	115
Imagen 20. Representación gráfica de la extensión mundial del Registro Internacional de ALPPS.....	123

ABREVIATURAS

3D:	Tridimensional.
^{99m} Tc HIDA:	Ácido dimetiliminodiacético marcado con Tecnecio 99.
ALPPS:	Asociación de bipartición hepática con ligadura portal para hepatectomía en dos tiempos.
ASC:	Área de superficie corporal.
CAPRA:	Comprehensive ALPPS Preoperative Risk Assessment.
CASH:	Esteatohepatitis asociada a quimioterapia.
CCI:	Colangiocarcinoma intrahepático.
Ccnd1:	Gen de la Ciclina 1.
CHC:	Carcinoma hepatocelular.
CMV:	Citomegalovirus.
CCPerihiliar:	Colangiocarcinoma perihiliar
CTPH:	Colangiografía transparietohepática.
CYP450:	Citocromo P450.
DHV:	Deprivación Hepática Venosa.
DM:	Diabetes Mellitus
EGF:	Factor de crecimiento epidérmico.
EGFR:	Receptor de factor de crecimiento epidérmico.
EHB:	Escintigrafía hepatobiliar.
EHD:	Enfermedad extrahepática.
EIO:	Ecografía intraoperatoria.
EP:	Embolización portal.
EVH:	Embolización de la o las venas hepáticas.
EVT:	Exclusión vascular total.
HGF:	Factor de crecimiento hepatocitario.
FGF:	Factor de crecimiento de fibroblastos.
GM-CSF:	Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos.
HB-EGF:	Factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina.
IECA:	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
IGF:	Factor de crecimiento insulínico.

Ihh:	Proteína Indian Hedgehog.
IHP:	Insuficiencia hepática postoperatoria.
IL-6:	Interleucina 6.
ILE:	Intervalo libre de enfermedad
IMC:	Índice de masa corporal
iNOS:	Sintetasa inducible por óxido nítrico.
LHD:	Lóbulo hepático derecho.
LHI:	Lóbulo hepático izquierdo.
LP:	Ligadura portal.
MELD:	Model for End-stage Liver Disease.
MHCCR:	Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.
NAFLD:	Enfermedad del hígado graso no alcohólico.
NASH:	Esteatohepatitis no alcohólica.
p-ALPPS:	partial-ALPPS
PO:	Postoperatorio
QT:	Quimioterapia.
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
RH:	Remanente hepático.
RM:	Resonancia magnética.
ROC:	Relative Operating Characteristic.
RR:	Riesgo relativo.
SG:	Supervivencia global.
SLE:	Supervivencia libre de enfermedad.
SLR:	Supervivencia libre de recurrencia.
SOS:	Síndrome de obstrucción sinusoidal.
TACE:	Quimioembolización.
t-ALPPS:	ALPPS torniquete.
TC:	Tomografía computarizada.
TGF- α :	Factor de crecimiento tumoral alfa.
TGF- β :	Factor de crecimiento tumoral beta.

TNF- α :	Factor de necrosis tumoral alfa.
Tp-ALPPS:	ALPPS torniquete parcial.
TNE:	Tumor neuroendocrino
TSH:	Hepatectomía en dos tiempos.
uPa:	Plasminógeno tipo uroquinasa.
VCI:	Vena cava inferior.
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial-vascular.
VHB:	Virus de la Hepatitis B.
VHC:	Virus de la Hepatitis C.
VHT:	Volumen hepático total.
VRH:	Volumen del remanente hepático.
VRHe:	Volumen del remanente hepático estandarizado.

RESUMEN

Introducción: El crecimiento hepático después de la asociación de bipartición hepática con ligadura portal para hepatectomía en dos tiempos (ALPPS) depende de varios factores clínicos ya conocidos, como el tipo de tumor o la edad del paciente, pero todavía no está claro qué factores son más importantes para lograr una hipertrofia acelerada dentro de un corto período de tiempo, pues existen pacientes que logran la regeneración deseada en menos de dos semanas u otros en un período más largo de tiempo. La mayoría de las publicaciones, hasta ahora, se han centrado en el impacto de las complicaciones perioperatorias, pero la predicción del crecimiento hepático ha sido menos estudiada. El objetivo de este estudio es identificar factores intrínsecos del paciente relacionados con el crecimiento del remanente hepático (RH) en pacientes sometidos a ALPPS.

Objetivos: El objetivo principal del estudio es analizar la influencia de los datos antropométricos de los pacientes, el tipo de tumor y los resultados perioperatorios en el crecimiento del futuro RH.

Material y métodos: Se ha elaborado un estudio observacional analítico, sobre una cohorte de pacientes procedentes del Registro Internacional de ALPPS, a los que se ha dividido en tres grupos dependiendo del tiempo en el que se consigue un volumen del remanente hepático futuro suficiente: menos de 1 semana, entre 1 y 2 semanas, y más de 2 semanas.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 734 pacientes intervenidos de ALPPS entre noviembre de 2011 y octubre de 2018 en 99 centros distintos. La edad media de los pacientes fue de 60 años, un 61% de ellos eran varones, con un IMC de 25 Kg/m². La indicación quirúrgica más frecuente fue las metástasis de cáncer colorrectal (65.1%), seguido del hepatocarcinoma (13.4%). La mediana de incremento de volumen hepático remanente estandarizado (VRHe) fue de 0.15 (RIC: 0.1–0.2). Las variables asociadas con un menor aumento de VRHe fueron edad >68 años (p=0.02), altura >1,76 m (p<0.01), peso >83 kg (p<0.01), IMC >28 (p<0.01), sexo masculino (p<0.01), tratamiento antihipertensivo (p<0.01), tiempo de operación >370 minutos (p<0.01) y estancia hospitalaria >14 días (p<0.01).

Conclusiones: Altura, peso y género son las variables que más constantemente influyen tanto en el aumento porcentual del volumen hepático entre ambos tiempos de ALPPS como en el crecimiento hepático antes de la segunda cirugía. Otras variables como el tiempo quirúrgico, las complicaciones postoperatorias o la estancia hospitalaria repercuten tanto en el intervalo de tiempo entre ambas cirugías de ALPPS como en el fracaso para alcanzar el segundo tiempo. Hallazgos como el efecto negativo de los fármacos antihipertensivos o de la enfermedad renal preexistente sobre la regeneración hepática suponen una novedad que no había sido descrita, y requieren de más estudios para conocer el verdadero alcance de su impacto.

ABSTRACT

Introduction: Liver growth after associated liver partition and portal vein ligation for two staged hepatectomy (ALPPS) depends on several already known clinical factors, such as the type of tumor or the age of the patient, but it is still unclear which factors are most important to achieve accelerated hypertrophy within a short period of time, since there are patients who achieve the desired regeneration in less than two weeks or others in a longer period of time. Most publications, so far, have focused on the impact of the perioperative complications, but the prediction of liver growth has been less studied. The objective of this study is, therefore, to identify patient-intrinsic factors related to the growth of the liver remnant in patients undergoing ALPPS.

Objectives: The main objective of the study is to analyze the anthropometric data of the patients, the type of tumor and the intraoperative results in the growth of the future liver remnant.

Material and methods: An analytical observational study has been carried out on a cohort of patients from the International Registry of ALPPS, who have been divided into three groups depending on the time in which a sufficient future remaining liver volume is achieved: less than 1 week, between 1 and 2 weeks, and more than 2 weeks.

Results: 734 patients who underwent ALPPS between November 2011 and October 2018 in 99 different centers were included in the study. The average age of the patients was 60 years, 61% of them were men, with a BMI of 25 Kg/m². The most common surgical indication was colorectal cancer metastases (65.1%), followed by hepatocellular carcinoma (13.4%). The median increase in standardized remaining liver volume was 0.15 (IQR: 0.1–0.2). The variables associated with a lower increase in standardized remaining liver volume were age >68 years (p=0.02), height >1.76 m (p<0.01), weight >83 kg (p<0.01), BMI >28 (p <0.01), male sex (p<0.01), antihypertensive treatment (p<0.01), operation time >370 minutes (p<0.01) and hospital stay >14 days (p<0.01).

Conclusions: Height, weight and gender are the variables that most constantly influence both the percentage increase in liver volume between both stages of ALPPS and liver growth before the second surgery. Other variables such as surgical time, postoperative complications or hospital stay impact both the time interval between both

ALPPS surgeries and the failure to reach the second stage. Findings such as the negative effect of antihypertensive drugs or chronic renal failure on liver regeneration represent a novelty that had not been described, and require more studies to know the true extent of their impact.

I. INTRODUCCIÓN

1. EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA

La historia de la cirugía hepática se puede dividir en tres períodos distintos: la Antigüedad, en la que las preocupaciones se centraban en la anatomía del hígado; desde 1880 hasta la Segunda Guerra Mundial, cuando las consideraciones quirúrgicas estaban en primer plano; y durante los últimos 50 años, donde el buen conocimiento de la anatomía y el desarrollo de la tecnología han permitido una resección hepática segura.

Durante la Antigüedad, el órgano que más impresionó a los primeros observadores fue el hígado por su voluminoso tamaño y estar lleno de sangre. En Mesopotamia, los asirios y los babilonios (2000-3000 a. C.) creían que el hígado era el centro de la vida, el alma, las emociones y la inteligencia (1). Esta creencia continuó a través de los siglos, hasta la Grecia Antigua, como confirman algunos pasajes literarios que se refieren al hígado como sede de las emociones, o como el mito prometeico, que puede interpretarse como un castigo hacia el centro del alma. La inspección del hígado en animales sacrificados era el método de adivinación más común para babilonios, etruscos, romanos y griegos, que llegaban a usar moldes de barro con la forma de un hígado de oveja para dicho fin (2). En los siglos siguientes, en diferentes culturas siguió persistiendo el vínculo entre el hígado y el alma. Por ejemplo, en el mundo islámico el profeta Mahoma utilizó el término “moist liver” (o hígado húmedo) para referirse al alma, mientras que, entre las poblaciones bereberes modernas del norte de África, la profundidad de los sentimientos todavía se utiliza a través de la expresión “Tú eres mi hígado” (3).

La medicina de los faraones egipcios no prestó mucha atención al hígado. Por el contrario, los logros académicos griegos dominaron el período antiguo hasta el siglo V a.C., donde Hipócrates (460-370 a.C.) describió los primeros principios de semiología y patología hepática. Describió la ictericia, el edema, la ascitis o la palpación en busca de hepatomegalia o esplenomegalia y transmitió, a través de aforismos, los primeros elementos pronósticos: “el pronóstico es sombrío cuando en un paciente amarillo el hígado es pequeño y duro”. Los antiguos griegos describieron el tratamiento de los abscesos, la punción de líquido ascítico y la cauterización de las heridas de guerra. Tanto Prome-

teo como Ticio describieron dos trágicas criaturas míticas que fueron castigadas por la furia de Zeus, y en ambos casos las aves carnívoras devoraron el hígado: en el mito de Prometeo el águila regresaba todos los días viendo que su hígado crecía cada día, pero en el mito de Ticio los buitres aparecían en cada luna nueva. En estos mitos el hígado era elegido como asiento inmortal del alma, e intuía ya la concepción por parte de los griegos de la regeneración hepática.

El anatomista romano Galeno (130-201) es considerado el padre de la medicina y la farmacología modernas. A través de la producción de cientos de libros nombró al hígado como el órgano principal del cuerpo humano, argumentando que era el primero de los órganos que surgía en la formación de un feto. Para él, “el hígado es la fuente de las venas y el principal instrumento de sanguificación”. Postuló que, el hígado, al notar la presencia de los alimentos en el estómago y por su ubicación central en el sistema venoso, producía el quimo, que se transformaba en sangre en el hígado, mientras que los desechos se eliminaban en la bilis, y el exceso de agua era transportado por la orina. Esta disposición, falsa en términos de circulación sanguínea, sigue siendo exacta en términos de fisiología hepática. Varios siglos después, Avicena (980-1037), el padre de la medicina moderna temprana, reconoció el papel central del hígado como “la sede de las facultades nutritivas o vegetativas”.

A lo largo de varios siglos, muchos trastornos fueron descritos como una alteración en el equilibrio de los humores producidos por el hígado, la vesícula biliar como depósito de la furia y el bazo como receptáculo de la melancolía.

Los términos utilizados para referirse al hígado reflejaban las diferentes interpretaciones de su función. En griego antiguo su nombre “hépar” podría estar relacionado con el placer, porque este órgano era considerado como la sede del alma y de los sentimientos humanos. En las lenguas romances el término latino “ficatum” estaba vinculado a la antigua práctica de engordar a los gansos con higos para hacer que sus hígados fueran más deliciosos. En la Edad Moderna, el hígado se convirtió en una imagen recurrente utilizada para indicar coraje. El término inglés “hígado” puede derivar del término germánico “life”, conectado a “vida”.

Los escritos del griego Galeno habían dominado el pensamiento médico europeo durante más de un milenio. Durante el Renacimiento en Italia surgieron conocimientos innovadores sobre la anatomía y la patología del hígado, resultado de autopsias humanas realizadas por grandes artistas y anatomistas. El pionero de estas mejoras fue Antonio Benivieni (1443-1502) en Florencia, quien intentó descubrir en sus pacientes la etiología de las enfermedades del tracto biliar. En 1543, Andreas Vesalius (1514-1564) publicó dibujos anatómicos innovadores de todos los órganos dispuestos en un espacio tridimensional e interrelacionados, que influyeron en la práctica de la cirugía durante los siglos XVI y XVII.

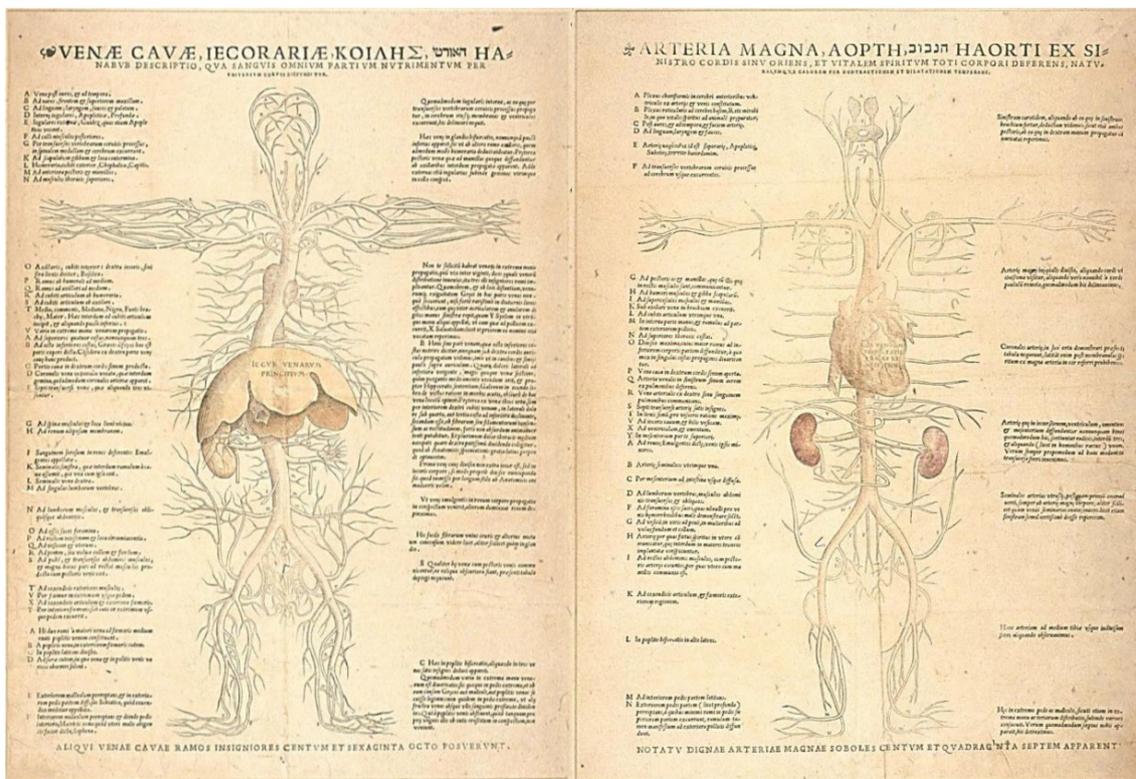


Imagen 1. Esquema “hepatocentrista” de Andreas Vesalius (1514-1564), que describe al hígado como el origen de las venas del cuerpo humano. Extraída de *Humani corporis fabrica* (1543).

Muchos de los epónimos que utilizamos ahora en cirugía fueron tomados de anatomistas famosos de la Edad Moderna, incluido Johann Georg Wirsung (1589-1643) o años más tarde, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771). Este último, en 1761, publicó un destacado análisis de las enfermedades del tracto biliar en el que informaba sobre la incidencia de cálculos en pacientes de distinto sexo y describía los posibles mecanismos

mediante los cuales podrían formarse las litiasis. También el médico inglés William Harvey (1578-1657) es considerado uno de los mayores contribuyentes al estudio de la anatomía y la fisiología. Su descripción de la circulación sistémica y las propiedades de la sangre bombeada por el corazón al cerebro y al resto del cuerpo acabó con la idea de que el hígado era el centro de formación de la sangre. El alumno de Harvey, Francis Glisson (1597-1677), investigó la estructura del hígado. Su libro *Anatomia Hepatis*, publicado en 1654, fue la primera obra importante dedicada al hígado con la descripción de la cápsula hepática, a la que se le da su nombre. Marcello Malpighi (1628-1694), considerado el fundador de la anatomía microscópica, fue el primero en estudiar los componentes glandulares del hígado.

Hasta mediados del siglo XIX hubo poco interés por el hígado desde el punto de vista médico porque se desconocían sus funciones principales. El reposicionamiento anatómico del hígado en la circulación sanguínea, la descripción en 1651 por Jean Pecquet (1622-1674) del recorrido real del sistema linfático desde el mesenterio hasta el tórax, y la extinción de la creencia en la influencia de los humores hepáticos, condujo a una disminución de la opinión popular sobre la supremacía del hígado. La cirugía hepática se restringió al tratamiento de lesiones penetrantes, abscesos y ascitis.

En la Antigüedad, se reconocía que una herida con gran derrame de sangre debajo del hipocondrio derecho no “permitiría que la vida continuara ni siquiera por un momento”. En el mundo medieval, sin embargo, la cuestión era quién debía proceder primero: el cirujano y sus intentos de detener dicha hemorragia o el sacerdote para escuchar la confesión de un sujeto que probablemente moriría pronto (4). En 1816, la compresión del parénquima hepático fue la maniobra más innovadora descrita por Charles Bell (1774-1842), cirujano del ejército británico en Waterloo. En 1888, Henry C. Dalton (1847-1917), cirujano cardíaco de la Universidad de Saint Louis, informó sobre el control exitoso de la hemorragia en un paciente que sufría una laceración del hígado, utilizando suturas grandes y profundas. En una serie de 69 casos de laparotomía por heridas de bala, registró una tasa de supervivencia de 5 entre 10 heridas hepáticas (5). A finales del siglo XIX, la sutura catgut y el taponamiento simple eran procedimientos recomendados en el traumatismo hepático.

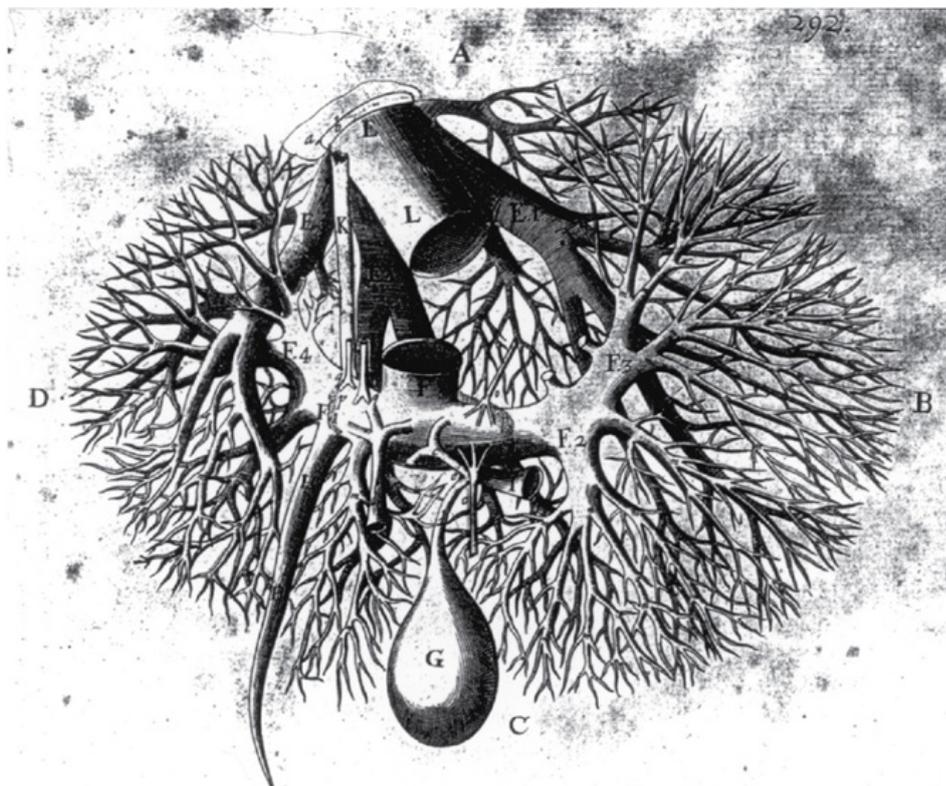


Imagen 2. Dibujo del árbol biliar de Francis Glisson (1597–1677). Extraído de *Anatomia Hepatis* (1654).

El tratamiento de los quistes y abscesos hepáticos sólo se tuvo en cuenta durante el siglo XVII sin experimentar desarrollo significativo hasta el siglo XIX, probablemente porque tales colecciones a menudo pasaban desapercibidas en el examen físico y por la falta de una distinción precisa entre todos los tipos de colecciones purulentas del hipocostrio derecho, incluidas la colecistitis, los abscesos subfrénicos y las complicaciones de las úlceras perforadas. Rápidamente se hizo evidente que el drenaje externo era un tratamiento eficaz en algunos pacientes, aunque esta maniobra se asoció con varias complicaciones relacionadas con la etiología de la colección y con la habilidad del operador. La punción y la incisión simple de los quistes hidatídicos defendidas en 1825 por Joseph Recamier en París pronto provocaron algunos resultados fatales. Esto cambió en 1887 cuando un cirujano ruso llamado Nikolai Sklifosovsky, informó tres casos tratados mediante un procedimiento que incluía la aspiración del contenido del quiste con un trocar, luego la marsupialización de la pared del quiste hacia la cavidad abdominal y, finalmente, el lavado del revestimiento del quiste con “sublimado corrosivo” (4).

Una vez se reconoció el tratamiento de los abscesos hepáticos y el control de algunas lesiones penetrantes, algunos cirujanos hábiles intentaron reseca el “tejido hepático anormal”, como lo describieron los fundadores de la anatomía patológica, incluidos Carl Rokitansky (1804-1878) y Rudolf Virchow (1821-1902). La cirugía se convirtió en una ciencia que integraba anatomía, patología y fisiología, dando lugar a nuevos conceptos como el de la función glucógena hepática en la regulación de la glucosa descrito en 1848 por Claude Bernard (1813-1878). En Boston, durante el mismo período, John Collins Warren (1778-1856), del Hospital General de Massachusetts y fundador del *New England Journal of Medicine*, realizó la primera demostración pública de un procedimiento quirúrgico bajo anestesia con éter. Pronto, aplicando la revolucionaria “teoría de los gérmenes” postulada por Louis Pasteur (1822–1895), el cirujano británico Joseph Lister (1827–1912) desarrolló la idea de la cirugía estéril, al que siguieron William Steward Halsted (1852-1922) en 1890 con el uso de los guantes de goma, y en 1897 el cirujano polaco Johann von Mikulicz Radecki (1850-1905) con las mascarillas quirúrgicas. El uso de la anestesia y la atención a la asepsia contribuyeron a que el acto quirúrgico pasara de ser un acto sangriento, cuando las operaciones se realizaban lo más rápidamente posible, a un procedimiento meticuloso.

La escuela alemana de cirugía fue una fuerza dominante durante varias décadas. Integrantes como Theodor Billroth y su alumno más brillante, Theodor Kocher (1841-1907), se caracterizaron por su gran atención a la antisepsia, la hemostasia, el cierre de heridas y el drenaje (6). Esta escrupulosidad creció por la asistencia al laboratorio y la cirugía hepática experimental en animales, que comenzó en Berlín con Temístocles Gluck (1853-1942). Éste fue influenciado además por Bernhard von Langenbeck (1881-1887), quien defendió que primero se debe realizar trabajo con animales, y desarrolló una serie de experimentos en conejos, gatos y perros en los que, manipulando el flujo portal, pudo lograr con éxito eliminar un gran volumen del hígado (4). Carl Johann August Langenbuch realizó la primera colecistectomía en 1882 y la primera hepatectomía electiva el 13 de enero de 1887 para extirpar una masa palpable en una mujer de 30 años. Después de esto, Ernst von Bergmann (1836-1907) popularizó algunas mejoras técnicas como la aplicación de una gasa con yodoformo sobre la

superficie cruenta del hígado con un cierre parcial del abdomen para poder vigilar la gasa impregnada (4).

La primera resección hepática en los Estados Unidos fue realizada en 1890 por Louis McLane Tiffany (1844-1916), quien informó sobre la extirpación exitosa de una porción del lóbulo izquierdo del hígado (4). La cirugía hepática en los Estados Unidos estuvo dirigida por William Williams Keen (1837–1932), que comenzó su experiencia en la resección hepática el 9 de octubre de 1891, operando a una mujer joven por un tumor palpable que se había agrandado durante el embarazo y parecía adherido al borde del hígado. En 1899 W. Keen publicó una recopilación de 76 casos de resección hepática, incluidos 17 de sus propios pacientes con una tasa de mortalidad del 15% (7). Antes del siglo XX, la limitada experiencia mundial en resección hepática reflejaba la rareza de los tumores hepáticos palpables, la renuncia a reseccionar tumores malignos y las dificultades de la extirpación quirúrgica mientras se controlaba el sangrado. El termocauterio que utilizaba vapor calentado de una botella llena de éter de petróleo fue una innovación técnica importante inventada por el francés Claude-André Paquelin (1836-1905). Por otro lado, el control de los pedículos vasculares de los tumores fue defendido por el cirujano francés Louis-Félix Terrier (4).

El uso de la compresión digital durante la resección hepática se describió ampliamente en libros de texto publicados alrededor de 1900 en Alemania y Francia. El cirujano francés Joseph-Antoine Pantaloni publicó un libro de texto titulado “*Chirurgie du foie et des voies biliaires*” en 1899 en el que argumentó que tan pronto como la operación avanzaba desde el borde hasta las porciones centrales del hígado, antes de la sección parenquimatosa, la hemostasia debe controlarse mediante compresión con el dedo del asistente o mediante la colocación de suturas parenquimatosas amplias. Demostró que la compresión digital también era recomendable para evitar la entrada de aire en las venas hepáticas después de observar muerte por embolia gaseosa (4).

El conocimiento de la anatomía del hígado permitió el desarrollo de la cirugía hepática. La representación del hígado en correcta posición topográfica con dos lóbulos separados por el ligamento falciforme de Andreas Vesalius (1555) supuso un punto de

inflexión en la representación de este órgano. En su libro publicado en 1654, Francis Glisson describió con precisión la anatomía del hígado con su estructura específica de triple sistema vascular. A finales del siglo XIX, el cirujano escocés James Cantlie (1851-1926) y el anatomista austriaco Hugo Rex (1861-1936) desacreditaron la división clásica a lo largo del ligamento falciforme, mostrando en cambio que el límite entre los hígados derecho e izquierdo se encuentra en la línea que conecta el lecho de la vesícula biliar con la vena cava inferior (VCI), que corresponde al trayecto de la vena hepática media, denominada por sus descubridores “línea Rex-Cantlie”. Por su parte, la principal innovación de Claude Couinaud (1922-2008) fue confirmar que los lóbulos derecho e izquierdo no son hígados derecho e izquierdo y la división del parénquima hepático en ocho segmentos autónomos sin intercomunicación entre los pedículos (8). Este concepto permitió a los cirujanos diferenciar la resección anatómica de la no anatómica.

La posibilidad de obtener una visión del hígado con diferentes modalidades de imagen fue una innovación revolucionaria que permitió la localización de tumores no palpables. A mediados del siglo XX, la primera imagen innovadora utilizada fue la gam-

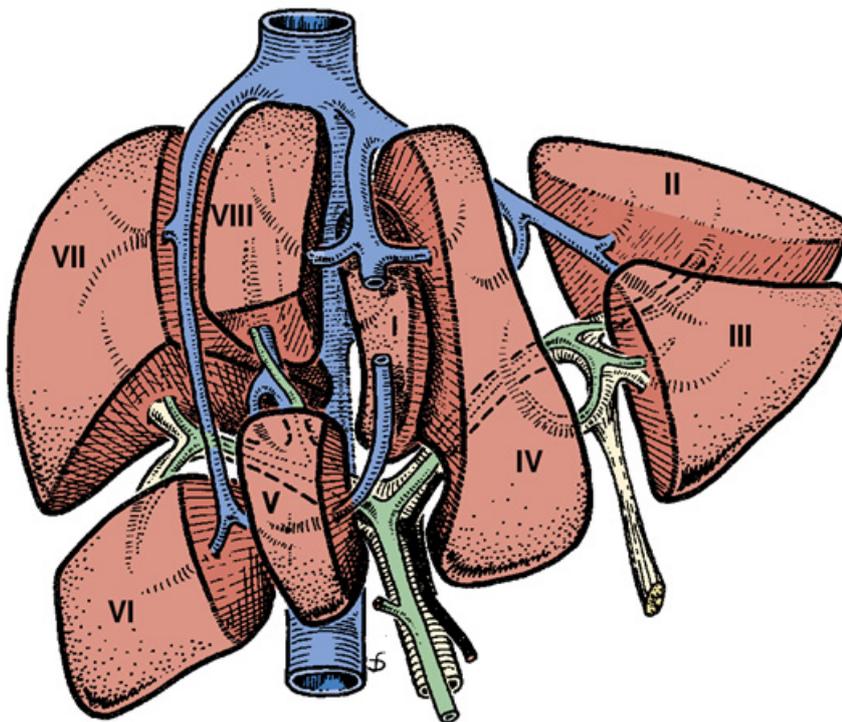


Imagen 3. Imagen moderna de la segmentación hepática de Couinaud. Extraída de: Jarnagin W. et al. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. 7ª edición. Elsevier. 2023.

magrafía (4). La tomografía axial computarizada nació de del trabajo de Sir Godfrey Hounsfield (1919-2004), y Allan Cormack (1924-1998). Desde su creación, ha adquirido una maniobrabilidad impresionante con una adquisición rápida y una representación precisa de la anatomía del hígado y su vascularización. Mediante simulación tridimensional (3D), la tomografía computarizada (TC) permite la visualización de los vasos sanguíneos intrahepáticos junto con el cálculo del volumen del hígado perfundido por cada pedículo. Esta tecnología se desarrolló inicialmente en Alemania a finales del siglo XX e inmediatamente fue adoptada y desarrollada en Japón y Corea para la reconstrucción venosa en trasplantes de hígado y, posteriormente, para preparar hepatectomías complejas. La invención de la resonancia magnética (RM) por Raymond Vahan Damadian (1936) refinó la exploración del hígado con una mejor especificación tanto de los tumores como del parénquima hepático de manera análoga a un enfoque histológico.

El desarrollo de la ecografía hepática comenzó alrededor de 1960 y rápidamente se convirtió en el primer paso en la evaluación médica de pacientes con enfermedad hepática. Introducida en la cirugía biliar por Bernard Sigel en Estados Unidos, la ecografía intraoperatoria (EIO) supuso una revolución en la cirugía hepática. En 1980 en Japón se desarrolló aún más como refinamiento técnico que permitía una visualización precisa de las estructuras vasculares y de lesiones (9). Permitió la identificación de lesiones no palpables y el desarrollo de resecciones oncológicas según la vascularización del tumor. La introducción por parte de Makuuchi del concepto de cirugía anatómica hepática utilizando la EIO fue un punto de inflexión en la práctica de la cirugía hepática.

Otra de las grandes innovaciones modernas en cirugía hepática fue el pinzamiento pedicular temporal propuesto por James Hogarth Pringle (1863-1941), publicado en un artículo en *Annals of Surgery* en 1908 (10). Sin embargo, esta maniobra fue brutalmente atacada por los cirujanos europeos, predominantemente de la escuela alemana, que previeron resultados desastrosos por una congestión venosa prolongada de la circulación esplácnica, por lo que la maniobra permaneció en las sombras durante décadas (4). El control sistemático del pedículo iniciado por Louis-Félix Terrier y perfeccionado por el cirujano vietnamita Tôn Thất Tùng (1912-1982), fue otras de las grandes innovaciones de la cirugía hepática del siglo XX. Su destacado conocimiento de la anatomía del hígado

do adquirido mediante la disección digital de más de 200 hígados humanos, le dio una visión única de la demarcación anatómica regional para la década de 1930 y le permitió introducir el control intraparenquimatoso de los pedículos portales presionando el tejido hepático entre el pulgar y el índice, hasta que sólo quedaran vasos. Esta “digitoclasia” presagiaba el uso de la “hepatoclasia” o “kellyclasia”, que aplasta el tejido hepático con pequeñas pinzas de Kelly. La primera publicación en 1939 del enfoque innovador de Tôn Thất Tùng incluyó dos casos exitosos de seccionectomías laterales izquierdas para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) (11).

En 1949 Ichio Honjo en Japón, en 1951 J.L. Lortat-Jacob en Francia y en 1952 J.K. Quattlebaum en Estados Unidos realizaron las primeras hepatectomías derechas (12,13). Aunque el caso francés no fue el primero, su estudio fue el más renombrado, con una descripción precisa del procedimiento y una consideración visionaria de la resección anatómica, con control hiliar de los vasos y conductos biliares, de las venas hepáticas menores hasta la VCI y digitoclasia con un sangrado despreciable. Confesó estar sorprendido de que no hubiera sangrado, pero estaba preocupado por la capacidad del hígado remanente, que “no era más grande que un puño”, para restaurar la función hepática normal. Tras un episodio de ictericia y ascitis, el paciente se encontraba clínicamente bien tres meses después.

A partir de este período, la resección hepática se convirtió en una cirugía que combinaba una evaluación radiológica y biológica preoperatoria específica, guiada por EIO, e incluyendo pinzamiento vascular selectivo y, en ocasiones, precedida por embolización portal (EP). El líder de esta escuela de pensamiento fue Masatoshi Makuuchi (1946), quien puede considerarse uno de los cirujanos más innovadores de finales del siglo XX. Un auténtico Leonardo Da Vinci de nuestra especialidad, estableció los límites de seguridad para el alcance de la resección hepática en hígados lesionados mediante la prueba de tolerancia al verde de indocianina, que se incluye en los llamados “criterios de Makuuchi” para la resección hepática (14). Describió la división extrahepática de la vena hepática derecha en la hepatectomía (15) e introdujo la EIO para la seguridad y calidad de las resecciones hepáticas, como hemos comentado previamente. Concibió la EP preoperatoria, que aumenta el volumen del futuro hígado remanente y aumenta la

tolerancia a la resección hepática (16). Fue el primero en el mundo en realizar cirugía sobre un donante vivo adulto y desarrolló aún más su interés en este campo definiendo criterios para la reconstrucción venosa en injertos parciales (17). En su primera publicación abogó por la oclusión vascular hemihepática durante la resección hepática porque evitaba la congestión esplácnica y preservaba la vascularización del RH (18).

Se describieron varias innovaciones destinadas a reducir la isquemia del futuro parénquima remanente en situaciones de control vascular. En 1963, Tong Ta Tung publicó un artículo en la revista *The Lancet* sobre la resección del hígado mediante pinzamiento portal asociado con la refrigeración del paciente colocado en una bañera llena de hielo para bajar la temperatura corporal a 30°C (19). En 1974, Joseph Fortner (1921-2007) publicó una serie de 29 pacientes con resección hepática durante exclusión vascular y perfusión hipotérmica con tres muertes posoperatorias (20). A principios de la década de 1990, Rudolf Pichlmayr (1932-1997), un cirujano de trasplantes de Hannover, describió una “cirugía de banco” con resección hepática extracorpórea. Durante este procedimiento, el paciente permanece anestesiado con un bypass veno-venoso hasta que se reimplanta el hígado (21). Daniel Azoulay, decidido a superar los límites de la irresecabilidad, aclaró las indicaciones de exclusión vascular total (EVT) asociadas a la refrigeración (22). La EVT fue descrita en 1966, un poco antes del primer intento de trasplante hepático por parte de Thomas Starlz que, en 1967, junto con Roy Calne en 1968, se convertirían en los pioneros en este procedimiento.

A finales de los años 1970, el parisino Claude Huguet simplificó y estandarizó la técnica de EVT (23). Posteriormente, Henri Bismuth y su equipo en el Hospital Paul Brousse publicaron en 1989 sus experiencias con 51 pacientes que demostraban que el uso de EVT permitía la resección de algunos tumores hepáticos de localización central asociados en algunos casos a la reconstrucción de estructuras vasculares (24). Un ensayo clínico publicado más tarde, en 1996 por Belghiti et al., puso en duda el uso rutinario de EVT para la resección hepática mayor, concluyendo que se trata de una técnica invasiva con una morbilidad no despreciable y, por lo tanto, debe restringirse (25). Un año después, otro estudio elaborado por el grupo de John Wong en Hong Kong demostró que las resecciones hepáticas bajo control del flujo vascular mediante maniobra de Prin-

gle eran más seguras, con menores pérdidas sanguíneas, que las realizadas sin control (26). Aunque el pinzamiento continuo durante 1 hora es bien tolerado en pacientes con parénquima subyacente normal, en 1992 K. Sugimachi de Fukuoka, Japón, introdujo el concepto de oclusión intermitente del flujo vascular en pacientes con enfermedad hepática crónica (27).

Este debate que surgió sobre la aplicación y seguridad del pinzamiento vascular durante la resección hepática fue alterado por R.M. Jones, un cirujano de Melbourne, que demostró en 1998 que la reducción de la presión venosa central reducía la pérdida de sangre intraoperatoria durante la cirugía hepática (28). Esta innovación revolucionaria que requería un nuevo enfoque de la anestesiología permitió a cirujanos expertos realizar resección hepática de rutina con seguridad (29,30).

Para minimizar la pérdida de sangre durante la resección hepática se han utilizado muchos métodos diferentes para cortar el parénquima, dejando vasos y conductos biliares que se pueden ligar o recortar. En la década de 1990, los disectores ultrasónicos, que inicialmente se dedicaban a la neurocirugía, se adoptaron rápidamente en la cirugía hepática y siguen utilizándose universalmente debido a su simplicidad y la forma fascinante en que pueden destruir y aspirar selectivamente las células del parénquima dejando las estructuras vasculares casi intactas. A principios del siglo XXI se desarrollaron varios dispositivos, entre ellos el bisturí armónico, LigaSure, TissueLink y la radiofrecuencia. Ninguna de estas innovaciones técnicas todavía ha surgido como una mejora significativa en una reducción de la pérdida de sangre, la fístula biliar y la duración de la estancia hospitalaria.

A finales del siglo XX, Leslie Blumgart contribuyó al tremendo desarrollo de la resección de tumores malignos hepáticos, especialmente en su etapa en Nueva York en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, donde formó un grupo quirúrgico experto en el manejo del colangiocarcinoma y otras neoplasias malignas (31,32). Mientras que la resección quirúrgica de lesiones hepáticas benignas estaba disminuyendo (33), el tratamiento de tumores malignos requería una estrategia específica, incluida la resección anatómica para el CHC y el colangiocarcinoma hiliar y la resección R0 en metástasis

hepáticas (34). El abordaje anterior para la hepatectomía mayor que minimiza la manipulación del hígado fue propuesto por el grupo de John Wong en Hong Kong (35), y fue facilitado por la maniobra de “hanging” propuesta por Belghiti usando una cinta insertada entre la superficie anterior del hígado y la vena cava (36). Desde su introducción, esta maniobra ha ganado popularidad mundial para tumores hepáticos de gran tamaño o tumores que invaden los tejidos circundantes y posteriormente se aplicó a diversas resecciones anatómicas con resultados oncológicos favorables (37).

Resecciones mayores de grandes dimensiones se han podido realizar gracias a las capacidades regenerativas únicas del hígado, que ha servido tanto para cirugía resectiva como para trasplante hepático de donante vivo. Posterior al desarrollo de la EP por parte de Makuuchi, nacieron otras técnicas de regeneración hepática como la hepatectomía en dos tiempos, o “Two-Staged-Hepatectomy” en inglés (TSH), o la asociación de bipartición hepática con ligadura portal para hepatectomía en dos tiempos, o “Associated Liver Partition and Portal vein ligation for two-Staged hepatectomy” en inglés (ALPPS).

En 2005, Guido Torzilli desarrolló un enfoque conservador para múltiples resecciones hepáticas llamado hepatectomía con preservación del parénquima. Este enfoque ofreció ventajas sobre la hepatectomía mayor en términos de morbimortalidad sin afectar la supervivencia (38).

La búsqueda de la disminución de la morbimortalidad en cirugía hepática ha llevado al desarrollo y generalización de la cirugía mínimamente invasiva. Por su parte, el uso generalizado de la laparoscopia en cirugía abdominal, incluida la cirugía biliar, estimuló el desarrollo de la resección hepática laparoscópica. El primer informe de resección hepática laparoscópica data de 1991 por un equipo ginecológico que encontró incidentalmente tumores benignos superficiales y de pequeño tamaño durante una cirugía laparoscópica por síntomas ginecológicos (39). Este enfoque innovador fue explotado por múltiples cirujanos hasta 1996, cuando Kaneko en Tokio, y el Dr. Juan Santiago Azagra en Europa publicaron las primeras seccionectomías laterales izquierdas a nivel mundial (40,41). El equipo japonés, que describía la primera serie de 11 pacientes intervenidos vía laparoscópica, a la vanguardia de este procedimiento, utilizó un enfo-

que innovador con indicaciones precisas, incluidas las metástasis hepáticas y el CHC asociado a cirrosis. Durante los años siguientes, la resección hepática laparoscópica se centró en lesiones localizadas en segmentos anterolaterales más accesibles laparoscópicamente y en resecciones anatómicas con un pequeño plano de transección en dirección caudal-craneal (42). En 1997, Huscher informó de la primera hemihepatectomía (43), sin embargo, la expansión de este procedimiento fue considerablemente menor debido al riesgo de hemorragia mayor por diferentes dificultades técnicas, como la movilización del hígado, la disección de la VCI o el control de los pedículos vasculares y biliares en una zona de transección amplia y profunda (42).

Para superar la falta de visión tridimensional y sensación táctil, que podría afectar el valor oncológico de la resección laparoscópica, la navegación intraoperatoria mediante reconstrucción vascular y biliar y una cámara de fluorescencia adjunta para la detección de la retención de verde de indocianina ha contribuido a mejorar la metodología en la resección de tumores malignos (44,45).

A pesar de las hazañas individuales, como las hepatectomías laparoscópicas en hígados de donantes vivos (46) o incluso las hepatectomías totales previas al TOH (47), la sustitución de la resección hepática abierta convencional por la laparoscópica requiere mucha más experiencia. La inexorable expansión de los enfoques mínimamente invasivos ha llevado a la comunidad quirúrgica a explorar la resección hepática asistida por robot. En 2003, Giulianotti publicó una serie de procedimientos abdominales, incluida la resección parcial del hígado (48). A pesar del alto costo de la cirugía robótica, esta innovación ha sido adoptada por cirujanos de todo el mundo. En 2008 S.B. Choi de Seúl informó sobre la primera serie de una seccionectomía lateral izquierda exitosa (49), y recientemente se han reportado resultados excelentes en resecciones más complejas como segmentos posterosuperiores o tumores de gran tamaño (50,51). La expansión de la robótica en la cirugía hepática no solo se basa en una mejor manipulación e instrumentación sino también en el desarrollo general de la plataforma de inteligencia artificial digital, facilitando la evaluación de la curva de aprendizaje, integrando la reconstrucción 3D y evaluando los márgenes quirúrgicos para lograr la estandarización del procedimiento quirúrgico. En este contexto, la Unidad de Cirugía Hepática del Hospital Virgen de

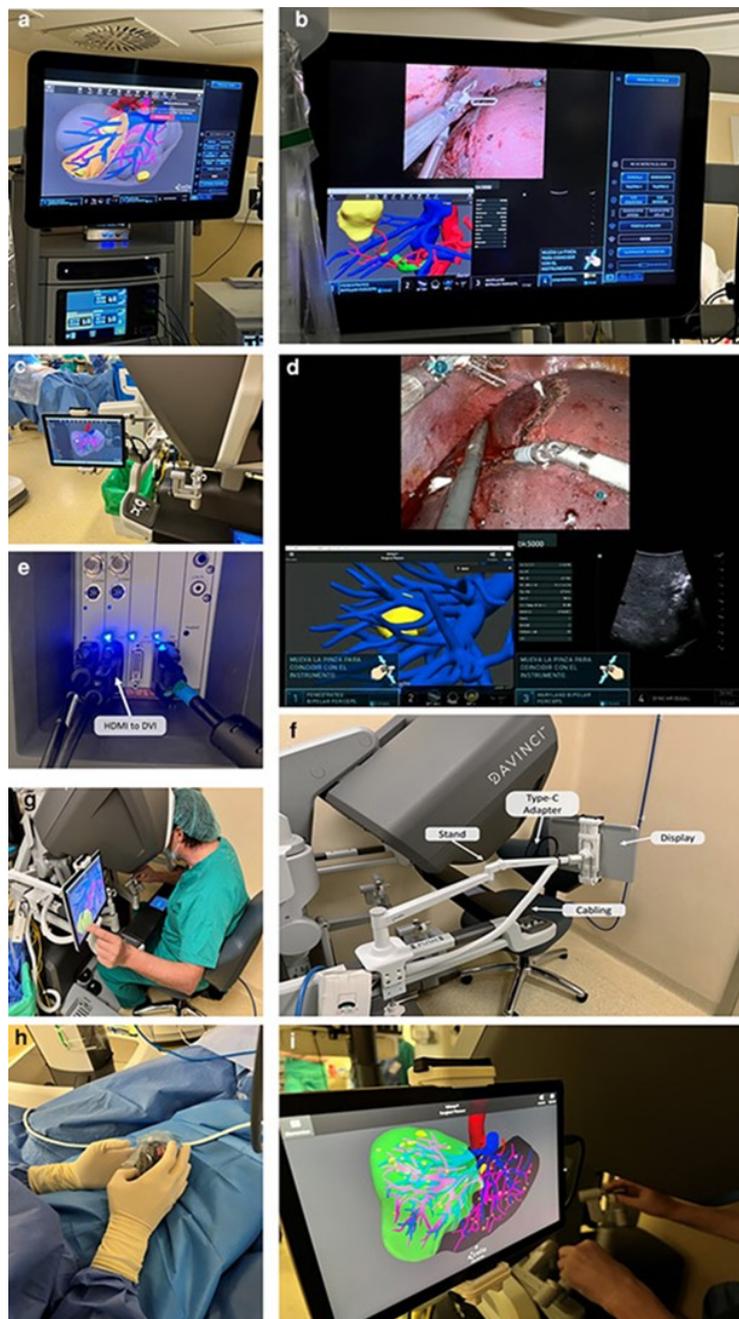


Imagen 4. Diagrama esquemático del uso de la tecnología 3D en la cirugía robótica. A) Representación del modelo 3D en la pantalla del robot “da Vinci Xi”®. B, C) Pantalla compartida para la visualización simultánea del modelo 3D, la imagen de EIO, y el campo quirúrgico. D) Emparejamiento de una Tablet para control directo desde la consola del cirujano. E) Conexión del dispositivo al robot a través de un puerto tipo C, conectado a su vez a un adaptador que convierte la señal en HDMI. F) Imagen descriptiva del brazo de la consola del cirujano que sujeta la Tablet. G) Funcionamiento simultáneo durante la cirugía del programa de planificación 3D en la consola del cirujano. H) Control remoto estéril que usa el asistente en el campo quirúrgico para ayudar a la consola del cirujano. I) Planificación de la resección hepática al mismo tiempo. Imagen extraída de: Lopez-Lopez V, Sánchez-Esquer I, Crespo MJ, Navarro MÁ, Brusadin R, Conesa AL, et al. Development and validation of advanced three-dimensional navigation device integrated in da Vinci Xi® surgical robot for hepatobiliary surgery: pilot study. *Br J Surg.* 2022 Dec;110(1):108–10.

la Arrixaca ha aunado todos estos innovadores recursos tecnológicos (52–54). El último de los eventos científicos modernos ha sido el reciente nacimiento de la inteligencia artificial, que también ha ofrecido su utilidad a la cirugía hepática (55).

2. TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA

La resección hepática segura con intención de evitar la insuficiencia hepática postoperatoria (IHP) ha sido uno de los principales temas de estudio de los cirujanos hepáticos del último siglo.

2.1. Embolización portal

Basada en la idea de una hipertrofia compensadora del lóbulo hepático contralateral producida por la oclusión de una rama portal, fue descrita por primera vez en un modelo experimental con animales en el año 1920 (56). En 1975 se publicó la primera serie en humanos como tratamiento paliativo en pacientes con tumores hepáticos irresecables (57), y en el año 1986 se utilizó la EP percutánea con el objetivo de prevenir la IHP (58).

El comienzo de las técnicas de regeneración hepática en la práctica clínica se debe a Masatoshi Makuuchi, que en la década de 1980, introdujo el concepto de la embolización de la rama portal derecha (16). El objetivo era desfuncionalizar el lóbulo hepático derecho (LHD) para inducir hipertrofia en el lóbulo izquierdo contralateral, pues debe suplir la labor del hemihígado parcialmente isquémico, pudiendo realizarse extensas hepatectomías derechas. Makuuchi, en su estudio, consiguió completar la hepatectomía en los 14 pacientes que incluyó, todos ellos con un colangiocarcinoma hilar.

La EP se trata de un procedimiento radiológico seguro que se realiza casi exclusivamente en la actualidad mediante punción transparietohepática aunque Makuuchi describió también el acceso ileocólico. Provoca mínimas y transitorias alteraciones enzimáticas, escasa afectación de la función de síntesis y desde el punto de vista clínico, los síntomas como dolor o fiebre son muy infrecuentes.

Las escasas alteraciones producidas se deben probablemente al hecho de que los hepatocitos en el lóbulo hepático “deportalizado” experimentan un proceso de apoptosis en lugar de necrosis celular (59–61). Por otro lado, el estímulo proliferativo representado por la redirección del flujo portal hacia el lóbulo hepático contralateral induce una hiperplasia mediada por factores de crecimiento.

2.2. TSH o Two-Staged-Hepatectomy

Una década más tarde, en el año 2000, René Adam, Henry Bismuth y el resto del equipo de Cirugía Hepática del Hospital Paul Brousse de París describieron por primera vez la técnica de TSH para el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) con buena respuesta tras quimioterapia (QT) neoadyuvante. Así, en un primer tiempo quirúrgico, resecaban la mayor cantidad de metástasis con la menor disección posible para evitar la diseminación neoplásica intraabdominal, y en un segundo tiempo, completaban la resección del resto de carga tumoral hepática. En el período entre los dos actos quirúrgicos, llamado “interstage phase”, los pacientes recibían quimioterapia basada en una combinación de 5-fluoruracilo, ácido folínico y oxaliplatino o irinotecán. Presentaron una cohorte de 634 pacientes con MHCCR, de los cuales 105 recibieron QT de intervalo, 59 de ellos presentaban metástasis múltiples bilobares, y solo 16 de ellos obtuvieron al menos una respuesta tumoral parcial. En 3 de los 16 pacientes no se le llegó a realizar el segundo tiempo de la cirugía, y de los 13 restantes, en 6 se practicó EP antes del segundo tiempo y a 1 antes del primer tiempo. Concluyeron que era una técnica factible con unos datos de morbimortalidad y supervivencia más que aceptables, aunque pusieron de manifiesto un retraso de 3 a 10 meses para el segundo tiempo quirúrgico (62).

Un poco más tarde, en 2004, Daniel Jaeck y su equipo de Estrasburgo, añadieron al TSH la idea de usar la EP preoperatoria de forma rutinaria a todos los pacientes que se sometieron a dicho procedimiento. De esta forma, al no realizar la ligadura portal (LP) intraoperatoria, evitaban la formación de un posible cavernoma con circulación colateral hacia el lóbulo derecho que podía producir una disminución de la hipertrofia, y además prevenían la formación de adherencias de cara a la segunda intervención. De

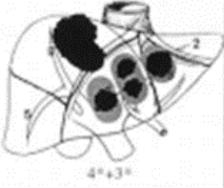
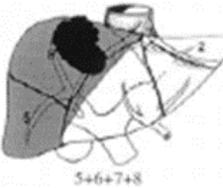
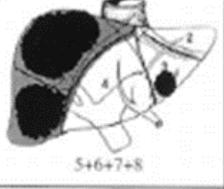
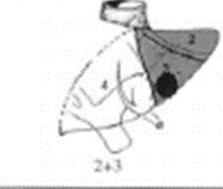
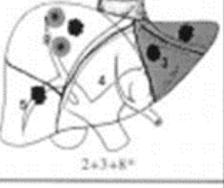
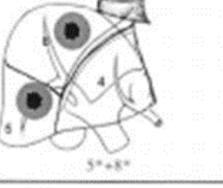
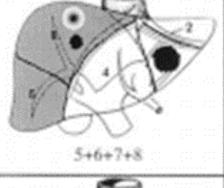
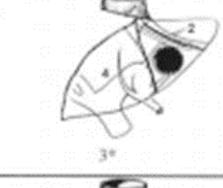
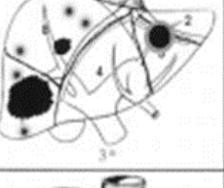
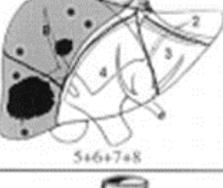
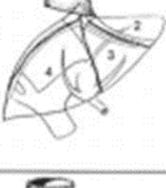
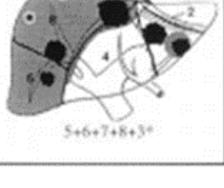
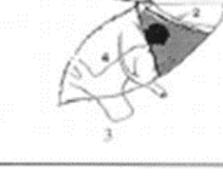
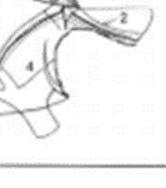
PATIENT	1st HEPATECTOMY	2nd HEPATECTOMY	REMNANT LIVER AFTER 2-STAGE HEPATECTOMY
Patient 1	 4+3+	 5+6+7+8	
Patient 2	 5+6+7+8	 2+3	
Patient 3	 2+3+8+	 5+8+	
Patient 4	 5+6+7+8	 3+	
Patient 5	 3+	 5+6+7+8	
Patient 6	 5+6+7+8+3+	 3	

Imagen 5. Representación de la hepatectomía en dos tiempos en seis de los trece pacientes de la cohorte de Adam R et al. que se intervinieron mediante TSH. Se muestra el estado de hígado en la primera hepatectomía, en la segunda hepatectomía y el hígado remanente después de TSH. Las áreas en gris representan el hígado resecado. Los segmentos hepáticos están nombrados según el sistema de Couinaud. Imagen extraída de: “Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. 2000 Dec;232(6):777–85”.

33 pacientes presentados en su estudio, 8 no alcanzaron el segundo tiempo; 2 por VRH insuficiente y 5 por progresión tumoral. Además, observaron un periodo entre cirugías de 2-4 meses (63).

Finalmente, el grupo de Zürich de Pierre-Alain Clavien modificó la técnica realizando la ligadura quirúrgica de la rama portal derecha junto a la resección tumoral del lóbulo hepático izquierdo (LHI) en un primer tiempo, seguido unas semanas más tarde de una hepatectomía derecha extendida (64). Esta modificación se sustentaba por la evidencia de que la LP obtenía los mismos resultados regenerativos que la EP (65).

De todas formas, existen contradicciones en la literatura sobre si la hipertrofia del RH futuro es superior con la EP que con la LP. En una publicación de nuestra Unidad (66), en pacientes con MHCCR en los que se aplicó la técnica de TSH, el incremento del VRH fue superior con la EP que con LP ($44 \pm 7\%$ y $39 \pm 7\%$, respectivamente, con una $p < 0.05$), con un tiempo de hipertrofia para la EP de 41 ± 12 días, similar a la LP (38 ± 11 días). Broering et al (67) comparan la EP con LP obteniendo unos resultados similares a los nuestros, con un incremento de volumen superior con EP que con LP, pero con un tiempo entre la oclusión portal y la resección hepática mayor que el nuestro, debido posiblemente a una mayor heterogeneidad en los pacientes intervenidos. Capussotti et al (68), en 48 pacientes con MHCCR, consiguen una hipertrofia del 43.1% con LP y del 53.4% con la EP. Wilms et al (69), en un estudio experimental con animales, encuentran que la hipertrofia del RH es significativamente superior tras la EP respecto a LP, justificándolo con una menor formación de neocolaterales intrahepáticas tras la EP. La formación de neocolaterales fue descrito por Denys et al (70) que identificaron colaterales portoportales que se podían ocluir mejor con EP (al realizar oclusión de las ramas portales segmentarias) que con LP (que es troncal).

Sin embargo, a pesar de que en algunas series la EP se ha mostrado superior a LP en término de hipertrofia del RH, las tasas de reseabilidad fueron similares para LP y para EP, oscilando entre el 55-88% (63,65,67,68,71). Abulkir et al (72), en un meta-análisis sobre la EP, recogen 1088 pacientes de los cuales se resecaron 930 (reseabilidad del 85%). No se resecaron 158 pacientes, destacando dos problemas fundamentales: la presencia de progresión tumoral hepática y extrahepática, y la ausencia de hipertrofia del RH, lo que hizo imposible la resección hepática mayor (67,73).

2.3. ALPPS

La técnica ALPPS, cuyo acrónimo no existía por entonces, nació en Alemania entre los años 2007 y 2012. El Dr. Hans Schlitt, en Regensburg, planeó una hepatectomía derecha en un paciente con colangiocarcinoma perihiliar, pero intraoperatoriamente descubrió que el hígado remanente colestásico era insuficiente, por lo que detuvo la hepatectomía y se centró en realizar una derivación biliar mediante hepaticoyeyunostomía del lóbulo hepático izquierdo. Para ello, debía dividir el parénquima para situar el yeyuno en la posición adecuada. Además, finalizó la cirugía ligando la rama portal derecha y, tras una TC de control 8 días más tarde, descubrió que el LHI había aumentado enormemente su tamaño, por lo que realizó un segundo tiempo quirúrgico en el que completó la hepatectomía derecha.

Posteriormente utilizó esta misma técnica en un paciente con MHCCR y otro con un colangiocarcinoma perihiliar dando a conocer sus hallazgos en una presentación en un congreso internacional en 2011 (74). Posteriormente, la técnica se extendió por Alemania y otros lugares del mundo.

Así, Schnitzbauer et al (75), en 2012 publican 25 casos de varios centros de Alemania en los que realizan la ligadura de la rama portal derecha y la partición hepática 'in situ' a lo largo del ligamento falciforme, causando devascularización del segmento 4 e impidiendo la circulación colateral entre ambos lóbulos hepáticos, acelerando por tanto el crecimiento del resto del hígado (76). Consiguieron así un aumento del RH de un 70% en una mediana de 9 días en los pacientes sometidos a ALPPS, mientras que sólo observaron un aumento entre el 10-60% en más de 4 semanas en aquellos pacientes sometidos solo a EP o LP. La técnica además permitía una exhaustiva exploración abdominal, y en el estudio comentado, a todos los pacientes sometidos a ALPPS se les pudo realizar la segunda cirugía de resección mayor gracias al rápido crecimiento hepático observado. Sin embargo, se evidenció una elevada morbimortalidad, con una tasa de complicaciones total del 64% y de grado 3 y 4 según la Clasificación de Clavien-Dindo del 44%, donde las complicaciones más frecuentes fueron fistulas biliares (20%) y fugas de la hepaticoyeyunostomía (8%), que precisaron reintervención. La tasa de mortalidad perioperatoria

intrahospitalaria fue del 12%. Además, los resultados oncológicos del estudio eran muy difíciles de concluir debido a la alta heterogeneidad en la selección de pacientes.

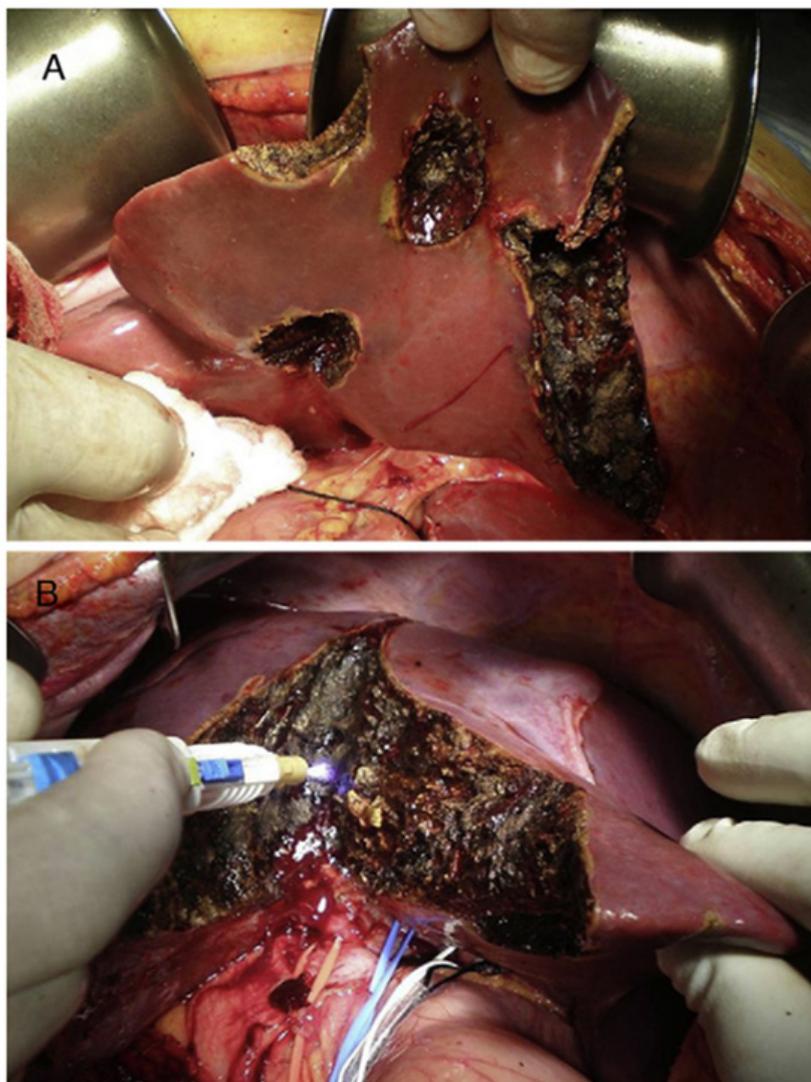


Imagen 6. Imagen del campo quirúrgico durante el primer tiempo de ALPPS. A) Resección de metástasis en el lóbulo hepático izquierdo, o “higienización” del hígado remanente. B) Transección hepática. Imagen extraída de: “Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. [New method of hepatic regeneration]. *Cir Esp.* 2011 Dec;89(10):645–9”.

En el mismo año, el grupo de Buenos Aires, Argentina, también describió nuevos casos y aspectos técnicos (77,78). Con el objetivo de evitar la IHP, evaluaron la funcionalidad del hígado remanente mediante la absorción de ^{99m}Tc HIDA (ácido dimetiliminodiacético marcado con Tecnecio 99), y sorprendentemente, encontraron que el hígado enfermo contralateral permanecía funcional y representó hasta el 60% de la

función hepática total 6 días después de la cirugía. Afirmaban que la técnica presentada evitó la IHP al inducir un rápido crecimiento del RH (hasta un 80 % en sólo 6 días), que es notablemente mayor que el reportado por la EP sola. Una posible explicación para este fenómeno podría ser la sección hepática in situ, que provoca la alteración de las colaterales portales intrahepáticas, lo que permite una mayor privación del flujo portal a los segmentos excluidos y la redistribución de los factores hepatotróficos. A pesar de que el hígado excluido no tiene flujo sanguíneo portal, actúa como un hígado auxiliar que contribuye a la función hepática total hasta que el lóbulo contralateral haya crecido lo suficiente como para tolerar la función fisiológica del órgano.

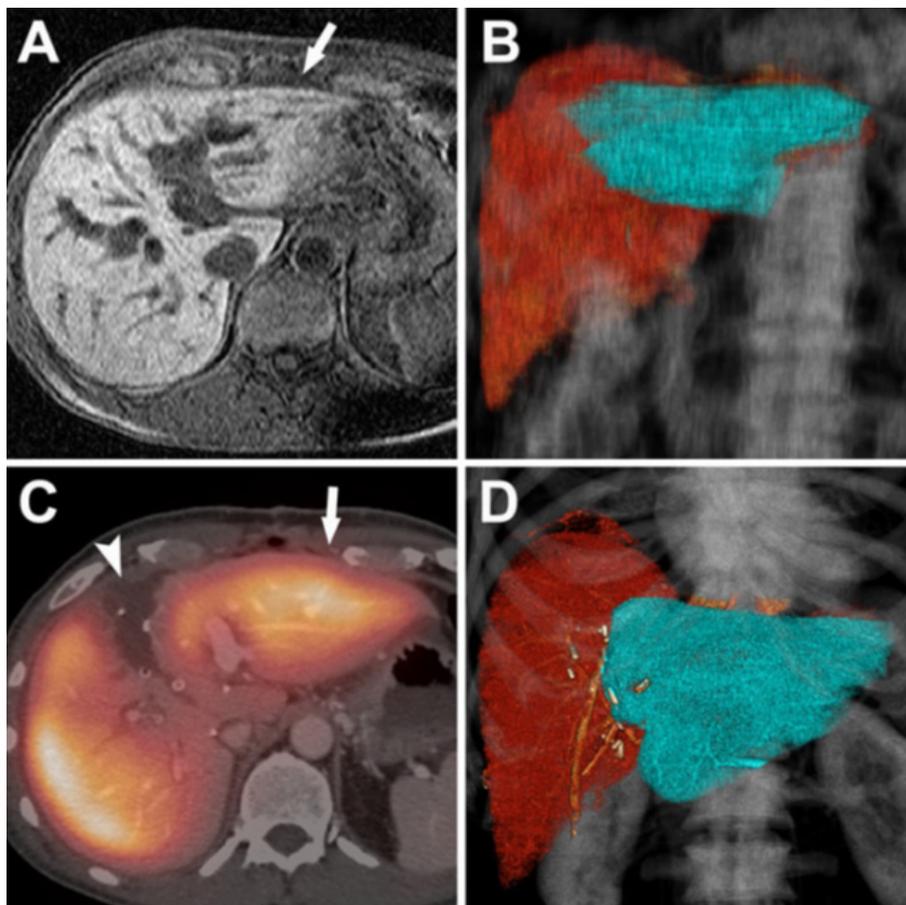


Imagen 7. Uso de la escintigrafía para el análisis de la función hepática. A: Marcada atrofia del LHI, señalada con una flecha. B: TC-volumetría preoperatorio, que muestra un volumen del sector lateral izquierdo (segmentos 2 y 3, coloreados en azul) con un volumen de 285 ml. C: Fusión de imágenes de TC y escintigrafía-SPECT, 6 días después del primer tiempo de ALPPS, que muestra la línea de transección y la hipertrofia del sector lateral izquierdo, marcadas ambas con flechas. El RH representó el 40% de la función hepática. D: TC-volumetría del futuro RH que evidenció un crecimiento hepático hasta 521ml, coloreado en azul. Imagen extraída de: de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. World J Surg. 2012 Jan;36(1):125–8.

Con el objetivo de comprender mejor la fisiopatología de la rápida regeneración del RH diferentes grupos realizaron análisis histológicos. Schnitzbauer et al describen en un paciente signos de hiperplasia en el examen histológico del RH en el momento de la segunda operación. El grupo liderado por Eduardo de Santibañes, observó características de apoptosis de hepatocitos en el hígado enfermo y marcadores de proliferación de hepatocitos en el hígado remanente. Concluían que la combinación de la ligadura de la vena porta, con una gran lesión inflamatoria, y la ausencia de circulación portal cruzada entre las 2 partes del hígado, al seccionar completamente el parénquima, tiene un profundo efecto en la regeneración hepática, por lo que es poco probable que el tumor progrese durante este corto período. También enunciaron ventajas técnicas, ya que cuanto antes se realice el procedimiento de resección hepática definitiva, menos exigente será, pues la rápida hipertrofia del hígado remanente permite a los cirujanos proceder con la segunda cirugía, antes de que se desarrollen adherencias perturbadoras, y puede permitir una recuperación más rápida del paciente, con la posibilidad de restablecer la quimioterapia antes.

Por entonces, existía cierta evidencia de laboratorio y clínica que sugería una mayor progresión del tumor en el hígado remanente, después de la oclusión de la vena porta (71,79–82). Sin embargo, advertían el desconocimiento de los mecanismos precisos detrás de esta espectacular respuesta regenerativa.

La superficie cruenta del hígado enfermo, al estar parcialmente isquémica después del primer tiempo, podría estar asociada con un mayor riesgo de fugas biliares. Con esto en mente, el grupo argentino envolvió todo el hígado enfermo-isquémico en una bolsa de plástico hermética con un drenaje en su interior. Su idea era evitar potencialmente un coleperitoneo y facilitar el segundo procedimiento, debido a una reducción de las adherencias. Aunque este recurso parecía inicialmente de utilidad, dejó de utilizarse porque se observó una mayor complejidad del segundo tiempo. Machado et al, que publicarían el primer caso de ALPPS totalmente laparoscópico en 2012 (83), afirmaban al respecto que el uso de la bolsa puede ser peligroso porque a veces es necesario posponer el segundo tiempo debido a complicaciones clínicas o hipertrofia insuficiente del hígado remanente, e incluso en algunas ocasiones, es posible que el segundo tiempo nunca ocurra y el pa-

ciente necesitase una reintervención para retirarla. Defendían el uso de la laparoscopia en la aplicación de la técnica, pues es bien sabido que la laparoscopia puede reducir las adherencias, o en su defecto, creían que la bolsa de plástico debería ser reemplazada por un tejido biológico.

La aparición de esta técnica de regeneración rápida supuso una gran revolución dentro de la comunidad de la cirugía hepatobiliar. Debido a que se trataba de una técnica agresiva con una elevada morbimortalidad inicial, se generó la necesidad de crear un Registro Mundial con sede en la ciudad suiza de Zúrich. Con el Registro, se intentó evaluar la eficacia y seguridad de esta nueva técnica (www.alpps.net) (84).

2.4. Variantes de ALPPS

A fin de disminuir la morbilidad y mortalidad asociada, el Profesor Robles de la Unidad de Cirugía Hepática del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, España, modificó la técnica introduciendo el uso de una cinta como torniquete para simular la “partición” hepática. Nació así en 2014 el Tourniquet-ALPPS (o t-ALPPS) (85).

Describieron la técnica comenzando por la higienización del lóbulo hepático izquierdo y la sección de la porta derecha, dejando disecada y referenciada la arteria hepática derecha. La ligadura del conducto hepático derecho se realizó en algunos pacientes (aunque posteriormente dejó de realizarse por el riesgo de complicaciones biliares), y usaron una cinta de 3 milímetros (mm) de Vicryl® como torniquete alrededor de la línea de sección parenquimatosa. Así, si estaba planificada una hepatectomía derecha en dos tiempos, el torniquete se anuda colocándolo alrededor de la línea de Cantlie, sobre una hendidura en el hígado de 1cm de profundidad aproximadamente, entre las venas hepáticas derecha y media usando la maniobra de hanging, y pasando por delante del pedículo portal derecho mediante un abordaje extraglissonianiano para prevenir la oclusión de la arteria hepática y el conducto hepático derecho. Si, por otro lado, estaba planificada una hepatectomía derecha extendida, el torniquete se anuda colocándolo a la derecha de la cisura umbilical y pasándolo entre las venas hepáticas media e izquierda, a través del receso de Rex hasta el pedículo portal izquierdo. En ambos casos, se realiza una EIO para confirmar la ausencia de circulación colateral.

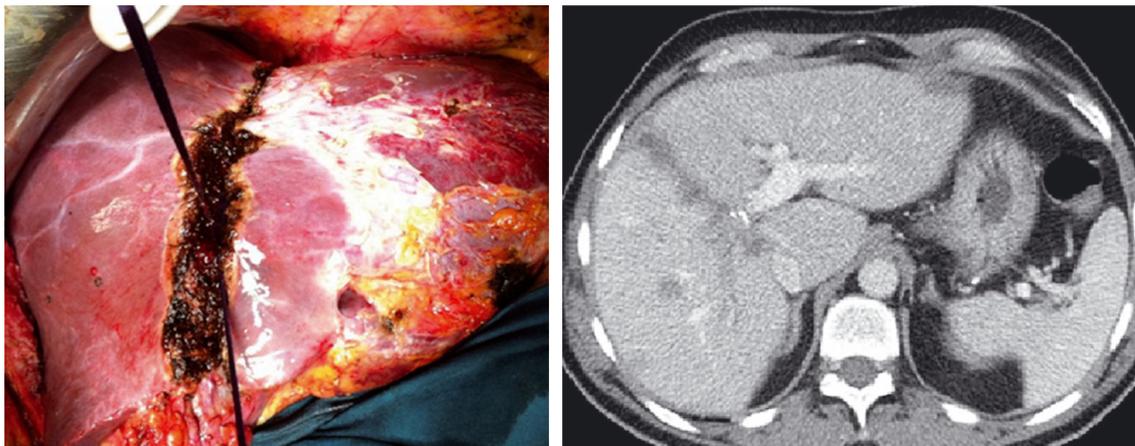


Imagen 8. Hepatectomía en dos tiempos usando la técnica de torniquete-ALPPS. A) El torniquete a lo largo de la línea de Cantlie es anudado para ocluir la circulación intrahepática a través de esa línea. B) TC al 4º día postoperatorio que muestra la ausencia de vascularización en la línea de Cantlie y la hipertrofia del LHI. Datos tomados de: “Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brusadin R, de la Peña J, Fuster M, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. Br J Surg. 2014 Aug;101(9):1129–34; discussion 1134”.

En este estudio, el grupo español, que incluyó 22 pacientes, 17 de ellos con MHCCR, describió un crecimiento hepático del 61% en una mediana de 11 días, con un notable descenso de la morbimortalidad, sin observarse un aumento de la tasa de IHP.

La innovación técnica disminuye el riesgo de fistulas biliares producidas por la partición del hígado mediante el ALPPS convencional, y con ellas, el riesgo de colecciones intraabdominales y sepsis abdominal. Además, previene de la isquemia total del segmento 4 en el caso de la planificación de una triseccionectomía, que puede conducir a una menor respuesta de regeneración hepática, ya que el torniquete no separa al segmento 4 de la placa hiliar. A ese respecto, se lleva a cabo una técnica de “non-touch”, es decir, de no manipular el hilio hepático para no producir diseminación tumoral, ya que el torniquete pasa por una ruta extraglissoniana a través del lóbulo hepático izquierdo.

Por otro lado, la ligadura del conducto hepático derecho se llevó a cabo solo en 10 pacientes, a diferencia de lo que otros autores recomendaban hasta la fecha para aumentar la hipertrofia hepática. Al contrario de lo que se pensaba, la ligadura del conducto hepático derecho no se demostró significativa para el crecimiento hepático y añadía una mayor morbilidad por el riesgo de fistulas biliares.

A partir de entonces, numerosos autores comienzan a introducir nuevas modificaciones técnicas con el objetivo de disminuir la morbimortalidad del proceso asegurando una rápida respuesta hipertrófica del hígado, permitiendo un segundo tiempo temprano y evitando la progresión tumoral entre intervalos.

Posteriormente, el grupo de Zurich, introdujo en 2015 el concepto de "partial-ALPPS" (o p-ALPPS) (86). Su objetivo era la sección incompleta del hígado, evitando las complicaciones asociadas, pero asegurando al menos el 50% del futuro plano de transección en el primer tiempo. Sin embargo, en la práctica, el grado de transección parcial estuvo determinado por la localización de las ramas de drenaje venoso hepático o por cercanía del tumor a la línea de transección, lo que explica que el rango de sección hepática en su serie de 22 pacientes fuera del 50 al 80%. Describieron un crecimiento hepático similar a la técnica ALPPS convencional con una drástica reducción de la morbimortalidad.

Un año más tarde Li et al. (87), publican una serie de dos casos con cáncer de vesícula en los que realizan EP en el segundo día postoperatorio (PO) de un primer tiempo de ALPPS. Justifican su procedimiento por un artículo de Pandanaboyana et al. (88), donde realizan una revisión sistemática comparando los efectos de la EP y la LP en la cirugía de resección hepática, concluyendo que ambas técnicas resultan en un aumento porcentual comparable de incremento de VRH con tasas de morbilidad y mortalidad similares. Li et al, llaman a su técnica "Hybrid-ALPPS", y defienden de esta manera una primera cirugía sin manejo del hilio hepático disminuyendo la probabilidad de diseminación tumoral y el tiempo quirúrgico.

En esta línea, el grupo argentino del Hospital Italiano de Buenos Aires, publican otra serie de casos, uno con CHC y tres con MHCCR, en los que aplican las hasta entonces recientes modificaciones técnicas, aunándolas todas ellas y creando lo que denominan como "mini-ALPPS" (89). Con esta técnica, pretenden invertir la estrategia del ALPPS, minimizando el impacto de la primera cirugía sobre el paciente, realizando una mínima movilización hepática y evitando la disección de la placa hiliar, dejando la mayor parte de la cirugía para el segundo tiempo y promoviendo la rápida recupera-

ción del paciente durante el periodo entre cirugías. Combinan, por tanto, la transección parcial del parénquima hepático descrito un año antes por el grupo suizo, con una EP intraoperatoria y una mínima movilización y disección hepática.

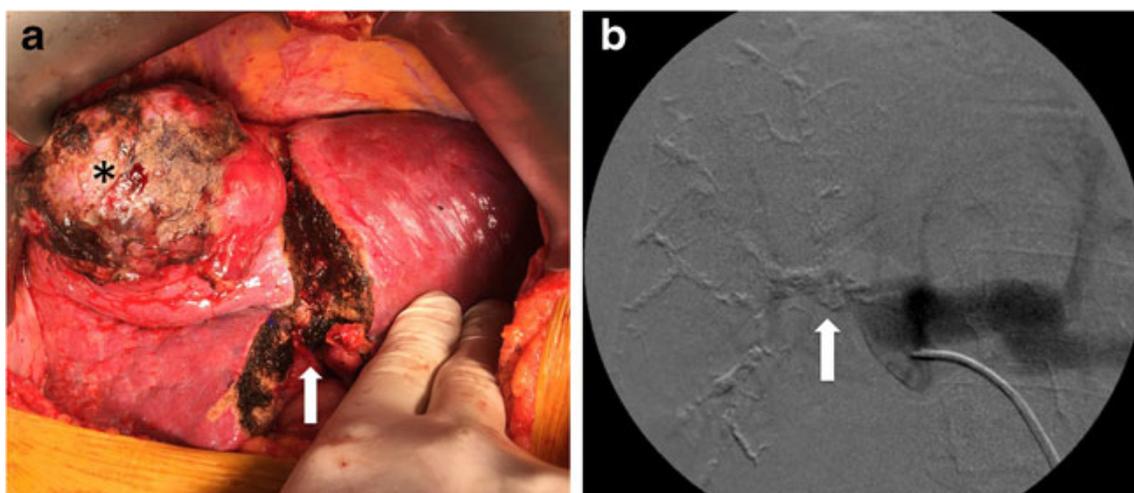


Imagen 9. Caso de un CHC de gran tamaño sobre hígado cirrótico. a: Imagen intraoperatoria del primer tiempo de ALPPS mostrando la extensión de la transección hepática (flecha blanca). b: EP derecha intraoperatoria (flecha blanca). Datos tomados de: “de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbeck’s Arch Surg.* 2016 Jun;401(4):557–63”.

A través de una incisión suprainfraumbilical o en forma de J, realizan una exploración exhaustiva de la cavidad usando también ecografía intraoperatoria, resecan las lesiones del lóbulo hepático izquierdo si las hubiera, y proceden a la transección del parénquima hepático no más de 3-5 cm de profundidad, evitando lesionar las venas de drenaje hepático y los elementos vasculobiliares del segmento 4. Contrarios a las técnicas llevadas a cabo hasta el momento, no realizan la disección y ligadura de la rama portal derecha, sino una embolización intraoperatoria a través de la vena mesentérica inferior, evitando así la manipulación del hilio hepático, un acceso posterior al mismo más difícil por la formación de adherencias y la lesión de estructuras no deseadas, y ahorrando un procedimiento anestésico y la punción transparietohepática para una EP perioperatoria. Consiguen una acelerada hipertrofia hepática, con un aumento del RH del 63% en una mediana de 11 días, reportan una tasa del 0% de mortalidad y una sola infección de herida como complicación postquirúrgica.

Se traspasaban nuevos límites quirúrgicos y técnicos y en 2015 también se publicó una serie de 12 casos procedentes del Registro Internacional de ALPPS a los que se les realizó ALPPS dejando un único segmento hepático como RH (90). La mediana de crecimiento hepático fue del 160% con un intervalo entre cirugías de 13 días. No hubo ninguna muerte, pero sí cuatro de los pacientes experimentó IHP, aunque todos se recuperaron de ella.

También en 2016 se publican nuevas modificaciones técnicas, como el primer ALPPS usando un acceso total vía robótica (91), o el uso de la radiofrecuencia vía laparoscópica en la partición del parénquima hepático (R-ALPPS) (92).

Por su parte, el grupo español encabezado por Robles-Campos, continuaba también añadiendo modificaciones a la técnica quirúrgica. De su Tourniquete-ALPPS (85), surge también el Tourniquete-partial-ALPPS (o Tp-ALPPS) (93), que consiste en la introducción de unas pinzas de Kelly a través del parénquima hepático ocluyendo la circulación colateral bilobar hepática en un 50-60%, simulando la técnica de p-ALPPS (86), pero con un tiempo quirúrgico de la primera cirugía muy reducido y unas tasas de crecimiento hepático y complicaciones perioperatorias similares a la técnica clásica. Se define como alternativa a T-ALPPS en caso de metástasis muy grandes en el segmento I hepático, o como una alternativa a p-ALPPS.

Después de higienizar el lóbulo hepático izquierdo, se liga la rama portal derecha y después, bajo control ecográfico, unas pinzas de Kelly son introducidas desde la base del hígado, cruzando el parénquima hepático a través de un área avascular. Si se planea una hepatectomía derecha en dos tiempos, las pinzas son introducidas desde el lado derecho de la base del segmento 4b cruzando al segmento 8, entre las venas hepáticas media y derecha; se pasa una cinta de Vicryl y se anuda el torniquete. En el caso de una triseccionectomía derecha, las pinzas se introducen desde el lado izquierdo de la base del segmento 4b cruzando al segmento 4a, entre las venas hepáticas media e izquierda. Esta técnica se basa en la ausencia de vasos de gran calibre a ambos lados de la vena hepática media. El sangrado producido a la entrada y la salida del parénquima hepático puede resolverse con hemostáticos locales.

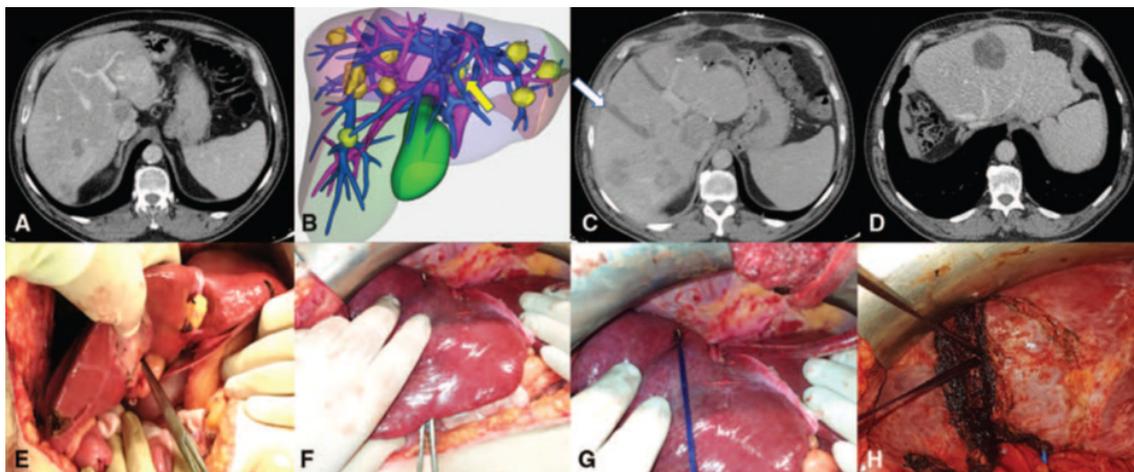


Imagen 10. Primer tiempo de tp-ALPPS. A) TC del primer paciente intervenido mediante Tp-ALPPS, que presentaba MHCCR bilobares (3 en el lóbulo izquierdo y 5 en el lóbulo derecho), una de ellas en el segmento 1, al lado de la vena cava inferior, impidiendo la maniobra de hanging. B) Reconstrucción 3D en la que se muestra una flecha apuntando a la metástasis del segmento 1. C) TC de control a los 7 días después de la primera cirugía mostrando un aumento del VRH del 80%. La flecha indica la oclusión de la línea de circulación. D) Último TAC de control realizado a los 26 meses con recidiva local de la enfermedad, que fue resecado. Técnica quirúrgica Tp-ALPPS: E) Pasar la pinza de Kelly en la bifurcación del hilio, del lado izquierdo del derecho pedículo portal, bajo control ecográfico. F) Misma pinza que emerge en el segmento 8 a través del parénquima hepático. G) Se pasa el torniquete a través del hígado. H) Se realiza una pequeña ranura de 1 cm en la superficie del hígado para evitar el desplazamiento y se anuda el torniquete en la superficie del hígado alrededor de la futura línea de transección.

2.5. Embolización DUAL o deprivación hepática venosa

Paralelamente al desarrollo de las innovaciones hasta ahora mencionadas sobre la técnica ALPPS, se publica en 2023 un metaanálisis (94) comparando ALPPS, con EP y con una novedosa técnica de oclusión venosa, que nace en 2019 a través de la experimentación animal (95). Consistente en la embolización de la rama portal y de la vena hepática del lóbulo hepático a reseca, se postula como la técnica de regeneración a competir con ALPPS, aunque todavía no se conocen suficientes datos al respecto (96,97).

Esta reciente técnica de regeneración hepática se ayuda de la moderna radiología intervencionista. La EP se puede realizar por diferentes abordajes percutáneos: tanto a través de colangiografía transparietohepática (CTPH), como transabdominal alcanzando cualquiera de las venas del sistema portal hasta llegar a la rama portal derecha para proceder a la introducción de cianoacrilato, tal y como describió DeBaere (98). A esta EP se añade, durante el mismo procedimiento, la embolización simultánea de la o las venas

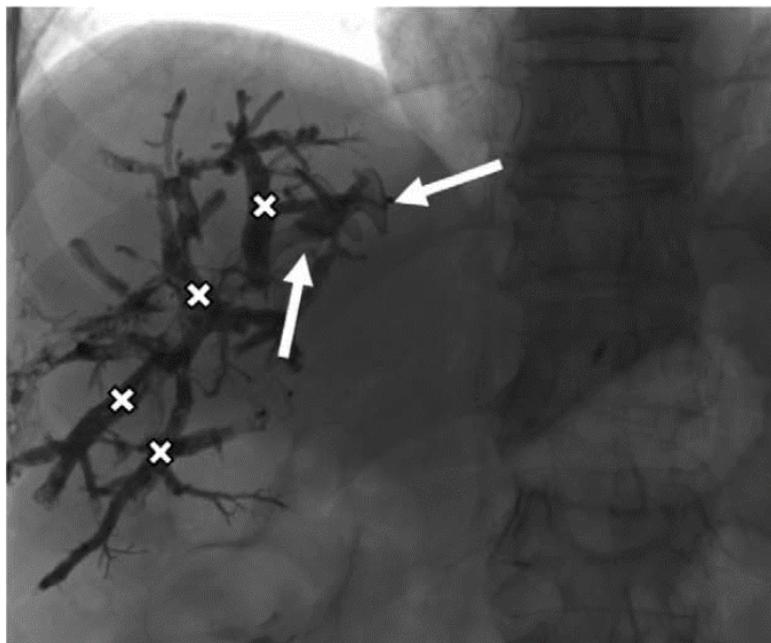


Imagen 11. Imagen radiológica de la técnica de DVH. EP de ramas derechas (cruces) con lipiodol. Colocación de plug Amplatzer en la vena hepática derecha (flechas).

hepáticas (EVH) de drenaje de los segmentos que se desee resear. Normalmente, la EVH se realiza mediante abordaje transyugular introduciendo un catéter que permite la colocación de dispositivos de tapón vascular como es el Amplatzer® (St Jude Medical, Plymouth, MN) a lo largo de todo el trayecto de la vena.

Recientemente, Kobayashi et al. (99) reportaron su experiencia con 21 pacientes a los que sometieron a DHV. Obtuvieron un grado superior de hipertrofia (8,5% frente a 5,6%) y de tasa de crecimiento cinético (2,0% frente a 1,4%) en comparación con 39 pacientes sometidos a EP. No informaron, sin embargo, de tasas de incidencia como la de complicaciones por procedimiento.

Chebaro et al (100) también publican en 2021 un interesante estudio retrospectivo de una cohorte de 209 pacientes en los que comparan el efecto de ALPPS y de DHV sobre crecimiento hepático y la tasa de resección. Concluyen con que la mediana de tiempo de intervalo hasta alcanzar la cirugía de resección en ALPPS es de 10 (6-69) días frente a los 124 (13-1015) que consigue DHV, con una tasa de resección también mayor en ALPPS (90.6% vs 72.6, $p < 0.001$). La tasa de complicaciones a los 90 días del procedimiento también fue similar en ambos grupos.

Por su parte, el mencionado metaanálisis de Gavriilidis y el reconocido Profesor Azoulay (94) es el primer estudio de gran potencia estadística que analiza el impacto de la técnica de DHV comparándola con ALPPS y con EP en un total final de 163 pacientes entre 12 estudios elegidos. Resulta en un crecimiento hepático equiparable al de ALPPS, pero con una duración 22 días más prolongada, y con una menor morbimortalidad del proceso. Sin embargo, no se analizan tasas de resección ni de supervivencia, entre otros, ni los escenarios en los que se aplican ambas técnicas son homogéneos, por lo que se precisa de más estudios y de mayor potencia que consigan comparaciones consistentes entre ambas técnicas regenerativas.

3. MORBIMORTALIDAD DE ALPPS

Tres años más tarde del nacimiento de la técnica, se publicaría el primer estudio del Registro Internacional de ALPPS (101), en el cual identificaron un aumento de la morbimortalidad en pacientes mayores de 67 años, pero mejores resultados en pacientes intervenidos de MHCCR. De una cohorte de 202 pacientes, 197 (98%) pudieron completar ambas cirugías, presentando un aumento del RH del 80% en una mediana de 7 días. El 28% de los pacientes experimentó complicaciones graves (grado \geq IIIb y fallecimiento), y el 42% desarrolló una complicación de grado IIIa o superior. La mortalidad perioperatoria a 90 días descrita fue relativamente alta, un 9%. Sin embargo, publicaciones previas sobre series de casos de ALPPS mencionaban tasas del 12% al 28%. En comparación, las resecciones hepáticas estándar tienen una mortalidad perioperatoria de hasta el 3% en centros experimentados, y las resecciones mayores no deberían superar el 5%. Además, los datos no eran contrastables con otro tipo de pacientes o técnicas, ya que tan sólo existía hasta la fecha un único estudio sobre la técnica de TSH (102).

