

## Asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS) en pacientes con enfermedad hepática avanzada

### *Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in patients with advanced liver disease*

Sofía Rochet\*, Johana Leiva Espinoza\*, Fernando Álvarez, Jeremías Goransky, Martín de Santibañes, Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes

Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires.

\* Los primeros dos autores contribuyeron en forma equivalente en el presente trabajo.

Correspondencia a:  
Eduardo de Santibañes  
Juan D. Perón 4190.  
C1181ACH. Buenos Aires, Argentina.  
Tel: +54-11 4981 4501  
Fax: +54-11 4981 4041  
E-mail:  
eduardo.desantibanese@hospitalitaliano.org.ar

#### RESUMEN

La resección hepática es el único tratamiento con intención curativa para pacientes con enfermedades hepáticas malignas, primarias o secundarias. La posibilidad de lograr una resección curativa está limitada por el remanente hepático futuro y la insuficiencia hepática poshepatectomía es la complicación más grave de estos procedimientos. La asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS) ha sido introducida en los últimos años como una estrategia novedosa para evitar la insuficiencia hepática poshepatectomía y permitir la resección en pacientes con enfermedad localmente avanzada, considerados previamente irresecables debido a un remanente hepático insuficiente. Esta técnica basa sus principios en dejar el hemihígado tumoral privado de flujo portal dirigiendo este al hígado para hipertrofiar, mientras que la prevención de flujo cruzado intraparenquimatoso mediante la transección hepática maximiza el aumento de volumen en el remanente hepático. Son candidatos a esta cirugía aquellos pacientes con lesiones marginalmente resecables o primariamente irresecables unilaterales o bilaterales debido a un remanente hepático futuro inadecuado ya sea en volumen y/o calidad.

La mayor parte de la evidencia actual obtenida respecto de ALPPS muestra hasta el momento resultados prometedores a corto plazo; de igual forma estos son difíciles de interpretar desde el punto de vista oncológico debido al grupo heterogéneo de pacientes con diferentes patologías de base, el uso variable de quimioterapia y las variaciones técnicas aplicadas.

Sin embargo, el ALPPS es una estrategia factible y segura en manos de cirujanos experimentados, que debería ser tenida en cuenta como opción de tratamiento multidisciplinario, en pacientes oncológicos correctamente seleccionados y que hayan sido evaluados previamente en comités de tumores multidisciplinarios.

De esta forma, es necesario contar con mayor experiencia y resultados a largo plazo para poder definir con mayor claridad cuál es el papel de este nuevo método.

■ **Palabras clave:** resección hepática, asociación de partición hepática y ligadura portal, neoplasia hepática.

#### ABSTRACT

Hepatic resection is the only potential curative treatment for patients with liver malignant disease, even for primary and metastatic lesions. The possibility of achieving a curative resection is limited by the future liver remnant and posthepatectomy liver failure (PHLF) is the most feared and severe complication. The Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) has been introduced in the latest year as a novel strategy to avoid PHLF and allow the resection in patients with locally advanced disease previously considered unresectable. This technique is based on the ligation of the diseased liver portal vein and the transection of the hepatic parenchyma. This deviates portal flow to the non-tumor liver and avoids cross flow through the parenchyma, which maximizes the future liver remnant volume increase. The best candidates for this surgery are those patients considered unresectable because of the size or the quality of the FLR.

Current evidence regarding ALPPS shows promising short-term results. However, it is difficult to analyze these results from the oncological point of view because of the variety of diseases, chemotherapy schemes and technique variations among different surgeons.

ALPPS is a feasible and safe strategy in experienced hands, which should be taken into account as an option, in properly selected oncologic patients that have been previously evaluated in multidisciplinary oncologic teams.

Long-term results are still missing in order to define more clearly which is the role of this new technique.

Recibido el  
12 de agosto 2013.

Aceptado el  
15 de octubre 2013

■ **Key words:** liver resection, associating liver partition and portal vein ligation, hepatic neoplasia

## Introducción

La resección quirúrgica con intención curativa de los tumores hepáticos, asociada o no a quimioterapia neoadyuvante, es hoy la alternativa terapéutica de elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad primaria o secundaria.<sup>1-4</sup> La obtención de márgenes oncológicos demanda una resección extensa del parénquima hepático en casi la mitad de los pacientes.<sup>2</sup> La posibilidad de lograr una resección RO está muchas veces limitada por la cantidad y calidad del remanente hepático futuro (RHF); la insuficiencia hepática poshepatectomía (IHPH) es la complicación más temida y grave después de resecciones hepáticas mayores.<sup>5</sup> Esto puede deberse a un volumen de remanente hepático insuficiente o incapaz de mantener la función de síntesis debido a hepatopatía previa. En pacientes con enfermedad hepática previa o toxicidad secundaria a la quimioterapia, se han informado tasas de mortalidad de hasta 32% en asociación con la IHPH.<sup>2</sup> Se calcula que para evitar la insuficiencia hepática posoperatoria es necesario al menos un 25% del volumen hepático total (VHT) en hígados sanos y un 40% en hígados enfermos o que recibieron altas dosis de quimioterapia.<sup>6</sup>