Identificaron en su estudio factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de complicaciones severas, como la transfusión sanguínea intraoperatoria, la duración de la cirugía en el primer tiempo superior a 300 minutos, la edad del paciente superior a 60 años y la indicación quirúrgica distinta de las MHCCR.

La supervivencia global (SG) a 1 y 2 años fue del 73% y 59%, respectivamente. En el subgrupo menor de 60 años y MHCCR fue del 88% y 74%, respectivamente. La publicación se trataba del primer informe sobre supervivencia libre de enfermedad (SLE) después de ALPPS. A 1 y 2 años, la SLE de los pacientes con MHCCR fue del 59 % y 41 %, respectivamente, con una mediana de 14 meses.

Señalaron también determinados predictores negativos de hipertrofia hepática, que fueron factores importantes para la reducción del crecimiento cinético (<0,02 VRH por día): la edad mayor de 60 años; el uso de la maniobra de Pringle (103,104); o la existencia de parénquima hepático enfermo, ya sea por esteatosis, fibrosis u otros cambios relacionados con la quimioterapia.

A pesar de la elevada tasa de morbimortalidad presentada, concluían que con la técnica ALPPS existía una mayor probabilidad de resección tumoral.

De nuevo, con la intención de buscar factores predictivos de mortalidad tras el primer tiempo de ALPPS que afecten a la tasa de resección tumoral, los máximos representantes de ALPPS a nivel internacional, realizan más tarde, en 2015, un análisis de la mayor cohorte de pacientes publicado hasta la fecha (105). El estudio resulta con una tasa de mortalidad global a los 90 días de la cirugía del 8.8%. Determinan que la principal causa de mortalidad es la IHP, en una proporción del 75% sobre el total, existiendo una tasa del 14% de IHP en la cohorte global de 320 pacientes. Otros factores como el VRH antes del segundo tiempo o el tiempo de intervalo entre cirugías no resultan predictores de mortalidad.

Desde la aparición de ALPPS, se fue perfilando la técnica quirúrgica y la selección de pacientes, con el objetivo de minimizar la alta tasa de morbimortalidad descrita. En este contexto, el grupo parisino del Hospital Paul Brousse, publican un estudio comparativo entre TSH y ALPPS pero esta vez enfocado exclusivamente a pacientes con MHCCR, terminando de confirmar la intuición previa que existía sobre el descenso de las complicaciones postquirúrgicas en este tipo de pacientes (106).

Presentaron una serie de casos intervenidos en su hospital por MHCCR, a los que se le realiza TSH (n=41) o ALPPS (n=17), usando ALPPS en aquellos con menor VRH. La tasa de complicaciones mayores o mortalidad a los 90 días fue similar en ambos grupos de estudio (39% vs 41%, p=0.999, y 0% vs 5%, p=0.891, respectivamente), pero la tasa de supervivencia global a los 2 años fue significativamente menor en el grupo del ALPPS (42 vs 77%, p=0.006). Esto último sugería un comportamiento biológico más agresivo en dichos pacientes, ya que la recurrencia hepática se observaba más frecuentemente en el grupo del ALPPS, mientras que las metástasis pulmonares eran más frecuentes en el grupo del TSH. Si bien es sabido que las metástasis pulmonares indican una menor agresividad tumoral ya que, comparadas con aquellas hepáticas, están asociadas con una supervivencia más favorable tras la hepatectomía o el trasplante hepático (107,108). La tasa de recurrencia hepática fue también más alta en el grupo del ALPPS que en el grupo del TSH (8/8 vs 9/17, p=0.005).

Concluyeron que las principales ventajas de ALPPS son el rápido y mayor aumento del RH y, por tanto, un intervalo más corto entre los dos tiempos. El crecimiento del RH osciló entre el 63 y el 87%, y la tasa de crecimiento cinético de 22 a 34.8ml/día, con un intervalo de 7 a 13 días entre ambos tiempos.

Posteriormente, Eshmuminov et al. publican un metaanálisis sobre el ALPPS en el que incluyen 99 estudios con un total de 4352 pacientes, 320 de ellos del Registro Internacional del ALPPS, con resultados similares a los obtenidos en cuanto a crecimiento hepático, tasa de resección y morbimortalidad. En el estudio comparativo entre ALPPS y EP, ALPPS consiguió mayor crecimiento de RH (76% vs 37%, p<0.001, respectivamente) y mayor acceso al segundo tiempo quirúrgico (100% vs 77%, p<0.001, respectivamente), aunque una mayor morbilidad (73% vs 59%, p=0.16) y mortalidad (14% vs 7%, p=0.19). En el estudio no comparativo, las tasas de complicaciones postoperatorias fueron del 39% en el grupo de EP, 47% en el grupo de LP y 70% en el grupo de pacientes sometidos a ALPPS. Asimismo, la tasa de mortalidad resultó en un 5%, 7% y 12%, respectivamente (109).

Con el paso del tiempo, una mejor selección de los pacientes sometidos a ALPPS ha mejorado los resultados de esta técnica. Ya en 2017, Linecker et al reportan un cambio en la indicación quirúrgica de un 53% a un 77% en favor de las MHCCR y un descenso en el porcentaje de tumores biliares intervenidos de un 24% a un 9% en 437 pacientes recogidos por el Registro Internacional de ALPPS procedentes de 16 centros (110).

La observación del estudio se centra fundamentalmente en el dramático descenso en la mortalidad después de ALPPS tras una adecuada selección de los pacientes. De la inaceptable tasa de mortalidad a los 90 días del 17% en las primeras comunicaciones sobre la técnica se pasa a una mejorada tasa del 4%. Ya comparable con los resultados estándar aceptados para cirugía hepática mayor (111). Un cambio en la indicación hacia pacientes más jóvenes, así como en aquellos afectos de MHCCR en lugar de tumores biliares, y la introducción de las modificaciones técnicas con el uso de la cirugía mínimamente invasiva, son los responsables de los mejorados datos de morbimortalidad postoperatoria. Además, un mejor manejo del paciente en el intervalo entre cirugías, reduciendo su duración, con una monitorización de la función hepática y renal, conducen a una segunda cirugía más segura y, por tanto, a una disminución de la tasa de mortalidad.

Entrando ya en un periodo menos innovador y más crítico y reflexivo, Schnitzbauer et al. (112), en 2018, publican nuevos datos sobre los resultados de la técnica en pacientes afectos de MHCCR recogidos por el Registro Internacional de ALPPS. De un total de 405 pacientes, 183 de ellos sometidos a hepatectomía derecha y 220 a triseccionectomía derecha, analizan que más de un 15% de ellos no tenían indicación para una hepatectomía en dos tiempos. Concluyen, por tanto, con que existe un riesgo de uso excesivo de ALPPS debido a su gran potencial para inducir crecimiento hepático y que, existiendo la alta tasa de mortalidad ya conocida con una selección de pacientes inadecuada, se hace primordial una adecuada indicación quirúrgica.

También en el mismo año nace el primer ensayo clínico que compara las dos técnicas quirúrgicas de regeneración hepática, TSH y ALPPS, en pacientes afectos de MHCCR. Sandström et al. incluyeron 97 pacientes procedentes de 6 centros escandinavos distintos con amplia experiencia en cirugía hepática compleja. Se trataba del ensayo

LIGRO (113). El objetivo del estudio, o “primary endpoint”, era comprobar que ALPPS proporciona mayor ratio de resección y que lo hace sin mayor tasa de morbilidad perioperatoria o una menor tasa de resección radical o R0 (“secondary endpoints”).

La ratio de resección fue significativamente mayor en el brazo de ALPPS que en el brazo de TSH (92%vs 57%, $p=0.0001$), constatando el mayor crecimiento hepático producido por ALPPS. Ambos grupos tuvieron la misma elevada tasa de complicaciones (43%) y mortalidad. La mortalidad a 30 días fue del 2% en cada grupo, y la mortalidad a 90 días fue del 9.1% en el grupo de ALPPS ($n=4$) y del 10.7% en el grupo de TSH. La tasa de R0 no fue superior estadísticamente significativo en el grupo de ALPPS, pero sí se puede deducir una superioridad clínica con respecto al TSH [77%vs 57% (riesgo relativo o RR 2.55 [95% CI 0.9–7.1]; $P= 0.11$)].

En 2019, del grupo del Imperial College de Londres, surge otro ensayo clínico que confirma el descenso de la tasa de morbilidad de ALPPS, o en este caso de una de sus variaciones, el R-ALPPS (114). En él comparan los resultados en crecimiento hepático -como objetivo principal- y otros factores como la duración del tiempo entre cirugías o la morbilidad de 57 pacientes a los que se aleatoriza entre EP ($n=28$) o R-ALPPS ($n=27$). De estos últimos, a 11 pacientes se les realizó tumorectomía en el primer tiempo sobre el RH todos ellos mediante cirugía mínimamente invasiva, ya fuera vía laparoscópica o robótica. En este mismo brazo de tratamiento, en el segundo tiempo realizaron 3 hepatectomías derechas laparoscópicas y 1 robótica, y 1 hepatectomía derecha extendida laparoscópica. En cuanto a los objetivos del estudio, R-ALPPS demostró ser más efectivo en crecimiento hepático ($80.7\pm 13.7\%$ vs. $18.4\pm 9.8\%$, $p < 0.001$) que EP, y más rápido (20.0 ± 5.6 días vs. 41.6 ± 15.5 días, $p < 0.001$, respectivamente). La tasa de resección fue mayor en el grupo de R-ALPPS, al hilo de las comunicaciones previas, y no hubo diferencias en cuanto a complicaciones postoperatorias en ambos grupos, aunque sí hubo mayor número de complicaciones Clavien-Dindo $>3b$ en el grupo de R-ALPPS, que también notificó una muerte (tasa de mortalidad 3.8%).

Llegado este momento, tras las distintas publicaciones sobre los resultados perioperatorios y a largo plazo de la técnica ALPPS y el análisis de los factores que pueden

influir en ellos, los autores más representativos del Registro Internacional de ALPPS, formulan una escala de puntuación de las distintas comorbilidades prequirúrgicas del paciente que pueden afectar a los resultados de la técnica: el score CAPRA (Comprehensive ALPPS Preoperative Risk Assessment) (115). Como en cualquier otro tipo de cirugía, es bien sabido que las comorbilidades del paciente afectan a la mortalidad postoperatoria. Hasta la fecha, tan solo unos pocos scores, con una aceptable capacidad predictiva, habían sido publicados tomando en cuenta esta problemática (116,117). Por ello, el grupo de Capobianco et al. (115) realizan un estudio retrospectivo multicéntrico para determinar qué comorbilidades, si las hubiera, afectan al riesgo relacionado con la técnica ALPPS con el objetivo de una selección de los pacientes mucho más precisa y disminuir así la tasa de complicaciones postoperatorias y de mortalidad asociadas.

Incluyen 482 pacientes, procedentes de 13 centros expertos en ALPPS (cada centro tenía una media de 34 procedimientos), de los cuales un 57.4% tenía al menos una comorbilidad (n=259) y un 31.3% (n=141) más de una comorbilidad. Las variables que detectaron como predictoras de mortalidad postoperatoria fueron siete: edad, superficie corporal, tumor hepático primario, enfermedad cardiovascular severa, enfermedad renal, diabetes, y la técnica de ALPPS clásico.

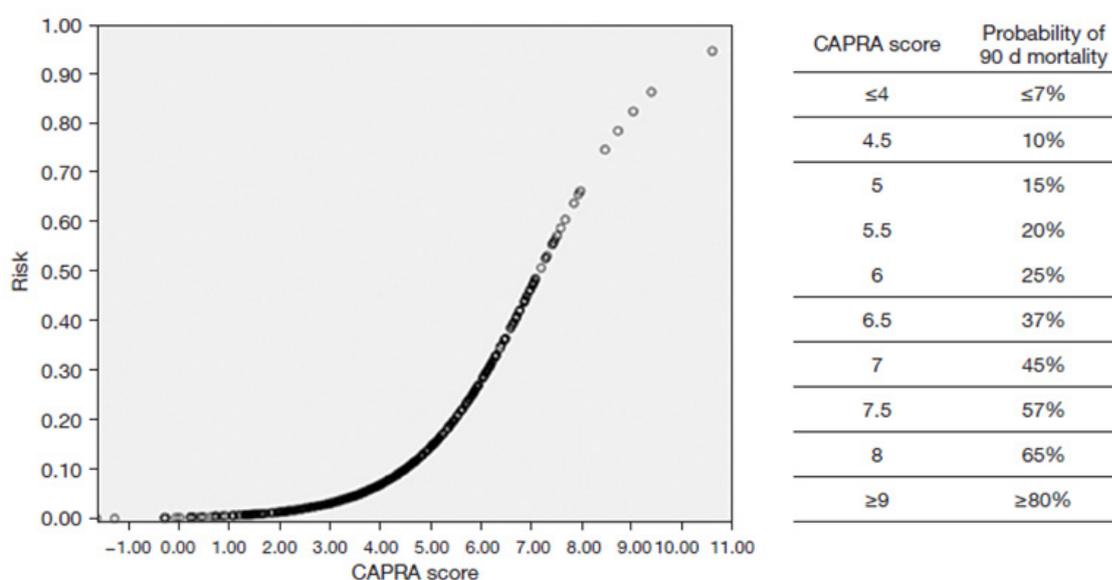


Imagen 12. Índice CAPRA. Distribución y probabilidad de mortalidad a 90 días para cada intervalo de la puntuación CAPRA.

Así desarrollaron el siguiente score, basándose en la “odds ratio” (OR) de cada una de las variables: $(0,1 \times \text{edad}) - (2 \times \text{BSA (por sus siglas en inglés, o ASC, área de superficie corporal)}) + 1(\text{si tumor hepático primario}) + 1(\text{si enfermedad cardiovascular grave}) + 2(\text{si DM moderada o grave}) + 2(\text{si enfermedad renal}) + 2(\text{si se planifica ALPPS clásico})$. Con él, elaboraron la curva, de naturaleza logarítmica, de distribución y probabilidad de la mortalidad a los 90 días para cada intervalo del score CAPRA. La probabilidad exacta para cada punto puede ser calculada según la fórmula: $\text{Odds} / (1 + \text{Odds})$, donde Odds: $\text{EXP}(-5.879 + 0.821 \times \text{CAPRA score})$.

Otras consideraciones referidas al intento de disminuir la morbimortalidad asociada llegaron a estudio con el avance de la técnica. En 2020, el grupo de Marc Besselink, de Ámsterdam, analizan el crecimiento hepático no sólo en volumen sino en funcionalidad usando escintigrafía hepatobiliar (EHB) con mebrofenin-Tc99 en 72 pacientes divididos en tres brazos de estudio: EP, ALPPS y p-ALPPS (118). El incremento de VRH no difirió entre los grupos, pero se alcanzó más rápido en ambos grupos de ALPPS (8 y 10 días) comparado con el grupo de EP (23 días). De los pacientes resecaados, 18%, 30% y 17% tuvieron complicaciones postoperatorias, y la mortalidad a 90 días fue del 2%, 25% y 0%, respectivamente, por lo que concluyen que el crecimiento hepático esperado se alcanza tanto con EP como con ALPPS, aunque a distinta velocidad, y se prefiere el uso de la laparoscopia en el p-ALPPS con el objetivo de disminuir la morbimortalidad.

El grupo holandés reintroduce la idea ya iniciada por de Santibañes et al. en 2012 (77) de diferenciar la hipertrofia hepática medida mediante volumetría por TC del crecimiento hepático funcional medido por escintigrafía, y abogan por el uso de ésta última para el análisis real del hígado remanente, justificando una superioridad de la medición de función sobre el volumen (119–123).

También otros como Truant et al (124) o Tomassini et al (125), éste último en su estudio de hemodinámica hepática tras el primer tiempo de ALPPS en el que afirma que una ratio de crecimiento hepático $\leq 4.1\%/día$ y un índice de retención $\leq 2.7\%/min/m^2$ es predictor de IHP, se muestran a favor de la EHB para la realización del estudio preoperatorio del segundo tiempo.

Hasta 2023 se ha discutido la validez de las distintas pruebas preoperatorias que se usan para predecir el crecimiento del RH. Petrowski H. y Clavien PA., entre otros, publican un estudio para analizar la validez del uso del verde de indocianina intraoperatorio como método de medición de funcionalidad dinámica hepática y su correlación con la tasa de complicaciones postoperatorias y la funcionalidad hepática postoperatoria (45). Ya en 2003, el equipo de Makuuchi publica su serie de 1056 hepatectomías con mortalidad cero, ayudándose de la retención de verde de indocianina a los 15 minutos (a la que llama R15%) como prueba preoperatoria para predecir la funcionalidad del hígado (126). De forma análoga, Horisberger et al. (45) realizan en 15 pacientes la medición intraoperatoria del porcentaje del R15% tras su administración y lo comparan con la tasa de complicaciones postoperatorias según la Clasificación de Clavien-Dindo y el Comprehensive Comorbidity Index (CCI) (127,128) y con la probabilidad de IHP medido según tres criterios: el International Study Group for Liver Surgery (ISGLS) (129), el criterio 50–50 (130), y el pico máximo de bilirrubina > 7 (131). También calcularon el índice MELD (Model for End-stage Liver Disease) antes y después del 5º día PO. El análisis de la curva ROC (Relative Operating Characteristic) reveló que un valor de corte de 11.4 para R15 intraoperatorio identifica mejor las complicaciones mayores con 100% de sensibilidad y 63% de especificidad. Así, establecieron en 11 el punto de corte para el R15 intraoperatorio.

4. RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE ALPPS

Hasta la fecha, todos los esfuerzos y los estudios derivados se habían centrado en disminuir la tasa de morbilidad asociada a ALPPS. Se desconocía, por tanto, el efecto de la técnica a largo plazo en términos de supervivencia, salvo los datos que podían extraerse del primer informe del Registro de ALPPS (101). En particular, pacientes afectados de MHCCR irresecables hasta entonces (en los que la técnica obtenía mejores resultados) eran derivados en su defecto a quimioterapia paliativa. Olthof et al. (132) comparan una cohorte de 295 pacientes intervenidos de MHCCR, obtenidos del Registro Internacional de ALPPS, con una cohorte de 481 pacientes con MHCCR sin enfermedad extrahepática (EHD), obtenidos de los ensayos CAIRO y CAIRO 2 (133,134). Para com-

parar unos pacientes con otros, se establecieron unos criterios de selección de manera que la muestra estuviera compuesta por individuos con enfermedad hepática exclusiva avanzada. Así, los pacientes de ALPPS debían cumplir 2 de 3 criterios establecidos: ≥ 6 metástasis totales, ≥ 2 metástasis en el RH, o ≥ 6 segmentos afectados excluyendo el segmento 1. De igual forma, se seleccionaban los pacientes de los ensayos clínicos CAIRO que tuvieran ≥ 6 MHCCR.

La morbilidad (grado Clavien-Dindo $\geq 3a$) de la primera y la segunda cirugía fue de 11.1 y 28.5%, respectivamente; la mortalidad a 90 días fue del 7.5%. Hay que aclarar que la mortalidad fue del 13% en los centros con < 8 casos de MHCCR-ALPPS y un 4% en centros de 8 o más casos ($p < 0,01$). Para toda la cohorte, la SG a 2 años fue del 62% y el intervalo libre de enfermedad (ILE) a 2 años fue del 18%. La mediana estimada de SG y ILE fue de 29 y 9 meses, respectivamente.

De los 295 pacientes del grupo de ALPPS, 70 (24%) cumplieron los dos criterios establecidos para el matching. La SG a dos años fue del 49% en presencia de ≥ 2 criterios y 72% con < 2 criterios, mientras que la mediana estimada de SG fue de 20 y 35 meses, respectivamente ($p=0,002$). La mediana de ILE fue de 6 meses en presencia de ≥ 2 criterios en comparación con 12 meses para aquellos pacientes con < 2 criterios ($p<0,001$). Mientras, de los 481 pacientes que recibían QT neoadyuvante de los ensayos CAIRO, 156 tenían al menos 6 metástasis hepáticas. En el análisis por comparación de casos entre ambas cohortes, la SG fue de 24 vs 17.7 meses ($p=0.088$), cuando el punto de comienzo de supervivencia fue el inicio de la quimioterapia.

A pesar de estos pobres resultados, existen aspectos del estudio que corregir en siguientes análisis. Por ejemplo, se comparan subgrupos de pacientes definidos como irresecables, criterio muy variable según subjetividad, incluso entre cirujanos hepáticos. Por otro lado, los pacientes se introducen en el Registro de ALPPS por sus colaboradores para el estudio de las complicaciones perioperatorias, por lo que parámetros oncológicos como regímenes de quimioterapia o extensión de EHD son limitados o ausentes.

La inquietud de los investigadores cambiaba de los resultados perioperatorios a los resultados a largo plazo. Así, Petrowsky y el resto de investigadores más importantes

de la técnica, publican los primeros resultados oncológicos a largo plazo de ALPPS en pacientes intervenidos de MHCCR (135), destacando el papel de la quimioterapia y de otros factores en 510 pacientes procedentes de 22 centros de todo el mundo recogidos en un período de 10 años.

Con el estudio, confirmaron hipótesis ya estudiadas, como el aumento de la tasa de crecimiento, de resección hepática y resección radical en caso de MHCCR inicialmente irresecables con la aplicación de la técnica ALPSS (113), o el drástico descenso en morbimortalidad experimentado tras el avance de la técnica quirúrgica y anestésica y la mejor selección de pacientes, situándose en tasas comparables con las demás técnicas de regeneración hepática (136) o cualquier hepatectomía mayor (110).

Además, en su análisis destacan una importancia vital en la biología del tumor y su respuesta a la quimioterapia, siendo estos los elementos más importantes para asegurar una excelente supervivencia a largo plazo, como ya sugirió en el pasado el grupo de Hasselgren (137). Una respuesta desfavorable a la quimioterapia estaba asociada con un peor pronóstico, mientras que, por el contrario, la respuesta a la quimioterapia se tradujo en el mejor predictor independiente de la supervivencia a corto y largo plazo. Concluyen, por tanto, que todos los pacientes candidatos a ALPPS deben recibir quimioterapia neoadyuvante para conocer el comportamiento natural de la enfermedad y, lo más importante, para su control previo a la cirugía. La respuesta a la quimioterapia se midió a través de marcadores tumorales como el CEA, criterios morfo-radiológicos RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, por sus siglas en inglés) o una respuesta patológica (determinada por el grado de regresión tumoral) favorables, factores que también se tradujeron en una mejora de la supervivencia.

Hay que destacar del estudio que, por el contrario, se identificaron 3 factores de riesgo independientes de disminución de supervivencia: estadio T4 del tumor primario, localización del mismo en el lado derecho del colon, y la presencia de K o N-RAS mutado, siendo esta alteración la de mayor impacto en los resultados oncológicos de entre todas las variables tumorales estáticas. Otros factores como el tamaño de las metástasis hepáticas, que éstas sean bilobares, la presencia de metástasis pulmonares concomitan-

tes, aspectos técnicos o usar un “liver first approach” no influyeron en los resultados oncológicos. Por último, obtuvieron una alta tasa de recurrencia (71%), siendo el 60% en el hígado. Estos pacientes, en su mayoría, se beneficiaron de una cirugía de rescate, de ahí la mejora en su supervivencia. Sin embargo, cuando se analizaron las causas, se halló una menor proporción de hemicolectomías derechas o de mutaciones de K/N-RAS en estos pacientes. El objetivo principal del estudio era la “supervivencia específica de cáncer” (SEC o en inglés, CSS o “cancer-specific survival”), definida como el tiempo desde la primera cirugía de ALPPS hasta el exitus por MHCRR como causa de la muerte, excluyendo a los pacientes fallecidos en los 30 primeros días PO. La SEC fue de 42 meses, con una SEC a los 3 y 5 años del 59% y 33%, respectivamente; la mediana de SG, entendida como tiempo desde la primera cirugía de ALPPS hasta el exitus por cualquier causa de muerte, fue de 37 meses, con una SG a los 3 y 5 años del 52% y 27%, respectivamente; y la mediana de supervivencia libre de recurrencia (SLR o en inglés, RFS, “recurrence-free survival”) fue de 11 meses, con una SLR a los 3 y 5 años del 19% y 12%, respectivamente. Además, cuando la recurrencia de la enfermedad tras ALPPS era susceptible de tratamiento (ablativo o quirúrgico), la mediana de SEC aumentaba a 56 meses.

Al hilo del estudio de Petrowsky, el grupo escandinavo de Hasselgren et al. (138), publica un nuevo estudio de análisis de supervivencia derivado de su ensayo clínico LIGRO (113). En él, 50 pacientes fueron aleatorizados a ALPPS y otros 50 fueron aleatorizados a TSH. No hubo diferencias en cuanto a tasa de complicaciones $\geq 3a$ ni en cuanto a mortalidad ($n=4$ en el grupo de ALPPS y $n=3$ en el grupo de TSH). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 38 meses (34-42, CI 95%), y al final del mismo, 27 pacientes (56%) del brazo de ALPPS seguían vivos y 16 (33%) del brazo de TSH. En el análisis por intención de tratar, al final del seguimiento, 37 pacientes (77%) de ALPPS vs 28 (57%) de TSH estaban libres de tumor en el hígado. La mediana de supervivencia fue de 46 meses para pacientes aleatorizados a ALPPS y 26 meses para aquellos aleatorizados a TSH (34–59 y 16–36, respectivamente, IC 95%, $p=0.028$).

Por otro lado, 9 pacientes asignados a ALPPS desarrollaron enfermedad extrahepática y 4 fueron resecables, frente a 7 asignados a TSH, de los cuales 2 se resecaron.

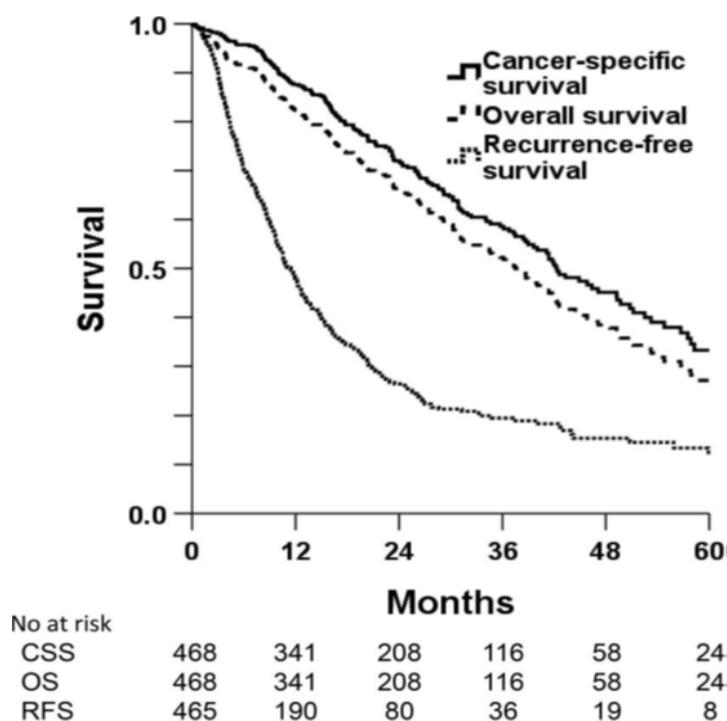


Imagen 13. Supervivencia a corto y largo plazo para toda la cohorte del Registro Internacional de pacientes intervenidos mediante ALPPS. Se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SEC (o CSS en inglés), la SG (u OS en inglés) y la SLR (o RFS en inglés).

El sitio más común fueron las metástasis pulmonares, con 8 en el grupo ALPPS y 3 en el grupo TSH. La mediana de supervivencia estimada para pacientes con EHD fue de 31 meses para pacientes del grupo de ALPPS y 22 meses para los pacientes de TSH (19–54 y 5–31, respectivamente; IC del 95%, $p = 0,37$).

Los análisis uni y multivariantes detectaron que la técnica ALPPS la resección de las metástasis hepáticas, la edad, la tasa de complicaciones $\geq 3a$, y estar libre de enfermedad hepática al final del primer seguimiento, demostraron un aumento de supervivencia. Mientras que otros factores importantes como la existencia de enfermedad extrahepática, la duración del tiempo entre cirugías, las metástasis en el RH, la tasa de resección radical o R0, y la quimioterapia adyuvante no tuvieron un impacto significativo sobre la supervivencia.

Mostraron con este estudio la mayor mediana de supervivencia publicada hasta la fecha: 46 meses. Además, la mediana estimada de supervivencia desde el diagnóstico de MHCCR fue de 56 meses (38 en el grupo de TSH), muy superior en comparación

con los casi 30 meses descritos en otros estudios en pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV tratados con quimioterapia paliativa (139).

Una vez superado el temor de las altas tasas de morbimortalidad perioperatorias de la técnica, la siguiente preocupación fue la alta tasa de recurrencia registrada en estudios anteriores y su posible relación con la agresividad propia del tumor y no de la técnica quirúrgica (106,140).

El mismo grupo escandinavo avanza en esta línea de trabajo analizando 24 pacientes extraídos del ensayo LIGRO (113) y aleatorizándolos a EP o ALPPS (141). Dos pacientes del grupo de EP presentan progresión tumoral, y 5 no alcanzan el volumen mínimo en el RH y son cruzados al grupo del ALPPS, mientras que del grupo de ALPPS todos ellos completan la resección radical, confirmando las altas tasas de resección estudiadas en ALPPS. Por otro lado, su objetivo era analizar la tasa de recurrencia en pacientes sin evidencia de tumor, tanto primario como secundario hepático o extrahepático. Así, al final del estudio, quedan 11 pacientes en el brazo de EP+TSH y 12 en el brazo de ALPPS. De ellos, 5 y 6 pacientes de cada brazo de trabajo experimentan recurrencia hepática a los 12 meses del estudio. Además, estudian también la posible relación de la recurrencia con la aparición de mutaciones en genes relacionados con la oncogénesis y concluyen que ALPPS no está asociado a una mayor tasa de recurrencia y que ésta se puede deber a mutaciones en genes supresores como el tp53.

El grupo del Profesor Robles-Campos también avanzó en los resultados postoperatorios de su técnica tourniquete-ALPPS (t-ALPPS), publicando un análisis tipo “Propensity Score Matching” comparándola con el clásico TSH (142). De una cohorte de 75 pacientes todos ellos con MHCCR, en la que 34 fueron intervenidos mediante t-ALPPS y 41 mediante TSH, realizan un análisis con el que concluyen que, en términos de SG, SLE y morbimortalidad, ambas técnicas obtienen resultados similares, por lo que la variante t-ALPPS puede ser considerada una opción curativa en este tipo de pacientes.

Siguiendo con el estudio de los resultados oncológicos obtenidos mediante el uso de la técnica ALPPS, Li et al. (143) estudian, recientemente, la tasa de resección y los resultados de supervivencia global en pacientes con el diagnóstico de CHC relacio-

nado con la infección por virus de la Hepatitis B (VHB). En un total de 76 pacientes, realizan un análisis prospectivo comparativo aleatorizado entre una cohorte de pacientes intervenidos de CHC por VHB mediante ALPPS frente a otra cohorte de pacientes con el mismo diagnóstico a los que se realiza TACE (quimioembolización, por las siglas en inglés de “Transarterial Chemoembolization”) +EP. Por un lado, un 97% de los pacientes del brazo de estudio de ALPPS llegaron a la segunda cirugía, mientras que del brazo de TACE+EP solo lo hicieron un 65.8% (RR 1.48, IC 95%: 1.17–1.87, $P < 0.001$), confirmando las altas tasas de resección obtenidas por ALPPS (103,121). Por otro lado, la SG a 3 años resulta mayor en el grupo de ALPPS que en el grupo de TACE + PVE (65.8%, IC 95%: 50.7–80.9, vs 42.1%, IC 95%: 26.4–57.8, respectivamente), pero cuando se analizan las tasas de SG, no existe diferencias entre los grupos (HR 0.80, 95% CI: 0.35–1.83, $p = 0.595$). Por tanto, en este estudio, ALPPS consigue un aumento de la supervivencia a corto-medio plazo a expensas de un aumento de las complicaciones postoperatorias (54.1% vs 20%, RR 2.70, IC 95%: 1.17–6.25, $p = 0.007$).

Nuestra Unidad, (144), realiza un análisis crítico de la última publicación mencionada. ALPPS consigue, según la literatura, mejores tasas de complicaciones postoperatorias, de resección y de supervivencia cuando se aplica a pacientes diagnosticados de MHCCR. Otras indicaciones como el CHC o el colangiocarcinoma siguen sujetas a estudio. Estos casos suelen desarrollarse sobre hígado enfermo (fibrosis, esteatosis, colestasis o cirrosis) por lo que su capacidad de regeneración se ve mermada, y el riesgo de IHP es mayor. En el caso, por ejemplo, del colangiocarcinoma intrahepático (CCI), la evidencia bibliográfica es muy limitada, aunque existe un estudio multicéntrico del Registro de ALPPS que obtiene una alta tasa de resección y de supervivencia (145). El manejo perioperatorio del CHC, sin embargo, ha sido ampliamente discutido, en términos tanto de VRH (en cuanto al límite de reseabilidad según el porcentaje de incremento de VRH, o la medición de funcionalidad hepática) como del uso de la EP±TACE. Mientras que la EP ha sido el procedimiento más habitual para la obtención de un crecimiento hepático acelerado en pacientes con CHC y un volumen insuficiente, la experiencia en ALPPS ha permitido a nuestra Unidad seguir usando la técnica con el objetivo de obtener mejores tasas de resección (146).

También Chan et al. (147) publican un estudio comparativo entre EP y ALPPS en pacientes diagnosticados de CHC con una mejoría notable en la tasa de resección en el grupo de ALPPS, incluyendo además el uso del verde de indocianina como método para medir funcionalidad hepática y afrontar la segunda cirugía con mejores garantías.

Por lo tanto, al igual que se ha obtenido mayor seguridad en el empleo de ALPPS en pacientes diagnosticados de MHCCR tras una exhaustiva investigación al respecto desde el nacimiento de la técnica, una mejor selección de los pacientes también debe llevarse a cabo cuando se trate de pacientes con otro tipo de tumores hepáticos, como en este caso es el CHC. Ésta, por tanto, puede ser la causa del fallo en la tasa de supervivencia de la cohorte de Li et al.

A pesar de haber superado las inseguridades en cuanto a la tasa de complicaciones postoperatorias y, más tarde, en cuanto a la supervivencia global en términos oncológicos derivadas de la técnica ALPPS, existía todavía la hipótesis de que el crecimiento hepático acelerado (entre 1 y 2 semanas) producido, junto a la consiguiente respuesta inmune, podría también acelerar la progresión tumoral de microlesiones no advertidas en el RH durante el segundo tiempo de la técnica. Por ello, el grupo de nuestra Unidad publica la primera descripción de los principales eventos inmunohistopatológicos que acontecen durante el primer y segundo tiempo en pacientes intervenidos de TSH y t-ALPPS con el objetivo de esclarecer lo que sucede en el RH y las metástasis tras ALPPS (148). Se recogen biopsias hepáticas de la primera y segunda cirugía en un total de 42 pacientes intervenidos de TSH (n=20) entre los años 2000 y 2011 y de ALPPS (n=22) intervenidos entre 2012 y 2018. El estudio finalmente revela que no existe un aumento de expresión de factores tumorales en las muestras recogidas del segundo tiempo ni de mutaciones en genes como p53 o β -catenina (factores conocidos como de mal pronóstico en CCR) o respuesta linfocitaria sugestivas de progresión tumoral.

Otros estudios, como el publicado por el grupo del Dr. Hans Schlitt, obtuvieron resultados similares(149), confirmando la seguridad de ALPPS en términos de crecimiento tumoral.

5. REGENERACIÓN HEPÁTICA

5.1. Cambios celulares e histológicos

El hígado posee la capacidad única de regenerarse en un período corto de tiempo (150–152). Es por ello por lo que presenta un papel primordial en la detoxificación del organismo, tanto para agentes tóxicos como infecciosos externos, pues se trata del órgano inmune más grande del cuerpo. El hígado participa también en la digestión, absorción y regulación del metabolismo de los nutrientes, y es clave en la síntesis de proteínas, contribuyendo en el transporte de minerales por el torrente sanguíneo o en la cascada de la coagulación.

El hígado se divide en ocho segmentos, y en adultos sanos pesa alrededor de 1,5 kg (153). El suministro de sangre del hígado se transporta a través de dos vasos principales, la arteria hepática y la vena porta, que transporta un gran volumen de sangre venosa al hígado desde el intestino, páncreas y bazo, lo que permite el procesamiento hepático de los nutrientes ingeridos y absorbidos. La sangre arterial y venosa que llega al hígado desemboca en las venas hepáticas, y éstas, en la vena cava inferior.

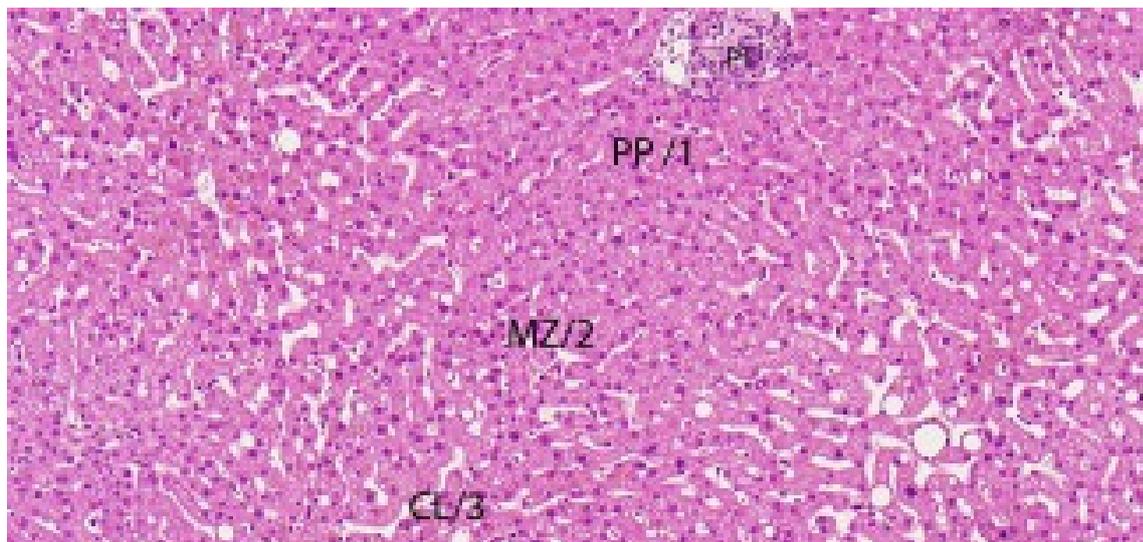


Imagen 14. Fotomicrografía que muestra la arquitectura microscópica hepática básica. La mayoría de los cordones hepatocelulares tienen un grosor de una o dos capas y se dividen en tres zonas: zonas 1, 2 y 3 del acino, y zonas periportal (PP), media (MZ) y centrolobular (CL) del lóbulos. La sangre fluye desde el espacio porta (PT) hasta la vena central, también denominada vénula hepática terminal (CV/THV) (tinción con hematoxilina y eosina, ampliación x100). Datos tomados de: “Krishna, M. (2013), Anatomía microscópica del hígado. *Clinical Liver Disease*, 2: 109-112”.

La mayor parte del hígado está formada por hepatocitos. Éstos están dispuestos en placas o cordones de una o dos células de espesor, separados por sinusoides vasculares. La sangre que fluye a través de los sinusoides está separada de las células del hígado por células endoteliales en forma de tamiz con una red de membrana basal que permite el libre intercambio de moléculas en la superficie de las células del hígado. Las otras células de los sinusoides comprenden las células de Kupffer (los macrófagos residentes en el hígado), y las células de Ito o células estrelladas, que, localizadas en el espacio Disse, ante una enfermedad hepática se transforman en miofibroblastos que sintetizan colágeno y son el principal almacén de Vitamina A en pequeñas gotas. La sangre que fluye a través de los sinusoides vasculares drena en las ramas de las venas hepáticas (llamadas venas centrales o vénulas hepáticas terminales).

Por otro lado, la bilis es producida por los hepatocitos y se excreta en pequeños canalículos entre los hepatocitos contiguos. Es impulsada hacia los espacios porta en dirección opuesta al flujo sanguíneo sinusoidal. Se transporta a través de los canales de Hering y los conductillos hacia los pequeños conductos biliares interlobulares en los espacios porta. Desde estos, drena a través de un árbol de conductos septales y segmentarios cada vez más grandes hacia los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

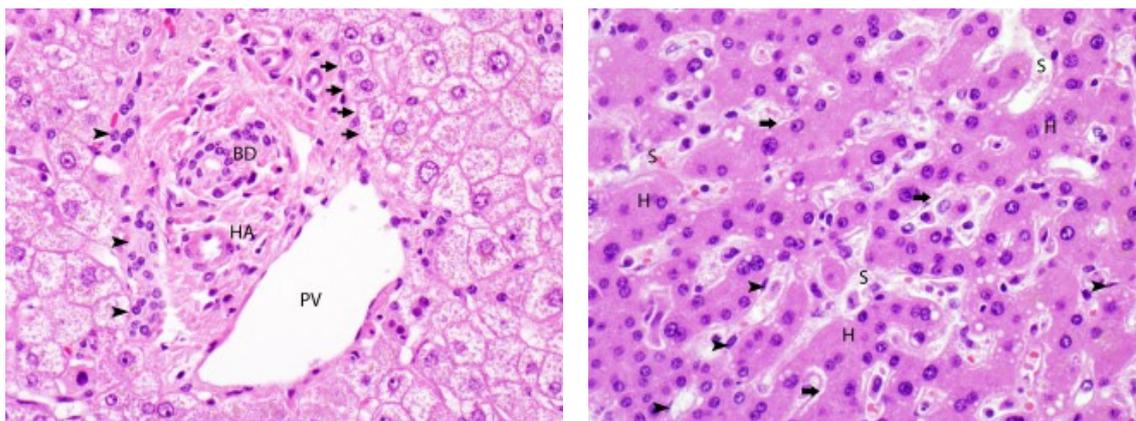


Imagen 15. Fotomicrografía de los espacios porta y Disse. La primera muestra el espacio porta normal con conducto biliar (BD), arteria hepática (HA), vena porta (PV) y conductillos biliares localizados en la periferia (puntas de flecha). La placa limitante de hepatocitos rodea al espacio porta (flechas) (tinción con hematoxilina y eosina, ampliación x400). La segunda fotomicrografía muestra un área de cambio regenerativo, caracterizada por la presencia de hepatocitos (H), mayoritariamente de pequeño tamaño, dispuestos en cordones de dos o más células de grueso, separados por sinusoides (S). El espacio de Disse está ampliado (flechas). También se observan algunas células endoteliales (puntas de flecha) (tinción con hematoxilina y eosina, ampliación x500).

Cada uno de los espacios porta contiene tres estructuras tubulares, que son ramas del conducto biliar, la arteria hepática y la vena porta (154).

Las células del hígado son ricas en orgánulos, incluidas numerosas mitocondrias, lisosomas, peroxisomas y retículo endoplasmático rugoso y liso, lo que refleja su amplia gama de funciones metabólicas.

Los hepatocitos adultos normales no se dividen con frecuencia, de forma que en cada momento concreto el número de ellos que se encuentran en mitosis es inferior a 1 de cada 10.000; sin embargo, el hígado posee una capacidad especial para sustituir el volumen de tejido tras una lesión o una pérdida de masa hepática (155). La regeneración hepática es una característica común a otros vertebrados (156). El cuerpo humano responde a una hepatectomía parcial no regenerando segmentos perdidos, sino induciendo hiperplasia en el remanente hepático (150–152), regenerando a partir de células maduras, por lo que la anatomía de un hígado que ha sufrido una hepatectomía parcial es claramente diferente de aquella del hígado original. Solo cuando determinadas toxinas o lesiones físicas inhiben la proliferación de los hepatocitos adultos, son las células progenitoras, que a menudo se conocen como células ovas (se cree que derivan de ellas tanto los hepatocitos como las células epiteliales de los conductos biliares), las encargadas del proceso regenerativo. Al contrario de lo que sucede en otros vertebrados como el pez cebra o las salamandras, que reconstituyen partes de su cuerpo a partir de células mesenquimales pluripotenciales o la dediferenciación de células adultas (156). Es decir, aunque este proceso se conoce en general como “regeneración”, en realidad es una hiperplasia restauradora, ya que lo que se reconstruye es la masa hepática total, pero no la configuración anatómica lobulada del hígado.

El proceso de restauración del volumen del hígado en humanos tras una resección hepática se inicia con celeridad, desde los primeros segundos hasta 7-14 días más tarde, mediante la replicación de varios tipos de células intrahepáticas (hiperplasia), seguido de un aumento en el tamaño de la célula (hipertrofia). Las células no parenquimatosas, como las células endoteliales y las células de Kupffer se replican de manera retrasada,

posteriormente se forman los neovasos y los canalículos biliares, para finalmente conformar verdaderos nuevos lobulillos hepáticos.

El inicio y sincronización de la replicación en diferentes tipos de células hepáticas dependen de la extensión de la resección, el daño tisular o ambos. Un daño tisular de bajo grado (p. ej., tóxico o isquémico) o una resección relativamente pequeña (extirpación de menos del 30% del hígado) reduce sustancialmente la tasa de replicación y no se lleva a cabo verdadera hiperplasia hepatocitaria, siendo el método por el que provocan la regeneración del RH la hipertrofia celular, que no es tan marcada y parece estar menos sincronizada que después de una gran resección (eliminación de 70% del hígado) (150–152,157). Después de una resección masiva, hasta el 90% de los hepatocitos parecen replicarse, la restitución del volumen hepático total (VHT) es completa mediante un mecanismo de hiperplasia hepatocitaria, acompañada del aumento del tamaño de los hepatocitos, que se produce de forma muy precoz y puede observarse pocas horas después de la hepatectomía, mucho antes de la entrada del hepatocito en el ciclo celular (151,158).

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. Se consigue así alcanzar un volumen que impida la IHP. Este volumen está determinado por la homeostasis hepática o “hepatostasis” (159), 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 metabolismo (160). Muchas de estas vías son compartidas con aquellas que se activan tras la respuesta fisiológica al daño 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 hepatectomía (158,161).