Para prevenir la insuficiencia hepática poshepatectomía mediante la hipertrofia del RHF, Makuuchi y cols. introdujeron en 1986 la embolización portal. El principio básico de esta técnica es ocluir el flujo venoso de una rama portal que posteriormente conduce a una atrofia hepática homolateral y la hipertrofia contralateral compensatoria.<sup>4</sup> En aquellos pacientes candidatos a resecciones hepáticas mayores en los que se anticipa un remanente hepático insuficiente, la oclusión portal del sector hepático para ser resecado mediante embolización percutánea (EP) o ligadura quirúrgica (LP), en combinación o no con cirugía en dos tiempos, es una estrategia ampliamente utilizada para incrementar el volumen del RHF.<sup>1,2,6</sup> Mediante esta metodología se ha logrado ampliar el *pool* de pacientes potencialmente resecables así como disminuir el riesgo de IHPH y la estadía hospitalaria.<sup>2,6</sup> Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes tratados con EP no llegan a la resección con intención curativa debido a progresión tumoral en el período de intervalo o insuficiente hipertrofia del RHF.<sup>7,8</sup>

Un estudio reciente realizado por Hoekstra y cols.<sup>9</sup> demostró que pacientes sometidos a EP presentaron crecimiento del tumor en ambos lóbulos del hígado, mayor tasa de recurrencias y menor supervivencia después de la resección en comparación con los pacientes que no recibieron EP.

Una nueva técnica en dos tiempos que consiste en la combinación de LP y partición del parénquima hepático ha sido recientemente descrita por Schnitzbauer y cols.<sup>10</sup> En un editorial acompañante, de Santibañes y Clavien<sup>11</sup> propusieron el acrónimo ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) para nombrar esta novedosa técnica

quirúrgica que permite prevenir la IHPH y aumentar la resecabilidad de tumores hepáticos mediante la inducción de una hipertrofia masiva y rápida del RHF.<sup>10-14</sup> Dicha hipertrofia puede llegar hasta un 200% en una semana promedio<sup>14</sup>, en contraste con un 10-40% en 4-8 semanas con EP o LP aisladas.<sup>6,14</sup> Esto disminuyó el tiempo para la cirugía resectiva a una media de 6-8 días, en comparación con una media de 35 días después de la EP.<sup>15</sup> Los resultados alentadores obtenidos hasta la fecha sugieren que el ALPPS podría beneficiar a pacientes seleccionados que padecen de enfermedades hepáticas malignas localmente avanzadas.<sup>10-14,16</sup> A pesar de su rápida aceptación en Alemania, país donde fue realizado por primera vez, su creciente difusión en los últimos años ha provocado diferentes reacciones en las comunidades de cirujanos y oncólogos de todo el mundo.<sup>17</sup>

La siguiente revisión pretende analizar críticamente la literatura indexada disponible hasta la fecha sobre esta nueva estrategia quirúrgica de resección hepática en 2 tiempos conocida por el acrónimo en inglés ALPPS.

## Reseña histórica

La eliminación segura de una extensa carga tumoral en el hígado ha sido uno de los principales focos de investigación clínica y experimental de los cirujanos hepatobiliares en las últimas tres décadas.<sup>18</sup> El primer gran avance se le atribuye a Masatoshi Makuuchi, quien en la década de 1980 introdujo el concepto de la EP derecha para inducir la hipertrofia del lado izquierdo del hígado, lo que permite una resección más segura de tumores grandes o múltiples situados en el hígado derecho y segmento IV.<sup>19</sup> El siguiente avance se produjo una década más tarde, por los cirujanos del Hospital Paul Brousse en París, con la introducción de las operaciones secuenciales conocidas como "hepatectomías en dos tiempos" para eliminar tumores hepáticos múltiples y permitir que el hígado se regenere entre ambos procedimientos.<sup>3</sup> Poco después, Daniel Jaeck y sus colegas de Estrasburgo, Francia, desarrollaron otro enfoque en 2 tiempos para el tratamiento de enfermedad bilateral (predominantemente derecha) que consistía en EP derecha y resección de los tumores localizados en hígado izquierdo durante el primer tiempo. Esto genera una hipertrofia resultante de la parte izquierda del hígado (sin tumor) permitiendo una resección curativa más segura (hepatectomía o trisegmentectomía derecha).<sup>20</sup> Por último, el grupo de Pierre Clavien y colaboradores en Suiza modificó este enfoque mediante la aplicación de ligadura portal concomitantemente con resecciones en cuña de todos los tumores del lado izquierdo durante la primera cirugía, seguida unas semanas después por una hepatectomía derecha extendida.<sup>18</sup> Estos acontecimientos han dado lugar al tratamiento exitoso

de muchos pacientes con lesiones hepáticas, a menudo bilaterales, que de lo contrario hubiesen sido considerados inoperables. La desventaja, sin embargo, es la necesidad de intervalos prolongados entre ambas cirugías. Las técnicas anteriores, sin el uso de la oclusión portal selectiva, requerían un retardo de 2-13 meses antes de completar la segunda hepatectomía.<sup>3</sup> Con el advenimiento de la oclusión portal, este período se acortó drásticamente a 1-4 meses.<sup>18, 20</sup>

El último eslabón de la cadena evolutiva en cuanto a estrategias para inducir hipertrofia hepática es el ALPPS.<sup>11</sup> Al contrario de muchas otras innovaciones quirúrgicas, esta podría decirse que se desarrolló prácticamente por casualidad. En 2007 el Dr. Hans Schlitt, de Regensburg en Alemania, estaba planificando una hepatectomía derecha extendida en un paciente portador de un colangiocarcinoma hiliar, pero se dio cuenta en el acto operatorio de que el RHF era demasiado pequeño. Decidió realizar una hepático-yeyuno anastomosis en la vía biliar izquierda y para lograr un mejor posicionamiento del asa en Y-de-Roux dividió el parénquima hepático a lo largo del ligamento falciforme. Por último, ligó la vena porta derecha para inducir la hipertrofia de los segmentos II-III. Debido a que el paciente presentó fiebre solicitó una tomografía computarizada (TC) al 8° día posoperatorio y para su sorpresa descubrió que el hígado izquierdo había crecido enormemente. Es así como decidió seguir adelante con la resección del hígado enfermo y el paciente, que había estado en riesgo de IHPH la semana previa, toleró la resección sin complicaciones.<sup>11</sup> Desde entonces su aplicación se difundió principalmente en Alemania para casos muy seleccionados y más recientemente en América y el resto de Europa.

### Selección del paciente

La indicación de ALPPS debe tenerse en cuenta en pacientes con tumores hepáticos primarios o secundarios, unilaterales o bilaterales de reseabilidad dudosa o irresecables debido a un volumen de remanente hepático insuficiente.

A pesar de que actualmente se aplica para tumores hepáticos primarios o secundarios, la indicación más frecuente son las metástasis de cáncer colorrectal (MCR).<sup>14</sup> Son candidatos a esta cirugía aquellos pacientes con lesiones marginalmente reseables o primariamente irresecables unilaterales o bilaterales debido a un RHF inadecuado ya sea en volumen y/o calidad. En la planificación volumétrica preoperatoria, basada en resonancia magnética o tomografía computarizada, un RHF de menos de 25% del VHT en los hígados sanos o menos de 40% en hígados enfermos se utiliza como indicación para llevar a cabo el procedimiento. Sin embargo, una relación entre el RHF y peso corporal de menos de 0,5% también podría ser utilizada para deter-

minar un volumen insuficiente en pacientes sin cirrosis o 0,8% cuando existe parénquima hepático anormal.<sup>16</sup> Otras indicaciones incluyen:

- La presencia de una extensión tumoral inesperada durante una exploración electiva, con la necesidad de una resección hepática de mayor envergadura que la anticipada.<sup>21</sup>
- La realización de una resección hepática mayor simultánea con la extirpación del cáncer colorrectal primario en el primer tiempo, con el fin de proporcionar una mejor reserva funcional durante el período de intervalo.<sup>14</sup>
- Como rescate en aquellos pacientes en quienes fracasó la EP o LP para alcanzar el RHF necesario para realizar una resección hepática mayor segura.<sup>14, 15, 22, 23</sup>
- En tumores voluminosos cuyos márgenes se ubican en la cercanía del RHF, donde la EP tiene riesgo de progresión tumoral e invasión de este último.
- Cuando es necesaria una gran hipertrofia del RHF (> 65%) por partir de un remanente de muy escaso volumen.

Si bien todavía no está claramente definido su papel, se ha descrito el ALPPS:

- En pacientes seleccionados con hepatocarcinoma y extensión trombotica venosa (rama derecha de la vena porta o vena suprahepática) en los cuales no hay posibilidad de realizar la oclusión radiológica o quirúrgica de la vena porta, y en quienes la clásica hepatectomía en dos tiempos no podría haber sido realizada.<sup>23</sup>
- En caso de trombosis neoplásica de las venas suprahepáticas con riesgo de una rápida progresión a la vena cava.<sup>23</sup>
- En caso de tumores de alta agresividad, donde la estrategia clásica en dos tiempos no puede ser aplicada debido al riesgo de progresión tumoral entre los dos tiempos quirúrgicos.<sup>23</sup>

La presencia de metástasis irresecables en el RHF o extrahepáticas, la hipertensión portal severa, un riesgo anestesiológico alto, las contraindicaciones médicas para hepatectomía mayor, la imposibilidad de lograr márgenes negativos o un tumor primario de otra localización irresecable constituyen contraindicaciones para realizar este procedimiento. Asimismo, dado que la asociación de ALPPS con resecciones pancreáticas aumenta la morbimortalidad de este procedimiento,<sup>14</sup> actualmente se considera una contraindicación relativa para el procedimiento. Por otro lado, la progresión intraquimioterapia en pacientes con tumores quimiosensibles es también un parámetro que debe ser utilizado para seleccionar a los pacientes.