Normalmente, los hepatocitos se encuentran quiescentes en fase G0, y tras la resección hepática, las células de Kupffer producen citocinas como el “*tumor necrosis factor-alfa*” (TNF-alfa) o la interleucina-6 (IL-6), que provocan la entrada del hepatocito en el ciclo celular (162,163). La 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 estrelladas 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. Lo hace mediante la participación de proteínas transductoras de señales, como STAT-3 (“*signal transducer and activator of transcription-3*”), a través de su fosforilación por receptores asociados a tirosin-quinasa, formando dímeros que se translocan al núcleo donde actuarán como activadores de la transcripción y, por tanto, de la división celular (164). Asimismo, la vía de activación de IL-6 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.

Por otro lado hay que mencionar que, 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 (165,166). Estas células producen 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. Además del estrés mecánico generado por el aumento de presión portal, este flujo portal aumenta la llegada al RH de sustancias detectables en sangre portal (como el glucagón, la insulina, el factor de crecimiento epidérmico, o EGF por sus siglas en inglés *epidermic-growth-factor*, y los ácidos biliares producidos en la circulación esplácnica) asociados a una baja saturación de oxígeno. De esta manera, no solo el hepatocito, sino el resto de células del parénquima hepático se ven involucradas en la regeneración hepática.

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* por sus siglas en inglés), enzima que convierte el plasminógeno en plasmina, con la consiguiente activación de las metaloproteasas de la matriz extracelular (167). Estas enzimas inician la remodelación y degradación de algunos componentes de la matriz extracelular, entre ellos el factor de crecimiento hepatocitario (FCH, o más conocido como HGF por sus siglas en inglés), que está presente en grandes cantidades en la matriz extracelular hepática como una forma polipeptídica inactiva (pro-HGF) (168). 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 basales (169).

El HGF generado en respuesta a una lesión hepática, actúa como ligando del producto proto-oncogénico c-Met (un receptor transmembrana asociado a tirosin-quinazas), que se expresa no sólo en los hepatocitos sino también en las células endoteliales y epiteliales (170,171) provocando la proliferación de estos tipos celulares.

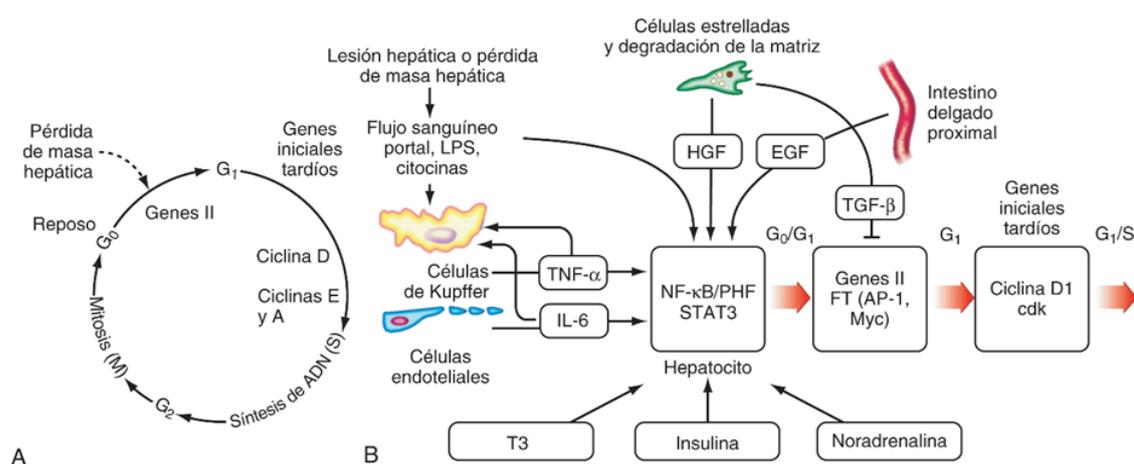


Imagen 16. Esquema de los factores moleculares implicados en la regeneración hepática. A, Ciclo celular de los hepatocitos en respuesta a una lesión o a una pérdida de masa hepática. B, Secuencia de las señales que conducen a la regeneración hepática tras lesión hepática o hepatectomía parcial. La fosforilación de transductores de señales por receptores asociados a tirosin quinazas produce la activación de múltiples genes proregenerativos, pasando los hepatocitos así de la fase G₀ a G₁. La entrada en la fase S se asocia con una cascada de activación de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas. Datos tomados de "Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:836-47".

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 (172,173). Entre ellas destacan el EGF, la IL-6, los ácidos biliares, la noradrenalina, el TNF- α , la leptina y la serotonina. Mediante su unión al receptor de EGF (EGFR, o EGF-receptor), EGF y otros ligandos de EGFR como son el factor de crecimiento tumoral alfa (TGF α , por sus siglas en inglés de *tumor-growth-factor*), el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (HB-EGF, por sus siglas en inglés de *heparin binding-EGF*) o la anfirregulina, estimulan igualmente la proliferación hepatocitaria.

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 RH durante la primera hora tras la resección hepática mayor (174). Este estímulo regenerativo se mantiene durante más de 14 días (175), con aumentos y disminuciones episódicas.

A nivel celular, la fase inicial o de preparación o “cebado” de los hepatocitos dura desde 30 minutos hasta 4 horas después de la resección hepática. Después de todo este estímulo inicial el 95 % de los hepatocitos pasan de la fase G0 a la fase G1 del ciclo celular (160,173). 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 resección mayor. 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 estrelladas 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 resección, presentando un pico a los 5 días de la misma (172,173,176). 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.

Para mantener la homeostasis proliferativa, se da igualmente el aumento de señales citostáticas para el hepatocito, así como una mayor expresión de genes asociados con la inducción de células madre pluripotentes (177) 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, como VEGF (factor de crecimiento endotelial-vascular, o *vascular-endothelial growth factor*, por sus siglas en inglés), TGF- α , factor de crecimiento de fibroblastos (FGF1 y FGF2), o factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (159,172,173). 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 todos 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 ciclinas (178).

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 hepatocito (179). Por ello, la proliferación no puede ocurrir en todo el RH al mismo tiempo porque provocaría una IHP por la desdiferenciación que provoca la proliferación y la falta de función de estas células del RH. Por ello la regeneración se produce de forma escalonada, por áreas.

Desde el punto de vista morfológico, en las primeras horas se observan acúmulos de hepatocitos (células mononucleadas y binucleadas con distintos grados de poliploidía), en número de 10-14. 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 (160,176,180).

5.2. Cambios tras ALPPS

Los mecanismos moleculares que subyacen a la aceleración regenerativa tras el primer tiempo de ALPPS continúan siendo motivo de estudio, principalmente por la escasez de estudios en humanos publicados a este respecto (181). En el caso de ALPPS, al igual que tras una 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 (182,183).

Es por ello por lo 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-6 y TNF- α (a nivel de ARNm y proteico), al igual que otros receptores asociados a tirosin quinasas encargadas de la señalización en la proliferación celular. Además, el nivel de elevación de HGF se relacionó de forma significativa con el de IL-6 (184).

En algunos trabajos, como el de Schlegel et al. (183), ALPPS demostró una regeneración sin precedentes en un modelo animal. En dicho estudio se comparó ALPPS con LP, 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 VRH con respecto al peso 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 LP, 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) (185,186), 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 LP 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 después de ALPPS que después

de la LP o de cualquier otra técnica. Cabe destacar que una semana después del primer tiempo, el VRH después de ALPPS siguió siendo 1,5 veces mayor que después de la LP.

En el estudio de Uribe et al. (181), uno de los pocos estudios sobre biología molecular realizado en ALPPS en humanos, se demostró un incremento de los factores regenerativos (HGF, EGF, IL-6 TNF- α , Ccnd1, o ciclina D1, y Ki-67) con activación de la proliferación y la división celular.

De este conjunto de experimentos, concluimos que la técnica ALPPS induce una hipertrofia hepática acelerada, basada en el aumento de volumen y la proliferación de hepatocitos. Álvarez et al. muestran que las biopsias del VRH de 8 pacientes de su estudio demostraron verdadera proliferación hepatocitaria con un aumento del índice mitótico tras el primer y segundo tiempo de ALPPS, descartando así la teoría de la congestión venosa como causa del crecimiento hepático tras ALPPS (187).

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 al RH 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) (188,189). Estos factores, producidos por los hepatocitos de forma directa, se han relacionado con el aumento de producción de VEGF y activación de 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 RH. Sparrelid et al. (184), 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 primer tiempo ($p=0,048$), y los niveles de HGF se correlacionaron significativamente con el grado de crecimiento del VRH ($p=0,02$; $r^2=0,47$). Hubo una correlación entre los niveles máximos de IL-6 y HGF ($p=0,03$; $r^2=0,84$). Por todo ello, este estudio confirma 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. (190) establecieron que la secreción de la proteína *Indian Hedgehog (Ihh)* de las células estrelladas 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* (gen de la Ciclina 1), crucial para la progresión del ciclo celular hepatocelular (190). La *Ccnd1* es una diana de la señalización *hedgehog* necesaria para la regeneración exitosa del hígado tras una hepatectomía (191,192), 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 LP o EP.

Otro estudio del mismo grupo suizo (193), estudia los genes implicados en la regeneración tras ALPPS y tras una hepatectomía del 70% encontrando diferencias en cuanto a la transcripción génica de ambos tipos de cirugía. En el caso de ALPPS, se ha objetivado: implicación de genes de la vía de señalización *insulin-like growth factor I receptor (IGF1R)*, relacionada con la supervivencia celular; la vía *integrin linked kinase (ILK)*, relacionada con la proliferación celular inducida; y la ruta de la IL-10, relacionada con la determinación de la estabilidad. 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 LP. Sheng et al. (193) demostraron que, tras ALPPS, el VRH experimentó un mayor crecimiento y con un mayor tamaño celular que tras LP ($p = 0,0003$). El índice

proliferativo Ki-67 ($p= 0,002$) y HGF fueron mayores después de ALPPS que tras LP ($p=0,043$).

Budai et al. (182) 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 LP. Los resultados mostraron el índice Ki-67 aumentó significativamente en el grupo ALPPS en comparación con el grupo LP; 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.

Indagando en el estudio histológico del RH, nuestro grupo junto con el resto de autores más representativos del Registro Internacional de ALPPS y en colaboración con la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Arrixaca, publica en 2023 un estudio sobre la predicción de los cambios histológicos en el primer y segun-

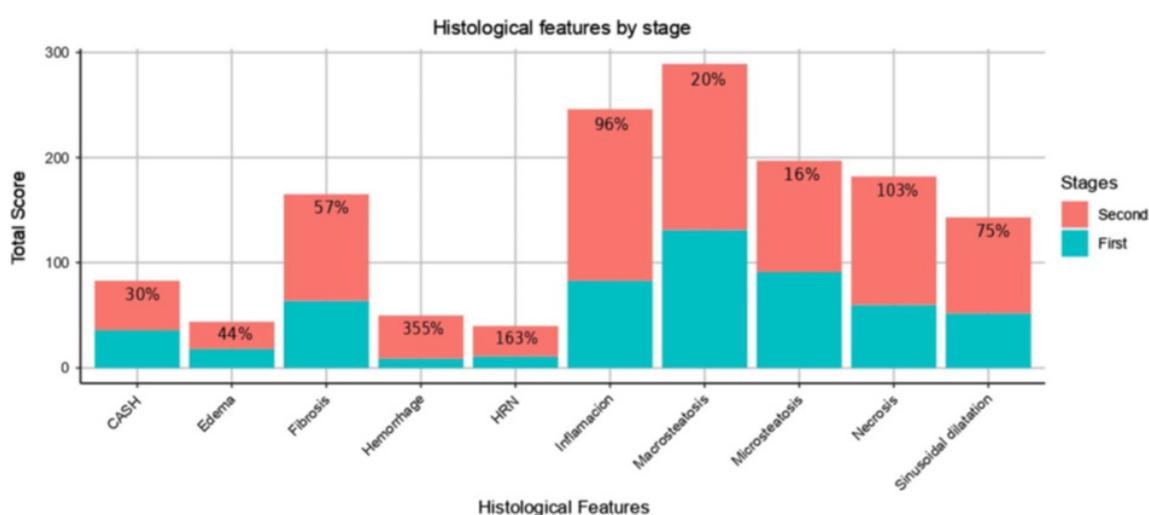


Imagen 17. Cambios histológicos entre el primer y segundo tiempo de ALPPS de acuerdo con el histological risk score. Los hallazgos que revelaron el mayor incremento porcentual entre la primera y la segunda cirugía fueron: la hemorragia (355%), la regeneración de nódulos (163%), la necrosis (96%) y la inflamación (96%). Datos tomados de “Lopez-Lopez V, Linecker M, Caballero-Llanes A, Reese T, Oldhafer KJ, Hernandez-Alejandro R, et al. Liver Histology Predicts Liver Regeneration and Outcome in ALPPS: Novel Findings From A Multicenter Study. Ann Surg. 2024 Feb;279(2):306–13. ”.

do tiempo de ALPPS sobre la capacidad del hígado para regenerarse y otras variables perioperatorias (194). En un total de 395 pacientes incluidos en el Registro de ALPPS intervenidos todos ellos de MHCCR, elaboran un score sobre cambios histológicos que acontecen en el primer y segundo tiempo en el RH que llaman “histological risk score” y sobre las características histológicas en muestras de las metástasis al que llaman “tumor pathological risk score”.

Se pudo constatar que una baja puntuación en la *histological risk score* 1 y 2 y en el *tumor pathological risk score* se tradujo en un menor tiempo para llegar al segundo tiempo de la cirugía, mientras que un aumento en la *histological risk score* 2 se relacionó con un aumento del tiempo quirúrgico y un aumento de las complicaciones postoperatorias tras el segundo tiempo. Se comprueba, por tanto, que, a mayor número de alteraciones histológicas tanto en el RH como en el hígado del tumor a resear, más prolongado es el tiempo intervalo entre cirugías, y mayor es la tasa de complicaciones postquirúrgicas.

5.3. Factores que influyen en la regeneración hepática

5.3.1. Factores relacionados con el paciente

a) Edad

Los hígados de mayor edad no se regeneran tan rápidamente como los hígados más jóvenes y muestran un retraso en la regeneración después de una lesión aguda y una función deteriorada después del trasplante de hígado (195). Cieslak et al. (196), publican un estudio comparativo en el que dividen 508 pacientes en dos brazos de estudio: pacientes con hígado sano y pacientes con CHC o Child-Pugh A. Miden la función hepática de todos ellos mediante escintigrafía, y advierten que la capacidad regenerativa del hígado, que relacionan con la absorción de mebrofenin-99Tc, se deteriora con la edad.

Modelos experimentales en roedores han mostrado una participación más reducida de quinasas que intervienen en la proliferación celular después de una resección hepática parcial, y existe una diferencia considerable en la cantidad de ADN sintetizado y la coordinación en la replicación de los hepatocitos entre hígados jóvenes y viejos (197).

Por otro lado, también influye el fenómeno de la senescencia celular. Numerosas vías de activación y señalización celular se ven afectadas, además de una disminución en la secreción de HGF (198,199). Una vez que se vuelve senescente, la célula deja de dividirse permanentemente, pero permanece metabólicamente activa. La senescencia puede considerarse beneficiosa como proceso supresor de tumores o anticancerígeno porque las células senescentes no pueden dividirse, pero, a la misma vez, puede provocar una pérdida de la capacidad regenerativa del hígado (200). Cualquier agresión recurrente que pueda causar daño a los hepatocitos, como la ingesta de alcohol, la hepatitis vírica, o un trastorno inmunológico, promueve la senescencia en los hepatocitos y puede comprometer la regeneración del hígado. El hígado normal contiene un nivel basal de hepatocitos senescentes (3 a 7%), pero en la hepatitis crónica y la cirrosis el hígado puede exhibir entre 50 y 100% de hepatocitos en senescencia (198). Los hepatocitos senescentes secretan factores asociados a la senescencia con un nivel anormal de citoquinas/quimiocinas proinflamatorias, como CCL2, que estimulan la producción de factor de crecimiento tumoral beta ($TGF-\beta$) a partir de macrófagos hepáticos, y que pueden promover la conversión de células no senescentes en células senescentes de manera paracrina (201).

b) Género

Se sabe que los esteroides sexuales mejoran el metabolismo de los ácidos grasos e inducen proliferación hepatocelular (202,203). En el estudio experimental murino de Francavilla et al. demostraron que el nivel de estrógenos en sangre aumenta tras hepatectomía parcial, así como la cantidad de receptores de estrógenos de los hepatocitos. La inyección de tamoxifeno (antagonista de los estrógenos) 6h tras la hepatectomía inhibía la regeneración hepática mediante la disminución de la síntesis de ADN en los hepatocitos, mientras que los estrógenos provocan un aumento de la síntesis de ADN mediante incorporación del nucleótido timina al ciclo celular (202). En otro estudio de los mismos investigadores comprobaron, en 5 pacientes varones a los que se realizó una hepatectomía del 40-60% del VHT, que las hormonas sexuales masculinas experimentan una transposición de sus niveles en sangre. Mientras los estrógenos séricos aumentaban tras la hepatectomía, la testosterona disminuía, infiriendo el papel de los estrógenos en la regeneración hepática (204).

Por otro lado, se ha demostrado que los estrógenos promueven la activación del citocromo P450 (CYP450), lo que facilita el metabolismo de la bilirrubina en el hígado en regeneración (205). En general, el estrógeno puede ser responsable de una mejor tolerancia a diversos tipos de estrés debido a una respuesta inflamatoria reducida y una producción reducida de radicales de oxígeno, lo que conduce a una mejor regeneración hepática (206).

En determinados estudios prospectivos, las mujeres han presentado mayor riesgo a tener reacciones adversas frente a fármacos u otras sustancias y mayor susceptibilidad que los hombres a hepatitis aguda por sustancias o hepatitis autoinmune (207), aunque también existe evidencia contraria a identificar discrepancias en estas situaciones (208,209). Los mecanismos implicados en la diferencias sexuales en el daño hepático por sustancias incluyen la heterogeneidad de enzimas y transportadores metabólicos (210), aunque también se han identificado las hormonas sexuales como moduladores de la respuesta inmune (211). Bizzaro et al. (212), en un modelo experimental murino, provocando daño hepático mediante la inyección de tetracloruro de carbono (CCl_4), demostraron un incremento de los niveles de transaminasas en ratones masculinos, aunque las áreas de necrosis hepática fueron las mismas en ambos sexos, y una persistencia de la necrosis en ellos, además de un retraso en la llegada de macrófagos. Analizando la influencia de las hormonas sexuales, demostraron un aumento de los receptores de estrógenos en los ratones femeninos que no ocurrió en aquellos masculinos. Concluyeron que los ratones femeninos poseían mayor capacidad regenerativa ya que los receptores de estrógenos promovían la síntesis de IL-6, clave en el proceso de regeneración hepática.

Más evidencia demostrada en animales de experimentación sugiere diferencias sexuales en cuanto a regeneración hepática. En roedores, los hallazgos son controvertidos, con algunas publicaciones reportando mejores tasas de crecimiento hepático en varones (213,214), y otras en mujeres (202,205,215). Lo que sí es consistente en la literatura es el poder regenerativo de los estrógenos.

En la persecución de esta hipótesis, nuestro grupo colaboró en un estudio comparativo en humanos y en ratones con el objetivo de analizar las diferencias en resultados

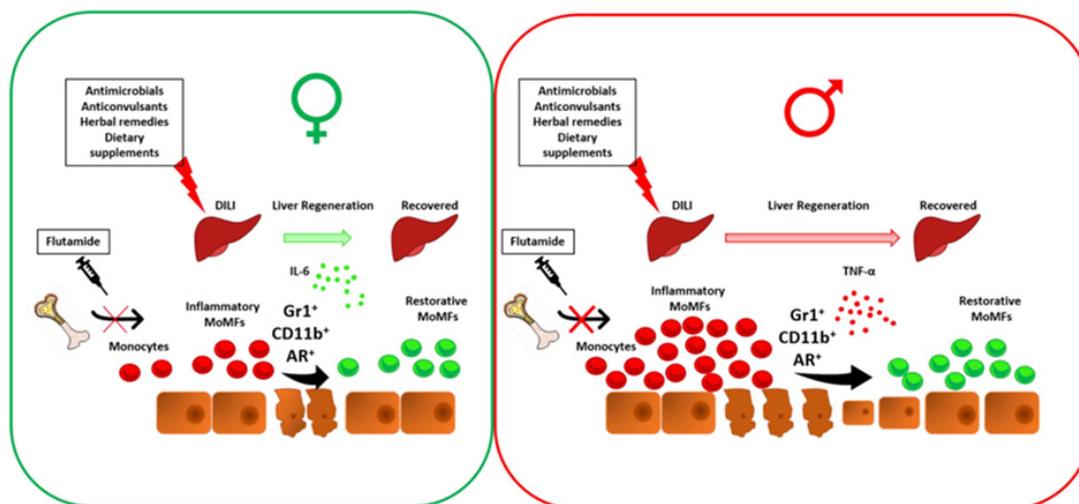


Imagen 18. Diferencias sexo-dependientes en la respuesta inflamatoria y regenerativa tras daño hepático.

Estudio experimental murino de Bizzarro et al. en el que demuestran la diferencia en expresión de monocitos proinflamatorios que expresan receptores de andrógenos, así como en la cinética, intensidad y producción de citocinas. En ratones femeninos, la acumulación de los monocitos fue más rápida, aunque menor, y asociada a la expresión de IL-6. Por otro lado, la administración de flutamida redujo el reclutamiento de monocitos proinflamatorios más eficientemente en ratones masculinos. Datos tomados de: “Bizzarro D, Crescenzi M, Di Liddo R, Arcidiacono D, Cappon A, Bertalot T, et al. Sex-dependent differences in inflammatory responses during liver regeneration in a murine model of acute liver injury. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jan;132(2):255–72.”

postoperatorios tras una hepatectomía y tras ALPPS entre hombres y mujeres (216). Los resultados en cuanto a regeneración hepática demostraron que las mujeres presentan intervalos de tiempo entre ambas cirugías de ALPPS más cortos (<2 semanas: 64% mujeres vs 56% hombres, $p=0,01$). Sin embargo, esto no ocurre en los subgrupos posmenopáusicos. En ratones, las hembras obtuvieron un crecimiento hepático más rápido que los machos después del primer tiempo de ALPPS, un efecto que se perdió con el antagonismo de los estrógenos. Por tanto, se deduce del estudio el poder beneficioso de los estrógenos en cuanto a regeneración hepática, observado tanto como un aumento del crecimiento hepático, como una protección frente a complicaciones mayores, que desaparece cuando también lo hacen las hormonas femeninas.

c) Diabetes mellitus

Como hemos mencionado anteriormente, la insulina es uno de los factores hepatotrofos más importantes. La proteína de unión del factor de crecimiento insulínico (IGF)

aumenta sustancialmente después de la hepatectomía, por lo tanto, la secreción alterada de insulina e IGF en pacientes diabéticos disminuye la regeneración del hígado (217). Estudios en ratas diabéticas han demostrado que la transferencia de genes de insulina a través del bazo mejora la regeneración del hígado sin causar daño hepático y mejora el estado nutricional después de la hepatectomía (218).

d) Estado nutricional

La literatura es contradictoria acerca del efecto del estado nutricional en la regeneración hepática. La regeneración hepática es metabólicamente intensiva y requiere una gran cantidad de energía. A partir de modelos animales, sabemos que la desnutrición se asocia con una mayor mortalidad posoperatoria y una menor regeneración después de la hepatectomía (219). El soporte nutricional es sin duda la forma más fisiológica de mejorar la regeneración del hígado, pero todavía hay poca o ninguna información clara sobre el efecto de nutrientes específicos en la regeneración del hígado en humanos (220).

Un pequeño ensayo de suplementación con nutrientes enriquecidos con aminoácidos de cadena ramificada mostró una mejora del estado nutricional en los receptores de trasplante de hígado de donante vivo en el período postrasplante temprano y acortó la fase catabólica postrasplante (221). Se ha demostrado que la suplementación con glutamina, una de las fuentes de síntesis de ADN y proteínas, promueve la regeneración del hígado (222). Los ácidos grasos esenciales, componentes de la membrana celular y precursores de varios mediadores funcionales, también desempeñan un papel importante en la regeneración hepática.

Por otro lado, los estudios preclínicos más recientes investigaron el efecto de la inanición a corto plazo (12 a 23 horas) y mostraron resultados beneficiosos en la protección contra la apoptosis y la necrosis, asociadas al fenómeno de isquemia/reperfusión que ocurre durante el trasplante hepático (223).

e) Colestasis o derivación biliar

La colestasis produce la acumulación de sales biliares tóxicas, que inducen la apoptosis a través de la vía mediada por Fas. En esta vía, el TNF- α y el ligando de Fas

se unen a los receptores de muerte de Fas, lo que lleva a la liberación de citocromo c de las mitocondrias y a la activación de las caspasas mediadoras de la apoptosis (224,225). Otros mecanismos moleculares implicados son la expresión suprimida de diversas ciclinas o la producción disminuida de HGF, EGF e IL-6 (226,227). La obstrucción biliar también altera la circulación enterohepática, afectando así negativamente a la capacidad regenerativa.

Por otro lado, hay que destacar que el drenaje biliar externo para la ictericia obstructiva suprime marcadamente la regeneración del hígado después de la resección hepática, mientras que el drenaje biliar interno preserva esta capacidad (228,229). En conclusión, los ácidos biliares son imprescindibles en el mecanismo de regeneración hepática, pero un exceso por acumulación de los mismos puede ser perjudicial.

5.3.2. Factores relacionados con enfermedad hepática

La respuesta regenerativa del hígado puede verse gravemente afectada por enfermedades hepáticas intrínsecas preexistentes, como esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis.

La esteatohepatitis es una afección que se presenta cada vez más frecuentemente en la población general. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por las siglas en inglés de *non-alcoholic fatty liver disease*) y la esteatohepatitis (NASH, por las siglas en inglés de *non-alcoholic steatohepatitis*) se han convertido en una epidemia que plantea desafíos importantes en el manejo de los pacientes sometidos a resección hepática (230). La esteatosis hepática tiene un impacto considerable en la morbilidad y mortalidad operatoria después de una resección hepática mayor con una tasa significativamente mayor de complicaciones si hay una esteatosis marcada ($\geq 30\%$) (231,232). En un estudio sobre resultados en hepatectomías mayores, el índice de masa corporal (IMC) no afectó a la regeneración del hígado durante los primeros dos meses, pero la tasa de crecimiento cinético por semana entre dos y siete meses después de la operación fue menor entre los pacientes con sobrepeso y obesidad. También en esta serie, el riesgo de complicaciones mayores fue superior entre los pacientes obesos (233).

La acumulación de lípidos se ha asociado con daño mitocondrial en los hepatocitos causado por la liberación de radicales libres debido a la oxidación de los ácidos grasos. Los hígados esteatósicos en ratas muestran un retraso en la mitosis y una mayor mortalidad después de la resección hepática, lo que puede deberse a una señalización anormal de TNF e IL-6 (234). La inducción de ciclina D1 se suprime junto con STAT3 y niveles reducidos de ATP, lo que puede detener la progresión del ciclo celular. Las anomalías en la inducción de CYP450 pueden influir en la fisiopatología de estos hallazgos en el hígado graso y pueden contribuir a una regeneración deficiente (235).

Estados inflamatorios en general y algunas infecciones virales, como la hepatitis B y C (VHC) o el citomegalovirus (CMV) también han sido documentados como factores que inhiben la regeneración hepática (236,237). En el caso del VHB, se ha visto un retraso en la regeneración por una disminución en la activación del receptor de insulina (238).

Muchos agentes exógenos pueden afectar también a la regeneración del hígado, incluidos fármacos y la quimioterapia neoadyuvante, cada vez más frecuente como tratamiento preoperatorio en muchos tipos de tumores. Los principales efectos adversos de la quimioterapia son el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), asociado con oxaliplatino (239) y la esteatohepatitis asociada a quimioterapia que se asocia con irinotecán (240). Esta CASH aumenta la mortalidad posoperatoria y específicamente las muertes por IHP (241). La obstrucción sinusoidal también afecta la regeneración del hígado después de resecciones hepáticas extensas y aumenta la morbilidad posoperatoria, pero puede prevenirse mediante la administración concomitante de bevacizumab (242,243). Éste es un anticuerpo monoclonal dirigido al VEGF, se administra en combinación con quimioterapia citotóxica para mejorar la resecabilidad y la supervivencia en pacientes con CCR metastásico (244). A pesar de producir retraso en la cicatrización, no parece afectar a los resultados postoperatorios en resecciones hepáticas mayores (245).

El uso de quimioterapia neoadyuvante previo a cirugía de ALPPS y su efecto sobre la regeneración hepática tras esta técnica ha sido siempre objeto de discusión. Haselgren et al. (137) publican un estudio observacional en el que incluyen 442 pacientes

del Registro Internacional de ALPPS afectos de MHCCR, y los dividen en cuatro brazos de análisis: pacientes que no recibieron QT, que recibieron 1 línea de QT, >1 línea de QT, y un grupo que recibió anticuerpos monoclonales además de QT. Se constató que un 90% de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante: 42% con una línea de QT, 44% con anticuerpos monoclonales y 4% con > 1 línea de QT. De hecho, la mayor tasa de crecimiento hepático (74-92%) se observó en el grupo tratado con 1 línea de QT. Concluyeron, por tanto, que no solo la quimioterapia no afecta negativamente al crecimiento hepático, sino que los pacientes con MHCCR deberían ser candidatos a este tipo de tratamiento, debido a que el efecto antitumoral supera los posibles eventos adversos de su administración.

6. CIRUGÍA HEPÁTICA Y ANTROPOMETRÍA

Las medidas antropométricas son útiles para determinar la relación entre distintas variables asociadas, como la altura, el peso, el porcentaje de grasa corporal o el sexo, y los resultados médico-quirúrgicos (246).

Uno de los factores antropométricos más limitantes, no sólo en cirugía hepática sino en cualquier otro tipo de cirugía, es la obesidad. La obesidad es uno de los problemas de salud más importantes del mundo, llegando a afectar a casi 900 millones de personas. Se estima, además, que 2.5 mil millones de personas en el mundo padecen de sobrepeso (247,248). La obesidad se define, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como un IMC mayor de 30 Kg/m² (247). Se asocia a síndrome metabólico y otras muchas comorbilidades, como diabetes, enfermedades cardiovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además de esteatosis hepática, puede provocar NASH y, finalmente, fibrosis y cirrosis hepática (249).

Realizar cualquier tipo de cirugía sobre pacientes obesos aumenta el riesgo de experimentar complicaciones perioperatorias (250–252), no solo por las características intrínsecas del paciente sino por obvios factores anatómicos limitantes. La obesidad reduce la exposición de los tejidos y dificulta la técnica quirúrgica debido al aumento de la grasa intraabdominal; la disección y el aislamiento de estructuras son más exi-

gentes y requieren de mayor tiempo, así como la movilización y la sección del parénquima, que son mucho más difíciles con un hígado grande y esteatósico (253,254). En este contexto, la laparoscopia ha conseguido mejorar el abordaje quirúrgico de estos pacientes (255,256).

Un estudio retrospectivo de Berardi G. et al. (257), en el que participan varios grupos españoles, entre ellos el de nuestra Unidad, incluye 4348 pacientes intervenidos de hepatectomía mayor laparoscópica. De todos ellos, 1810 (53.5%) tenían un peso normal, 1057 (31.2%) tenían sobrepeso, y 392 (11.6%) eran obesos; 124 pacientes (3.6%) tenían insuficiencia ponderal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$). Los resultados revelan un mayor porcentaje de comorbilidades en pacientes obesos (34.2% vs 26.3% vs 21.9% vs 14.5% en pacientes obesos, con sobrepeso, peso normal, e insuficiencia ponderal, respectivamente; $p < 0.001$), así como un aumento de la tasa de conversión a cirugía abierta (16.3%, 10.8%, 9.2%, y 5.6%, en pacientes obesos, con sobrepeso, peso normal, e insuficiencia ponderal, respectivamente; $p < 0.001$), del tiempo quirúrgico (320 vs 305 vs 300 y 266 minutos, en pacientes obesos, con sobrepeso, peso normal, e insuficiencia ponderal, respectivamente; $p < 0.001$) o de las pérdidas sanguíneas intraoperatorias (300 vs 300 vs 295 y 250 mL, en pacientes obesos, con sobrepeso, peso normal, e insuficiencia ponderal, respectivamente; $p = 0.022$). La morbilidad global fue también mayor en pacientes obesos (33.4% vs 26.3% vs 25.0% vs 25.0%, en pacientes obesos, con sobrepeso, peso normal, e insuficiencia ponderal, respectivamente; $p = 0.009$), aunque no hubo diferencias en cuanto a la tasa de complicaciones mayores.

En otro estudio, Acosta et al. (258), analizan los resultados perioperatorios en 146 pacientes súper-obesos ($IMC > 50 \text{ Kg/m}^2$) del total de 21,228 intervenidos de hepatectomía mayor y recogidos por el American College of Surgeons. En la línea de los resultados del grupo de Berardi et al., concluyen que la súper-obesidad es el factor predictor más fuerte de morbilidad postoperatoria y que, además, estos pacientes tienen mayor riesgo de infección de herida quirúrgica y de necesidad de cuidados críticos. Lin et al., por su parte postulan un aumento del ratio VRH/peso hasta 1.4 en el caso de hígados cirróticos con el objetivo de minimizar el riesgo de IHP (259).

Por otro lado, de nuevo el grupo internacional de cirugía hepática robótica y laparoscópica, en el que también ha participado nuestro grupo, publica un artículo en el que incluyen 2183 seccionectomías laterales laparoscópicas de 59 centros distintos. En este estudio retrospectivo, de Chen Z et. al (260), obtienen los mismos pobres resultados que el de Berardi G et al., con una mayor tasa de conversión a cirugía abierta, de pérdidas sanguíneas, un mayor tiempo quirúrgico y una mayor necesidad de realizar maniobra de Pringle. En el análisis de la curva, estas diferencias observadas con respecto a pacientes con normopeso aumentan con cada unidad de incremento de IMC. Así, existe una asociación en “U” en la que tanto pacientes obesos como con insuficiencia ponderal tienen mayor riesgo de morbilidad postoperatoria.

Otro de los factores antropométricos limitantes a la hora de optimizar la tasa de morbimortalidad perioperatoria es la edad. De manera general, los pacientes ancianos tienen mayor número de comorbilidades y peor estado de salud general, por lo que son más susceptibles a padecer complicaciones postoperatorias. A pesar de la escasa cantidad de referencias bibliográficas al respecto, existen publicaciones como la de Riediger et al. (261), en la que analizan 1043 resecciones hepáticas, comparando los resultados obtenidos en pacientes mayores de 70 años frente a aquéllos menores de 70 años y concluyendo finalmente con una tasa de morbimortalidad mayor en pacientes ancianos.

Otras publicaciones, sin embargo, defienden la realización de cirugías de resección hepática más agresivas en pacientes ancianos, como la de Maeda K et al. (262), en la que no obtienen diferencias significativas en cuanto a la tasa de complicaciones globales (sí en relación a complicaciones respiratorias) cuando realizan hepatectomías mayores junto con resecciones de vía biliar en pacientes mayores de 70 años afectados de colangiocarcinoma perihiliar.

Por otro lado, grupos como el de Wabitsch S et al. (263), abogan por abordar este tipo de pacientes mediante cirugía mínimamente invasiva. Estudian 250 pacientes intervenidos de resecciones hepáticas laparoscópicas, de los cuales 67 son mayores de 70 años. Estos pacientes presentan en este estudio mayor tasa de primeras y segundas neoplasias malignas, así como de cirrosis. Sin embargo, cuando se comparan con pacien-

tes < 70 años, la tasa de complicaciones Clavien-Dindo ≥ 3 es similar en ambos grupos ($p=0.58$), sin diferencias en el tamaño de resección hepática. Tampoco existen diferencias en cuanto a necesidad de cuidados críticos postoperatorios, pero sí en la estancia hospitalaria total (mediana 8, RIQ: (4-39) en pacientes < 70 años vs 9, RIQ: (4-59) en pacientes > 70 años, $p=0.015$). Concluyen, por tanto, que la cirugía mínimamente invasiva es segura y reproducible en este tipo de pacientes de mayor edad.

Por último, recientemente se ha visto cómo el sexo también puede ser un factor limitante en cuanto a los resultados postoperatorios cuando se realizan hepatectomías mayores. De igual forma que existen dimorfismos sexuales en la presentación de determinadas enfermedades hepáticas o formas de cáncer hepático (264,265), o diferentes resultados postoperatorios tras trasplante hepático dependiendo del sexo del receptor y del donante (266), la regeneración hepática y la morbimortalidad tras cirugía hepática pueden diferir entre sexos. Li et al. relacionan la menor incidencia del CHC en mujeres por el efecto de los estrógenos y, en particular, de sus receptores, al investigar la interacción sobre ellos de un tipo de factores de transcripción llamados FOXA que intervienen en la carcinogénesis (264). Por su parte, Grebely et al identificaron el sexo femenino, entre otros, como un factor predictor independiente de aclaramiento espontáneo del VHC en 632 pacientes infectados por el virus (265).

En un interesantísimo artículo publicado por Birrer et al. (216) y en el que participa de forma extensiva nuestra Unidad, se analizan los resultados (en forma de tasa de complicaciones y escala de puntuación MELD) tanto de hepatectomías mayores como de intervenciones de ALPPS comparando a individuos de sexo masculino con aquellos de sexo femenino. También se elaboró un modelo murino con roedores femeninos comparativo con el objetivo de validar los resultados obtenidos en humanos. En una cohorte de 122 pacientes (55 de sexo femenino vs 67 de sexo masculino), el sexo masculino se asoció con una mayor morbilidad postoperatoria en comparación con las mujeres por una mayor tasa de complicaciones mayores (= 3b) después de hepatectomía menor y mayor (15,4% hombres frente a 9,1% mujeres, $P= 0,037$). Considerando únicamente las hepatectomías mayores, la diferencia de sexo en las complicaciones se exageraron aún más (51,6% hombres frente a 25,9% mujeres, $p=0.03$), pero desapareció cuando se tuvo

en cuenta solo las hepatectomías menores ($p=0.96$). Las puntuaciones de MELD diarias fueron menores en los individuos de sexo femenino durante todos los días postoperatorios después de hepatectomías mayores, aunque no hubo diferencias cuando se analizaron tras hepatectomías menores. En el análisis de la cohorte de pacientes intervenidos de ALPPS (449 mujeres vs 729 hombres), las mujeres también obtuvieron una menor tasa de complicaciones tras la primera cirugía (9.5% vs 5.7%, $p=0.027$), aunque fue similar tras la segunda cirugía (16.5% vs 15.7%, $p=0.09$).

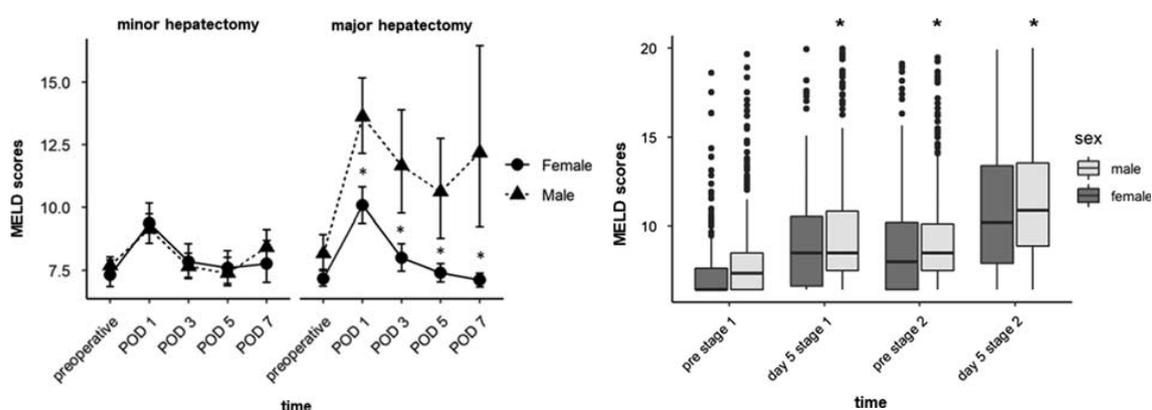


Imagen 19. Análisis de la puntuación MELD tras hepatectomía según el género. A. Puntuación MELD en pacientes hepatectomizados. Fue similar para ambos sexos en hepatectomías menores, pero más bajas en mujeres cuando se compararon con varones intervenidos de hepatectomías mayores. B. Puntuación MELD en pacientes pertenecientes al Registro de ALPPS. Fue menor antes del primer tiempo de ALPPS, al 5° día postoperatorio tras el primer tiempo de ALPPS, antes del segundo tiempo de ALPPS, y al 5° día postoperatorio tras el segundo tiempo de ALPPS. Datos tomados de “Birrer DL, Linecker M, López-López V, Brusadin R, Navarro-Barrios Á, Reese T, et al. Sex Disparities in Outcomes Following Major Liver Surgery: New Powers of Estrogen? *Ann Surg.* 2022 Nov;276(5):875–81”.

La función hepática estimada a través de la puntuación MELD fue también menor en mujeres. Además, el análisis multivariante demostró el sexo masculino como predictor de complicaciones mayores (odds ratio (OR)= 1.66, IC95%: 1.03–2.7, $p=0.037$) y de mayor MELD en el 5° día postoperatorio (OR= 2.10, IC95%: 1.11–3.98, $P= 0.0225$). Por otro lado, el VRHe al final del primer tiempo fue similar en ambos grupos, aunque el intervalo entre cirugías fue menor en mujeres (64% de ellas obtuvo el VRHe necesario en <2 semanas vs 59% de los varones, $p=0.01$). Curiosamente, esta diferencia desapareció cuando se analizaron subgrupos de mayor edad, en situación de postmenopausia, ganando así relevancia la hipótesis del poder de los estrógenos en la regeneración hepática.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La cirugía es el único tratamiento curativo que permite una mayor supervivencia a largo plazo de tumores hepáticos primarios y metastásicos (267). El cáncer hepático es el tumor primario más frecuente del hígado, y representa la quinta causa de muerte mundial por cáncer. En la mayoría de los casos (80% aproximadamente según algunas series) (268), se trata de los CHC, seguidos de los CCI. Por otro lado, las MHCCR son la principal causa de cirugía hepática en Occidente, y es la tercera causa de muerte por cáncer en estos países (269).

Debido al avance en cirugía hepática durante los últimos años, una gran cantidad de estos tumores son ahora resecables. Sin embargo, no existe en la literatura criterios de resecabilidad bien definidos, e incluso éstos difieren entre distintos cirujanos hepáticos (270). En ocasiones, una de las mayores limitaciones en la cirugía oncológica hepática es el riesgo de IHP. Por ello, es necesario que el volumen del RH sea $>25\%$ en ausencia de enfermedad hepática, mientras que un hígado cirrótico, esteatósico o que ha recibido quimioterapia (QT) neoadyuvante requiere de mayor remanente hepático (64).

Así nació, junto con otros procedimientos basados en la regeneración hepática ya comentados, la técnica ALPPS. En sus comienzos generó mucha controversia por una morbimortalidad no desdeñable (63,75,106). Sin embargo, su aplicación ha ido mejorando significativamente en los últimos años debido a una cuidadosa selección de pacientes y refinamientos técnicos del procedimiento (93,110).

La hipertrofia del hígado después de ALPPS depende de varios factores clínicos. Varios estudios han identificado predictores de hipertrofia hepática, incluyendo edad, IMC, tipo de tumor, función hepática, recuento de plaquetas, uso de la maniobra de Pringle, administración de quimioterapia previa o esteatosis hepática. Sin embargo, todavía no está claro qué factores son más importantes para lograr una hipertrofia acelerada dentro de un corto período de tiempo (271). Existe un porcentaje de pacientes que no alcanzan el hígado esperado de hipertrofia o tardan más de 10-14 días, o incluso pueden aumentar su carga tumoral (79,102), mientras que otros alcanzan el volumen deseado muy rápidamente. En la literatura, la mayoría de los autores se han centrado en el impacto de las complicaciones, pero la predicción del crecimiento hepático ha sido menos estudiada.

Es por ello que para la elaboración de este estudio nos planteamos la siguiente hipótesis:

Entre todos los elementos que afectan a la capacidad regenerativa del hígado, existen factores intrínsecos de cada paciente u otros asociados al tumor o a la propia cirugía que alteran los resultados postoperatorios de la técnica ALPPS. Por ello, es necesario elaborar un análisis de los factores de predicción hepática que se relacionan con una mejor selección del paciente para predecir una mayor hipertrofia preoperatoria y una menor tasa de morbimortalidad asociada a la técnica.

Para contrastar la anterior hipótesis se propusieron los siguientes objetivos:

- El objetivo principal del estudio es analizar los datos antropométricos de los pacientes en el crecimiento del RH.
- Los objetivos secundarios del estudio son:
 - Analizar el efecto del resto de variables estudiadas, relacionadas con el tipo de tumor, las comorbilidades del paciente o los resultados perioperatorios, sobre el volumen del RH futuro.
 - Estudiar el resultado de las variables estudiadas sobre el intervalo de tiempo entre ambas cirugías de ALPPS.
 - Investigar los factores que influyen en el fracaso para alcanzar el segundo tiempo de ALPPS.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el tiempo.

2. Ámbito del estudio

Los pacientes recogidos del estudio derivan del Registro Internacional de ALPPS. El Registro, que fue creado en agosto de 2013, recoge prospectivamente datos de casos de ALPPS de todo el mundo desde 2011 en coordinación por el Departamento de Cirugía de la Universidad de Zurich, Suiza. Fue necesario la aprobación del Comité Ético Cantonal de Zurich (KEK 2013-0326; ClinicalTrials.gov (NCT01924741)) para la introducción de pacientes en el Registro. La extracción de datos para su análisis la permitió el Comité Científico del Registro y se realizó en octubre de 2018. El estudio se elaboró de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.



Imagen 20. Representación gráfica de la extensión mundial del Registro Internacional de ALPPS. Con un punto rojo se marcan los centros más significativos (Montreal, Rochester, Buenos Aires, Sao Paulo, Murcia, Leeds, Lyon, Gante, Regensburg, Zurich, Líbano o Tokio) donde se encuentran los administradores del Registro y los miembros del Comité Científico, entre otros. En una lista actualizada de 2020, están incluidos más de 400 participantes. Datos tomados de: www.alpps.net.

3. Población diana y población de estudio

La población diana fueron las personas intervenidas mediante la técnica ALPPS, y la población a estudio está compuesta por todos los pacientes intervenidos mediante ALPPS e incluidos en el Registro Internacional de ALPPS dentro del periodo de tiempo en el que se llevó a cabo este estudio.

4. Periodo de estudio

Desde los primeros casos descritos en 2011 hasta la recolección de datos para este estudio en octubre de 2018.

5. Criterios de muestreo

Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años de edad. No existieron otros criterios de exclusión a la hora de introducir pacientes al Registro. Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes que hayan sido sometidos a la técnica ALPPS.
2. Pacientes intervenidos mediante cualquier de las otras variaciones de ALPPS:
 - a. Técnica ALPPS clásica: consistente en deportalizar el o los segmentos a reseca mediante ligadura portal quirúrgica, asociando la partición completa del hígado en la línea límite con el RH. También puede conllevar la higienización tumoral del RH en el primer tiempo, para en un segundo tiempo llevar a cabo la resección del hígado deportalizado.
 - b. ALPPS-torniquete: consiste igualmente en deportalizar el o los segmentos a reseca mediante ligadura quirúrgica, pero sustituye la partición del hígado por la introducción de una cinta de Vycril. Ésta se introduce entre las venas hepáticas usando la maniobra de hanging y se anuda alrededor de la línea de Cantlie o de la cisura umbilical dependiendo de la hepatectomía que se realice en el segundo tiempo quirúrgico.

- c. ALPPS parcial: en lugar de la partición completa del hígado o el uso de una cinta de Vycril, se realiza una partición incompleta del hígado (entre un 50-80%) con el mismo objetivo de limitar la vascularización intraparenquimatosas intersegmentaria.
 - d. ALPPS-torniquete parcial: consiste en la introducción de unas pinzas de Kelly a través del parénquima hepático para pasar una cinta de Vycril y anudarla ocluyendo la circulación colateral bilobar hepática en un 50-60%, simulando la técnica de ALPPS parcial.
 - e. ALPPS híbrido: sustituye en este caso la ligadura quirúrgica portal del hígado a reseca por la embolización portal perioperatoria del primer tiempo de ALPPS con el objetivo de evitar el manejo del hilo hepático y disminuir así la probabilidad de diseminación tumoral y el tiempo quirúrgico.
 - f. Mini-ALPPS: Combina, en este caso, la transección parcial del parénquima hepático, con una embolización portal intraoperatoria y una mínima movilización y disección hepática.
 - g. ALPPS mínimamente invasivo: ya sea mediante el uso de la laparoscopia o mediante acceso robótico.
 - h. R-ALPPS: usa la radiofrecuencia vía laparoscópica para la partición del parénquima hepático
3. Varones y mujeres mayores de 18 años sin límite de edad.
 4. Consentimiento del paciente a usar de forma anónima sus datos.

6. Cálculo del tamaño muestral

Para este tipo de estudio no fue necesario la realización de un cálculo del tamaño muestral. Desde el nacimiento de la técnica ALPPS en 2011 hasta el final del periodo del estudio, en 2018, 734 pacientes procedentes de 99 centros distintos fueron intervenidos mediante ALPPS. Todos los pacientes del Registro Internacional de ALPPS se consideraron objeto de estudio.

7. Descripción de la intervención

En los 734 pacientes que participan en el estudio se realizó la técnica ALPPS o alguna de sus variantes, que permite la resección de grandes cantidades de carga tumoral, ya sea en número o en tamaño de nódulos (primarios o metastásicos), asociando distintas técnicas de regeneración hepática, para en un segundo tiempo proceder a la hepatectomía.

Las distintas técnicas, que se han ido desarrollando a lo largo de estas últimas dos décadas, se detallan a continuación:

- ALPPS “clásico”: diseñado para hepatectomías o triseccionectomías derechas, realiza en el primer tiempo quirúrgico, la ligadura portal derecha intraoperatoria y la partición hepática ‘in situ’ a lo largo de la línea de Cantlie o del ligamento falciforme, respectivamente, causando devascularización del hemihígado derecho e impidiendo la circulación colateral entre ambos lóbulos hepáticos, acelerando por tanto el crecimiento del resto del hígado. En este primer tiempo también se puede asociar la “higienización” o eliminación tumoral, si la hubiera, del futuro remanente hepático izquierdo. Pasados unos días, tras alcanzar el volumen hepático deseado, se procede en un segundo tiempo a la hepatectomía o la triseccionectomía derecha planeada.
- ALPPS-torniquete: introducido por nuestro grupo de trabajo, pretende disminuir la agresividad de la partición hepática y la morbimortalidad que puede conllevar, asegurando la eliminación de la circulación colateral entre ambos lóbulos hepáticos para un estímulo regenerativo adecuado. Además de la ligadura portal derecha y la higienización del lóbulo hepático izquierdo, sustituye la partición hepática in situ por la introducción de una cinta de Vycril como torniquete alrededor de la línea de sección parenquimatosa. Así, si se planifica una hepatectomía derecha en dos tiempos, el torniquete se anuda colocándolo alrededor de la línea de Cantlie, sobre una hendidura en el hígado de 1cm de profundidad aproximadamente, entre las venas hepáticas derecha y media usando la maniobra de hanging, y pasando por delante del pedículo portal

derecho mediante un abordaje extraglissonianiano para prevenir la oclusión de la arteria hepática y el conducto hepático derechos. Si, por otro lado, está planificada una hepatectomía derecha extendida, el torniquete se anuda colocándolo a la derecha de la cisura umbilical y pasándolo entre las venas hepáticas media e izquierda, a través del receso de Rex hasta el pedículo portal izquierdo.

- ALPPS parcial: similar a la técnica clásica, consiste en la partición incompleta del hígado (entre un 50-80% en la práctica descrita) generando un crecimiento hepático similar con una drástica reducción de la morbimortalidad.
- ALPPS-torniquete parcial: descrito también por nuestro grupo, consiste en la introducción de unas pinzas de Kelly a través del parénquima hepático ocluyendo la circulación colateral bilobar hepática en un 50-60%, simulando la técnica de ALPPS-parcial, pero con un tiempo quirúrgico de la primera cirugía muy reducido y unas tasas de crecimiento hepático y complicaciones perioperatorias similares a la técnica clásica. Después de higienizar el lóbulo hepático izquierdo, se liga la rama portal derecha y después, bajo control ecográfico, unas pinzas de Kelly son introducidas desde la base del hígado, cruzando el parénquima hepático a través de un área avascular. Si se planea una hepatectomía derecha en dos tiempos, las pinzas son introducidas desde el lado derecho de la base del segmento 4b cruzando al segmento 8, entre las venas hepáticas media y derecha; se pasa una cinta de Vycril y se anuda el torniquete. En el caso de una triseccionectomía derecha, las pinzas se introducen desde el lado izquierdo de la base del segmento 4b cruzando al segmento 4a, entre las venas hepáticas media e izquierda. Esta técnica se basa en la ausencia de vasos de gran calibre a ambos lados de la vena hepática media.
- ALPPS híbrido: en este caso, la partición hepática completa y la higienización del hemihígado izquierdo se mantienen como en la técnica clásica, pero se realiza (tal y como fue descrita) una embolización portal derecha en el segundo día PO con el objetivo de conseguir un primer tiempo quirúrgico sin manejo del hilo hepático y disminuir así la probabilidad de diseminación tumoral y el tiempo quirúrgico.

- Mini-ALPPS: esta técnica combina la transección parcial del parénquima hepático con una embolización portal intraoperatoria a través de la vena mesentérica inferior, evitando así: la manipulación del hilio hepático, un acceso posterior al mismo más difícil por la formación de adherencias, la lesión de estructuras no deseadas y, además, ahorra un procedimiento anestésico y la punción transparietohepática para una EP perioperatoria. La partición hepática se realiza no más de 3-5 cm de profundidad, evitando lesionar las venas de drenaje hepático y los elementos vasculobiliares del segmento 4.
- ALPPS mínimamente invasivo: ya sea mediante el uso de la laparoscopia o mediante acceso robótico, tanto en el primero tiempo quirúrgico como en el segundo, o en ambos.
- R-ALPPS: usa la radiofrecuencia vía laparoscópica para la partición del parénquima hepático.

8. Financiación de la investigación

Debido a que se utilizaron dispositivos disponibles en la práctica diaria, no se necesitó ninguna financiación extraordinaria para la realización de este trabajo.

9. Personal necesario en la participación del estudio

En la realización de este trabajo participaron cirujanos y cirujanas de 99 centros internacionales distintos, así como todo el personal sanitario que tomara parte en el trabajo de consulta médica, inclusión en lista de espera, en el propio acto quirúrgico, en la recogida de datos y su introducción en el Registro Internacional de ALPPS. También participó en el estudio un grupo de profesionales dedicados al campo de la Estadística, adjuntos al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y al IMIB-Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria.

10. Variables del estudio

La variable dependiente del estudio fue el porcentaje de incremento de volumen del RH futuro, se detallan a continuación:

11. Variables sociodemográficas:

- Género: variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- Edad: variable cuantitativa continua. Se expresa en años.
- Altura: variable cuantitativa continua. Se expresa en metros.
- Peso: variable cuantitativa continua. Se expresa en kilos.
- IMC: esta variable es el resultado de dividir el peso de una persona en kilogramos por su estatura en metros cuadrados. Se trata de una variable cuantitativa continua y la OMS la clasifica de la siguiente forma:

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo de comorbilidad
Insuficiencia ponderal	<18.5	Bajo
Intervalo normal	18.5 -24.9	En la media
Sobrepeso	25 – 29.9	Incrementado
Obesidad clase I	30 – 34.9	Moderado
Obesidad clase II o severa	35 – 39.9	Severo
Obesidad clase III o mórbida	≥ 40	Muy severo

12. Variables asociadas a las comorbilidades de los pacientes: variables cualitativas dicotómicas (sí/no)

- Hipertensión arterial. Expresado en si toma tratamiento antihipertensivo o no.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Enfermedad hepática. Se identificaron como “enfermedad hepática” la presencia de las siguientes variables histológicas:
 - Esteatohepatitis.
 - Fibrosis.
 - Macroesteatosis.

- Obstrucción sinusoidal.
- Cirrosis.
- Esteatohepatitis asociada a quimioterapia.
- Enfermedad renal.
- Diabetes mellitus.

13. Variables relacionadas con el tumor:

- Etiología: Variable cualitativa nominal. Puede ser: MHCCR, CHC, colangiocarcinoma perihiliar o intrahepático, tumor neuroendocrino, u otro.
- Nódulos tumorales: Variable cuantitativa continua.
- Tamaño tumoral: Variable cuantitativa continua. Se expresa en milímetros.
- Quimioterapia neoadyuvante: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Ciclos de quimioterapia: Variable cuantitativa continua.

14. Variables asociadas a eventos perioperatorios:

- Tiempo quirúrgico. Variable cuantitativa continua. Se expresa en minutos.
- Maniobra de Pringle. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Transfusión sanguínea. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Técnica quirúrgica: Variable cualitativa nominal. La técnica ALPPS y sus variantes, como el tourniquet-ALPPS.
- Estancia hospitalaria después del primer tiempo. Variable cuantitativa continua. Se expresa en días.
- Complicaciones postoperatorias después del primer tiempo. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Clasificación de Clavien-Dindo de las complicaciones postoperatorias. Variable cualitativa nominal.
- Insuficiencia hepática postoperatoria: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Duración entre ambos tiempos de ALPPS. Variable cuantitativa continua. Se expresa en días.

15. Recogida de datos

La cohorte de 734 pacientes del estudio está compuesta por datos procedentes del Registro Internacional de ALPPS. Este Registro recoge casos de ALPPS desde su primera descripción en 2011 y es coordinado por el Departamento de Cirugía de la Universidad de Zúrich, Suiza.

Para llevar a cabo esta investigación se recogieron variables sociodemográficas, histológicas y variables clínicas perioperatorias de los pacientes intervenidos mediante ALPPS. Se manejaron informes previos al procedimiento quirúrgico, durante y tras la realización de éste. Así mismo, también se tuvieron en cuenta los informes de reingresos posteriores en el hospital y de las visitas de seguimiento en las sucesivas consultas médicas. Los datos fueron recogidos por más de 150 investigadores principales procedentes de 99 centros internacionales distintos.

16. Cálculo de los datos volumétricos

El volumen del RH se calculó en milímetros y porcentaje usando la TC antes de cada tiempo quirúrgico. El período de intervalo entre ambas cirugías de ALPPS se definió como el tiempo, medido en días, entre ambos tiempos de ALPPS. Antes de cada tiempo se midieron: el VHT, el volumen tumoral (en el hígado deportalizado y en el RH), y el volumen hepático funcional (VHT – volumen tumoral total) del hígado deportalizado y del RH. El volumen hepático remanente estándar (VRHe) se calculó según la fórmula de Vauthey (272). También se analizó el porcentaje de crecimiento entre ambos tiempos.

Vauthey propuso, en 2002, un método de medición del VRH basado en su relación con el ASC, que homogeneizara los datos obtenidos de pacientes occidentales y que permitiera predecir el riesgo de fallo hepático tanto en trasplante hepático como en resecciones hepáticas mayores. Ya en 2008 (273), basándose en los resultados de 1059 hepatectomías tras EP, propuso como valores de corte del VRHe: >20% en pacientes con hígado sano, >30% en pacientes que hayan recibido quimioterapia o presenten esteatosis hepática, y >40% en pacientes cirróticos.

Por otro lado, en nuestro estudio se consideró un VRH, en relación al VHT, insuficiente cuando era $<25\%$ en pacientes con hígado sano y $<35\%$ en aquellos que recibieron quimioterapia o se halló esteatosis en el estudio anatomopatológico. También una ratio VRH/peso se consideró insuficiente cuando éste era <0.5 en pacientes sin quimioterapia o esteatosis y <0.7 en pacientes con quimioterapia o esteatosis.

17. Consideraciones éticas y permisos

La aprobación para la introducción de pacientes en el Registro Internacional de ALPPS se obtuvo por parte del Comité Cantonal de Ética de Zúrich (KEK 2013–0326; ClinicalTrials.gov (NCT01924741). El Comité Científico del Registro permitió la extracción de los datos incluidos en este estudio para su análisis, que fueron extraídos del mismo en octubre de 2018.

18. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. En el caso de las variables cuantitativas se estimó la mediana (en rango) o el rango intercuartílico (RIC), mientras que para aquellas variables que fueran cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas (n) y los porcentajes (%).

Así, los VHRe en el primer y en el segundo tiempo, así como el tiempo entre ambas cirugías, se expresaron como mediana y RIC. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante el test de Kruskal-Wallis.

La cohorte de pacientes se dividió en tres grupos dependiendo del tiempo intervalo entre ambos tiempos de ALPPS: < 7 días, entre 7 y 14 días, y >14 días. Las características de cada grupo se expresaron como mediana (rango) para datos continuos y como número (porcentaje) para variables categóricas. Se evaluó la significancia de las diferencias intergrupales en las variables continuas mediante la prueba H de Kruskal Wallis y en los datos categóricos mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson.

En relación con el análisis multivariante, si se trataba de una variable cuantitativa y una variable cualitativa dicotómica la prueba utilizada fue de t de Student, si eran dos

variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Para la realización del análisis estadístico se utilizó un programa estadístico profesional (*R project, versión 3.6.1, GLP*). Se consideró estadísticamente significativa cualquier asociación en la que el valor de p fuera inferior a 0,05.

IV. RESULTADOS

Población del estudio

Un total de 734 pacientes fueron incluidos en el estudio procedentes de 99 centros distintos. La media de casos de cada centro fue de 3 (RIC: 3-10).

Variables sociodemográficas

La edad media de los participantes fue de 60 años (52-68), mientras que el peso y la altura medios fue de 73 kg (63-83), y 1,70 m (1.63-1.76), respectivamente. En base a estos datos, se estimó también el IMC del total de los pacientes, obteniendo una media de 25.1 kg/m² (22.7-28). El 60,1% (n=439) del total de la muestra eran hombres, y el 29,9% (n=291) eran mujeres.

También se identificaron los antecedentes y comorbilidades de la muestra. Las principales comorbilidades identificadas fueron la hipertensión arterial (34,6%, n=237) la enfermedad hepática (12,6%, n=86), la diabetes mellitus (10,5%, n=75), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,4%, n=24), y la insuficiencia renal (1,7%, n=12).

Variables relacionadas con el tumor

La indicación quirúrgica más frecuente de los pacientes incluidos en el estudio fueron las MHCCR (65,1%, n=472), seguida del CHC (13,4%, n=97), el colangiocarcinoma intrahepático (7,2%, n=52), el colangiocarcinoma perihiliar (4,1%, n=30), los tumores neuroendocrinos (2,3%, n=17).

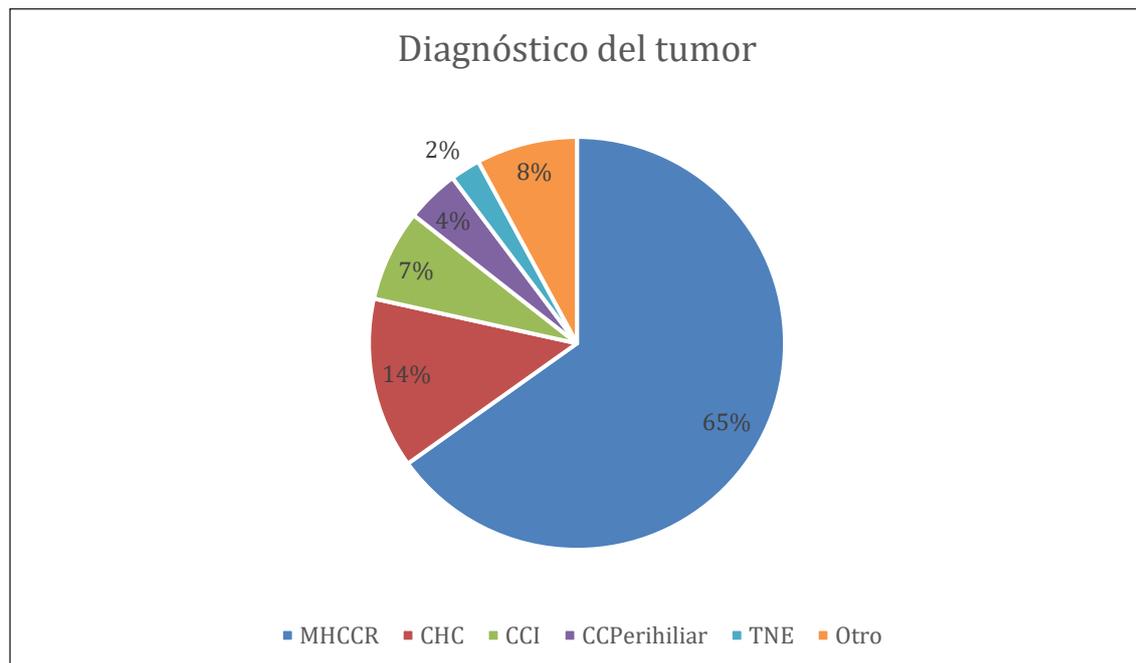


Figura 1. Diagrama sectorial de la prevalencia de los distintos tipos de tumor estudiados.

En el caso de las MHCCR, un 27,6% de los pacientes tenían un único nódulo (n=116), un 45,4% (n=191) tenían entre 2 y 6 nódulos, y un 27,1% (n=114) tenían más de 6 nódulos metastásicos. En cuanto al tamaño de éstos, un 25% (n=110) de los individuos de los que se disponen los datos tenía un tamaño nodular total <35mm, un 50,2% (n=221) entre 35 y 85mm, y un 24,8% (n=109) más de 85mm.

Variables intraoperatorias durante el primer tiempo

Un 25% de las intervenciones realizadas en el primer tiempo de ALPPS (n=169) tuvieron una duración <232 minutos, mientras que un 50,2% (n=340) duraron entre 232 y 370 minutos (entre 2 y 6 horas), y un 24,8% (n=168) duraron más de 370 minutos.

De todas ellas, en un 25,6% se realizó la maniobra de Pringle (n=188). En un 25,5% de los casos (n=48) la duración fue menor de 16 minutos, en casi la mitad de los casos fue de entre 15 y 44 minutos (49,5%, n=93), y en un 25% fue mayor de 44 minutos. Sólo un 22,5% de las cirugías precisó de transfusión sanguínea (n=165).

Variables relacionadas con eventos postquirúrgicos tras el primer tiempo

La duración de la hospitalización de los pacientes tras el primer tiempo de ALPPS fue, en un 29,5% (n=192), menor de 8 días, entre 8 y 14 días en un 47,1% de los casos (n=306), y mayor de 2 semanas en un 23,4% de los casos (n=152).

Un 31.3% de los individuos experimentó complicaciones postquirúrgicas. Según la clasificación de Clavien Dindo, de los 205 pacientes de los que se disponen datos, un 15,1% fue de tipo I (n=31), un 43,4% (n=89) fue de tipo II y un 41,5% (n=85) fue de tipo 3 ó mayor. La tasa de mortalidad fue de 2,4% (n=5).

Crecimiento hepático entre el primer y segundo tiempo de ALPPS

La mediana de VRHe en el primer tiempo fue de 0,23 (RIC: 0.18–0.28), en el segundo tiempo fue 0.39 (RIC: 0.31–0.46), y la mediana de crecimiento de VRHe entre ambas cirugías fue 0.15 (RIC: 0.1–0.2).

Si observamos la influencia de los factores antropométricos sobre el VRHe, la tabla 1.1 muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al VRHe en el primer tiempo entre los distintos grupos de edad. Sin embargo, partían con un menor VRHe en el primer tiempo de forma significativa los hombres (p=0.048), pacientes con altura >1,76m (p<0.001), un peso >83kg (p<0.001) y un IMC mayor de 28 (p=0.004).

En cuanto al VRHe en el segundo tiempo, las variables asociadas a un menor volumen del mismo fueron: la edad >68 años (p=0.02), la altura >1,76 metros (p<0,001), el peso >83kg (p<0,001), el IMC >28 (p=0,007) y el sexo masculino (p=0,007). Asimismo, se encontró significación estadística para una menor ratio de crecimiento hepático en las variables de edad >68 años (p=0,001), peso >83 Kg (p=0.002) y sexo masculino (p=0.007).

Tabla 1.1. Relación entre los resultados de los factores antropométricos y el VRHe en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	734		0.23(0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.1-0.2)	
Edad (años)	729							
<53	186	25,5%	0.23 (0.18-0.28)	0.476	0.40 (0.33-0.47)	0.022	0.17 (0.12-0.22)	0.001
53-68	364	49,9%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.11-0.20)	
>68	179	24,6%	0.23 (0.18-0.27)		0.37 (0.31-0.44)		0.14 (0.09-0.18)	
Altura (m)	734							
<1.63	176	24,0%	0.24 (0.19-0.3)	<0.001	0.4 (0.34-0.49)	<0.001	0.16 (0.1-0.21)	0.153
1.63-1.76	388	52,9%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.45)		0.15 (0.1-0.2)	
>1,76	170	23,2%	0.21 (0.16-0.26)		0.35 (0.29-0.45)		0.14 (0.1-0.19)	
Peso (kg)	734							
<63	174	23,7%	0.25 (0,2-0.3)	<0.001	0.42 (0.35-0.51)	<0.001	0.16 (0.12-0.23)	0.002
(63,83)	377	51,4%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.45)		0.15 (0.1-0.2)	
>83	183	24,9%	0.21 (0.17-0.26)		0.35 (0.3-0.44)		0.14 (0.09-0.18)	
IMC	734							
<22.7	183	24,9%	0.24 (0.19-0.3)	0.004	0.41 (0.35-0.49)	0.007	0.16 (0.11-0.22)	0.076
(22.7-28)	368	50,1%	0.22 (0.17-0.28)		0.38 (0.31-0.45)		0.15 (0.11-0.2)	
>28	183	24,9%	0.22 (0.08-0.27)		0.39 (0.31-0.45)		0.14 (0.1-0.19)	
Género	730		0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.1-0.2)	
Hombre	439	60,1%	0.22 (0.18-0.28)	0.048	0.37 (0.3-0.45)	0.007	0.15 (0.1-0.19)	0.033
Mujer	291	39,9%	0.24 (0.19-0.28)		0.4 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	

En resumen, en cuanto a los factores antropométricos se refiere, los pacientes que encontraron mayor dificultad para alcanzar un mayor VRHe fueron hombres, ancianos y obesos, tal y como se puede apreciar en la figura 2 (A-C).

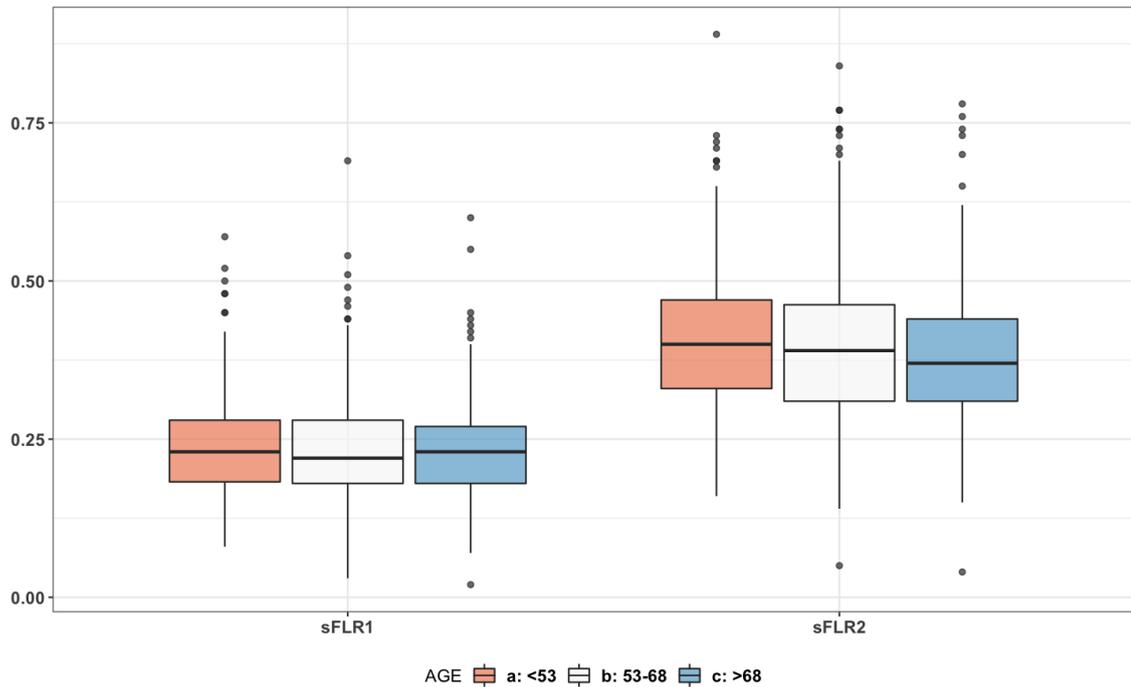


Figura 2A. Crecimiento del futuro remanente hepático según la edad. *Box-plot* que muestra un VRHe similar en el primer tiempo (representado como sFLR1, por sus siglas en inglés) entre los distintos grupos de edad, pero un mayor VRHe en el segundo.

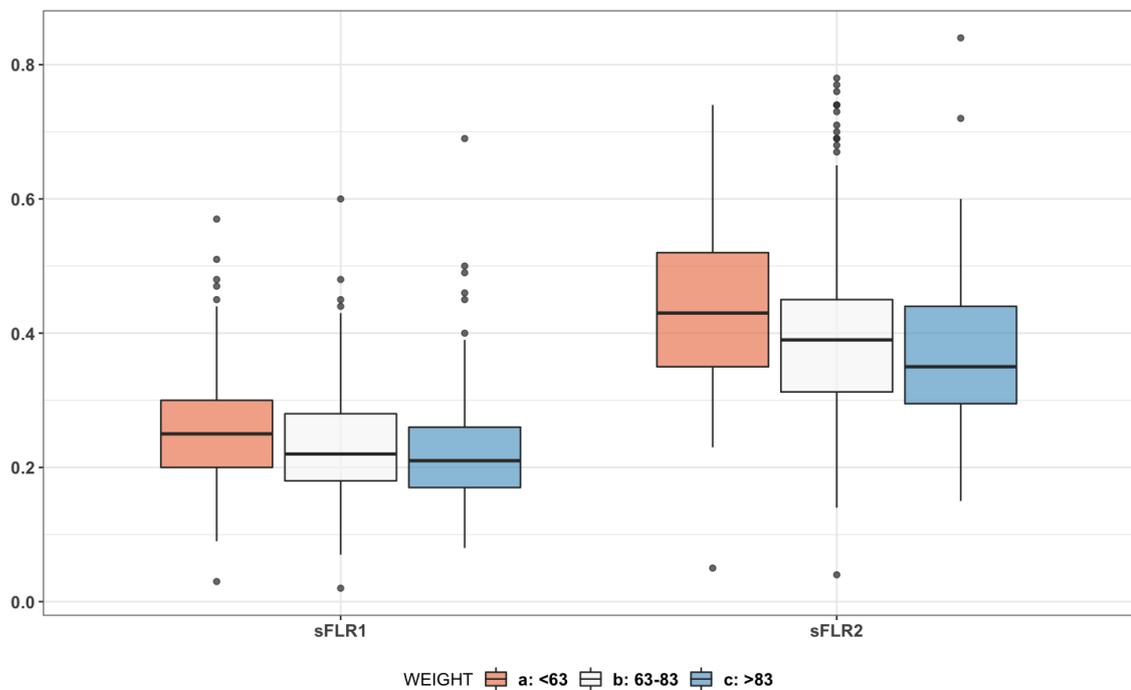


Figura 2B. Crecimiento del futuro remanente hepático según el peso. *Box-plot* que muestra un VRHe mayor en el primer tiempo en los individuos con un peso <63 Kg, y también mayor VRHe en el segundo tiempo en el mismo grupo poblacional.

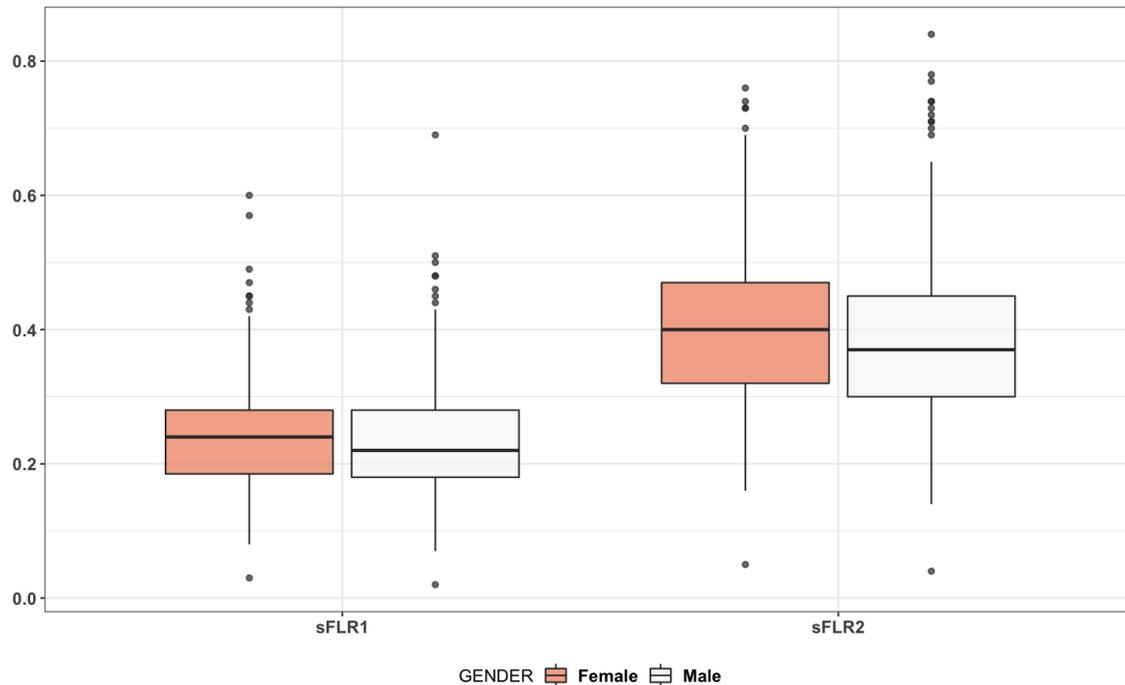


Figura 2C. Crecimiento del futuro remanente hepático según el género. *Box-plot* que muestra un VRHe mayor en el primer tiempo en las mujeres, y también mayor VRHe en el segundo tiempo en el mismo grupo poblacional.

Si nos fijamos en las variables relacionadas con el tumor, en la tabla 1.2 se puede observar cómo los pacientes con CHC eran aquellos con mayor VRHe en la primera cirugía (0.27, RIC: (0.21-0.31), $p=0.001$) pero, sin embargo, fueron los que menor porcentaje de crecimiento de volumen hepático desarrollaron (0.12, RIC: (0.09-0.16) vs el crecimiento, por ejemplo, de las MHCCR: 0.16 (0.11-0.21), $p<0.001$).

Haber recibido quimioterapia también se asoció de forma estadísticamente significativa con un mayor porcentaje de crecimiento de volumen hepático (incremento VRHe = 0.16, RIC: (0.11-0.21), $p=0.002$). De la misma forma, aquellos pacientes que recibieron menos ciclos de quimioterapia (<4 ciclos) partieron con mayor VRHe del primer tiempo (0.24, RIC: (0.19-0.3), $p=0.016$).

Tabla 1.2. Relación entre las variables asociadas al tumor y el VRHe en el primer y segundo tiempo, y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático.

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	734		0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.1-0.2)	
Diagnóstico	725		0.23 (0.18-0.28)	0.001	0.39 (0.31-0.46)	0.153	0.15 (0.1-0.2)	<0.001
MHCCR	472	65,1%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
CHC	97	13,4%	0.27 (0.21-0.31)		0.4 (0.31-0.46)		0.12 (0.09-0.16)	
Otro	57	7,9%	0.23 (0.18-0.25)		0.4 (0.34-0.49)		0.17 (0.12-0.23)	
CCIH	52	7,2%	0.22 (0.19-0.26)		0.39 (0.31-0.43)		0.16 (0.1-0.19)	
CCPerihiliar	30	4,1%	0.22 (0.17-0.27)		0.33 (0.29-0.42)		0.14 (0.10-0.17)	
Neuroendocri	17	2,3%	0.21 (0.19-0.26)		0.36 (0.29-0.4)		0.13 (0.1-0.18)	
Nódulos tumorales	421		0.23 (0.18-0.29)	0.457	0.39 (0.32-0.47)	0.702	0.15 (0.1-0.2)	0.419
1	116	27,6%	0.24 (0.18-0.3)		0.41 (0.32-0.49)		0.15 (0.10-0.18)	
2-6	191	45,4%	0.23 (0.18-0.29)		0.39 (0.32-0.46)		0.15 (0.11-0.20)	
>6	114	27,1%	0.22 (0.19-0.28)		0.4 (0.32-0.48)		0.16 (0.11-0.23)	
Tamaño tumoral(mm)	440		0.23 (0.18-0.28)	0.053	0.39 (0.31-0.46)	0.537	0.15 (0.1-0.21)	0.608
<35	110	25,0%	0.24 (0.18-0.28)		0.38 (0.31-0.47)		0.15 (0.12-0.20)	
35-85	221	50,2%	0.22 (0.18-0.27)		0.39 (0.31-0.45)		0.16 (0.11-0.21)	
>85	109	24,8%	0.24 (0.19-0.29)		0.4 (0.32-0.47)		0.14 (0.10-0.21)	
Quimioterapia	534			0.156		0.493		0.002
Sí	460	62,7%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
No	274	37,3%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.45)		0.14 (0.10-0.18)	
Ciclos QMT	460		0.22 (0.18-0.28)	0.016	0.39 (0.32-0.47)	0.516	0.16 (0.11-0.21)	0.140
<4	111	24,1%	0.24 (0.19-0.3)		0.40 (0.33-0.48)		0.15 (0.10-0.20)	
4-12	255	55,4%	0.22 (0.17-0.27)		0.39 (0.32-0.47)		0.17 (0.12-0.21)	
>12	94	20,4%	0.22 (0.18-0.27)		0.37 (0.30-0.46)		0.16 (0.10-0.22)	

En cuanto a las variables asociadas a las comorbilidades de los pacientes, el volumen al final del segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático fue mayor en los pacientes que no tomaban tratamiento antihipertensivo de forma estadísticamente significativa ($p=0.003$ y $p<0.001$, respectivamente). También se asoció con un mayor porcentaje de crecimiento de volumen hepático la ausencia de padecer enfermedad hepática (incremento VRHe = 0.15, RIC: (0.10-0.21), $p=0.012$).

Tabla 1.3. Relación entre las variables asociadas a las comorbilidades y el VRHe en el primer y segundo tiempo, y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	734		0.23(0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.1-0.2)	
Antihipertensivo	685		0.23 (0.18-0.28)	0.274	0.39 (0.31-0.46)	0.003	0.15 (0.1-0.2)	<0.001
Sí	237	34,6%	0.22 (0.17-0.28)		0.37 (0.3-0.44)		0.14 (0.1-0.19)	
No	448	65,4%	0.23 (0.18-0.28)		0.4 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
EPOC	705		0.23 (0.18-0.28)	0.589	0.39 (0.31-0.46)	0.946	0.15 (0.1-0.2)	0.515
Sí	24	3,4%	0.21 (0.19-0.25)		0.37 (0.33-0.46)		0.16 (0.11-0.18)	
No	681	96,6%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.20)	
Enfermedad hepática	684		0.23 (0.18-0.28)	0.064	0.39 (0.31-0.46)	0.633	0.15 (0.10-0.20)	0.012
No	598	87,4%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.21)	
Sí	86	12,6%	0.25 (0.19-0.3)		0.39 (0.30-0.45)		0.14 (0.09-0.17)	
Enfermedad renal	710		0.23 (0.18-0.28)	0.758	0.39 (0.31-0.46)	0.173	0.15 (0.1-0.2)	0.837
Sí	12	1,7%	0.22 (0.19-0.31)		0.45 (0.36-0.54)		0.15 (0.10-0.25)	
No	698	98,3%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.20)	
Diabetes mellitus	716		0.23 (0.18-0.28)	0.142	0.39 (0.31-0.46)	0.695	0.15 (0.10-0.20)	0.312
Sí	75	10,5%	0.25 (0.18-0.31)		0.40 (0.31-0.49)		0.14 (0.10-0.19)	
No	641	89,5%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.46)		0.15 (0.10-0.20)	

Al analizar los resultados de las variables perioperatorias (tabla 1.4), un menor tiempo quirúrgico de la primera intervención se asoció de forma significativa con un mayor VRHe en el primer ($p=0.016$), y segundo ($p=0.005$) tiempo, y también con un mayor incremento del porcentaje de crecimiento de volumen hepático ($p=0.017$).

Tabla 1.4. Relación entre las variables asociadas a eventos perioperatorios y el VRHe en el primer y segundo tiempo, y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	734		0.23(0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.1-0.2)	
Tiempo quirúrgico (min)	677		0.22 (0.18-0.27)		0.38 (0.31-0.45)		0.15 (0.10-0.20)	
<232	169	25,0%	0.24 (0.19-0.28)	0.016	0.39 (0.32-0.48)	0.005	0.15 (0.11-0.21)	0.017
232-370	340	50,2%	0.22 (0.18-0.27)		0.39 (0.32-0.46)		0.15 (0.11-0.21)	
>370	168	24,8%	0.22 (0.17-0.26)		0.35 (0.29-0.43)		0.14 (0.10-0.19)	
Maniobra Pringle	734		0.23 (0.18-0.28)		0.4 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
No	546	74,4%	0.23 (0.18-0.28)	0.283	0.39 (0.31-0.46)	0.899	0.15 (0.10-0.20)	0.221
Sí	188	25,6%	0.22 (0.17-0.27)		0.4 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.21)	
<16 minutos	48	25,5%	0.23 (0.19-0.27)	0.231	0.41 (0.33-0.47)	0.073	0.17 (0.14-0.21)	0.385
15-44 minutos	93	49,5%	0.24 (0.18-0.28)		0.40 (0.32-0.47)		0.15 (0.10-0.21)	
>44 minutos	47	25,0%	0.20 (0.16-0.27)		0.35 (0.28-0.44)		0.14 (0.10-0.20)	
Transfusión sanguínea	734							
Sí	165	22,5%	0.22 (0.18-0.27)	0.344	0.36 (0.31-0.47)	0.174	0.14 (0.1-0.18)	0.123
No	569	77,5%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.46)		0.15 (0.1-0.21)	
Estancia hospitalaria 1er tiempo (días)	650		0.23 (0.18-0.28)		0.38 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.20)	
<8	192	29,5%	0.23 (.19-0.28)	0.252	0.41 (0.34-0.48)	0.002	0.17 (0.13-0.22)	<0.001
8-14	306	47,1%	0.22 (0.18-0.27)		0.37 (0.31-0.46)		0.14 (0.10-0.20)	
>14	152	23,4%	0.22 (0.17-0.28)		0.37 (0.30-0.44)		0.14 (0.10-0.18)	
Complicaciones 1er tiempo	683		0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.20)	
Sí	214	31,3%	0.22 (0.18-0.28)	0.825	0.39 (0.32-0.47)	0.586	0.15 (0.11-0.21)	0,469
No	469	68,7%	0.23 (0.18-0.28)		0.38 (0.31-0.45)		0.15 (0.10-0.20)	
Clavien-Dindo	205		0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.15 (0.11-0.21)	
I	31	15,1%	0.21 (0.17-0.25)	0.429	0.37 (0.31-0.44)	0.038	0.15 (0.10-0.22)	0.085
II	89	43,4%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.45)		0.15 (0.11-0.20)	
III	56	27,3%	0.24 (0.19-0.30)		0.40 (0.33-0.54)		0.18 (0.13-0.25)	
IV	24	11,7%	0.25 (0.18-0.29)		0.42 (0.32-0.47)		0.16 (0.10-0.22)	
V	5	2,4%	0.22 (0.17-0.22)		0.29 (0.28-0.31)		0.11 (0.07-0.14)	

Ni la maniobra de Pringle, ni la necesidad de transfusión sanguínea intraoperatoria tras el primer tiempo evidenció un menor VRHe. En cambio, una estancia hospitalaria < 8 días tras el primer tiempo de ALPPS sí se asoció a un mayor VRHe en el segundo tiempo ($p=0.002$) y a un mayor incremento del porcentaje de crecimiento de volumen hepático ($p<0.001$). Asimismo, la tasa de complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo también mostró diferencias significativas a la hora de conseguir mayor VRHe en el segundo tiempo.

Factores que influyen en el intervalo entre ambos tiempos

El tiempo necesario para alcanzar el volumen suficiente para el segundo tiempo se dividió en tres grupos: menos de 7 días, entre 7 y 14 días y más de 14 días (Tabla 2).

Pudimos comprobar que, en términos de crecimiento hepático, existe una correlación positiva entre un tiempo de intervalo reducido y un mayor VRHe en la segunda cirugía [0.40 (0.33-0.46), $p=0.015$].

Entre las variables asociadas a factores antropométricos, sólo se encontraron diferencias significativas en los tres grupos observados en la variable de género ($p=0,03$).

Tabla 2.1. Factores antropométricos que influyen en el intervalo entre cirugías

	<u>Tiempo</u>			p*
	0-7 (n=310)	8-14 (n=261)	>14 (n=129)	
VRHe 1er tiempo	0.23 (0.19-0.28)	0.23 (0.17-0.28)	0.21 (0.17-0.27)	0.068
VRHe 2º tiempo	0.40 (0.33-0.46)	0.39 (0.31-0.46)	0.36 (0.28-0.45)	0.015
<u>Edad (años)</u>	60 (53-69)	61 (54-68)	59 (51-69)	0.682
<u>Altura (metros)</u>	1.70 (1.62-1.76)	1.69 (1.64-1.75)	1.71 (1.62-1.78)	0.373
<u>Peso (kilogramos)</u>	72 (63-83)	74 (65-83)	73 (61-85)	0.432
<u>IMC</u>	25.9 (22.4-28)	25.5 (23.3-28.1)	25 (22.2-27.5)	0.159
<u>Género</u>				
Masculino	170 (0.403)	165 (0.391)	87 (0.206)	0.031
Femenino	137 (0.500)	95 (0.347)	42 (0.153)	

Es importante recalcar la influencia del género en el tiempo necesario para alcanzar el volumen suficiente para la segunda intervención. En este caso, el género masculino supone el 40,3% en el grupo <7 días, en comparación con el 50% de las mujeres, mientras que el grupo >14 días está compuesto por un 15,3% de las mujeres frente al 20,6% de los varones. Es decir, las pacientes mujeres se presentan en una proporción marcadamente mayor en los grupos de menor tiempo para alcanzar el segundo tiempo que sus homólogos masculinos (Figura 3).