Con el fin de conseguir el mayor provecho de este enfoque y encontrar los candidatos que más se benefician, cada caso debe ser discutido y dirigido por un comité de tumores multidisciplinario.

### Aspectos técnicos

El ALPPS es un procedimiento complejo que solo debería ser realizado por especialistas en cirugía hepática, en centros de alto volumen y en un contexto multidisciplinario. Esta técnica podría resumirse como una hepatectomía mayor en dos tiempos con un intervalo corto entre ambos procedimientos.

Durante la primera cirugía se realiza una exploración detallada de la cavidad abdominal para descartar metástasis o carcinomatosis, y una ecografía intraoperatoria (EIO) del hígado. Esta última se realiza antes de la resección para confirmar la estrategia quirúrgica luego de evaluar la proximidad y la posición del tumor en relación con los grandes vasos y corroborar el lóbulo izquierdo libre de tumor,<sup>24</sup> así como al finalizar el procedimiento quirúrgico con el fin de controlar los márgenes de resección y el estado vascular del hígado remanente.<sup>22</sup> Además permite la detección de tumores no identificados en las imágenes preoperatorias así como asegura márgenes quirúrgicos óptimos con la máxima preservación del parénquima hepático.<sup>14</sup>

El primer gesto quirúrgico consiste en realizar una linfadenectomía completa del pedículo hepático para una mejor identificación de todas las estructuras hiliares y proporcionar valiosa información pronóstica, con un potencial beneficio en la supervivencia.<sup>14</sup> En aquellos casos donde el RHF seleccionado presenta metástasis (enfermedad bilobar), se realiza una limpieza de este mediante resecciones atípicas de las metástasis. Posteriormente se realiza la transección del parénquima hepático dividiendo el hígado en 2 hemihígados (derecho e izquierdo) y la ligadura portal del hemihígado enfermo para resecar en un segundo tiempo. La línea de partición será realizada siguiendo los estándares de una hepatectomía o trisegmentectomía derecha o izquierda, dependiendo de la localización y tamaño de la enfermedad tumoral. Para ello puede utilizarse disector ultrasónico y dispositivos bipolares.<sup>22</sup> Es óptimo mantener durante la transección hepática una presión venosa central por debajo de los 5 mm Hg.<sup>22</sup>

Si bien ha sido descripto el empleo del ALPPS para resecciones izquierdas o derechas, esta última es la variante más frecuente.<sup>14</sup>

A continuación se detallan algunos aspectos importantes de la técnica de ALPPS:

- La linfadenectomía del pedículo hepático permite una mejor identificación de todas las estructuras hiliares y proporciona información pronóstica valiosa con un beneficio potencial de supervivencia.<sup>1, 25</sup>
- En aquellos casos donde el RHF seleccionado presenta metástasis (enfermedad bilobar), puede realizarse una limpieza enérgica de este mediante resecciones atípicas de las metástasis.
- Es importante detectar las variaciones en la anatomía de la vena porta (trifurcación) durante el ALPPS.<sup>16</sup> La confirmación de deportalización comple-

ta del hemihígado enfermo por ecografía Doppler intraoperatoria es de suma importancia para evitar fallas técnicas relacionadas con estas variaciones.

- El abordaje anterior, con o sin la “maniobra de colgado”, puede ser aplicada para facilitar la transección del hígado y reducir la manipulación tumoral.<sup>1, 23</sup>
- La ligadura rutinaria de la vía biliar del hemihígado enfermo no debe llevarse a cabo, ya que conduce a un aumento de la morbilidad y la mortalidad debido a fístulas biliares, sin brindar hipertrofia adicional.<sup>21</sup>
- La realización de una prueba hidráulica transcística y colangiografía después de la transección del hígado es un paso fundamental de ambos tiempos ya que el alto índice de fístulas biliares informados con esta técnica (20-87%) ha sido asociado con una mayor morbilidad y mortalidad.<sup>10, 16, 21</sup>
- Con el objetivo de minimizar las adherencias y facilitar la segunda etapa, diferentes grupos han descrito la envoltura del hemihígado enfermo con una bolsa o lámina plástica.<sup>14</sup> La principal desventaja del uso de una bolsa o lámina de plástico durante la primera etapa es que si la segunda etapa no se puede realizar, el paciente todavía puede requerir una segunda operación para retirar el cuerpo extraño. Con esto en mente, otros autores han referido el uso de material absorbible con resultados favorables.
- De planificarse la resección simultánea de un tumor primario colorrectal, esta debe realizarse durante la primera cirugía y es aconsejable confeccionar una ostomía de protección en resecciones izquierdas o rectales con el fin de evitar las consecuencias graves de una dehiscencia sintomática en estos pacientes.<sup>14</sup>

Seis días después de la cirugía se realiza una volumetría por TC o resonancia magnética (RM) para determinar el volumen del RHF. La segunda cirugía con la resección del hemihígado enfermo se lleva a cabo al día siguiente si el volumen del RHF es considerado suficiente y si el paciente se halla estable. En aquellos pacientes con un volumen de RHF insuficiente al 6° día, se realiza una volumetría semanal hasta alcanzar el volumen deseado para completar la resección.