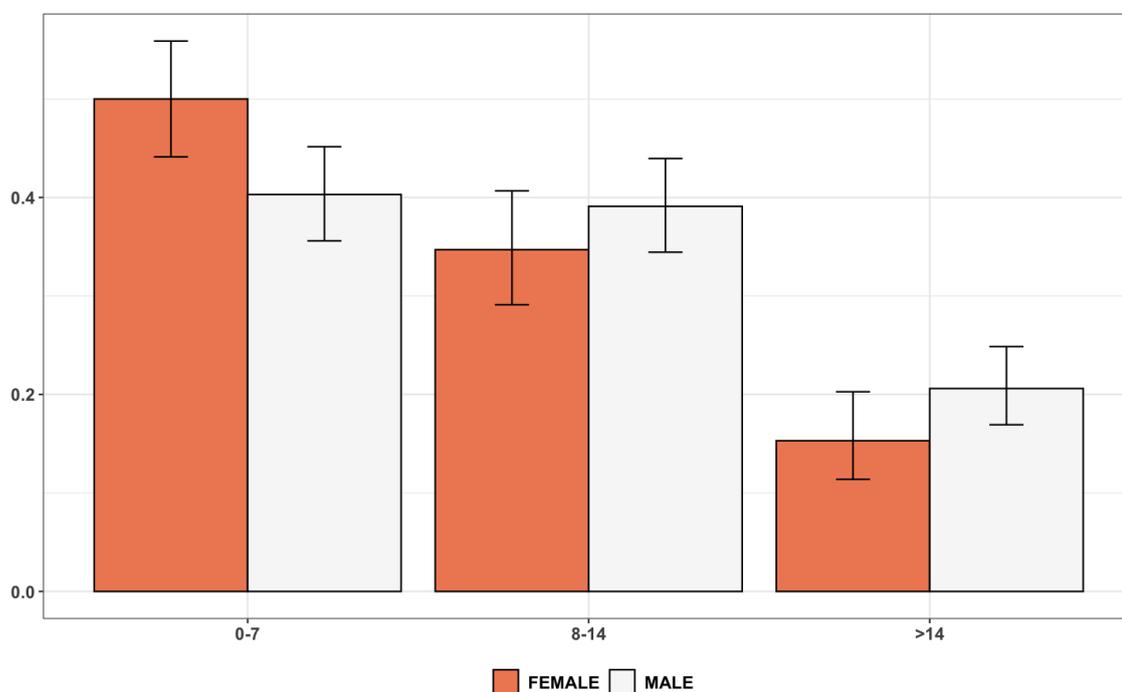


Figura 3. Influencia del género en el tiempo necesario para alcanzar el volumen suficiente para la segunda intervención dividido en: menos de 7 días, entre 7 y 14 días, y más de 14 días.

Ninguno de los factores asociados al tumor o a las comorbilidades del paciente se asoció de forma estadísticamente significativa con una reducción del tiempo necesario de cada paciente para alcanzar de forma efectiva el VRHe para la segunda cirugía.

Tabla 2.2. Factores asociados a variables relacionadas con el tumor o con las comorbilidades del paciente que influyen en el intervalo entre cirugías

	Tiempo			p*
	0-7 (n=310)	8-14 (n=261)	>14 (n=129)	
<u>Diagnóstico</u>				
MHCCR	194 (0.431)	169 (0.376)	87 (0.193)	0.074
CHC	37 (0.389)	39 (0.411)	19 (0.200)	
Otros	35 (0.648)	13 (0.241)	6 (0.111)	
CCIH	24 (0.471)	22 (0.431)	5 (0.098)	
CCPerihiliar	13 (0.448)	12 (0.414)	4 (0.138)	
Neuroendocrino	6 (0.353)	5 (0.241)	6 (0.353)	
<u>Nódulos tumorales</u>				
1	56 (0.483)	39 (0.336)	21 (0.181)	0.568
2-6	82 (0.436)	72 (0.383)	34 (0.181)	
>6	51 (0.455)	47 (0.420)	14 (0.125)	
<u>Tamaño tumoral (mm)</u>				
<35	48 (0.444)	39 (0.361)	21 (0.194)	0.634
35-85	85 (0.388)	87 (0.397)	47 (0.215)	
>85	51 (0.477)	36 (0.336)	20 (0.187)	
<u>Quimioterapia</u>				
Sí	198 (0.452)	154 (0.352)	86 (0.196)	0.277
No	112 (0.427)	107 (0.408)	43 (0.164)	
<u>Ciclos quimioterapia</u>				
<4	45 (0.489)	26 (0.283)	21 (0.228)	0.369
4-12	108 (0.429)	93 (0.369)	51 (0.202)	
>12	45 (0.479)	35 (0.372)	14 (0.149)	
<u>Tto antihipertensivo</u>				
Sí	101 (0.426)	98 (0.414)	38 (0.160)	0.260
No	194 (0.453)	151 (0.353)	83 (0.194)	
<u>EPOC</u>				
Sí	8 (0.364)	10 (0.455)	4 (0.182)	0.676
No	297 (0.451)	243 (0.369)	119 (0.181)	
<u>Enfermedad hepática</u>				
No	274 (0.463)	214 (0.361)	104 (0.176)	0.157
Sí	30 (0.353)	38 (0.447)	17 (0.200)	
<u>Enfermedad renal</u>				
Sí	4 (0.400)	4 (0.400)	2 (0.200)	0.950
No	300 (0.450)	249 (0.373)	118 (0.177)	
<u>Diabetes mellitus</u>				
Sí	31 (0.431)	28 (0.389)	13 (0.181)	0.938
No	276 (0.452)	226 (0.370)	109 (0.178)	

Sin embargo, entre los factores asociados con las variables perioperatorias, sí encontramos que, tanto un tiempo quirúrgico de la primera cirugía ($p<0.001$) como una estancia hospitalaria tras el primer tiempo ($p<0.001$) reducidos, se relacionan con un menor tiempo entre ambas cirugías.

Tabla 2.3. Factores asociados a variables perioperatorias que influyen en el intervalo entre cirugías

	Tiempo			p*
	0-7 (n=310)	8-14 (n=261)	>14 (n=129)	
<u>Tiempo quirúrgico (min.)</u>				<0.001
<232	50 (0.309)	73 (0.451)	39 (0.241)	
232-370	156 (0.479)	121 (0.371)	49 (0.150)	
>370	85 (0.509)	50 (0.299)	32 (0.192)	
<u>Maniobra Pringle</u>				0.414
No	229 (0.445)	186 (0.361)	100 (0.194)	
Sí	81 (0.438)	75 (0.405)	29 (0.157)	
<u>Transfusión sanguínea</u>				0.815
Sí	72 (0.453)	56 (0.352)	31 (0.195)	
No	238 (0.440)	205 (0.379)	98 (0.181)	
<u>Estancia hospitalaria 1er tiempo</u>	8 (7-11)	12 (9-14)	11 (7-19)	<0.001
<u>Complicaciones 1er tiempo</u>				0.095
Sí	85 (0.419)	70 (0.345)	48 (0.236)	
No	209 (0.449)	179 (0.385)	77 (0.166)	
<u>Clavien-Dindo</u>				0.278
I	16 (0.516)	13 (0.419)	2 (0.065)	
II	38 (0.432)	28 (0.318)	22 (0.250)	
III	18 (0.321)	20 (0.357)	18 (0.321)	
IV	11 (0.478)	8 (0.348)	4 (0.174)	
V	2 (0.400)	1 (0.200)	2 (0.400)	

Por otro lado, también se analizaron los factores que influyen en los pacientes que no pudieron alcanzar el volumen necesario para ser intervenidos del segundo tiempo de ALPPS (Tabla suplementaria 1). En la tabla también se indica el porcentaje de pacientes del cual se han perdido los datos a la hora de su recogida.

Tabla suplementaria 1. Factores que influyen en el fracaso para alcanzar el segundo tiempo de ALPPS

	GENERAL n=734	Perdidos (%)	No alcanza 2º tiempo n=30	Perdidos (%)	p*
<u>Edad (años)</u>	60 (52-68)		65 (57-69)		0.084
<u>Altura (m)</u>	1.7 (1.63-1.76)		1.7 (1.64-1.78)		0.790
<u>Peso (kg)</u>	73 (63-83)		76 (67-86)		0.173
<u>IMC</u>	25.1 (22.7-28)		25.7 (24.1-28.1)		0.157
<u>Género</u>		0.04			
Masculino	439 (60)		20 (66.7)		0.599
Femenino	291 (39.9)		10 (33.3)		
<u>Nódulos tumorales</u>		24.2		13.33	
<3	159 (37.8)		5 (31.2)		0.178
3-8	203 (48.2)		6 (37.5)		
>8	59 (14)		5 (31.2)		
<u>Tamaño tumoral (mm)</u>		40		46.66	
<32	94 (21.4)		2 (14.3)		0.407
32-75	201 (45.7)		5 (35.7)		
>75	145 (33)		7 (50)		
<u>Quimioterapia</u>		27.24			
Sí	460 (63.2)		11 (36.7)		0.006
No	274 (36.8)		19 (63.3)		
<u>Tto. anti-HTA</u>		6.67			
Sí	237 (34.6)		12 (40)		0.680
No	448 (65.4)		18 (60)		
<u>EPOC</u>		3.95			
Sí	24 (3.4)		0		0.618
No	681 (96.6)		30 (100)		
<u>Tiempo quirúrgico (min)</u>		7.76		16.66	
<230	166 (24.5)		6 (24)		0.825
230-360	331 (48)		11 (44)		
>360	180 (26.6)		8 (32)		
<u>Maniobra Pringle</u>					
No	546 (74.4)		21 (70)		0.745
Sí	188 (25.6)		9 (30)		
<16 minutos	48 (25.5)		2 (22.2)		0.543
16-44 minutos	93 (49.5)		6 (66.7)		
>44 minutos	47 (25)		1 (11.1)		
<u>Transfusión sanguínea</u>					
Sí	165 (22.5)		10 (33.3)		0.244
No	569 (77.5)		20 (66.7)		
<u>Estancia hospitalaria 1er tiempo (días)</u>	10 (7-14)	11.4	10 (7-13)		0.916
<u>Complicaciones 1er tiempo</u>		6.94		13.33	
Sí	214 (33.1)		19 (73.1)		<0.001
No	469 (68.7)		7 (26.9)		
<u>Clavien-Dindo</u>		72.07		36,6	
I	31 (15.1)		0		<0.001
II	89 (43.4)		3 (15.8)		
III	56 (27.3)		2 (10.5)		
IV	24 (11.7)		1 (5.3)		
V	5 (2.4)		13 (68.4)		

Un total de 30 pacientes no alcanzaron el segundo tiempo (4,1% de los 734 incluidos en el estudio). De ellos, 20 eran varones y 10 eran mujeres, y 11 habían recibido quimioterapia. Diecinueve de los 30 pacientes tuvieron complicaciones en el primer tiempo.

Ninguno de los factores antropométricos mostró diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el fracaso a la hora de alcanzar el segundo tiempo. De todas las variables estudiadas, se deduce que no haber recibido quimioterapia sí se asoció de forma significativa con no alcanzar el segundo tiempo de la cirugía. Asimismo, los pacientes que no alcanzaron el segundo tiempo presentaron mayor tasa de complicaciones (29,1% vs 63,4%, $p < 0,001$) y mortalidad (0,7% vs 43,3%, $p < 0,001$).

Análisis univariante y multivariante de los factores que influyen en el crecimiento diario del futuro remanente hepático

La relación del modelo lineal mixto para las características de los pacientes se presenta en la Tabla 3. Este modelo relaciona el crecimiento del volumen del RH con respecto al tiempo, y como se espera una situación inicial diferente para cada paciente. En general, el VRH aumenta 0,0142 (IC: 0,0134 - 0,0150) por día después del primer tiempo.

Los datos más interesantes se extraen del estudio antropométrico. Se puede observar cómo, en el análisis univariante, los factores asociados con una diferencia menor en el aumento por día, de forma estadísticamente significativa, fueron: la edad >68 años [-0,0026 (IC: -0,0048 a -0,0003)], el peso >83 kg [-0,0033 (IC: -0,0056 a -0,0009)], y el sexo masculino [-0,0017 (IC: -0,0034 a -0,0001)].

Tabla 3.1. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación a factores antropométricos

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
		IC	p		IC	p
	0.0142	0.0134 – 0.0150	<0.001			
Edad (años)						
<53	0.0149	0.0134 – 0.0165	<0.001			
53-68	-0.0000	-0.0020 – 0.0019	0.978			
>68	-0.0026	-0.0048 – -0.0003	0.026	-0.0019	-0.0055 – 0.0017	0.326
Altura (m)						
<1.63	0.0147	0.0130 – 0.0164	<0.001			
(1.63-1.76)	-0.0003	-0.0023 – 0.0017	0.757			
>1.76	-0.0014	-0.0038 – 0.0009	0.235			
Peso (kg)						
<63	0.0157	0.0140 – 0.0174	<0.001			
(63, 83)	-0.0013	-0.0033 – 0.0007	0.209			
>83	-0.0033	-0.0056 – -0.0009	0.007	-0.0006	-0.0047 – 0.0036	0.795
IMC						
<22.7	0.0156	0.0140 – 0.0173	<0.001			
(22.7-28)	-0.0017	-0.0037 – 0.0003	0.099			
>28	-0.0023	-0.0047 – 0.0000	0.050			
Género						
Femenino	0.0153	0.0140 – 0.0166	<0.001			
Masculino	-0.0017	-0.0034 – -0.0001	0.041	-0.0015	-0.0051 – 0.0021	0.436

La figura 4A-F muestra la gráfica del crecimiento hepático diario en relación a la edad, el peso y el género, así como la relación entre el género y el resto de los factores antropométricos más importantes. En el eje de abscisas de las figuras se representan los días que acontecen desde el primer tiempo quirúrgico, y en el eje de ordenadas queda representado el crecimiento de VHRé.

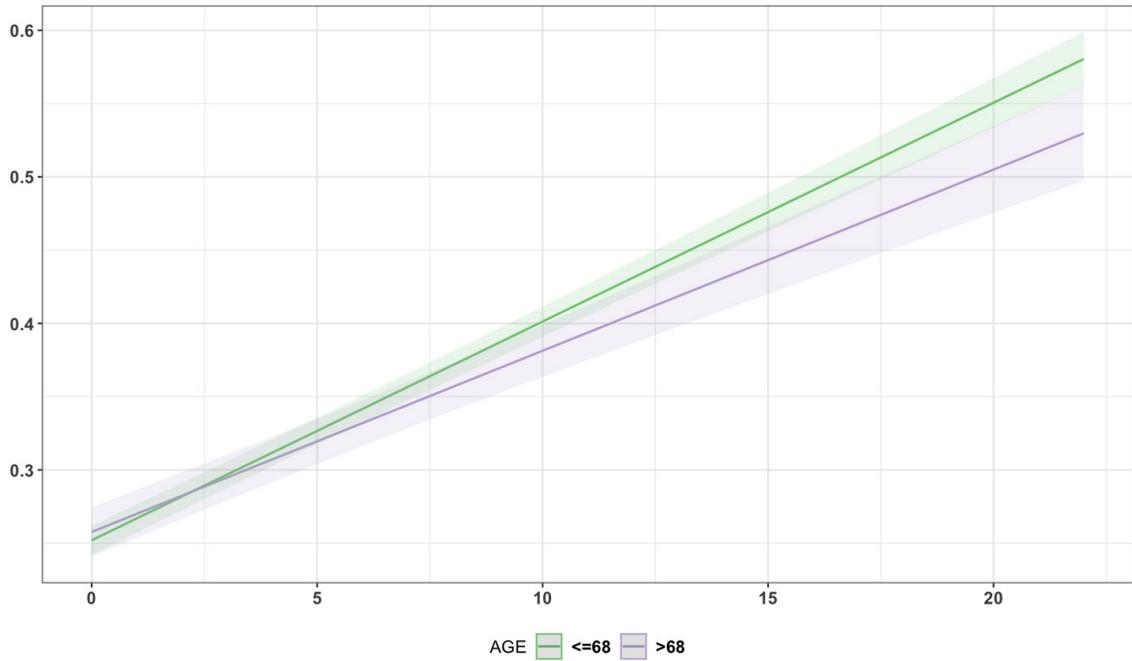


Figura 4A. Crecimiento del futuro remanente hepático diario según la edad. La gráfica muestra la influencia negativa de la variable edad > 68 años en el crecimiento del VHRe.

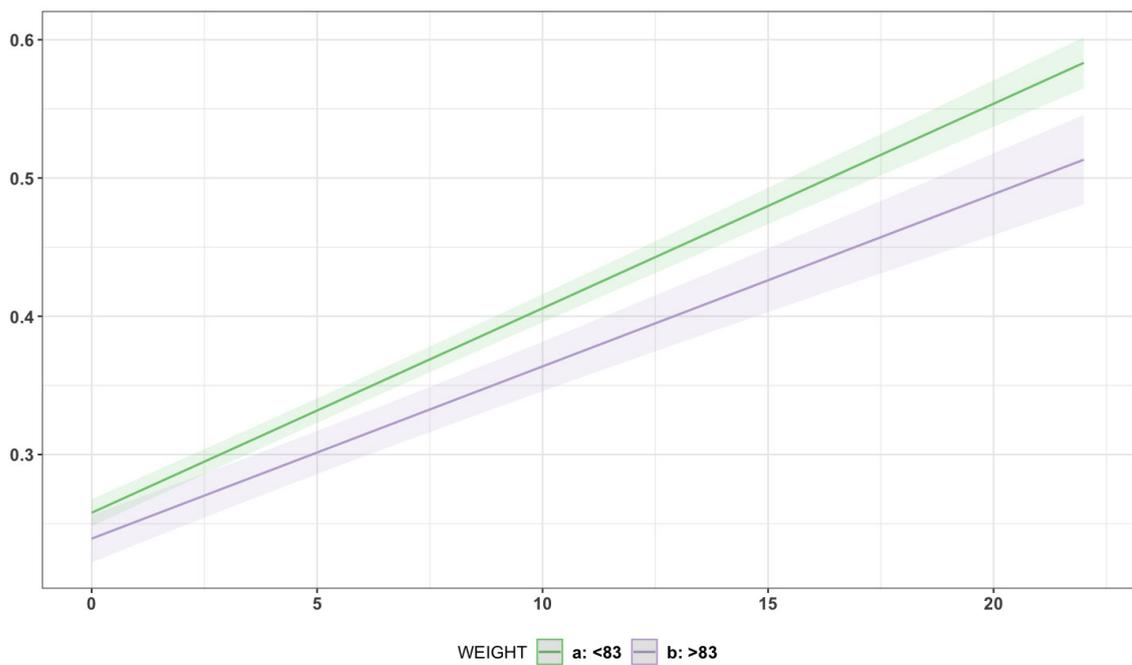


Figura 4B. Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el peso. La gráfica muestra la influencia negativa de la variable peso > 83 kg en el crecimiento del VHRe.

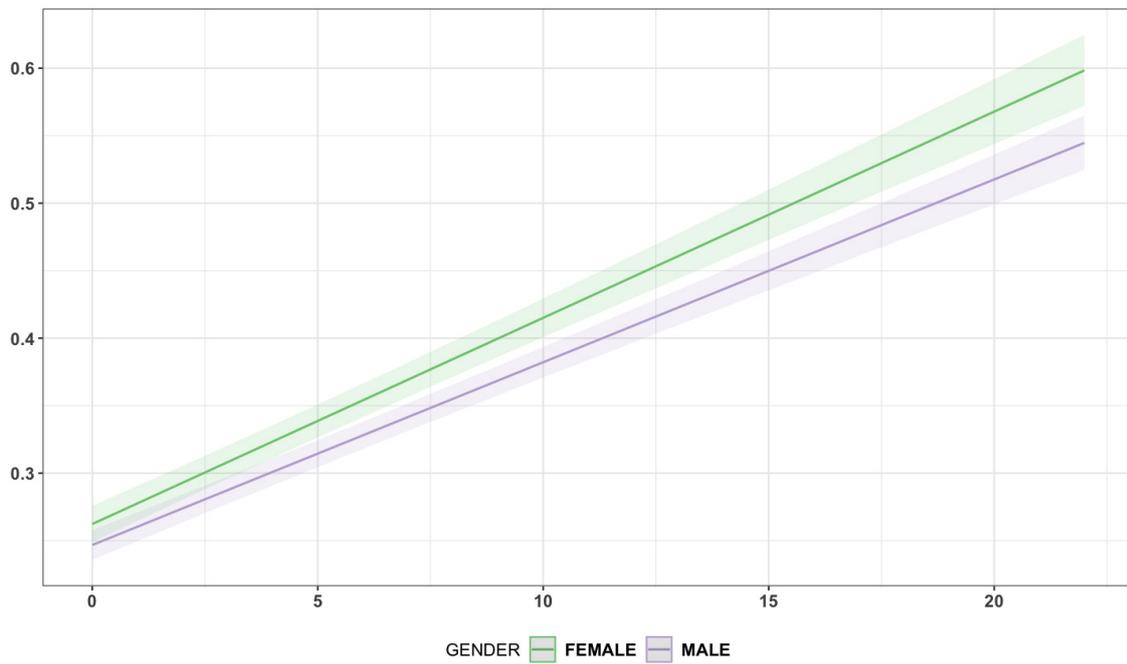


Figura 4C. Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el género. La gráfica muestra la influencia negativa de la variable género masculino en el crecimiento del VHRe.

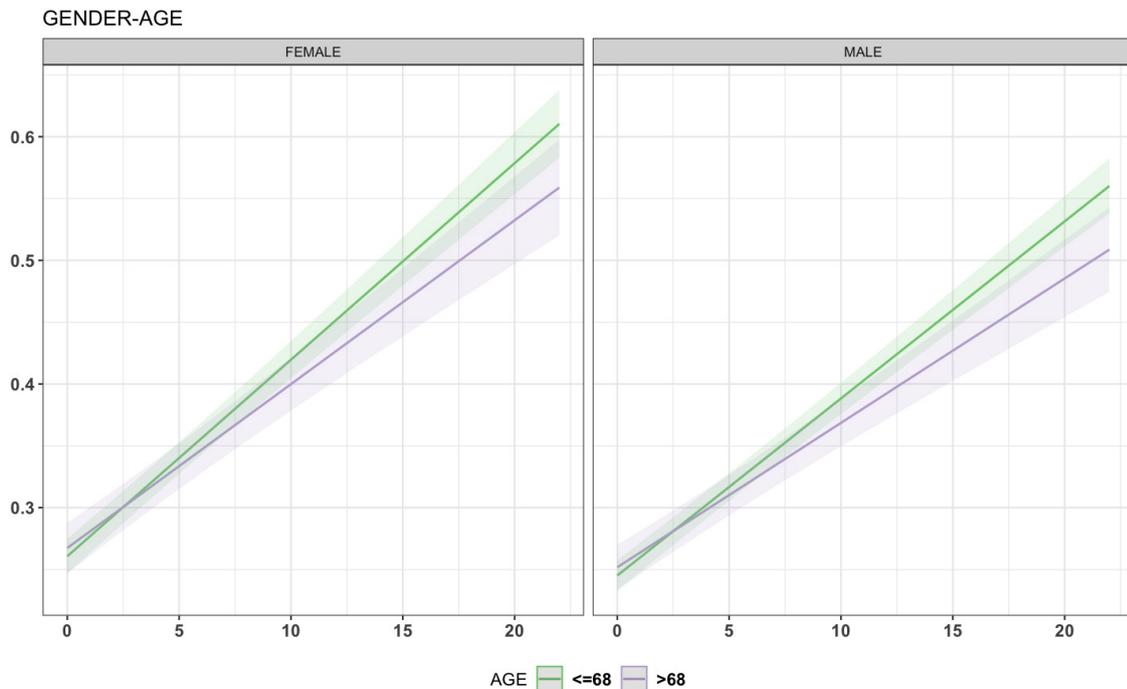


Figura 4D. Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el género en relación con la edad. La gráfica muestra cómo tanto los hombres como las mujeres > 68 años obtienen menor VHRe. Además, en cómputo global, los varones presentan menor crecimiento hepático.

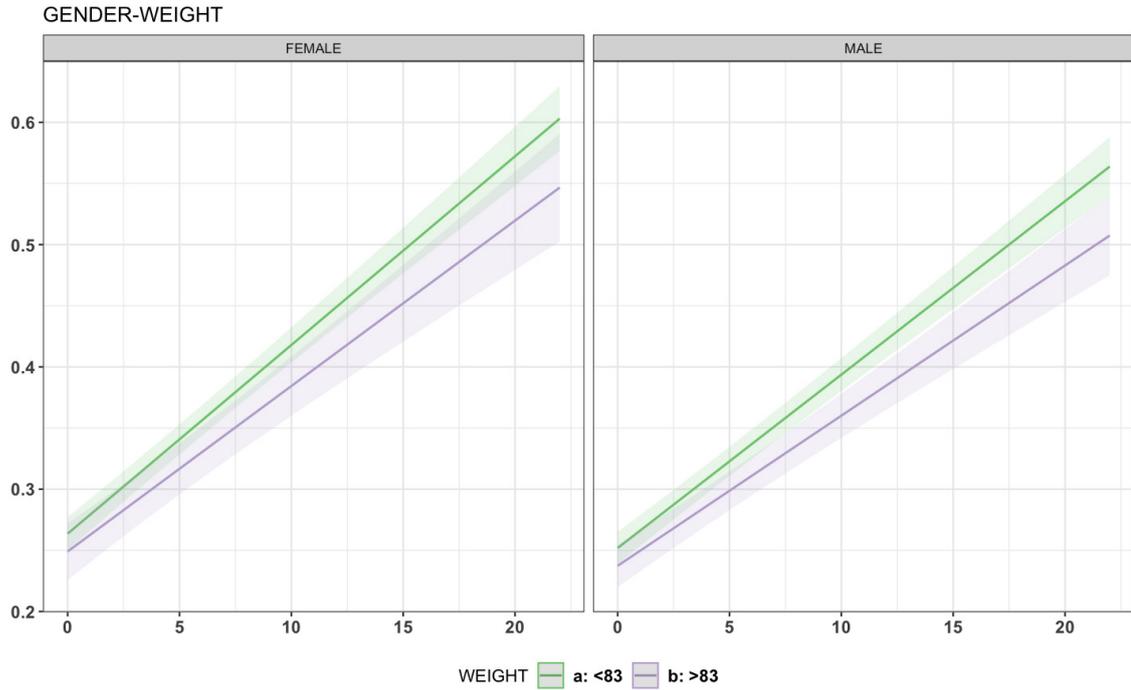


Figura 4E. Crecimiento del futuro remanente hepático diario según el género en relación con el peso. La gráfica muestra cómo tanto los hombres como las mujeres con un peso > 83 kg obtienen menor VHRe. Además, en cómputo global, los varones presentan menor crecimiento hepático.

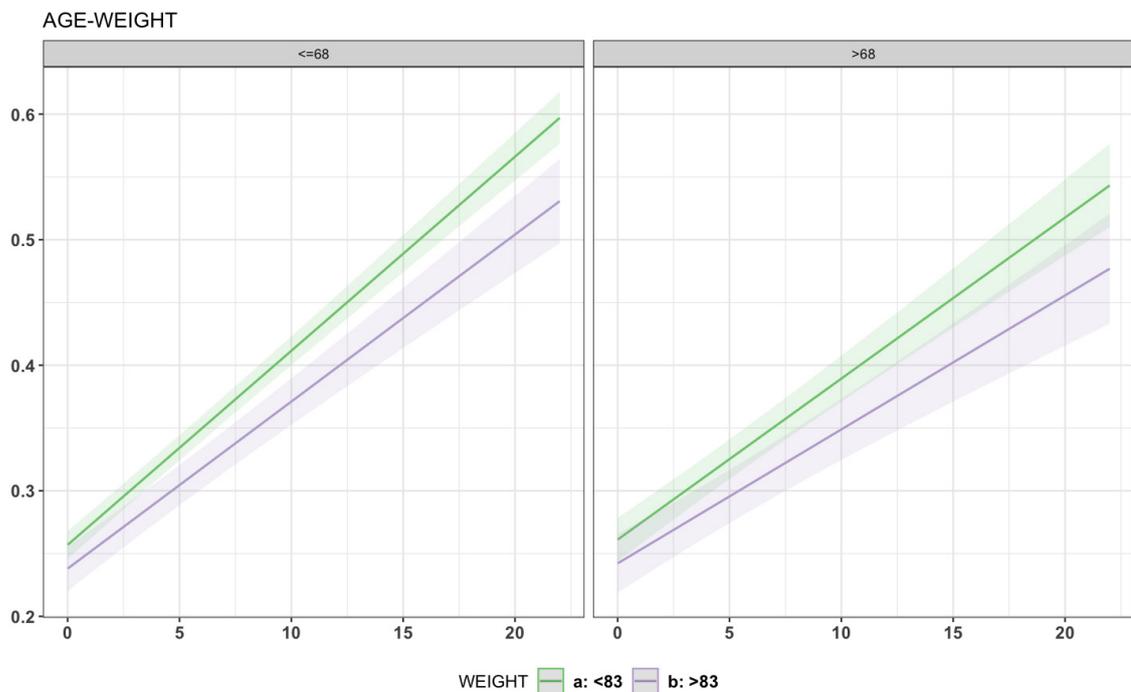


Figura 4F. Crecimiento del futuro remanente hepático diario según la edad en relación con el peso. La gráfica muestra cómo los pacientes con un peso > 83 kg, independientemente de su edad obtienen menor VHRe. Además, en cómputo global, los pacientes de edad < 68 años presentan menor crecimiento hepático.

En relación con las variables relacionadas con el tumor, ninguna se asoció de forma significativa con un menor crecimiento hepático diario.

Tabla 3.2. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación con variables relacionadas con el tumor

	<u>Análisis univariante</u>			<u>Análisis multivariante</u>		
		IC	p*		IC	p*
	0.0142	0.0134 – 0.0150	<0.001			
<u>Tiempo quirúrgico (min)</u>						
<232	0.0132	0.0117 - 0.0148	<0.001			
232-370	0.0019	-0.0000 - 0.0038	0.053			
>370	0.0004	-0.0019 – 0.0027	0.715			
<u>Maniobra Pringle</u>						
No	0.0139	0.0129 – 0.0148	<0.001			
Sí	0.0014	-0.0004 – 0.0033	0.126			
<u>Transfusión sanguínea</u>						
Sí	0.0143	0.0134 – 0.0153	<0.001			
No	-0.0004	-0.0023 – 0.0015	0.654			
<u>Estancia hospitalaria 1er tiempo (días)</u>						
<8	0.0156	0.0141 – 0.0171	<0.001			
8-14	-0.0006	-0.0025 – 0.0014	0.553			
>14	-0.0045	-0.0067 – -0.0023	<0.001	-0.0036	-0.0074 – 0.0001	0.071
<u>Complicaciones 1er tiempo</u>						
Sí	0.0138	0.0129 – 0.0148	<0.001			
No	0.0014	-0.0004 – 0.0033	0.124			
<u>Clavien-Dindo</u>						
I	0.0165	0.0124 – 0.0207	<0.001			
II	-0.0015	-0.0062 – 0.0032	0.532			
III	-0.0018	-0.0067 – 0.0030	0.469			
IV	0.0007	-0.0054 – 0.0067	0.833			
V	-0.0073	-0.0173 – 0.0027	0.159			

En cambio, curiosamente, los pacientes que tomaban fármacos antihipertensivos sí presentaban, de forma estadísticamente significativa, un menor crecimiento hepático diario [-0,0026 (IC: -0,0043 a -0,0008), $p = 0.004$]. Asimismo, padecer enfermedad renal también se asoció a una diferencia menor en el aumento por día [-0,0145 (IC: -0,0026 a 0,0215)].

Tabla 3.3. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación con variables relacionadas con las comorbilidades del paciente

	<u>Análisis univariante</u>			<u>Análisis multivariante</u>		
		IC	p*		IC	p*
	0.0142	0.0134 – 0.0150	<0.001			
<u>Tto anti-HTA</u>						
Sí	0.0153	0.0143 – 0.0163	<0.001			
No	-0.0026	-0.0043 – -0.0008	0.004	0.0035	-0.0001 – 0.0071	0.066
<u>EPOC</u>						
Sí	0.0143	0.0135 – 0.0151	<0.001			
No	0.0002	-0.0044 – 0.0047	0.947			
<u>Enfermedad hepática</u>						
No	0.0144	0.0135 – 0.0153	<0.001			
Yes	-0.0002	-0.0028 – 0.0024	0.883			
<u>Enfermedad renal</u>						
Yes	0.0143	0.0135 – 0.0151	<0.001			
No	0.0120	0.0026 – 0.0215	0.012	0.0347	0.0027 – 0.0667	0.05
<u>Diabetes mellitus</u>						
Sí	0.0146	0.0138 – 0.0155	<0.001			
No	-0.0023	-0.0049 – 0.0002	0.076			

Por último, entre las variables asociadas a eventos perioperatorios, una estancia hospitalaria prolongada se asoció a un menor crecimiento hepático diario [-0,0045 (IC: -0,0067 a -0,0023), $p < 0.001$].

Tabla 3.4. Diferencia de crecimiento hepático diario con respecto al esperado para cada variable estudiada en relación con variables relacionadas con eventos perioperatorios

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
		IC	p*		IC	p*
	0.0142	0.0134 – 0.0150	<0.001			
<u>Tiempo quirúrgico (min)</u>						
<232	0.0132	0.0117 - 0.0148	<0.001			
232-370	0.0019	-0.0000 - 0.0038	0.053			
>370	0.0004	-0.0019 – 0.0027	0.715			
<u>Maniobra Pringle</u>						
No	0.0139	0.0129 – 0.0148	<0.001			
Sí	0.0014	-0.0004 – 0.0033	0.126			
<u>Transfusión sanguínea</u>						
Sí	0.0143	0.0134 – 0.0153	<0.001			
No	-0.0004	-0.0023 – 0.0015	0.654			
<u>Estancia hospitalaria 1er tiempo (días)</u>						
<8	0.0156	0.0141 – 0.0171	<0.001			
8-14	-0.0006	-0.0025 – 0.0014	0.553			
>14	-0.0045	-0.0067 – -0.0023	<0.001	-0.0036	-0.0074 – 0.0001	0.071
<u>Complicaciones 1er tiempo</u>						
Sí	0.0138	0.0129 – 0.0148	<0.001			
No	0.0014	-0.0004 – 0.0033	0.124			
<u>Clavien-Dindo</u>						
I	0.0165	0.0124 – 0.0207	<0.001			
II	-0.0015	-0.0062 – 0.0032	0.532			
III	-0.0018	-0.0067 – 0.0030	0.469			
IV	0.0007	-0.0054 – 0.0067	0.833			
V	-0.0073	-0.0173 – 0.0027	0.159			

Análisis de la cohorte de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

En este estudio, el tipo de tumor dominante fueron las MHCCR, con 472 pacientes incluidos (un 64% del total). De esta cohorte de pacientes, se han estudiado tanto los VRHe en el primer y segundo tiempo, así como el incremento de VRHe entre ambos, al

igual que los factores que han influido en el intervalo entre cirugías, de forma análoga a como se ha analizado sobre el total de pacientes.

Así, podemos ver en la Tabla Suplementaria 2.1 cómo los pacientes con edad <53 años obtienen un mayor incremento de VRHe entre cirugías. Una altura <1.64m también se asocia a un mayor VRHe en ambos tiempos de ALPPS y también a un mayor incremento de VRHe. Lo mismo ocurre con el peso y con el género, ya que los pacientes con un peso <65 kg, o con un IMC <22.9, y también aquellos de sexo femenino, poseen, de forma estadísticamente significativa, un mayor VRHe en ambas cirugías y también un mayor incremento de VRHe.

Tabla Suplementaria 2.1. Relación entre los resultados de los factores antropométricos y el VRHe en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables antropométricas en la cohorte de pacientes afectos de MHCCR

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	472		0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
Edad (años)	467							
<53	113	24,2%	0.23 (0.18-0.29)	0.187	0.41 (0.32-0.48)	0.092	0.17 (0.12-0.23)	0.025
53-68	244	52,2%	0.22 (0.16-0.28)		0.38 (0.31-0.47)		0.16 (0.12-0.21)	
>68	110	23,6%	0.24 (0.18-0.27)		0.37 (0.31-0.45)		0.15 (0.09-0.19)	
Altura (m)	472							
<1.64	117	24,8%	0.25 (0.19-0.3)	<0.001	0.43 (0.35-0.52)	<0.001	0.18 (0.12-0.23)	0.034
1.64-1.77	238	50,4%	0.22 (0.18-0.27)		0.39 (0.32-0.45)		0.15 (0.11-0.21)	
>1.77	117	24,8%	0.21 (0.15-0.26)		0.35 (0.29-0.45)		0.15 (0.11-0.2)	
Peso (kg)	472							
<65	117	24,8%	0.25 (0.19-0.3)	0.002	0.43 (0.35-0.52)	<0.001	0.19 (0.12-0.24)	<0.001
(65,83)	377	51,9%	0.22 (0.17-0.27)		0.39 (0.32-0.45)		0.15 (0.11-0.21)	
>83	110	23,3%	0.21 (0.17-0.26)		0.34 (0.3-0.44)		0.14 (0.09-0.18)	
IMC	472							
<22.9	115	24,4%	0.24 (0.19-0.3)	0.008	0.41 (0.35-0.49)	0.032	0.16 (0.12-0.23)	0.038
(22.9-28)	243	51,2%	0.22 (0.17-0.27)		0.38 (0.31-0.46)		0.16 (0.11-0.21)	
>28	114	24,2%	0.22 (0.18-0.27)		0.38 (0.31-0.45)		0.15 (0.09-0.20)	
Género	469							
Hombre	298	63,1%	0.22 (0.16-0.28)	0.029	0.37 (0.3-0.45)	0.008	0.15 (0.1-0.2)	0.035
Mujer	171	36,9%	0.24 (0.18-0.28)		0.4 (0.33-0.49)		0.17 (0.12-0.22)	

En la Tabla Suplementaria 2.2 también se incluye el tipo de quimioterapia que recibieron los pacientes: FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI u otros. El régimen quimioterápico más usado fue el FOLFOX (56.3%), aunque ninguno de ellos demostró una mayor ganancia de VRHe. En cambio, haber recibido <4 ciclos de quimioterapia sí se asoció a un mayor VRHe en el primer tiempo.

Tabla Suplementaria 2.2. Relación entre las variables asociadas al tumor y el VRHe en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables asociadas al tumor en la cohorte de pacientes afectos de MHCCR

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	472		0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
Nódulos tumorales	258		0.23 (0.18-0.29)	0.971	0.4 (0.32-0.49)	0.761	0.16 (0.11-0.22)	0.425
<3	47	18.2%	0.22 (0.18-0.3)		0.4 (0.32-0.49)		0.16 (0.12-0.21)	
3-8	160	62%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.48)		0.15 (0.11-0.20)	
>8	51	19.8%	0.22 (0.19-0.28)		0.41 (0.34-0.49)		0.17 (0.13-0.23)	
Tamaño tumoral(mm)	291		0.22 (0.17-0.28)	0.190	0.39 (0.31-0.47)	0.396	0.16 (0.11-0.21)	0.592
<35	70	24,1%	0.23 (0.17-0.28)		0.36 (0.31-0.46)		0.15 (0.12-0.20)	
35-85	150	51,5%	0.21 (0.17-0.27)		0.39 (0.31-0.47)		0.16 (0.12-0.22)	
>85	71	24,4%	0.24 (0.18-0.29)		0.41 (0.32-0.48)		0.16 (0.10-0.23)	
Quimioterapia								
Si	422	89.4%	0.22 (0.18-0.28)	0.223	0.39 (0.32-0.47)	0.200	0.16 (0.11-0.21)	0.836
No	50	10.6%	0.21 (0.17-0.26)		0.37 (0.30-0.45)		0.15 (0.12-0.21)	
Ciclos QMT	422		0.22 (0.18-0.28)	0.006	0.39 (0.32-0.47)	0.148	0.16 (0.11-0.21)	0.499
<4	91	21.6%	0.25 (0.19-0.31)		0.41 (0.34-0.49)		0.15 (0.11-0.20)	
4-12	241	57.1%	0.22 (0.17-0.28)		0.39 (0.31-0.47)		0.17 (0.11-0.21)	
>12	90	21.3%	0.22 (0.18-0.27)		0.37 (0.31-0.46)		0.16 (0.10-0.22)	
Tipo de QMT	389							
FOLFOX	219	56.3%	0.22 (0.17-0.27)	0.186	0.39 (0.32-0.47)	0.509	0.16 (0.11-0.22)	0.922
FOLFIRI	64	16.4%	0.22 (0.17-0.26)		0.38 (0.31-0.45)		0.16 (0.11-0.22)	
FOLFOXIRI	24	6.2%	0.23 (0.18-0.29)		0.42 (0.35-0.46)		0.17 (0.14-0.19)	
Otro	82	21.1%	0.23 (0.18-0.29)		0.39 (0.33-0.48)		0.16 (0.11-0.21)	

Como se puede observar en la Tabla Suplementaria 2.3, que detalla los resultados en las variables asociadas a las comorbilidades del paciente, de nuevo, aquéllos que tomaban fármacos antihipertensivos poseían un mayor VRHe en el segundo tiempo de ALPPS y un mayor incremento de VRHe entre ambas cirugías.

Tabla Suplementaria 2.3. Relación entre las variables asociadas al tumor y el VRHe en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables asociadas a las comorbilidades en la cohorte de pacientes afectos de MHCCR

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	472		0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
<u>Antihipertensivo</u>	438		0.22 (0.18-0.28)	0.349	0.39 (0.32-0.47)	0.007	0.16 (0.11-0.21)	<0.001
Sí	143	32,6%	0.21 (0.16-0.27)		0.37 (0.31-0.44)		0.14 (0.1-0.19)	
No	295	67,4%	0.23 (0.18-0.28)		0.4 (0.32-0.48)		0.17 (0.12-0.23)	
<u>EPOC</u>	452		0.22 (0.18-0.28)	0.519	0.39 (0.32-0.46)	0.292	0.16 (0.11-0.21)	0.649
Sí	12	2,7%	0.23 (0.19-0.28)		0.41 (0.35-0.52)		0.16 (0.14-0.24)	
No	440	97,3%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.16 (0.11-0.21)	
<u>Enfermedad hepática</u>	438		0.23 (0.18-0.28)	0.696	0.39 (0.32-0.47)	0.316	0.16 (0.11-0.21)	0.283
No	415	94,7%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
Sí	23	5,3%	0.21 (0.17-0.29)		0.40 (0.29-0.43)		0.13 (0.08-0.20)	
<u>Enfermedad renal</u>	457		0.22 (0.18-0.28)	0.924	0.39 (0.32-0.47)	0.219	0.16 (0.11-0.21)	0.314
Sí	6	1,3%	0.21 (0.18-0.26)		0.45 (0.40-0.53)		0.22 (0.15-0.26)	
No	451	98,7%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.16 (0.11-0.21)	
<u>Diabetes mellitus</u>	462		0.22 (0.18-0.28)	0.56	0.39 (0.32-0.47)	0.699	0.16 (0.11-0.21)	0.856
Sí	45	9,7%	0.23 (0.18-0.29)		0.41 (0.29-0.49)		0.15 (0.11-0.20)	
No	417	90,3%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.46)		0.16 (0.11-0.21)	

Por otro lado, si nos fijamos en la influencia de las variables asociadas a los eventos perioperatorios, un menor tiempo quirúrgico se relacionó con un mayor VRHe en ambos tiempos, al igual que una estancia hospitalaria menor a 8 días tras el primer tiempo se asoció con un mayor VRHe en el segundo tiempo y con un mayor incremento de VRHe entre ambos tiempos.

Por último, y contrariamente a los resultados obtenidos en la cohorte total de pacientes, no realizar la maniobra de Pringle se asoció a un mayor VRHe tras la primera cirugía.

Tabla Suplementaria 2.4. Relación entre las variables asociadas al tumor y el VRHe en el primer y segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático en relación a las variables asociadas a eventos perioperatorios en la cohorte de pacientes afectos de MHCCR

	N		VRHe tiempo 1	p*	VRHe tiempo 2	p*	Incremento VRHe	p*
	734		0.23(0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.1-0.2)	
<u>Tiempo quirúrgico (min)</u>	677		0.22 (0.18-0.27)	0.016	0.38 (0.31-0.45)	0.005	0.15 (0.10-0.20)	0.017
<232	169	25,0%	0.24 (0.19-0.28)		0.39 (0.32-0.48)		0.15 (0.11-0.21)	
232-370	340	50,2%	0.22 (0.18-0.27)		0.39 (0.32-0.46)		0.15 (0.11-0.21)	
>370	168	24,8%	0.22 (0.17-0.26)		0.35 (0.29-0.43)		0.14 (0.10-0.19)	
<u>Maniobra Pringle</u>	734		0.23 (0.18-0.28)	0.283	0.4 (0.32-0.47)	0.899	0.16 (0.11-0.21)	0.221
No	546	74,4%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.20)	
Si	188	25,6%	0.22 (0.17-0.27)		0.4 (0.31-0.46)		0.15 (0.10-0.21)	
<16 minutos	48	25,5%	0.23 (0.19-0.27)	0.231	0.41 (0.33-0.47)	0.073	0.17 (0.14-0.21)	0.385
15-44 minutos	93	49,5%	0.24 (0.18-0.28)		0.40 (0.32-0.47)		0.15 (0.10-0.21)	
>44 minutos	47	25,0%	0.20 (0.16-0.27)		0.35 (0.28-0.44)		0.14 (0.10-0.20)	
<u>Transfusión sanguínea</u>	734			0.344		0.174		0.123
Si	165	22,5%	0.22 (0.18-0.27)		0.36 (0.31-0.47)		0.14 (0.1-0.18)	
No	569	77,5%	0.23 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.46)		0.15 (0.1-0.21)	
<u>Estancia hospitalaria 1er tiempo (días)</u>	650		0.23 (0.18-0.28)	0.252	0.38 (0.31-0.46)	0.002	0.15 (0.10-0.20)	0.014
<8	192	29,5%	0.23 (0.19-0.28)		0.41 (0.34-0.48)		0.17 (0.13-0.22)	
8-14	306	47,1%	0.22 (0.18-0.27)		0.37 (0.31-0.46)		0.14 (0.10-0.20)	
>14	152	23,4%	0.22 (0.17-0.28)		0.37 (0.30-0.44)		0.14 (0.10-0.18)	
<u>Complicaciones 1er tiempo</u>	683		0.23 (0.18-0.28)	0.825	0.39 (0.31-0.46)	0.586	0.15 (0.10-0.20)	0,469
Si	214	31,3%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.32-0.47)		0.15 (0.11-0.21)	
No	469	68,7%	0.23 (0.18-0.28)		0.38 (0.31-0.45)		0.15 (0.10-0.20)	
<u>Clavien-Dindo</u>	205		0.22 (0.18-0.28)	0.429	0.39 (0.32-0.47)	0.038	0.15 (0.11-0.21)	0.085
I	31	15,1%	0.21 (0.17-0.25)		0.37 (0.31-0.44)		0.15 (0.10-0.22)	
II	89	43,4%	0.22 (0.18-0.28)		0.39 (0.31-0.45)		0.15 (0.11-0.20)	
III	56	27,3%	0.24 (0.19-0.30)		0.40 (0.33-0.54)		0.18 (0.13-0.25)	
IV	24	11,7%	0.25 (0.18-0.29)		0.42 (0.32-0.47)		0.16 (0.10-0.22)	
V	5	2,4%	0.22 (0.17-0.22)		0.29 (0.28-0.31)		0.11 (0.07-0.14)	

En esta cohorte de 472 pacientes afectos de MHCCR también se analizó la influencia de las variables estudiadas sobre el tiempo que cada paciente necesitó para alcanzar el VRHe necesario para el segundo tiempo.