### Variantes de la técnica quirúrgica

Se han descripto tanto ALPPS derecho como izquierdo y más recientemente el ALPPS monosegmentario  $\pm$  S1, en donde el RHF consta de un solo segmento hepático rompiendo con los paradigmas clásicos de la reseccabilidad.

El ALPPS de rescate está limitado a aquellos pacientes que no son candidatos al segundo tiempo de la “hepatectomía en dos tiempos” luego de una hipertrofia hepática insuficiente posterior a los métodos convencionales. El primer paso se basa en la partición hepática, mientras que la vena porta derecha ya ha sido

ligada radiológicamente. El segundo paso implica completar la hepatectomía. Del total de fracasos de la EP, una cuarta parte corresponde a pacientes que no desarrollan una hipertrofia suficiente del RHF.<sup>14</sup> En esta situación, el paciente puede ser considerado irresecable y tratado únicamente con medidas paliativas. El ALPPS ha demostrado ser una alternativa eficaz como procedimiento de rescate para inducir hipertrofia adicional en estos pacientes, habiéndose informado un crecimiento de hasta 65% en solo 6 días después de la cirugía.<sup>36, 45</sup>

Otra variedad de la técnica fue descrita por Robles Campos y cols.,<sup>26</sup> quienes desarrollaron una variante fundamentada en ocluir las colaterales intrahepáticas entre ambos lóbulos. Una vez extirpadas las lesiones del lóbulo izquierdo, ocluyeron la vena porta derecha y aplicaron un torniquete en la línea de Cantlie mediante maniobra de *hanging*. El paso de la ligadura del torniquete fue extraglissonianiano para no dañar la arteria hepática derecha ni la vía biliar derecha, quedando solamente incluido en el torniquete el parénquima hepático correspondiente a la línea de bipartición. Se realiza un surco de unos 2 cm en el parénquima hepático en la línea de bipartición, que se debe continuar hasta el caudado, teniendo cuidado en el lecho vesicular de separar la vesícula en su margen izquierdo hasta la mitad del lecho. A continuación se anuda el torniquete lo suficientemente fuerte como para ocluir los vasos que comunican ambos lóbulos a nivel de la línea de bipartición. Con ecografía se pudo observar la zona isquémica del parénquima ocluido por la ligadura, la ausencia de circulación colateral y la congestión que se ocasiona en el lóbulo izquierdo con hipertrofia de los vasos portales y hepáticos. Con dicha técnica han conseguido al 7º día una hipertrofia del 57%, suficiente para indicar la resección hepática mayor.

### **Regeneración hepática**

A pesar de los grandes avances en la comprensión de la regeneración del hígado en las últimas décadas, este campo está todavía en descubrimiento y muchos detalles siguen siendo difíciles de aclarar. Hoy sabemos que la regeneración hepática temprana después de una hepatectomía parcial es en realidad hiperplasia compensatoria en lugar de una verdadera restauración de la arquitectura original del parénquima hepático.<sup>27</sup> Este fenómeno comienza alrededor de 12 horas después de la cirugía a través de cambios en la expresión genética.<sup>27</sup> Esta rápida regeneración requiere la proliferación global de muchos hepatocitos, así como el reclutamiento de células progenitoras hepáticas cuando los hepatocitos adultos son incapaces de restaurar la masa hepática.<sup>27</sup> Las células no parenquimatosas (células estrelladas, células endoteliales vasculares y biliares) requeridas para regenerar un parénquima hepático maduro proliferan después de los hepatocitos

y por lo tanto pueden retrasar la recuperación funcional completa.

Hay principalmente dos teorías de la regeneración del hígado, la "teoría humoral" y la "teoría del flujo sanguíneo".<sup>28</sup> La teoría humoral implica un aumento de la demanda metabólica impuesta al hígado remanente y la teoría del flujo sanguíneo implica un aumento del suministro de sangre al hígado remanente con el consiguiente aumento de la tensión de cizallamiento intrahepática que estimula la regeneración del hígado. Además, hay un aumento de las moléculas de señalización y nutrientes transportados por el flujo portal y una disminución del suministro de oxígeno al hígado debido a hipoperfusión arterial mediada por la respuesta *buffer* arterial hepática.<sup>28</sup>

El hallazgo más llamativo en el ALPPS es el crecimiento de volumen a corto plazo del RHF. Un fenómeno similar ha sido descrito previamente, pero en un escenario totalmente diferente. Nadalin y cols.<sup>29</sup> observaron que donantes de hígado sanos sometidos a una resección del 60% del hígado mostraban un 88% de hipertrofia del hígado remanente 10 días después de la cirugía. Hallazgos comparables fueron informados por Zappa y cols.<sup>30</sup> 7 días después de la hepatectomía derecha en donantes de hígado sanos y en pacientes con enfermedad maligna pero sin lesión hepática asociada a quimioterapia. A pesar de las experiencias anteriores que describen la regeneración del hígado en solo una semana después de una hepatectomía parcial,<sup>29, 30</sup> la hipertrofia masiva y rápida del RHF observada con el ALPPS sigue siendo sorprendente. Este enfoque puede proporcionar hasta un 200% de hipertrofia en pacientes enfermos, con enfermedad inicialmente irresecable, sometidos a resecciones hepáticas extensas y con un parénquima remanente pequeño, de mala calidad o incluso fibrótico.<sup>14, 31, 32</sup> Es importante destacar que la mayoría de los pacientes tratados con ALPPS recibieron quimioterapia preoperatoria prolongada ( $\geq 9$  ciclos),<sup>10</sup> lo cual ha sido previamente asociado con un mayor riesgo de insuficiencia hepática y menor capacidad regenerativa.<sup>33, 34</sup>

A pesar del interés mundial por el ALPPS y las experiencias preliminares informadas hasta el momento, la correlación histológica de este fenómeno hipertrófico ha sido poco estudiada. Los resultados preliminares referidos indican que existen características histológicas compatibles con hiperplasia y mayor actividad proliferativa en estudios de biología molecular.<sup>10, 14</sup> En estudios preliminares<sup>14</sup> que analizan cambios volumétricos a nivel celular y de expresión inmunohistoquímica del antígeno de proliferación celular nuclear (PCNA), hemos hallado un incremento en su expresión (66,6%) y un aumento significativo del volumen del hepatocito (90%) y nuclear (87,5%) en el segundo tiempo quirúrgico. Ambas mediciones presentan una relación directa con el incremento del volumen hepático analizado por TC.

A la fecha todavía se desconocen con exactitud los eventos fisiopatológicos que están involucrados en el fenómeno hipertrófico acelerado observado en el ALPPS. Sin embargo, entre los potenciales mecanismos se postulan:

- 1) la redistribución del flujo sanguíneo portal y factores hepatotróficos al RHF generada por la ligadura portal;
- 2) la movilización del hígado y la participación del parénquima interrumpen la circulación colateral existente así como su potencial desarrollo posterior, logrando una mayor privación del flujo portal en el segmento excluido;
- 3) el traumatismo quirúrgico es, en sí mismo, un estímulo de la regeneración;
- 4) a diferencia de hepatectomías mayores en un tiempo, donde el hígado remanente tiene que lidiar con el hiperaflujo y la hipertensión portal, en esta técnica el hemihígado enfermo arterializado podría ayudar al RHF a tolerar el estrés hemodinámico modulando el doble flujo vascular del hígado;
- 5) también podría estar involucrado un fenómeno de preacondicionamiento, donde el hemihígado enfermo actúa como un hígado auxiliar transitorio en funciones metabólicas, sintéticas y detoxificantes durante la semana crítica de regeneración.<sup>13</sup>

La EP también apuesta a la regeneración estimulada después de la hepatectomía parcial. Sin embargo, se puede lograr solo hasta 40-69% de hipertrofia en 4-6 semanas, y el procedimiento incluye como reto adicional la embolización de ramas del segmento 4.<sup>14</sup> En el recientemente publicado multianálisis de Schadde y cols.<sup>35</sup> se obtuvo como incremento medio de RHF entre estadios 34% para EP/LP y 77% para ALPPS. La cinética de crecimiento extrapolado fue 11 veces mayor para ALPPS.

Sin lugar a dudas, un papel muy importante en la hipertrofia del RHF lo cumple la técnica de transección hepática *in situ*. Un reciente estudio de Tschuor y cols.<sup>8</sup> propone como abordaje de rescate luego de la EP o LP que falla en inducir un suficiente RHF dentro de las 4-8 semanas, la conversión a ALPPS. La transección aislada del parénquima hepático se realizó siguiendo las técnicas descriptas para el procedimiento de ALPPS. Luego de constatar la suficiente hipertrofia del RHF se completó la resección hepática. La volumetría hepática poshepatectomía mostró un aumento sostenido del volumen hepático remanente una semana después de la hepatectomía. Curiosamente, el incremento de volumen continuó con la misma velocidad que después de la transección del parénquima aislado. Así es como se ha sugerido que la tasa de crecimiento del RHF después de la primera etapa del ALPPS o después de la transección del parénquima aislado es similar a la tasa de crecimiento del hígado después de la resección. La hipertrofia continúa después de la resección a la misma velocidad que después de la transección del parénquima hepático, apoyando la hipótesis de que el ALPPS

simula una hepatectomía mayor en cuanto a la tasa de crecimiento se refiere. De esta manera, la falta de crecimiento hasta alcanzar un volumen hepático suficiente, o el hecho de no lograr una determinada tasa de crecimiento cinético, no implica automáticamente que estos pacientes deben ser indefinidamente excluidos de la resección hepática.