Así, observamos en la Tabla Suplementaria 3.1 cómo ninguna de las variables asociadas a factores antropométricos, o factores relacionados con las comorbilidades del paciente o del tumor se asocian de forma estadísticamente significativa a una reducción en el tiempo en alcanzar el VRHe necesario.

Tabla Suplementaria 3.1. Factores antropométricos, relacionados con el tumor, y con las comorbilidades del paciente que influyen en el intervalo entre cirugías

	Tiempo			p*
	0-7 (n=194)	8-14 (n=169)	>14 (n=87)	
<u>Edad (años)</u>	61 (53-68)	62 (54-67)	59 (52-69)	0.775
<u>Altura (metros)</u>	1.70 (1.63-1.78)	1.70 (1.65-1.77)	1.70 (1.62-1.78)	0.996
<u>Peso (kilogramos)</u>	73 (64-86)	75 (66-84)	74 (66-85)	0.749
<u>IMC</u>	24.9 (22.4-28.4)	25.8 (23.6-27.8)	25.1 (22.6-27.8)	0.435
<u>Género</u>				0.209
Masculino	114 (0.399)	114 (0.399)	58 (0.203)	
Femenino	78 (0.484)	54 (0.335)	29 (0.18)	
<u>Nódulos tumorales</u>				0.365
3	21 (0.457)	15 (0.326)	10 (0.217)	
3-8	65 (0.411)	65 (0.411)	28 (0.177)	
>8	27 (0.54)	18 (0.36)	5 (0.10)	
<u>Tamaño tumoral (mm)</u>				0.486
<35	34 (0.500)	23 (0.338)	11 (0.162)	
35-85	58 (0.389)	59 (0.396)	32 (0.215)	
>85	25 (0.357)	29 (0.414)	16 (0.229)	
<u>Quimioterapia</u>				0.076
Sí	181 (0.449)	146 (0.362)	76 (0.189)	
No	13 (0.277)	23 (0.489)	11 (0.234)	
<u>Ciclos QMT</u>				0.216
<4	39 (0.520)	22 (0.293)	14 (0.187)	
4-12	101 (0.424)	89 (0.374)	48 (0.202)	
>12	41 (0.456)	35 (0.389)	14 (0.156)	

<u>Tto antihipertensivo</u>				0.258
Sí	59 (0.413)	61 (0.427)	23 (0.161)	
No	123 (0.438)	99 (0.352)	59 (0.210)	
<u>EPOC</u>				0.458
Sí	3 (0.273)	6 (0.545)	2 (0.182)	
No	187 (0.438)	158 (0.370)	82 (0.192)	
<u>Enfermedad hepática</u>				0.743
No	178 (0.433)	153 (0.372)	80 (0.195)	
Sí	11 (0.478)	9 (0.391)	3 (0.130)	
<u>Enfermedad renal</u>				0.690
Sí	3 (0.600)	1 (0.200)	1 (0.200)	
No	186 (0.432)	163 (0.378)	82 (0.190)	
<u>Diabetes mellitus</u>				0.912
Sí	20 (0.465)	15 (0.349)	8 (0.186)	
No	172 (0.432)	150 (0.377)	76 (0.191)	

Sin embargo, un tiempo quirúrgico <230 minutos ($p=0.015$), una estancia hospitalaria reducida ($p<0.001$), y la ausencia de complicaciones durante la primera cirugía ($p=0.044$) sí afectan de forma positiva sobre el tiempo entre ambas intervenciones, tal y como se puede comprobar en la Tabla Suplementaria 3.2.

Tabla Suplementaria 3.2. Factores relacionados con variables perioperatorias que influyen en el intervalo entre cirugías

	<u>Tiempo</u>			<u>p*</u>
	<u>0-7 (n=194)</u>	<u>8-14 (n=169)</u>	<u>>14 (n=87)</u>	
<u>Tiempo quirúrgico (min.)</u>				0.015
<230	30 (0.286)	50 (0.476)	25 (0.238)	
230-360	102 (0.490)	72 (0.343)	35 (0.167)	
>360	46 (0.451)	36 (0.353)	20 (0.196)	
<u>Maniobra Pringle</u>				0.473
No	136 (0.428)	116 (0.365)	66 (0.208)	
Sí	58 (0.439)	53 (0.402)	21 (0.159)	

<u>Transfusión sanguínea</u>				0.858
Sí	37 (0.446)	29 (0.349)	17 (0.205)	
No	157 (0.428)	140 (0.381)	70 (0.191)	
<u>Estancia hospitalaria 1er tiempo</u>	7 (7-9)	11 (9-14)	11 (7-17)	<0.001
<u>Complicaciones 1er tiempo</u>				0.044
Sí	50 (0.446)	33 (0.295)	29 (0.259)	
No	130 (0.413)	130 (0.413)	55 (0.175)	
<u>Clavien-Dindo</u>				0.147
I	11 (0.550)	8 (0.400)	1 (0.050)	
II	23 (0.469)	13 (0.265)	13 (0.265)	
III	10 (0.312)	11 (0.344)	11 (0.344)	
IV	6 (0.545)	1 (0.091)	4 (0.364)	
V				

V. DISCUSIÓN

Este se trata de un estudio que analiza los factores relacionados con la regeneración hepática tras ALPPS basado en un análisis multicéntrico de las diferentes variables que afectan al crecimiento del volumen hepático del remanente futuro. Para ello, han sido objeto de investigación más de setecientos pacientes, intervenidos de ALPPS o de cualquiera de sus variantes, y procedentes de 99 centros de todo el mundo.

Desde su nacimiento en 2011, ha sido de gran interés internacional la consecución de una tasa de morbimortalidad que permitiera la aplicación de la técnica de forma segura. Se han analizado, desde entonces, numerosas variables que afectan a la regeneración hepática, sobre todo, las asociadas a los eventos postoperatorios, como el tiempo quirúrgico, la influencia de la maniobra de Pringle, la estancia hospitalaria, la tasa de complicaciones y la mortalidad, entre otros. En nuestro estudio también se han analizado otras variables como el diagnóstico del tumor, ya sea primario en forma de CHC, colangiocarcinoma, o cualquier otro tipo; o secundario, más concretamente, MHCCR.

Este estudio, además de analizar dichas variables, y otras como las comorbilidades del paciente, ha querido incidir en las variables antropométricas inherentes al paciente, como la edad, el peso, la altura o el género, hallando datos novedosos que pueden permitir realizar una adecuada selección de los individuos a los que aplicar la técnica de ALPPS minimizando los riesgos de morbimortalidad y mejorando la predicción del crecimiento del remanente hepático. En general, los pacientes que encontraron mayor dificultad para alcanzar un mayor VRH fueron hombres, ancianos y obesos. Otros datos a destacar del estudio son el efecto deletéreo de los fármacos antihipertensivos o de la enfermedad renal sobre la regeneración hepática, así como la influencia positiva de la quimioterapia sobre la misma, contrariamente a lo clásicamente establecido por la literatura.

La técnica ALPPS, como ya se ha mencionado anteriormente, permite la resección de grandes cantidades de parénquima hepático evitando una de las complicaciones postquirúrgicas más temidas por el cirujano hepatobiliar: la IHP. Mientras que otras técnicas de regeneración, como la EP o el TSH, consiguen tasas de crecimiento del VRH de alrededor del 50% en más de dos semanas, ALPPS permite el crecimiento del RH

en torno al 70% en menos de 10 días (88,118). Ello se debe, entre otras causas, a la hipoxia relativa y la redirección del flujo portal al RH producida por la interrupción de la vascularización colateral entre los segmentos hepáticos (70). ALPPS, por tanto, permite un crecimiento hepático tras el primer tiempo que, no solo evita la IHP, sino que además posibilita realizar un segundo tiempo temprano y favorece, por tanto, una resección hepática final con el objetivo de evitar una posible progresión de la enfermedad durante el período de intervalo.

Debido a su potente estímulo regenerativo, surge la duda si la técnica ALPPS promueve el crecimiento tumoral en el RH. La hipótesis se basa en que, si los eventos que acontecen tras la interrupción del flujo sanguíneo al RH provocan un espectacular desarrollo celular desde incluso las primeras horas postoperatorias, éste también puede afectar a las células tumorales. Sin embargo, ALPPS ha demostrado también ser una técnica segura en cuanto a progresión tumoral que no genera crecimiento de las células malignas (148,149).

Por otro lado, si se comparan las distintas técnicas de regeneración hepática, ALPPS permite una mayor tasa de resección y de resección radical o R0, y una menor tasa de pérdidas tras el primer tiempo. La DHV presenta mejores resultados que la EP sola (99) y se postula como técnica regenerativa reciente a competir con ALPPS en términos de crecimiento hepático. Sin embargo, ALPPS consigue, hasta la fecha, mejores tasas de resección con similar tasa de morbimortalidad (100). Otras publicaciones han demostrado un crecimiento hepático similar en ambas técnicas de regeneración, con una duración más prolongada en el grupo de DHV, aunque con una menor morbimortalidad del proceso (94). No obstante, no se analizan tasas de resección ni de supervivencia en ninguno de los estudios publicados, por lo que se puede decir que no se ha comprobado superioridad de alguna técnica regenerativa sobre ALPPS en términos de crecimiento hepático. Se precisa de más estudios y de mayor potencia estadística que lo demuestren.

Es importante diferenciar si este rápido crecimiento hepático se debe a congestión venosa o a una regeneración eficiente. Se ha comprobado, mediante estudios clínicos y

experimentales, que existe una regeneración hepática temprana en las 24-48h posteriores a una hepatectomía con un pico de crecimiento a las 48-72h. Tanto en experimentación animal como en estudios en humanos, se ha demostrado, por un lado que la hipertrofia del VRH tras ALPPS es el doble que con EP (183). Y, por otro lado, que existe verdadera proliferación hepatocitaria con un aumento del índice mitótico tras el primer y segundo tiempo de ALPPS (187).

Para medir este VRH en humanos, previamente o posterior al primer o segundo tiempo de ALPPS, tradicionalmente se ha usado la TC-volumetría. Para evitar la IHP, tras hepatectomía mayor o trasplante hepático de donante vivo, es necesario preservar un VRH mínimo que pueda suplir la función del parénquima reseca. Con el objetivo de conseguir una correcta planificación prequirúrgica que logre el mantenimiento de la función hepática, se han diseñado sencillas fórmulas que relacionan el VRH con distintos parámetros, como el VHT, el peso del paciente o el área de superficie corporal.

El VRH, calculado mediante TC, en función del VHT debe ser $>25\%$ en ausencia de enfermedad hepática; en cambio, un hígado cirrótico, esteatósico o que ha recibido quimioterapia (QT) neoadyuvante requiere de mayor RH (64). En función del peso, en cambio, el VRH se considera insuficiente cuando éste es <0.5 en pacientes sin enfermedad hepática, <0.7 en pacientes que reciban quimioterapia neoadyuvante o presenten esteatosis en el estudio anatomopatológico, y <1 ó <1.5 en caso de cirrosis (259). También se establecen, siguiendo los criterios de Vauthey, los valores de corte para el VRHe mínimo en función del ASC, ya comentados (273).

Del total de los 734 pacientes de nuestro estudio, la mediana de VRHe al final del primer tiempo fue del 23% (RIC: 18-28%), con un incremento del 15% (RIC: 10-20%) al final del segundo tiempo. Ello supone una mediana de aumento del 65% del VRH, consiguiendo hasta un crecimiento máximo del 87% del VRH. A su vez, la mediana de VRHe al final del segundo tiempo fue del 39% (RIC: 31-46%), quedando por encima de los límites establecidos por Vauthey. Por otro lado, un 44% de los pacientes (n=310) alcanzaron el VRH mínimo en menos de 1 semana, y un 82% (n=571) lo hicieron en menos de dos semanas. Ambos datos observados en nuestro estudio concuerdan con las

tasas de crecimiento observadas en otras series anteriores y reconfirma el poder regenerativo de ALPPS.

A modo comparativo, en una encuesta entre 133 centros de cirugía hepatobiliar, la mediana de VRH previo a la cirugía resectiva del segundo tiempo fue de 25% (15-40%) en casos de hígado sano y de 50% (25-90%) en presencia de enfermedad hepática (274). En otra publicación, que incluye una gran cohorte de 486 pacientes, se constató una mediana de VRHe previo al primer tiempo de ALPPS de 22% (117).

No obstante, existen grupos de trabajo que abogan por medir el VRH mediante otras técnicas, como la escintigrafía o el índice de absorción de verde de indocianina. Ya en 2012, el grupo argentino de De Santibañes (77) inicia la idea de usar la escintigrafía con HIDA para la medición, no solo del volumen mediante TC, sino de la funcionalidad hepática del futuro RH. Marc Besselink y su grupo, usan la EHB con mebrofenin-Tc99 en su estudio concluyendo que la evaluación de la función del futuro RH supera la volumetría por TC. También otros importantes investigadores de la técnica (124,125) se muestran a favor de la EHB para la realización del estudio preoperatorio del segundo tiempo.

Por su parte, el uso del verde de indocianina lo introduce Makuuchi en sus primeros estudios (126), usando el índice de retención por el parénquima hepático a los 15 minutos, o R15%, para la medición preoperatoria de la función hepática. Más tarde, otros autores que abogan por la misma técnica, definen el punto de corte de seguridad del R15% estableciéndolo en 11 (45). No obstante, este tipo de técnicas no se encuentran disponibles en todos los centros, por lo que la TC sigue siendo una técnica fiable en el estudio preoperatorio de planificación del segundo tiempo de ALPPS, pues los estudios hasta la fecha no demuestran una infraestimación de la prueba, sino lo contrario.

Sobre los factores que afectan a la regeneración hepática

Relacionados con el diagnóstico del tumor

El incomparable estímulo regenerativo de ALPPS es indiscutible. Además, el estudio intensivo sobre la indicación quirúrgica y la estricta selección de los pacientes

desde su nacimiento ha resultado clave en la drástica disminución de las últimas tasas de morbimortalidad descritas (110), comparables a las de cualquier otra hepatectomía mayor.

Desde el primer estudio del Registro Internacional de ALPPS en 2014, ya se identifica una indicación distinta a la de las MHCCR como factor predictivo de aparición de complicaciones mayores, así como un aumento de la SG temprana, a 1 y 2 años cuando la técnica se realiza en pacientes afectados de MHCCR (73% y 59% frente al 88% y 74% del subgrupo menor de 60 años y MHCCR, respectivamente) (101). El grupo parisino de René Adam, en su estudio comparativo entre ALPPS y TSH, confirma la mejora en la morbimortalidad cuando se trata de pacientes con MHCCR (106). Este cambio en la indicación quirúrgica y la mejora asociada lo constata también en una publicación los investigadores más representativos del Registro de ALPPS, que informan de un aumento de la prevalencia de un 53% a un 77% en favor de las MHCCR y un descenso en el porcentaje de tumores biliares intervenidos de un 24% a un 9% en 437 pacientes recogidos por el Registro Internacional de ALPPS (110).

Otras indicaciones como el CHC o el colangiocarcinoma suelen desarrollarse sobre hígado enfermo, o pueden ser la causa de la enfermedad hepática (fibrosis, esteatosis, colestasis o cirrosis) por lo que su capacidad de regeneración se ve mermada, además de que el riesgo de IHP es mayor, informamos nuestro grupo de trabajo (144). De esta forma, el período de intervalo entre el primer y el segundo tiempo de ALPPS se puede ver prolongado o incluso puede no llegar a ocurrir. Un tiempo entre cirugías de mayor duración puede llevar al retraso en la administración de la quimioterapia adyuvante, que en muchos de estos casos se considera clave en la supervivencia, o puede conducir a una de las complicaciones más temidas, y ya comentadas, en el uso de técnicas de regeneración hepática: la progresión tumoral. En nuestro estudio, los pacientes con diagnóstico de CHC son los que menor crecimiento hepático entre tiempos de ALPPS consiguen [0.12 (0.09-0.16) vs 0.16 (0.11-0.21) en el caso de las MHCCR, $p < 0.001$].

A su vez, es bien conocido el efecto negativo de la quimioterapia sobre el parénquima hepático. Sus principales efectos adversos son el síndrome de obstrucción sinus-

oidal y la esteatohepatitis asociada a quimioterapia. La enfermedad hepática provocada tras su administración de forma neoadyuvante se ha relacionado con un aumento de la mortalidad por IHP y con una disminución de la tasa regenerativa (241–243).

En nuestro estudio, del total de los 734 pacientes recogidos del Registro Internacional de ALPPS, el 65.1% (472 pacientes) se trataba de MHCCR, el 13.4% CHC y el 11.3% cualquiera de las formas de colangiocarcinoma. El 62.7% del total habían recibido quimioterapia (un porcentaje mayor, 86.1%, sobre 534 pacientes, si contabilizamos exclusivamente los individuos de los que conocemos este dato). De ellos, el 24.1% habían recibido menos de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante, y un 21.6% cuando seleccionamos los pacientes con diagnóstico exclusivo de MHCCR.

Así, de nuestro análisis podemos extraer que los pacientes, tanto pertenecientes a la cohorte total como aquellos afectos de MHCCR, que recibieron menos ciclos de quimioterapia (<4 ciclos) partieron con mayor VRHe del primer tiempo (0.24, RIC: (0.19-0.3) con una $p=0.016$; y 0.25, RIC: (0.19-0.31) con una $p<0.001$, respectivamente), comprobándose así el efecto nocivo de la quimioterapia sobre nuestros pacientes. Sin embargo, haber recibido quimioterapia se asoció de forma estadísticamente significativa con un mayor porcentaje de crecimiento de volumen hepático entre la primera y la segunda cirugía de ALPPS (incremento VRHe = 0.16, RIC: (0.11-0.21), $p=0.002$). Una explicación para estos hallazgos puede ser que, en nuestro estudio en el que existe mayoría en número de pacientes diagnosticados de MHCCR, estos obtengan mejores resultados durante el curso postoperatorio, con una óptima recuperación y, por tanto, presenten una mayor capacidad regenerativa. Además, no haber recibido quimioterapia se asoció de forma significativa con no alcanzar el segundo tiempo de ALPPS ($p<0.006$).

Nuestros resultados, por tanto, se postulan contrarios a la idea prevalente de que la quimioterapia puede inducir enfermedad hepática y tener un impacto adverso en la regeneración hepática, lo cual podría afectar los resultados del procedimiento ALPPS. Petrowsky y otros investigadores destacados en el campo también señalan en su estudio sobre los resultados oncológicos a largo plazo de ALPPS en pacientes con MHCCR (135) el papel positivo de la quimioterapia en la mejora de la supervivencia. Estos ha-

llazgos no solo corroboran el incremento en la tasa de crecimiento, resección hepática y resección radical en casos de MHCCR, sino que también resaltan la importancia crucial de la biología tumoral y su respuesta a la quimioterapia. Estos aspectos emergen como elementos fundamentales para garantizar una supervivencia a largo plazo, como también sugieren en otra publicación el mismo grupo (137). Todos los investigadores llegan a la conclusión de que no solo la quimioterapia no afecta negativamente al crecimiento hepático, sino que los pacientes con MHCCR deberían ser candidatos a este tipo de tratamiento, debido a que el efecto antitumoral supera los posibles eventos adversos de su administración, y alarga su supervivencia. Por lo tanto, todos los pacientes candidatos a ALPPS deben recibir quimioterapia neoadyuvante para conocer el comportamiento natural de la enfermedad y, lo más importante, para su control previo a la cirugía.

Relacionados con las comorbilidades de los pacientes

Además de agentes externos como la quimioterapia como causantes de enfermedad hepática, la respuesta regenerativa del hígado puede verse gravemente afectada por enfermedades hepáticas intrínsecas preexistentes, como esteatohepatitis (NAFLD o NASH), fibrosis y cirrosis. En presencia de una esteatosis hepática marcada ($\geq 30\%$), existe un aumento comprobado de la tasa de complicaciones postoperatorias tras hepatectomía mayor (231,232). Los hígados esteatósicos muestran daño mitocondrial con liberación de radicales libre de oxígeno por la acumulación de lípidos, y un retraso anormal en la mitosis hepatocitaria posiblemente por señalización deficiente de ciclinas, IL-6 o TNF (234). Ya en uno de los primeros reportes del Registro Internacional de ALPPS, que se trataba de un estudio de tipo descriptivo sobre 202 pacientes con MHCCR a los que se realizó la técnica, se notificó la enfermedad hepática como predictor negativo de hipertrofia hepática (101).

De nuestra cohorte total de pacientes, un 12.6% de ellos padecían enfermedad hepática. En nuestro análisis, se asoció un mayor porcentaje de crecimiento de volumen hepático a la ausencia de padecer enfermedad hepática [incremento VRHe = 0.15, RIQ: (0.10-0.21), $p=0.012$]. En cambio, si solo nos fijamos en la cohorte de pacientes diagnosticados de MHCCR, el porcentaje de enfermedad hepática desciende hasta el 5.3%

(tan solo 23 pacientes) y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con el crecimiento hepático. Esto quiere decir que la mayor parte de los pacientes con enfermedad son aquellos diagnosticados de CHC o colangiocarcinoma, y que nuestros datos concuerdan con nuestra propia reflexión del tema (144) ya comentada, referida a la menor tasa de regeneración hepática en este tipo de pacientes.

Otra de las comorbilidades de los pacientes sobre las que, en nuestro estudio, encontramos diferencias estadísticamente significativas es la toma de tratamiento antihipertensivo. Se toma esta variable y no la hipertensión arterial, pues es la mejor manera de constatar que nuestros pacientes padecían realmente de una tensión arterial alta. Un 34.6% del total de los pacientes de nuestra cohorte de los que conocemos el dato (237 de 685) tomaban tratamiento antihipertensivo. El volumen al final del segundo tiempo y el porcentaje de crecimiento de volumen hepático entre ambas cirugías fue mayor en los pacientes que no tomaban tratamiento antihipertensivo de forma estadísticamente significativa [0.23 (0.18-8.28), $p=0.003$; y 0.16 (0.11-0.21), $p<0.001$, respectivamente]. También hallamos los mismos resultados cuando analizamos la cohorte de MHCCR, en la que existe un mayor VRHe en el segundo tiempo de ALPPS y un mayor incremento de VRHe entre ambas cirugías en los pacientes que tomaban fármacos antihipertensivos. Sin embargo, curiosamente, los pacientes que tomaban fármacos antihipertensivos presentaban, de forma estadísticamente significativa, un menor crecimiento hepático diario [-0,0026 (IC: -0,0043 a 0,0008), $p=0.004$].

Se trata de un hallazgo novedoso en cuanto a factores que influyen en la regeneración hepática que, sin embargo, hay que tomar con cautela pues en nuestra cohorte existe una prevalencia muy baja de NASH comparada con el porcentaje de pacientes que toman tratamiento antihipertensivo (12.6% vs 34.6%, respectivamente).

En humanos, existe escasa evidencia del efecto de estos fármacos sobre la regeneración hepática, pero en animales, existen publicaciones (275) que afirman que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como losartán disminuye la activación de las células de Ito o células estrelladas (que participan de forma activa en la secreción de sustancias relacionadas con la proliferación hepática y

en la creación de matriz extracelular necesaria en la hiperplasia hepatocitaria), mientras que lisinopril las activa. Estos fármacos actúan a través del sistema caliceína-cinina, un sistema poco definido de proteínas sanguíneas de importancia en las inflamaciones, el control de la presión sanguínea, la coagulación y el dolor (276). Uno de sus principales polipéptidos, la bradiquinina, que posee gran poder mitógeno (277), es inhibido por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, también llamada cininasa-2), que, a su vez, participa activamente en la regulación renal activando la angiotensina II. Los fármacos antihipertensivos IECA, por tanto, activando las células estrelladas y aumentando los niveles de bradiquinina, parecen influir de forma positiva en la regeneración hepática. Existen, además, otros estudios como el de que refuerzan dicha teoría (278).

Sin embargo, en un estudio más reciente (279) se ha comprobado, en un modelo experimental con ratones, que lisinopril no afecta al índice de regeneración hepático o de proliferación celular tras hepatectomía, aunque en los análisis séricos sí se observó disminución de la transaminasemia y de la bilirrubinemia por lo que concluyen que lisinopril puede mejorar la función hepática.

Otros fármacos antihipertensivos, debido a su acción sobre el sistema adrenérgico, como el nevíbolol (betabloqueante) o la terlipresina (análogo de la vasopresina), éste último por disminución de la presión portal, parecen influir positivamente en la regeneración hepática (280,281), mientras que otros como el propranolol (también betabloqueante) parecen hacerlo de forma negativa (282). De todas formas, se trata de escasa evidencia y en experimentación animal, por lo que todos estos hallazgos, al igual que el acontecido en nuestro estudio, hay que tomarlos con precaución y precisan de mayor estudio.

La enfermedad renal está muy ligada a la enfermedad hepática. En nuestro estudio, en cambio, un 1.7% de los pacientes (porcentaje similar en la cohorte de MCCR, 1.3%) padecían de enfermedad renal previamente al primer tiempo de ALPPS. ALPPS, por su parte, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA), evitable con un VRH suficiente. Existen publicaciones que demuestran que la incidencia de enfermedad renal tras hepatectomías mayores es mayor en pacientes

con IRA (283). En este mismo estudio, la incidencia de IRA fue del 21% y su relación con la indicación quirúrgica fue mayor en el caso de hepatectomías derechas extendidas (53%), seguida de ALPPS (43%). En su análisis, concluyen que, además de la edad y la enfermedad renal crónica, ALPPS fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IRA.

En nuestro estudio, padecer enfermedad renal se asoció a una diferencia menor en el crecimiento hepático por día $[-0,0145$ (IC: $-0,0026$ a $0,0215$)] (Tabla 3.3). Además, fue la única entre todas las variables estudiadas que alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante. Hasta lo que sabemos, no existe bibliografía que relacione la enfermedad renal preexistente con una menor tasa de crecimiento hepático, por lo que podemos decir que nuestro estudio infiere nuevos e interesantes datos que pueden ser objeto de estudio de conocimiento sobre regeneración hepática.

Relacionados con los eventos perioperatorios

Desde los inicios de la técnica, ya se intuía una mejora de los resultados de ALPPS cuando se reducía la agresividad quirúrgica en el primer tiempo, promoviendo una recuperación corta y exitosa de los pacientes que permitiera un crecimiento hepático adecuado en un tiempo prudencial con el que evitar la IHP y la progresión tumoral. Es por ello que comenzaron a surgir las distintas variantes de ALPPS, que incluían la transección incompleta del parénquima (86) o la EP intraoperatoria (89) y, sobre todo, el uso de la cirugía mínimamente invasiva con la incorporación incluso de la vía robótica (91).

En el primer estudio del Registro Internacional de ALPPS en 2014, enfocado principalmente a analizar tasas de morbimortalidad y de resección, se identificó, por ejemplo, la transfusión sanguínea como factor de riesgo de desarrollo de complicaciones severas y, por tanto, de peores resultados globales (101). En nuestro estudio, se realizó transfusión sanguínea sobre un 22.5% de los pacientes. Sin embargo, no implicó menor VRHe en ninguno de los tiempos quirúrgicos ni menor porcentaje de crecimiento hepático, tanto en la cohorte global como en la de MHCCR. Tampoco afectó al tiempo entre cirugías ni a la probabilidad de alcanzar la segunda cirugía.

Se sabe que los mecanismos inmunomoduladores de la transfusión sanguínea alogénica reducen la función de las células inmunitarias y la proporción de linfocitos T-helper (284,285). Además, se ha comentado la posibilidad de que la transfusión sanguínea perioperatoria induzca inmunosupresión y promueva la recaída tumoral, aunque otros estudios demuestren que no existe diferencia en la recurrencia y siga siendo un tema controvertido (286). En otro estudio reciente, tampoco se documentaron diferencias en tasas de supervivencia, de recurrencia o de crecimiento del RH cuando estudiaron el efecto de la transfusión sanguínea en 385 resecciones hepáticas sobre pacientes diagnosticados de CHC (287). En cambio, sí notificaron un aumento de la tasa de complicaciones postoperatorias (Clavien-Dindo >3a), aunque no hubo correlación con la tasa de regeneración del RH a los 7 días ($p=0.585$) entre el grupo que recibió la transfusión y el que no.

Otro gesto quirúrgico que clásicamente se ha asociado a una menor regeneración hepática postoperatoria es la maniobra de Pringle por la supuesta influencia negativa de la isquemia caliente sobre el RH (104). En cambio, en nuestro estudio, en el que se realizó la maniobra en un 25.6% (188 de 734 del total) de los pacientes, ésta no implicó menor VRHe en ninguno de los tiempos quirúrgicos ni menor porcentaje de crecimiento hepático. De hecho, en el subgrupo de pacientes con MHCCR, en el que se realizó en un similar 28.4% de las ocasiones, no realizar la maniobra de Pringle se asoció a un mayor VRHe tras la primera cirugía. Esto puede interpretarse como un efecto positivo de la maniobra sobre el tiempo quirúrgico, las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión sanguínea, que posibilita, a su vez, una mejor función hepática (26) y, por ende, una mayor tasa de regeneración.

Por otro lado, en los casos en los que se realizó la maniobra de Pringle, no hubo diferencias estadísticamente significativas en VRHe en relación al tiempo de aplicación (<16 minutos, entre 15 y 44 minutos, o >44 minutos). Al respecto, existe evidencia actual de que un tiempo de isquemia intraoperatorio prolongado cuando se realiza la maniobra de Pringle no influye en los resultados postoperatorios (incluso ≥ 60 minutos) (288).

El tiempo quirúrgico también se considera un factor a tener en cuenta en la regeneración hepática tras ALPPS, ya que una cirugía de menor duración se asocia a una menor agresividad del procedimiento, a un menor tiempo anestésico y a una menor probabilidad de complicaciones intraoperatorias y, por tanto, a una posterior influencia positiva sobre el crecimiento hepático. De hecho, en nuestro estudio, un menor tiempo quirúrgico se asoció de forma significativa con un mayor VRHe tras la primera cirugía, tras la segunda, y también con un mayor incremento del porcentaje de crecimiento de volumen hepática, tanto en la cohorte global como en el subgrupo de MHCCR. Un tiempo quirúrgico reducido también se relacionó con una reducción del período entre ambos tiempos de ALPPS, también tanto en el estudio del total de los pacientes como en el subgrupo de MHCCR ($p < 0.001$ y $p < 0.015$, respectivamente).

Gran parte de las primeras publicaciones sobre ALPPS desde su aparición estuvieron dedicadas al estudio de la morbimortalidad. En nuestra serie global, la tasa de complicaciones (según Clavien-Dindo) se sitúa en un 31.3%, siendo graves (Clavien-Dindo $> 3b$) el 14.1%, con una tasa de mortalidad del 2.4% (5 fallecimientos de 205 pacientes de los que conocemos el dato de la clasificación Clavien-Dindo), que disminuye al 27.1%, 10.6% y 0%, respectivamente, en el subgrupo de MHCCR. Se trata de tasas de morbimortalidad muy inferiores a las reportadas hasta la fecha (106,109,113). El grupo de Marc Besselink también reportó una tasa de mortalidad 0% en el brazo de estudio de pacientes intervenidos de p-ALPPS mediante laparoscopia (118).

El objetivo de una baja morbilidad tras el primer tiempo de ALPPS es clave. Como ya se ha comentado, todos los esfuerzos de la comunidad internacional hasta la fecha se han centrado en conseguir una recuperación postquirúrgica precoz tras la primera cirugía que favorezca una tasa de regeneración hepática adecuada y un acceso óptimo a la segunda cirugía de resección hepática. Al hilo de esta premisa, en nuestro estudio, los pacientes que no alcanzaron el segundo tiempo de ALPPS presentaron una mayor tasa de complicaciones tras el primer tiempo (29,1% vs 63,4%, $p < 0,001$). Además, una estancia hospitalaria < 8 días tras el primer tiempo de ALPPS se asoció a un mayor VRHe tras la segunda cirugía [0.41 (0.34-0.48), ($p=0.002$)] y a un mayor incremento del porcentaje de crecimiento de volumen hepático durante el tiempo de intervalo [0.17

(0.13-0.22), ($p < 0.001$)]. También una estancia hospitalaria tras el primer tiempo reducida se asoció a una llegada a la segunda cirugía más rápida ($p < 0.001$).

La importancia de este tiempo de intervalo entre ambas cirugías de ALPPS queda reflejada también en nuestro estudio cuando observamos que una estancia hospitalaria > 14 días se asocia a un menor crecimiento hepático diario [-0.0045 (IC: -0.0067 a 0.0023), $p < 0.001$]. Una estancia hospitalaria prolongada puede deberse a la presencia de complicaciones postquirúrgicas o a una recuperación subóptima que tenga un efecto negativo sobre la regeneración del RH.

Relacionados con la antropometría

Proviene del griego *anthropos* (hombre) y *metrikos* (medida), y trata del estudio cuantitativo de las características físicas del ser humano. Variables como la edad, la altura, el peso, el IMC o el sexo son aquellas en las que más hemos querido centrar la atención en nuestro estudio con el objetivo de obtener un patrón de predicción de crecimiento hepático que permita una mejor selección de los pacientes en los que aplicar la técnica ALPPS y mejorar así los resultados postoperatorios.

Se sabe que la edad es un factor de influencia negativa sobre la capacidad regenerativa del hígado (195,196). Existen además modelos experimentales que demuestran una pérdida de señalización y de coordinación en la replicación celular, así como una disminución de la cantidad de ADN de los hepatocitos en pacientes ancianos (197). Además, los pacientes de mayor edad se asocian a mayor número de comorbilidades y, por tanto, pueden tomar fármacos que también afecten a la regeneración hepática.

En nuestro estudio, un 25.5% de los pacientes tenían menos de 53 años y un 24.6% eran mayores de 68 años. De nuestro análisis podemos inferir el efecto deletéreo de la edad sobre la regeneración hepática. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al VRHe previo al primer tiempo de ALPPS entre los distintos grupos de edad, los pacientes > 68 años consiguieron una menor mediana de VRHe al segundo tiempo (37% vs 40% en pacientes < 53 años, $p = 0.022$), y una menor mediana de crecimiento hepático entre ambos tiempos de ALPPS (14% vs 17% en pacientes < 53

años, $p=0.001$). Asimismo, descubrimos que los pacientes > 68 años obtienen, de forma estadísticamente significativa en el análisis univariante, un menor crecimiento hepático diario ($p=0.026$). En el caso de los pacientes diagnosticados de MHCCR, la mediana de crecimiento entre ambos tiempos de ALPPS también fue menor en el grupo de mayores de 68 años (15% vs 17% en pacientes < 53 años, $p=0.025$).

En la literatura existe escasa evidencia acerca de la influencia de las medidas antropométricas sobre la regeneración hepática. Sin embargo, nuestro estudio recaba datos novedosos sobre factores como la altura. Podemos comprobar que los pacientes con una altura < 1.63 m presentan una mayor mediana de VRHe antes del primer tiempo de ALPPS (24% vs 21% en pacientes con altura > 1.76 m, $p<0.001$), y mayor mediana de VRHe antes del segundo tiempo (40% vs 35%, $p<0.001$). En el subgrupo de MHCCR, las diferencias son mayores: los pacientes con altura < 1.64 m también presentan una mayor mediana de VRHe antes del primer tiempo de ALPPS (25% vs 21% en pacientes con altura > 1.77 m, $p<0.001$), mayor mediana de VRHe antes del segundo tiempo (43% vs 35% en pacientes con altura > 1.77 m, $p<0.001$) y, además, mayor mediana de crecimiento de VRHe entre ambas cirugías (18% vs 15%, $p=0.034$). Las diferencias en cuanto a la altura entre la cohorte global y el grupo de MHCCR pueden ser debidas, como ya se ha comentado previamente, a una mejora del manejo clínico sobre el resto y a un curso postoperatorio más favorable que conduzca a una mayor tasa de regeneración hepática.

Otras medidas antropométricas, como la circunferencia del brazo, se han usado frecuentemente en el diagnóstico de malnutrición en zonas de bajos recursos (289), pero la relación entre el estado nutricional y la regeneración hepática ha sido poco estudiada, y la evidencia existente es, a veces, contradictoria.

La regeneración hepática es un proceso metabólica y energéticamente demandante. Algunos estudios asocian la desnutrición con una mayor mortalidad posoperatoria y un menor crecimiento hepático tras hepatectomía (219). Otros, en cambio, investigaron el efecto de la inanición a corto plazo (12 a 23 horas) y mostraron resultados beneficiosos en la protección contra la apoptosis y la necrosis celular (223).

El estado nutricional, de forma estandarizada, se mide mediante el IMC. Según la OMS, la obesidad se define como un $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Se trata de uno de los mayores problemas de salud mundiales y conlleva múltiples comorbilidades, así como asociación con enfermedad hepática (249). Además de una tasa de morbimortalidad elevada en cualquier cirugía en general (250,251), y cirugía hepática en concreto (257,258,260), también se ha comprobado que influye negativamente sobre la regeneración hepática (233).

En nuestro estudio, los pacientes con un $\text{IMC} \geq 28$, todavía en rango de sobrepeso según la OMS (25-29.9), presentaron un menor VRH antes del primer y del segundo tiempo de ALPPS ($p=0.004$ y $p=0.007$, respectivamente). En el análisis de la cohorte del subgrupo con MHCCR, al hilo de lo ocurrido con la variable altura, aunque con diferencias menos acusadas, los pacientes con un $\text{IMC} \geq 28$ no sólo presentaron un menor VRH antes del primer y del segundo tiempo ($p=0.008$ y $p=0.032$, respectivamente), sino también un menor incremento de VRH entre ambos tiempos de ALPPS ($p=0.038$), constatando de nuevo una mejoría de los resultados en el estudio de las MHCCR.

Por otro lado, el IMC se trata de la relación entre el peso y la altura. En nuestro estudio, hemos identificado al peso, de forma independiente, como un factor predictivo de regeneración hepática. En la literatura, en cambio, no hemos encontrado evidencia al respecto. Así, de nuestro análisis podemos concluir que un peso excesivo ($> 83\text{Kg}$) determina una menor mediana de VRHe antes del primer tiempo de ALPPS (21% vs 25% en pacientes con peso $< 63 \text{ Kg}$, $p<0.001$), menor mediana de VRHe antes del segundo tiempo (42% vs 35%, $p<0.001$) y, además, menor mediana de crecimiento de VRHe entre ambas cirugías (16% vs 14%, $p=0.002$). Si nos fijamos en la cohorte de MHCCR volvemos a observar las mismas diferencias en VRHe y crecimiento de VRH entre pacientes con un peso $< 65 \text{ Kg}$ y aquellos con un peso $> 83\text{Kg}$.

Existen interesantes datos cuando se analiza la influencia del sexo, en concreto el femenino, sobre la función hepática y su capacidad regenerativa. En primer lugar, el hígado se puede considerar un órgano sexualmente dimórfico (206).

Aunque no existe evidencia clínica significativa que muestre diferencias de cantidades en sangre entre sexos, se ha comprobado que el nivel de estrógenos séricos aumenta tras hepatectomía parcial y que participa en la regeneración hepática aumentando la síntesis de ADN (202,204). También se han identificado los estrógenos como factor protector frente al daño por tóxicos (212), determinados procesos de hepatocarcinogénesis (264) o la curación de infecciones virales hepatotróficas como el VHC (265).

En un estudio en el que participa nuestra Unidad (216), se demostró que el sexo masculino se asoció con una mayor morbilidad postoperatoria por una mayor tasa de complicaciones mayores después de una hepatectomía, y que la función hepática estimada mediante la puntuación MELD, diariamente, fue menor en las pacientes de sexo femenino durante todos los días postoperatorios después de hepatectomías mayores. En el análisis de la cohorte de pacientes intervenidos de ALPPS, las mujeres también obtuvieron una menor tasa de complicaciones tras la primera cirugía y una menor puntuación MELD diaria. Además, el análisis multivariante demostró el sexo masculino como predictor de complicaciones mayores, y de mayor MELD en el 5º día postoperatorio. Por otro lado, el intervalo entre ambos tiempos de ALPPS fue menor en mujeres, aunque, curiosamente, esta diferencia desapareció cuando se analizaron subgrupos de mayor edad en situación de postmenopausia.

En nuestro estudio, las pacientes representan un 39.9% (291 mujeres) del total. Presentan un mayor VRHe antes de ambos tiempos de ALPPS, y un mayor incremento de VRHe entre cirugías, tanto las pacientes del análisis global como en el subgrupo de MHCCR. Además, es la única variable antropométrica de las estudiadas que se identifica con factor influyente en el tiempo del periodo de intervalo entre la primera y la segunda cirugía de ALPPS. A este respecto, el género masculino supone el 40,3% en el grupo de pacientes que alcanzan la segunda cirugía de resección en menos de 7 días, en comparación con el 50% de las mujeres; mientras que en el grupo >14 días hay un 15,3% de las mujeres frente al 20,6% de los varones. También los varones experimentan un menor crecimiento hepático diario tras el primer tiempo de ALPPS .

La principal limitación de este estudio tiene que ver con los datos de las variables estudiadas a los que no hemos podido tener acceso, ya que se trata de un análisis con un gran volumen de pacientes procedentes de 99 centros internacionales por lo que resulta complicado contactar de manera directa con todos los participantes del Registro para introducir los datos omitidos. Sin embargo, las principales variables que eran objeto de nuestro estudio, las asociadas a factores antropométricos (edad, altura, peso y género), representan un bajo porcentaje de estos datos ignorados.

VI. CONCLUSIONES

Podemos concluir:

- Los pacientes que encontraron mayor dificultad para la regeneración hepática fueron hombres, ancianos y obesos.
- De manera general, las variables relacionadas con factores antropométricos: edad <53 años, altura <1.63, peso <53 kg, IMC <22.7 y el género femenino se asociaron a mayor crecimiento y volumen hepático en el primer y segundo tiempo, tanto en la cohorte global como en los pacientes diagnosticados de metástasis de cáncer colorrectal.
- Contrario a lo clásicamente establecido, la administración de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal se asoció a un mayor crecimiento hepático
- Otras variables, como el tiempo quirúrgico o la estancia hospitalaria tras la primera cirugía también influyeron en el crecimiento hepático. Todo ello se traduce en que un mejor manejo perioperatorio del paciente conlleva mejores resultados en regeneración hepática.
- Entre otros hallazgos novedosos, no tomar tratamiento antihipertensivo demostró ser un factor favorable de crecimiento hepático, al igual que la ausencia de enfermedad renal preexistente. Se trata de resultados originales que no han sido descritos hasta la fecha en humanos, por lo que precisan de mayor estudio.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Riva MA, Riva E, Spicci M, Strazzabosco M, Giovannini M, Cesana G. “The city of Hepar”: rituals, gastronomy, and politics at the origins of the modern names for the liver. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1132–6.
2. Cavalcanti de A Martins A, Martins C. History of liver anatomy: Mesopotamian liver clay models. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc*. 2013 Apr;15(4):322–3.
3. Reuben A. The body has a liver. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1179–81.
4. Helling TS, Azoulay D. *Historical Foundations of Liver Surgery*. Springer; 2020. 274 p.
5. Dalton HC. Laparotomy for Gunshot Wound of Stomach and Liver. *Ann Surg*. 1888 Aug;8(2):81–100.
6. Rosen G. Billroth in 1870. *Surgery*. 1972 Sep;72(3):337–44.
7. Keen WW. Report of a Case of Resection of the Liver for the Removal of a Neoplasm, with a Table of Seventy-six Cases of Resection of the Liver for Hepatic Tumors. *Ann Surg*. 1899 Sep;30(3):267–83.
8. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*. 1999;16(6):459–67.
9. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol*. 1983;Suppl 2:493–7.
10. Pringle JH. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*. 1908 Oct;48(4):541–9.
11. Tôn Thất Tùng. No Title. *Mem Acad Chir*. 1939;
12. Sarmiento JM, Dodson TF. Julian K Quattlebaum, MD: American pioneer of hepatic surgery. *J Am Coll Surg*. 2008 Oct;207(4):607–11, 611.e1-5.
13. LORTAT-JACOB JL, ROBERT HG, HENRY C. [Case of right segmental hepatectomy]. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1952 Feb;78(8–9):244–51.

14. Kokudo N, Takemura N, Ito K, Mihara F. The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020 Mar;4(2):109–17.
15. Belghiti J. The first anatomical right resection announcing liver donation. *J Hepatol.* 2003 Oct;39(4):475–9.
16. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990 May;107(5):521–7.
17. Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, et al. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg.* 2002 Aug;236(2):241–7.
18. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1987 Feb;164(2):155–8.
19. Tôn Thất Tùng. A new technique for operating on the liver. *Lancet (London, England).* 1963;
20. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, Kim DK, Castro EB, Watson RC, et al. Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg.* 1974 Oct;180(4):644–52.
21. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg.* 1990 Jan;77(1):21–6.
22. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):277–85.
23. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978 Nov;147(5):689–93.

24. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg.* 1989 Jul;210(1):13–9.
25. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg.* 1996 Aug;224(2):155–61.
26. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg.* 1997 Dec;226(6):703–4.
27. Ezaki T, Seo Y, Tomoda H, Furusawa M, Kanematsu T, Sugimachi K. Partial hepatic resection under intermittent hepatic inflow occlusion in patients with chronic liver disease. *Br J Surg.* 1992 Mar;79(3):224–6.
28. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg.* 1998 Aug;85(8):1058–60.
29. 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. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):397.
30. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping. *Br J Surg.* 2006 Jun;93(6):685–9.
31. Weiss MJ, Ito H, Araujo RLC, Zabor EC, Gonen M, D'Angelica MI, et al. Hepatic pedicle clamping during hepatic resection for colorectal liver metastases: no impact on survival or hepatic recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan;20(1):285–94.
32. Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, Jarnagin WR. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Jul;17(4):490–6.
33. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;11(12):737–49.

34. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg.* 2011 Apr;253(4):656–65.
35. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2000 Jul;232(1):25–31.
36. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg.* 2001 Jul;193(1):109–11.
37. Llado L, Muñoz A, Ramos E, Torras J, Fabregat J, Rafecas A. The anterior hanging-approach improves postoperative course after right hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. Results of a prospective study with propensity-score matching comparison. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2016 Feb;42(2):176–83.
38. Torzilli G, Procopio F, Donadon M, Del Fabbro D, Cimino M, Montorsi M. Safety of intermittent Pringle maneuver cumulative time exceeding 120 minutes in liver resection: a further step in favor of the “radical but conservative” policy. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):270–80.
39. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol.* 1991 Nov;78(5 Pt 2):956–8.
40. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc.* 1996 Jul;10(7):758–61.
41. Kaneko H, Takagi S, Shiba T. Laparoscopic partial hepatectomy and left lateral segmentectomy: technique and results of a clinical series. *Surgery.* 1996 Sep;120(3):468–75.
42. Morise Z, Wakabayashi G. First quarter century of laparoscopic liver resection. *World J Gastroenterol.* 2017 May;23(20):3581–8.

43. Hüscher CG, Lirici MM, Chiodini S, Recher A. Current position of advanced laparoscopic surgery of the liver. *J R Coll Surg Edinb.* 1997 Aug;42(4):219–25.
44. Kobayashi K, Kawaguchi Y, Kobayashi Y, Matsumura M, Ishizawa T, Akamatsu N, et al. Identification of liver lesions using fluorescence imaging: comparison of methods for administering indocyanine green. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2021 Feb;23(2):262–9.
45. Horisberger K, Rössler F, Oberkofler CE, Raptis D, Petrowsky H, Clavien P-A. The value of intraoperative dynamic liver function test ICG in predicting postoperative complications in patients undergoing staged hepatectomy: a pilot study. *Langenbeck's Arch Surg.* 2023 Jul;408(1):264.
46. Cherqui D, Soubrane O, Husson E, Barshasz E, Vignaux O, Ghimouz M, et al. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet (London, England).* 2002 Feb;359(9304):392–6.
47. Dokmak S, Cauchy F, Sepulveda A, Choinier PM, Dondéro F, Aussilhou B, et al. Laparoscopic Liver Transplantation: Dream or Reality? The First Step With Laparoscopic Explant Hepatectomy. *Ann Surg.* 2020 Dec;272(6):889–93.
48. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, Sbrana F, Cecconi S, Balestracci T, et al. Robotics in general surgery: personal experience in a large community hospital. *Arch Surg.* 2003 Jul;138(7):777–84.
49. Choi SB, Park JS, Kim JK, Hyung WJ, Kim KS, Yoon DS, et al. Early experiences of robotic-assisted laparoscopic liver resection. *Yonsei Med J.* 2008 Aug;49(4):632–8.
50. Cheung T-T, Liu R, Cipriani F, Wang X, Efanov M, Fuks D, et al. Robotic versus laparoscopic liver resection for huge (≥ 10 cm) liver tumors: an international multicenter propensity-score matched cohort study of 799 cases. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023 Apr;12(2):205–15.

51. Krenzien F, Schmelzle M, Pratschke J, Feldbrügge L, Liu R, Liu Q, et al. Propensity Score-Matching Analysis Comparing Robotic Versus Laparoscopic Limited Liver Resections of the Posterosuperior Segments: An International Multicenter Study. *Ann Surg.* 2024 Feb;279(2):297–305.
52. Lopez-Lopez V, Gomez-Perez B, de Vicente E, Jiménez-Galanes S, Mora-Oliver I, Sabater L, et al. Next-generation three-dimensional modelling software for personalized surgery decision-making in perihilar cholangiocarcinoma: multicentre study. *Br J Surg.* 2021 Dec;108(12):e394–5.
53. Lopez-Lopez V, Esquer IS, Valles PG, Conesa AL, Brusadin R, Navarro A, et al. Robotic Perihilar Cholangiocarcinoma: A Step Forward in the Challenge of Minimally Invasive Liver Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2024 Mar;31(3):1836–7.
54. Lopez-Lopez V, Sánchez-Esquer I, Crespo MJ, Navarro MÁ, Brusadin R, Conesa AL, et al. Development and validation of advanced three-dimensional navigation device integrated in da Vinci Xi® surgical robot for hepatobiliary surgery: pilot study. *Br J Surg.* 2022 Dec;110(1):108–10.
55. Lopez-Lopez V, Morise Z, Albadalejo-González M, Gavara CG, Goh BKP, Koh YX, et al. Explainable artificial intelligence prediction-based model in laparoscopic liver surgery for segments 7 and 8: an international multicenter study. *Surg Endosc.* 2024 Feb;
56. Rous P, Larimore LD. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE : A DEMONSTRATION OF LIVER ATROPHY CONDITIONAL ON COMPENSATION. *J Exp Med.* 1920 Apr;31(5):609–32.
57. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg.* 1975 Sep;130(3):296–302.
58. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986 Oct;10(5):803–8.

59. 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. *Arch Histol Cytol.* 1995 Jun;58(2):171–84.
60. 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 Feb;210(2):467–77.
61. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol.* 2005 Jun;16(6):779–90.
62. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000 Dec;232(6):777–85.
63. 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. *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1037–51.
64. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007 Apr;356(15):1545–59.
65. 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. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2008 Feb;12(2):297–303.
66. Robles R, Marín 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. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2012 Jul;38(7):586–93.

67. 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. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2002;6(6):905–13; discussion 913.
68. 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. *Arch Surg.* 2008 Oct;143(10):978–82; discussion 982.
69. 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. *Ann Surg.* 2008 May;247(5):825–34.
70. 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 Am J Roentgenol.* 1999 Sep;173(3):633–5.
71. 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. *Br J Surg.* 1999 Jun;86(6):784–8.
72. Abulkhair A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):49–57.
73. 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. *J Am Coll Surg.* 2000 Jul;191(1):38–46.
74. Baumgart J, Lang S, Lang H. a New Method for Induction of Liver Hypertrophy Prior To Right Trisectionectomy: a Report of Three Cases. *Hpb [Internet].* 2011 [cited 2024 Feb 7];13(2):71–2. Available from: <https://www.researchgate>.

- net/publication/281999953_A_new_method_for_induction_of_liver_hypertrophy_prior_to_right_trisectionectomy_A_report_of_three_cases
75. 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. *Ann Surg*. 2012 Mar;255(3):405–14.
 76. Denys A, Madoff DC, Doenz F, Schneider F, Gillet M, Vauthey JN, et al. Indications for and limitations of portal vein embolization before major hepatic resection for hepatobiliary malignancy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002 Oct;11(4):955–68.
 77. de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg*. 2012 Jan;36(1):125–8.
 78. Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. [New method of hepatic regeneration]. *Cir Esp*. 2011 Dec;89(10):645–9.
 79. Heinrich S, Jochum W, Graf R, Clavien P-A. Portal vein ligation and partial hepatectomy differentially influence growth of intrahepatic metastasis and liver regeneration in mice. *J Hepatol*. 2006 Jul;45(1):35–42.
 80. 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 Aug;34(2):267–72.
 81. 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? *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb;16(2):423–30.
 82. 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. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Apr;24(4):409–18.

83. Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. Vol. 256, *Annals of surgery*. United States; 2012. p. e13; author reply e16-9.
84. Clavien P-A, Lillemoe KD. Note from the editors on the ALPPS e-Letters-to-the-Editor. Vol. 256, *Annals of surgery*. United States; 2012. p. 552.
85. Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brusadin R, de la Peña J, Fuster M, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg*. 2014 Aug;101(9):1129–34; discussion 1134.
86. Petrowsky H, Györi G, de Oliveira M, Lesurtel M, Clavien P-A. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg*. 2015 Apr;261(4):e90-2.
87. Li J, Kantas A, Ittrich H, Koops A, Achilles EG, Fischer L, et al. Avoid “All-Touch” by Hybrid ALPPS to Achieve Oncological Efficacy. Vol. 263, *Annals of surgery*. United States; 2016. p. e6-7.
88. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery*. 2015 Apr;157(4):690–8.
89. de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2016 Jun;401(4):557–63.
90. Schadde E, Malagó M, Hernandez-Alejandro R, Li J, Abdalla E, Ardiles V, et al. Monosegment ALPPS hepatectomy: extending resectability by rapid hypertrophy. *Surgery*. 2015 Apr;157(4):676–89.
91. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Fabra I. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surg Oncol*. 2016 Dec;25(4):457.
92. Jiao LR, Hakim DN, Gall TMH, Fajardo A, Pencavel TD, Fan R, et al. A totally laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepa-

- tectomy assisted with radiofrequency (radiofrequency assisted liver partition with portal vein ligation) for staged liver resection. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016 Aug;5(4):382–7.
93. 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). *Ann Surg.* 2021 Jan;273(1):e22–4.
94. Gavriilidis P, Marangoni G, Ahmad J, Azoulay D. Simultaneous portal and hepatic vein embolization is better than portal embolization or ALPPS for hypertrophy of future liver remnant before major hepatectomy: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023 Jun;22(3):221–7.
95. Schadde E, Guiu B, Deal R, Kalil J, Arslan B, Tasse J, et al. Simultaneous hepatic and portal vein ligation induces rapid liver hypertrophy: A study in pigs. *Surgery.* 2019 Mar;165(3):525–33.
96. Laurent C, Fernandez B, Marichez A, Adam J-P, Papadopoulos P, Lapuyade B, et al. Radiological Simultaneous Portohepatic Vein Embolization (RASPE) Before Major Hepatectomy: A Better Way to Optimize Liver Hypertrophy Compared to Portal Vein Embolization. *Ann Surg.* 2020 Aug;272(2):199–205.
97. Clavien P-A. Hepatic Vein Embolization for Safer Liver Surgery: Insignificant Novelty or a Breakthrough? *Ann Surg.* 2020 Aug;272(2):206–9.
98. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology.* 1996 Dec;24(6):1386–91.
99. Kobayashi K, Yamaguchi T, Denys A, Perron L, Halkic N, Demartines N, et al. Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience. *Surgery.* 2020 Jun;167(6):917–23.

100. Chebaro A, Buc E, Durin T, Chiche L, Brustia R, Didier A, et al. Liver Venous Deprivation or Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy?: A Retrospective Multicentric Study. *Ann Surg.* 2021 Nov;274(5):874–80.
101. 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. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):828–9.
102. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Mar;29(8):1083–90.
103. Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):35–42.
104. Selzner M, Camargo CA, Clavien PA. Ischemia impairs liver regeneration after major tissue loss in rodents: protective effects of interleukin-6. *Hepatology.* 1999 Aug;30(2):469–75.
105. 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. *Ann Surg.* 2015 Nov;262(5):780–6.
106. Adam R, Imai K, Castro Benitez C, Allard M-A, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2016 Oct;103(11):1521–9.
107. D’Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2011 Apr;18(4):1096–103.

108. Govaert KM, van Kessel CS, Steller EJA, Emmink BL, Molenaar IQ, Kranenburg O, et al. Recurrence location after resection of colorectal liver metastases influences prognosis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2014 May;18(5):952–60.
109. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien P-A. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg.* 2016 Dec;103(13):1768–82.
110. Linecker M, Björnsson 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. *Ann Surg.* 2017 Nov;266(5):779–86.
111. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, Upchurch GRJ, Knol JA, Colletti LM. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg.* 2004 Jul;199(1):31–8.
112. Schnitzbauer AA, Schadde E, Linecker M, Machado MA, Adam R, Malago M, et al. Indicating ALPPS for Colorectal Liver Metastases: A Critical Analysis of Patients in the International ALPPS Registry. *Surgery.* 2018 Sep;164(3):387–94.
113. Sandström P, Røsok 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). *Ann Surg.* 2018 May;267(5):833–40.
114. Jiao LR, Fajardo Puerta AB, Gall TMH, Sodergren MH, Frampton AE, Pencavel T, et al. Rapid Induction of Liver Regeneration for Major Hepatectomy (REBIRTH): A Randomized Controlled Trial of Portal Vein Embolisation versus ALPPS Assisted with Radiofrequency. *Cancers (Basel).* 2019 Mar;11(3).
115. Capobianco I, Oldhafer KJ, Fard-Aghaie M-H, Robles-Campos R, Brusadin R, Petrowsky H, et al. Development and internal validation of the Comprehensive ALPPS Preoperative Risk Assessment (CAPRA) score: is the patient suitable

- for Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS)? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022 Feb;11(1):52–66.
116. Linecker M, Kuemmerli C, Kambakamba P, Schlegel A, Muiesan P, Capobianco I, et al. Performance validation of the ALPPS risk model. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2019 Jun;21(6):711–21.
117. Huiskens J, Schadde E, Lang H, Malago M, Petrowsky H, de Santibañes E, et al. Avoiding postoperative mortality after ALPPS-development of a tumor-specific risk score for colorectal liver metastases. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2019 Jul;21(7):898–905.
118. Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, Bennink RJ, Erdmann JI, Swijnenburg R-J, et al. Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Transl Med.* 2020 Apr;8(7):436.
119. Rassam F, Olthof PB, Richardson H, van Gulik TM, Bennink RJ. Practical guidelines for the use of technetium-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function. *Nucl Med Commun.* 2019 Apr;40(4):297–307.
120. Olthof PB, van Gulik TM, Bennink RJ. The HIBA Index for ALPPS, Preliminary Results to Interpret With Caution. Vol. 267, *Annals of surgery*. United States; 2018. p. e97–8.
121. 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. *Ann Surg.* 2018 Jun;267(6):1141–7.
122. Lam H-D, van der Pas SL, Baranski A, van Hoek B, Burgmans MC, Bennink RJ, et al. The role of proportionate kinetic growth rate fraction in future remnant liver function over volume determined by (99m)Tc-Mebrofenin hepatobiliary

- scintigraphy including SPECT and computed tomography in the risk prediction of postoperative mortality in A. Vol. 165, Surgery. United States; 2019. p. 1244–5.
123. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, van Lienden KP, Besselink MG, Busch ORC, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2016 Sep;18(9):773–80.
 124. Truant S, Baillet C, Deshorgue AC, El Amrani M, Huglo D, Pruvot F-R. Contribution of hepatobiliary scintigraphy in assessing ALPPS most suited timing. *Updates Surg.* 2017 Sep;69(3):411–9.
 125. Tomassini F, D’Asseler Y, Giglio MC, Lecluyse C, Lambert B, Sainz-Barriga M, et al. Hemodynamic changes in ALPPS influence liver regeneration and function: results from a prospective study. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2019 May;21(5):557–65.
 126. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003 Nov;138(11):1198–206; discussion 1206.
 127. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien P-A. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):1–7.
 128. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, de Jonge J, Wijnhoven BPL, Breitenstein S, et al. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):753–7.
 129. 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 May;149(5):713–24.

130. 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. *Ann Surg.* 2005 Dec;242(6):824–8, discussion 828-9.
131. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):854.
132. Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery.* 2017 Apr;161(4):909–19.
133. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb;360(6):563–72.
134. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2007 Jul;370(9582):135–42.
135. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kırımker OE, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients With Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2020 Nov;272(5):793–800.
136. Gavriilidis P, Sutcliffe RP, Roberts KJ, Pai M, Spalding D, Habib N, et al. No difference in mortality among ALPPS, two-staged hepatectomy, and portal vein embolization/ligation: A systematic review by updated traditional and network meta-analyses. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020 Oct;19(5):411–9.
137. Hasselgren K, Malagò M, Vyas S, Campos RR, Brusadin R, Linecker M, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not affect future liver remnant growth and outco-

- mes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Surgery*. 2017 May;161(5):1255–65.
138. Hasselgren K, Røsok 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. *Ann Surg*. 2021 Mar;273(3):442–8.
139. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1306–15.
140. 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 J Surg*. 2014 Jun;38(6):1504–9.
141. Røsok BI, Høst-Brunsell T, Brudvik KW, Carling U, Dorenberg E, Björnsson B, et al. Characterization of early recurrences following liver resection by ALPPS and two stage hepatectomy in patients with colorectal liver-metastases and small future liver remnants; a translational substudy of the LIGRO-RCT. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc*. 2019 Aug;21(8):1017–23.
142. Robles-Campos R, Brusadin R, López-Conesa A, López-López V, Navarro-Barrios Á, López-Espín JJ, et al. Long-Term Outcome After Conventional Two-Stage Hepatectomy Versus Tourniquet-ALPPS in Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *World J Surg*. 2019 Sep;43(9):2281–9.
143. Li P-P, Huang G, Jia N-Y, Pan Z-Y, Liu H, Yang Y, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Feb;11(1):38–51.

144. Lopez-Lopez V, Miura K, Lopez-Conesa A, Brusadin R, Navarro A, Robles-Campos R. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: a delicate balance between volume and morbidity. Vol. 12, Hepatobiliary surgery and nutrition. China (Republic : 1949-); 2023. p. 284–6.
145. Li J, Moustafa M, Linecker M, Lurje G, Capobianco I, Baumgart J, et al. ALPPS for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Did Aggressive Surgery Lead to the Oncological Benefit? An International Multi-center Study. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1372–84.
146. López-López V, Robles-Campos R, Brusadin R, López-Conesa A, Navarro Á, Arevalo-Perez J, et al. Tourniquet-ALPPS is a promising treatment for very large hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2018 Jun;9(46):28267–80.
147. Chan A, Zhang WY, Chok K, Dai J, Ji R, Kwan C, et al. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy. *Ann Surg*. 2021 May;273(5):957–65.
148. Lopez-Lopez V, Martínez-Caceres C, Gomez-Valles P, Cruz J, Caballero-Illanes A, Brusadin R, et al. Impact of rapid hypertrophy of tourniquet associating liver partition and portal vein ligation in the tumor progression pathways compared to two stage hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc*. 2023 Oct;25(10):1235–46.
149. Joechle K, Moser C, Ruemmele P, Schmidt KM, Werner JM, Geissler EK, et al. ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) does not affect proliferation, apoptosis, or angiogenesis as compared to standard liver resection for colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2017 Mar;15(1):57.
150. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S45-53.

151. Michalopoulos GK, DeFrances M. Liver regeneration. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2005;93:101–34.
152. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004 Oct;5(10):836–47.
153. de la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int.* 2001 Jun;119(2):149–54.
154. Krishna M. Anatomía microscópica del hígado. *Clin liver Dis.* 2013 Nov;2(Suppl 5):109–12.
155. Steer CJ. Liver regeneration. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 1995 Nov;9(14):1396–400.
156. Chu J, Sadler KC. New school in liver development: lessons from zebrafish. *Hepatology.* 2009 Nov;50(5):1656–63.
157. Nocito A, Georgiev P, Dahm F, Jochum W, Bader M, Graf R, et al. Platelets and platelet-derived serotonin promote tissue repair after normothermic hepatic ischemia in mice. *Hepatology.* 2007 Feb;45(2):369–76.
158. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div.* 2013 Jun;8(1):8.
159. Michalopoulos GK. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017 Apr;65(4):1384–92.
160. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):692–4.
161. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology.* 2012 Nov;143(5):1158–72.
162. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Feb;94(4):1441–6.

163. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*. 1996 Nov;274(5291):1379–83.
164. 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. *J Immunol*. 2018 Feb;200(3):1169–87.
165. Cantré 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. *Br J Surg*. 2008 Jun;95(6):785–92.
166. 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. *Comp Hepatol*. 2004 Sep;3(1):7.
167. 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 Jan;31(1):75–82.
168. Nejak-Bowen K, Orr A, Bowen WCJ, Michalopoulos GK. Conditional genetic elimination of hepatocyte growth factor in mice compromises liver regeneration after partial hepatectomy. *PLoS One*. 2013;8(3):e59836.
169. 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 Apr;13(4):743–50.
170. Van Belle E, Witztenbichler 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 Feb;97(4):381–90.

171. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jan;88(2):415–9.
172. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science*. 1997 Apr;276(5309):60–6.
173. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):40–55.
174. Taub R. Liver regeneration 4: transcriptional control of liver regeneration. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1996 Mar;10(4):413–27.
175. Apte U, Gkretsi V, Bowen WC, Mars WM, Luo J-H, Donthamsetty S, et al. Enhanced liver regeneration following changes induced by hepatocyte-specific genetic ablation of integrin-linked kinase. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):844–51.
176. Kurinna S, Barton MC. Cascades of transcription regulation during liver regeneration. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Feb;43(2):189–97.
177. 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 Oct;54(4):1360–70.
178. 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*. 2008 Jul;7(14):2215–24.
179. 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. *Dev Cell*. 2012 Oct;23(4):681–90.
180. Kurinna S, Barton MC. Hierarchies of transcriptional regulation during liver regeneration. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010;97:201–27.

181. Uribe M, Uribe-Echevarría 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 Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2018 Aug;20(8):729–38.
182. Budai A, Horváth G, Tretter L, Radák Z, Koltai E, Bori Z, et al. Mitochondrial function after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in an experimental model. *Br J Surg.* 2019 Jan;106(1):120–31.
183. 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. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):837–9.
184. 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. *Eur Surg Res Eur Chir Forschung Rech Chir Eur.* 2018;59(1–2):72–82.
185. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311–22.
186. Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol.* 2012 Jul;22(13):1166–75.
187. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2013 Apr;17(4):814–21.
188. Schadde E, Tsatsaris C, Swiderska-Syn M, Breitenstein S, Urner M, Schimmer R, et al. Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):666–79.

189. Kron P, Linecker M, Limani P, Schlegel A, Kambakamba P, Lehn J-M, et al. Hypoxia-driven Hif2a coordinates mouse liver regeneration by coupling parenchymal growth to vascular expansion. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):2198–209.
190. 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. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):560–70.
191. Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant hedgehog signaling activation. *Curr Mol Med*. 2009 Sep;9(7):873–86.
192. Patil MA, Zhang J, Ho C, Cheung S-T, Fan S-T, Chen X. Hedgehog signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2006 Jan;5(1):111–7.
193. 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. *Front Oncol*. 2019;9:1206.
194. Lopez-Lopez V, Linecker M, Caballero-Llanes A, Reese T, Oldhafer KJ, Hernandez-Alejandro R, et al. Liver Histology Predicts Liver Regeneration and Outcome in ALPPS: Novel Findings From A Multicenter Study. *Ann Surg*. 2024 Feb;279(2):306–13.
195. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeBRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006 Apr;6(4):783–90.
196. Cieslak KP, Baur O, Verheij J, Bennink RJ, van Gulik TM. Liver function declines with increased age. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc*. 2016 Aug;18(8):691–6.
197. Taguchi T, Fukuda M, Ohashi M. Differences in DNA synthesis in vitro using isolated nuclei from regenerating livers of young and aged rats. *Mech Ageing Dev*. 2001 Feb;122(2):141–55.

198. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. *Cell*. 2017 Jun;169(6):1000–11.
199. Timchenko NA. Aging and liver regeneration. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 May;20(4):171–6.
200. Huda N, Liu G, Hong H, Yan S, Khambu B, Yin X-M. Hepatic senescence, the good and the bad. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep;25(34):5069–81.
201. Wang X, Kiyokawa H, Dennewitz MB, Costa RH. The Forkhead Box m1b transcription factor is essential for hepatocyte DNA replication and mitosis during mouse liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Dec;99(26):16881–6.
202. Francavilla A, Polimeno L, DiLeo A, Barone M, Ove P, Coetzee M, et al. The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. *Hepatology*. 1989 Apr;9(4):614–20.
203. Repa JJ, Lund EG, Horton JD, Leitersdorf E, Russell DW, Dietschy JM, et al. Disruption of the sterol 27-hydroxylase gene in mice results in hepatomegaly and hypertriglyceridemia. Reversal by cholic acid feeding. *J Biol Chem*. 2000 Dec;275(50):39685–92.
204. Francavilla A, Gavalier JS, Makowka L, Barone M, Mazzaferro V, Ambrosino G, et al. Estradiol and testosterone levels in patients undergoing partial hepatectomy. A possible signal for hepatic regeneration? *Dig Dis Sci*. 1989 Jun;34(6):818–22.
205. Kao T-L, Chen Y-L, Kuan Y-P, Chang W-C, Ho Y-C, Yeh S, et al. Estrogen-Estrogen Receptor α Signaling Facilitates Bilirubin Metabolism in Regenerating Liver Through Regulating Cytochrome P450 2A6 Expression. *Cell Transplant*. 2017 Nov;26(11):1822–9.
206. Sutti S, Tacke F. Liver inflammation and regeneration in drug-induced liver injury: sex matters! *Clin Sci (Lond)*. 2018 Mar;132(5):609–13.
207. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014 Sep;33(9):928–39.

-
208. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):2001–9.
 209. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*. 2007 Aug;11(3):477–505, v.
 210. Yang L, Li Y, Hong H, Chang C-W, Guo L-W, Lyn-Cook B, et al. Sex Differences in the Expression of Drug-Metabolizing and Transporter Genes in Human Liver. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;3(3):1000119.
 211. Schwinge D, Carambia A, Quaas A, Krech T, Wegscheid C, Tiegs G, et al. Testosterone suppresses hepatic inflammation by the downregulation of IL-17, CXCL-9, and CXCL-10 in a mouse model of experimental acute cholangitis. *J Immunol*. 2015 Mar;194(6):2522–30.
 212. Bizzaro D, Crescenzi M, Di Liddo R, Arcidiacono D, Cappon A, Bertalot T, et al. Sex-dependent differences in inflammatory responses during liver regeneration in a murine model of acute liver injury. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jan;132(2):255–72.
 213. Tsukamoto I, Kojo S. The sex difference in the regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Biochim Biophys Acta*. 1990 Mar;1033(3):287–90.
 214. Wang Y, Ye F, Ke Q, Wu Q, Yang R, Bu H. Gender-dependent histone deacetylases injury may contribute to differences in liver recovery rates of male and female mice. *Transplant Proc*. 2013 Mar;45(2):463–73.
 215. Batmunkh B, Chojjookhuu N, Srisowanna N, Byambatsogt U, Synn Oo P, Noor Ali M, et al. Estrogen Accelerates Cell Proliferation through Estrogen Receptor α during Rat Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *Acta Histochem Cytochem*. 2017 Feb;50(1):39–48.
 216. Birrer DL, Linecker M, López-López V, Brusadin R, Navarro-Barrios Á, Reese T, et al. Sex Disparities in Outcomes Following Major Liver Surgery: New Powers of Estrogen? *Ann Surg*. 2022 Nov;276(5):875–81.

217. Demori I, Balocco S, Voci A, Fugassa E. Increased insulin-like growth factor binding protein-4 expression after partial hepatectomy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 Mar;278(3):G384-9.
218. Matsumoto T, Yamaguchi M, Kuzume M, Matsumiya A, Kumada K. Insulin gene transfer with adenovirus vector via the spleen safely and effectively improves posthepatectomized conditions in diabetic rats. *J Surg Res*. 2003 Mar;110(1):228–34.
219. Skullman S, Ihse I, Larsson J. Influence of malnutrition on regeneration and composition of the liver in rats. *Acta Chir Scand*. 1990 Oct;156(10):717–22.
220. Cornide-Petronio ME, Álvarez-Mercado AI, Jiménez-Castro MB, Peralta C. Current Knowledge about the Effect of Nutritional Status, Supplemented Nutrition Diet, and Gut Microbiota on Hepatic Ischemia-Reperfusion and Regeneration in Liver Surgery. *Nutrients*. 2020 Jan;12(2).
221. Yoshida R, Yagi T, Sadamori H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, et al. Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Jul;19(4):438–48.
222. Ito A, Higashiguchi T. Effects of glutamine administration on liver regeneration following hepatectomy. *Nutrition*. 1999 Jan;15(1):23–8.
223. Miyauchi T, Uchida Y, Kadono K, Hirao H, Kawasoe J, Watanabe T, et al. Up-regulation of FOXO1 and reduced inflammation by β -hydroxybutyric acid are essential diet restriction benefits against liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul;116(27):13533–42.
224. Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, Tani M, Sebo TJ, Gores GJ. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1323–30.

-
225. Gujral JS, Liu J, Farhood A, Jaeschke H. Reduced oncotic necrosis in Fas receptor-deficient C57BL/6J-lpr mice after bile duct ligation. *Hepatology*. 2004 Oct;40(4):998–1007.
226. Hu R-H, Lee P-H, Yu S-C, Ho M-C. Profile of hepatocyte growth factor in patients with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):1987–90.
227. Nakano K, Chijiwa K, Tanaka M. Lower activity of CCAAT/enhancer-binding protein and expression of cyclin E, but not cyclin D1, activating protein-1 and p21(WAF1), after partial hepatectomy in obstructive jaundice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan;280(3):640–5.
228. Saiki S, Chijiwa K, Komura M, Yamaguchi K, Kuroki S, Tanaka M. Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. *Ann Surg*. 1999 Nov;230(5):655–62.
229. Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y, Yoshida S. Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1994 Nov;20(5):1318–22.
230. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123–33.
231. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010 Sep;97(9):1331–9.
232. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2003 Dec;7(8):1034–44.
233. Amini N, Margonis GA, Buttner S, Besharati S, Kim Y, Gani F, et al. Liver regeneration after major liver hepatectomy: Impact of body mass index. *Surgery*. 2016 Jul;160(1):81–91.

234. Selzner M, Rüdiger HA, Sindram D, Madden J, Clavien PA. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1280–8.
235. Farrell G. Effects of disease on expression and regulation of CYPs. *Mol Aspects Med*. 1999;20(1–2):55-70,137.
236. Marshall A, Rushbrook S, Davies SE, Morris LS, Scott IS, Vowler SL, et al. Relation between hepatocyte G1 arrest, impaired hepatic regeneration, and fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2005 Jan;128(1):33–42.
237. Tralhao JG, Roudier J, Morosan S, Giannini C, Tu H, Goulenok C, et al. Paracrine in vivo inhibitory effects of hepatitis B virus X protein (HBx) on liver cell proliferation: an alternative mechanism of HBx-related pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May;99(10):6991–6.
238. Barthel SR, Medvedev R, Heinrich T, Büchner SM, Kettern N, Hildt E. Hepatitis B virus inhibits insulin receptor signaling and impairs liver regeneration via intracellular retention of the insulin receptor. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Nov;73(21):4121–40.
239. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Mar;15(3):460–6.
240. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May;24(13):2065–72.
241. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*. 2005 Jun;200(6):845–53.

-
242. Rubbia-Brandt L, Tazuin S, Brezault C, Delucinge-Vivier C, Descombes P, Dousset B, et al. Gene expression profiling provides insights into pathways of oxaliplatin-related sinusoidal obstruction syndrome in humans. *Mol Cancer Ther*. 2011 Apr;10(4):687–96.
243. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):731–2.
244. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Apr;26(4):702–8.
245. D’Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung K-Y, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):759–65.
246. de Groot LC, Sette S, Zajkás G, Carbajal A, Amorim JA. Nutritional status: anthropometry. Euronut SENECA investigators. *Eur J Clin Nutr*. 1991 Dec;45 Suppl 3:31–42.
247. World Health Organisation. Obesity and Overweight [Internet]. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
248. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6–10.
249. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*. 2012 Oct;256(4):624–33.

250. Gurunathan U, Ramsay S, Mitrić G, Way M, Wockner L, Myles P. Association Between Obesity and Wound Infection Following Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2017 Oct;21(10):1700–12.
251. Williams T, Gulack BC, Kim S, Fernandez FG, Ferguson MK. Operative Risk for Major Lung Resection Increases at Extremes of Body Mass Index. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jan;103(1):296–302.
252. Onggo JR, Onggo JD, de Steiger R, Hau R. Greater risks of complications, infections, and revisions in the obese versus non-obese total hip arthroplasty population of 2,190,824 patients: a meta-analysis and systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2020 Jan;28(1):31–44.
253. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Di Gioia P, Peri E, Pinna AD. Safety of hepatic resection in overweight and obese patients with cirrhosis. *Br J Surg.* 2011 Aug;98(8):1147–54.
254. Mathur AK, Ghaferi AA, Osborne NH, Pawlik TM, Campbell DA, Englesbe MJ, et al. Body mass index and adverse perioperative outcomes following hepatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2010 Aug;14(8):1285–91.
255. Zimmitti G, Sijberden JP, Osei-Bordom D, Russolillo N, Aghayan D, Lanari J, et al. Indications, trends, and perioperative outcomes of minimally invasive and open liver surgery in non-obese and obese patients: An international multicentre propensity score matched retrospective cohort study of 9963 patients. *Int J Surg.* 2022 Nov;107:106957.
256. Kwan B, Waters PS, Keogh C, Cavallucci DJ, O'Rourke N, Bryant RD. Body mass index and surgical outcomes in laparoscopic liver resections: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2021 Nov;91(11):2296–307.
257. Berardi G, Kingham TP, Zhang W, Syn NL, Koh Y-X, Jaber B, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes of laparoscopic major hepatectomies. *Surgery.* 2023 Aug;174(2):259–67.

-
258. Acosta LF, Garcia CR, Dugan A, Marti F, Davenport D, Gedaly R. Impact of super obesity on perioperative outcomes after hepatectomy: The weight of the risk. *Surgery*. 2017 Nov;162(5):1026–31.
259. Lin X-J, Yang J, Chen X-B, Zhang M, Xu M-Q. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *J Surg Res*. 2014 May;188(2):489–95.
260. Chen Z, Yin M, Fu J, Yu S, Syn NL, Chua DW, et al. Impact of body mass index on the difficulty and outcomes of laparoscopic left lateral sectionectomy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2023 Aug;49(8):1466–73.
261. Riediger CE, Löck S, Frohneberg L, Hoffmann R, Kahlert C, Weitz J. Oncological liver resection in elderly - A retrospective comparative study. *Int J Surg*. 2022 Aug;104:106729.
262. Maeda K, Kuriyama N, Ito T, Gyoten K, Hayasaki A, Fujii T, et al. Safety and benefits of major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection in older perihilar cholangiocarcinoma patients. *Langenbeck's Arch Surg*. 2022 Nov;407(7):2861–72.
263. Wabitsch S, Haber PK, Ekwelle N, Kästner A, Krenzien F, Benzing C, et al. Minimally Invasive Liver Surgery in Elderly Patients-A Single-Center Experience. *J Surg Res*. 2019 Jul;239:92–7.
264. Li Z, Tuteja G, Schug J, Kaestner KH. Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer. *Cell*. 2012 Jan;148(1–2):72–83.
265. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):109–20.
266. Lee KW, Han S, Lee S, Cha H-H, Ahn S, Ahn HS, et al. Higher Risk of Posttransplant Liver Graft Failure in Male Recipients of Female Donor Grafts Might Not Be Due to Anastomotic Size Disparity. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7):1115–23.

267. Heinrich S, Lang H. Hepatic resection for primary and secondary liver malignancies. *Innov Surg Sci*. 2017 Mar;2(1):1–8.
268. Törner A, Stokkeland K, Svensson Å, Dickman PW, Hultcrantz R, Montgomery S, et al. The underreporting of hepatocellular carcinoma to the cancer register and a log-linear model to estimate a more correct incidence. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):885–92.
269. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.
270. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):38–47.
271. Pagano D, Gruttadauria S. Impact of future remnant liver volume on post-hepatectomy regeneration in non-cirrhotic livers. *Front Surg*. 2014;1:10.
272. Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2002 Mar;8(3):233–40.
273. Ribero D, Chun YS, Vauthey J-N. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol*. 2008 Jun;25(2):104–9.
274. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, Clavien PA. “State of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers. *World J Surg*. 2009 Apr;33(4):797–803.
275. Ramalho LNZ, Zucoloto S, Ramalho FS, Castro-e-Silva O de J, Corrêa FMA. Effect of antihypertensive agents on stellate cells during liver regeneration in rats. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(1):40–4.

-
276. Dendorfer A, Wolfrum S, Dominiak P. Pharmacology and cardiovascular implications of the kinin-kallikrein system. *Jpn J Pharmacol.* 1999 Apr;79(4):403–26.
277. Girolami JP, Ouardani M, Bascands JL, Pécher C, Bompart G, Leung-Tack J. Comparison of B1 and B2 receptor activation on intracellular calcium, cell proliferation, and extracellular collagen secretion in mesangial cells from normal and diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995 Jul;73(7):848–53.
278. Koh SL, Ager E, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Christophi C. Blockade of the renin-angiotensin system improves the early stages of liver regeneration and liver function. *J Surg Res.* 2013 Jan;179(1):66–71.
279. Ambreen A, Jahan S, Malik S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril on morphological and biochemical aspects of fibrotic liver regeneration. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2016 Nov;22(6):428–34.
280. Sumer F, Colakoglu MK, Ozdemir Y, Ozsay O, İlter O, Bostanci EB, et al. Effect of nebivolol on liver regeneration in an experimental 70% partial hepatectomy model. *Asian J Surg.* 2017 Sep;40(5):375–9.
281. Kohler A, Perrodin S, De Gottardi A, Candinas D, Beldi G. Effectiveness of terlipressin for prevention of complications after major liver resection - A randomized placebo-controlled trial. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2020 Jun;22(6):884–91.
282. Walldorf J, Hillebrand C, Aurich H, Stock P, Hempel M, Ebensing S, et al. Propranolol impairs liver regeneration after partial hepatectomy in C57Bl/6-mice by transient attenuation of hepatic lipid accumulation and increased apoptosis. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Apr;45(4):468–76.
283. Reese T, Kröger F, Makridis G, Drexler R, Jusufi M, Schneider M, et al. Impact of acute kidney injury after extended liver resections. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2021 Jul;23(7):1000–7.

284. Xun Y, Tian H, Hu L, Yan P, Yang K, Guo T. The impact of perioperative allogeneic blood transfusion on prognosis of hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(43):e12911.
285. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):690–701.
286. Yang T, Lu J-H, Lau WY, Zhang T-Y, Zhang H, Shen Y-N, et al. Perioperative blood transfusion does not influence recurrence-free and overall survivals after curative resection for hepatocellular carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *J Hepatol*. 2016 Mar;64(3):583–93.
287. Inoue Y, Ishii M, Fujii K, Kitada K, Kuramoto T, Takano Y, et al. The Effects of Allogeneic Blood Transfusion in Hepatic Resection. *Am Surg*. 2021 Feb;87(2):228–34.
288. Zdujic P, Bogdanovic A, Djindjic U, Kovac JD, Basaric D, Zdujic N, et al. Impact of prolonged liver ischemia during intermittent Pringle maneuver on postoperative outcome following liver resection. *Asian J Surg*. 2024 Mar;
289. Bhattacharya A, Pal B, Mukherjee S, Roy SK. Assessment of nutritional status using anthropometric variables by multivariate analysis. *BMC Public Health*. 2019 Aug;19(1):1045.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Artículo publicado por nuestro grupo.



Received: 28 September 2021 | Revised: 25 March 2022 | Accepted: 30 April 2022
 DOI: 10.1111/liv.15287

ORIGINAL ARTICLE




Liver growth prediction in ALPPS – A multicenter analysis from the international ALPPS registry

Víctor Lopez-Lopez¹  | Michael Linecker² | Juan Cruz³ | Roberto Brusadin¹ |
 Asuncion Lopez-Conesa¹ | Marcel Autran Machado⁴ | Roberto Hernandez-Alejandro⁵ |
 Alejandro Sergey Voskanyan⁶ | Jun Li⁷ | Deniz Balci⁸ | René Adam⁹ |
 Victoria Ardiles¹⁰ | Eduardo De Santibañes¹⁰ | Federico Tomassini¹¹ | Roberto I. Troisi¹² |
 Georg Lurje¹³  | Stéphanie Truant¹⁴ | Francois-René Pruvot¹⁴ | Bergthor Björnsson¹⁵ |
 Miroslav Stojanovic¹⁶ | Roberto Montalti¹² | Valentin Cayuela¹ | Ivan Kozyrin¹⁷ |
 Xiujun Cai¹⁸ | Emilio de Vicente¹⁹ | Falk Rauchfuss²⁰ | Peter Lodge²¹ |
 Francesca Ratti²² | Luca Aldrighetti²² | Karl J. Oldhafer²³ | Massimo Malago²⁴ |
 Henrik Petrowsky²⁵ | Pierre-Alain Clavien²⁵ | Ricardo Robles-Campos¹

¹Virgen de la Arrixaca Clinic and University Hospital, Department of Surgery and Transplantation, IMIB-Arrixaca, Murcia, Spain
²Department of Surgery and Transplantation, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany
³Group of Applied Mathematics in Science and Engineering, Faculty of Computer Science, University of Murcia, Murcia, Spain
⁴Department of Surgery, Hospital Adventista Silvestre, Rio de Janeiro, Brazil
⁵Division of Transplantation/Hepatobiliary Surgery, Department of Surgery, University of Rochester, Rochester, New York, USA
⁶Department of Surgery, A.I. Burnazyan FMBC Russian State Scientific Center of FMBA, Moscow, Russia
⁷Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
⁸Department of Surgery, Ankara University, Ankara, Turkey
⁹Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France
¹⁰Liver Transplant Unit, Division of HPB Surgery, Department of Surgery, Italian Hospital Buenos Aires, Argentina
¹¹Department of Oncological and Emergency Surgery, Policlinico Casilino, Rome, Italy
¹²Division of HPB Minimally Invasive and Robotic Surgery, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University Hospital, Naples, Italy
¹³Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
¹⁴Department of Digestive Surgery and Transplantation, University Hospital, Lille, France
¹⁵Department of Surgery in Linköping and Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
¹⁶HBP unit Clinical Center Niš, General Surgery Clinic, Niš, Serbia
¹⁷Department of Thoracic and Abdominal Surgery and Oncology, Clinical Hospital #1 MEDSI, Moscow, Russia
¹⁸Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China
¹⁹Department of General Surgery, HM Sanchinarro Hospital, Madrid, Spain
²⁰Department of General, Visceral and Vascular Surgery, Jena University Hospital, Jena, Germany
²¹HPB and Transplant Unit, St. James's University Hospital, Leeds, UK

Anexo 2. Artículo relacionado publicado por nuestro grupo

Received: 18 July 2022 | Accepted: 20 July 2022

DOI: 10.1111/liv.15373

LETTER TO THE EDITOR



Authors' response to 'Liver growth prediction in ALPPS—A multicenter analysis from the international ALPPS registry'

Dear Editor,

We have read with interest the letter to the editor written by Olthof et al.¹ regarding our study based on the ALPPS registry to identify predictive growth factors of the future liver remnant (FLR).² The authors challenge the methodology and clinical relevance of our findings. The authors, however, exclusively focus on the factors weight, height and body mass index as well on the formula for calculating standardized FLR (sFLR) volume, although these factors have already been widely discussed in the literature. The relationship of height/body surface area (BSA) to liver volume is a well-known phenomenon dictated by nature. Standardized total liver volume (sTLV) is helping to estimate the total liver volume using BSA. This approach has been repeatedly shown to be more accurate than the actual liver volume, which can vary a lot (e.g. by tumour).³ Putting the FLR in relation to the sTLV is an accurate measure, which could also be expressed in absolute numbers (cc). In our opinion, the growth of the FLR (independently if sFLR or FLR in cubic centimetres) is a simple and relevant parameter to predict liver regeneration. Consequently, this school mathematics lesson questioning these results of predicted regeneration does not help to better understand factors associated with liver growth.

The objective of our study was to determine the different anthropometric cut-off points inducing regeneration in a large series of patients undergoing ALPPS, which can aid decision-making in predicting the FLR size and function. The focus was not only on weight and height but also on new relevant factors like gender. The importance of gender and possibly estrogens in liver regeneration has been further characterized in a recent study from our groups.⁴ Additionally, the role of antihypertensive drugs and whether chemotherapy influences liver regenerative capacity were other factors analysed. Liver function testing is indeed a great tool to measure the function of the FLR, but is, however, not available in many centres. Finally, translation into post-operative complications is interesting and undoubtedly important but was not the primary focus of this study.

We thank the authors for their interest in trying to improve the results in patients undergoing rapid regeneration techniques. Thanks to the efforts of the different groups and participation in the ALPPS registry in recent years have improved patient selection, postoperative results and oncological outcomes.⁵

CONFLICT OF INTEREST

The authors do not have any disclosures to report.

Victor Lopez-Lopez¹
 Michael Linecker²
 Henrik Petrowsky³
 Pierre-Alain Clavien³
 Ricardo Robles-Campos¹

¹Department of Surgery and Liver and Pancreas Transplantation, Virgen de la Arrixaca Clinic and University, IMIB-ARRIXACA, El Palmar, Spain

²Department of Surgery and Transplantation, University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

³Department of Surgery, Swiss HPB and Transplantation Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Correspondence

Victor Lopez-Lopez, Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120 El Palmar, Murcia, Spain.

Email: victorlopez@gmail.com

ORCID

Victor Lopez-Lopez <https://orcid.org/0000-0003-1718-3352>

REFERENCES

1. Olthof P, Buettner S, Schadde E. The relevance of the liver volume increase after ALPPS. *Liver Int.* 2022.
2. Lopez-Lopez V, Linecker M, Cruz J, et al. Liver growth prediction in ALPPS – a multicenter analysis from the international ALPPS registry. *Liver Int.* 2022. <https://doi.org/10.1111/liv.15287>
3. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl.* 2002;8(3):233-240.
4. Barrier DL, Linecker M, Lopez-Lopez V, et al. Sex disparities in outcomes following major liver surgery. *Ann Surg.* 2022. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005635>
5. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, et al. First long-term oncologic results of the ALPPS procedure in a large cohort of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2020;272(5):793-800.

Abbreviations: ALPPS, associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy; BSA, body surface area; sFLR, standardized future liver remnant share; sTLV, standardized total liver volumen.

© 2022 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Anexo 3. Certificado de mejor póster en el 15º Congreso de la Asociación Europea-Africana de Cirugía Hepatobiliopancreática.



Anexo 4: Premio Pascual Parrilla de Cirugía de la Cátedra Lorca Marín de la Universidad de Murcia.

Estimado Dr. López,

Es un placer comunicarle que el trabajo titulado
"Liver growth prediction in ALPPS - A multicenter analysis from
de international registry", de Víctor López López y cols.

Ha obtenido el

V premio Premio Pascual Parrilla de Cirugía de la
Cátedra Lorca Marín de la Universidad de Murcia,
correspondiente a los trabajos de 2022.

Enhorabuena.