En la experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires,<sup>36</sup> la diferencia de las medias del RHF entre el preoperatorio y posoperatorio fue de 291 mL de volumen ( $p < 0,001$ ), lo que representa una hipertrofia promedio del 83% en una mediana de 7 días. Estos valores se asemejan a los de otras series internacionales.<sup>24</sup> La relación media de RHF/VHT posoperatoria previa a la segunda cirugía fue de 43,9%. La factibilidad de completar el segundo tiempo fue del 96,4%.

En el más relevante estudio multicéntrico hasta el momento, de acuerdo con los registros internacionales de [www.alpps.net](http://www.alpps.net), se han destacado como factores significativos que reducen el crecimiento cinético los siguientes: edad > 60 años, utilización de maniobra de Pringle y enfermedad del parénquima hepático (esteatosis, fibrosis y cambios relacionados con la quimioterapia).

### Evaluación de la función hepática

El volumen hepático remanente es un predictor conocido de IHPH. Sin embargo, los estudios volumétricos no siempre se correlacionan con la funcionalidad. Algunos estudios previos demostraron discrepancias entre la evaluación volumétrica, pruebas de laboratorio y evaluaciones funcionales. Nadalin y cols.<sup>29</sup> demostraron una disminución del 40% en la capacidad de eliminación de galactosa 10 días después de la cirugía en donantes de trasplante de hígado que persistió hasta 3 meses a pesar de estudios de laboratorio normales. Por el contrario, de Graaf y cols.<sup>37</sup> demostraron que después de la EP, la función del RHF aumenta significativamente más que el volumen, lo que sugiere que la mejoría de función precede al aumento de volumen. Esto podría explicarse por qué con la EP todo el hígado está presente y podría influir en la función hepática global.

La prueba funcional ideal que represente los múltiples aspectos de la función hepática aún no ha sido creada. Los estudios funcionales tales como la gammagrafía (prueba HIDA, 99mTc-GSA, 99mTc-HBS), la capacidad de eliminación de galactosa, el verde indocianina o la prueba Limax son de gran ayuda y pueden ser usadas para predecir IHPH<sup>37-39</sup>. Sin embargo, a excepción de la gammagrafía, la mayoría de los estudios funcionales implican la funcionalidad total del hígado sin discriminar el RHF. Este hecho es particularmente importante en el caso del ALPPS, donde la decisión de completar el segundo procedimiento debe basarse teniendo en cuenta la funcionalidad regional del RHF. A pesar de

que los estudios volumétricos son en ocasiones combinados con la función hepática total medida por pruebas cuantitativas en un intento de calcular la funcionalidad sectorial, esto puede resultar poco fidedigno en hígados con distribución funcional no homogénea.<sup>37</sup>

Actualmente se utilizan para medir el VHT y el RHF estudios tales como tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) empleando un software de renderizado específico para volumetría.<sup>40</sup>

El empleo de gammagrafía HIDA en ALPPS ha permitido discriminar la función de ambos hemihígados y postular la teoría de "hígado auxiliar", después de demostrar que el hemihígado enfermo y deportalizado representa hasta el 60% del total de la función hepática 6 días después del primer tiempo del ALPPS.<sup>13</sup> El uso rutinario de gammagrafía antes y después de la primera etapa del ALPPS podría contribuir a una mejor evaluación funcional del RHF y por lo tanto identificar más apropiadamente el mejor momento para completar la resección.

### Aspectos oncológicos

A pesar de la limitada experiencia, la técnica de ALPPS parece dar más esperanzas que desilusiones. Entre los potenciales beneficios oncológicos postulados se encuentran:

- Una hipertrofia del RHF superior a la observada con relación a la EP, haciendo pasibles de resección a una mayor cantidad de pacientes (cerca de 100% de factibilidad en completar una resección R0). Es importante remarcar que opuesto a la EP, donde hasta un 40% de los pacientes nunca podrá someterse a una resección,<sup>7</sup> el ALPPS permite completar resecciones oncológicas potencialmente curativas en el 90-100% de los pacientes con enfermedad inicialmente irresecable.<sup>14, 16, 36, 44</sup> Un reciente trabajo compara la eficacia para obtener una resección completa del tumor a los 3 meses entre 47 pacientes con ALPPS y 83 pacientes con EP y LP. En él se observó que el ALPPS fue significativamente superior para alcanzar el objetivo (83% *versus* 66% de resección completa a los 3 meses,  $p=0,031$ ), no encontrándose diferencias en la proporción de recurrencias a los 6 meses (52% *versus* 54%).<sup>35</sup>
- La exploración de la cavidad abdominal durante la primera cirugía permite una adecuada estadificación del paciente.
- El ALPPS proporciona un beneficio en pacientes con enfermedad sincrónica colorrectal que requieran una hepatectomía mayor si la resección simultánea se lleva a cabo durante la primera cirugía, ya que un hígado auxiliar estará presente durante el período de intervalo entre ambas cirugías.
- El intervalo corto hacia la resección hepática hace poco probable la progresión tumoral, con una recu-

peración más rápida y potencial reinicio temprano de la quimioterapia.

- En caso de producirse progresión tumoral en el hemihígado enfermo luego de la primera cirugía, el hecho de separarlo del RHF impediría la invasión de este por contigüidad del tumor.
- El ALPPS aparece como una alternativa con intención curativa en aquellos pacientes que no alcanzaron una hipertrofia suficiente luego de EP o LP aislada.<sup>8,14</sup>

### Morbilidad y mortalidad

La morbilidad entre las distintas series varía entre 53 y 100% según los diferentes grupos; la morbilidad severa es de alrededor del 36%, y la mortalidad alrededor del 12,8%.<sup>10, 24, 42</sup> Estos valores pueden deberse a que la técnica de ALPPS consiste esencialmente en dos procedimientos quirúrgicos complejos en lugar de uno, a que debe atravesarse la curva de aprendizaje y a que los pacientes habitualmente presentan tumores de gran tamaño y han recibido prolongados regímenes de quimioterapia.<sup>14</sup> Valores similares de morbilidad (55%) y mortalidad (19%) han sido informados recientemente para un subgrupo de pacientes sometidos a resección hepática mayor.<sup>43</sup> La experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires demuestra una morbilidad promedio de 53,5% y una mortalidad de 7%.<sup>36</sup>

Se han definido como factores de riesgo significativos para complicaciones severas los siguientes:

- Transfusiones de glóbulos rojos.
- Duración de la primera cirugía > 300 minutos.
- Edad > 60 años.
- Metástasis de origen no colorrectal.

De acuerdo con los registros internacionales de [www.alpps.net](http://www.alpps.net), la tasa de complicaciones severas (>IIIb según clasificación de Clavien-Dindo)<sup>41</sup> fue mayor en pacientes con tumor hepático primario que en aquellos con MCR. Los pacientes con MCR y edad menor de 60 años presentaron una tasa de complicaciones severas de alrededor de 16%, y una mortalidad a los 90 días de 5,1%, reflejando los mejores resultados en comparación con otros pacientes.

En un reciente estudio multicéntrico de Schade y col.<sup>35</sup> el cual compara la técnica de ALPPS con EP y LP, se obtuvieron como valores de mortalidad a 90 días 15% para el grupo de ALPPS y 6% para el grupo de oclusión portal, siendo 2,7 veces más alto en el primer grupo. En ambos grupos la tasa de IHPH fue de 9%. No se han observado diferencias significativas en la incidencia de fístula biliar posoperatoria (16-20%) ni en la de insuficiencia renal (10-15%) luego del segundo estadio entre ambos grupos.

Si bien se ha señalado que la ligadura de la vía biliar derecha promueve aún más la regeneración del RHF al inducir atrofia del hígado no drenado y gatillar

TABLA 1

## Características y resultados de las diferentes series informadas sobre ALPPS

Autor	Año	N	Hipertrofia del RHF	Estadía hospitalaria (días)	Morbilidad	Mortalidad	Seguimiento (días)	Sobrevida LE	Sobrevida Global
Torres OJ <sup>33</sup>	2013	39	83%	17,8	59%	12,8%	NR	NR	NR
Schnitzbauer AA <sup>8</sup>	2012	25	74%	NR	68%	12%	180 (r 60-776)	80%	86%
Alvarez FA <sup>15</sup>	2013	15	78,4%	19	53%	0%	188 (r 18-410)	73%	100%
Li J <sup>13</sup>	2013	9	87,2%	NR	100%	22%	NR	NR	NR
Dokmak S <sup>31</sup>	2012	8	70%	42	90%	NR	NR	NR	NR
Machado MA <sup>26</sup>	2012	8	88%†	NR	NR	0%†	NR	NR	NR
Donati M <sup>21</sup>	2012	8	66-200%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Knoefel WT <sup>29</sup>	2013	7	63%	NR	71%	14%	NR	NR	NR
Gauzolino R <sup>28</sup>	2013	4	NR	NR	75%	0%	120	NR	100%
Andriani OC <sup>25</sup>	2012	2	NR	NR	NR	0%	1186 (r 912-1460)	0%	100%
Conrad C <sup>27</sup>	2012	1	45%	NR	0%	0%	NR	NR	NR
Cavaness KM <sup>22</sup>	2012	1	100%	13	NR	0%	NR	NR	NR

RHF, remanente hepático futuro; LE, libre de enfermedad; NR, no informado.

† resultado informado en solo 1 paciente.

una hipertrofia compensatoria contralateral, las altas tasas de complicaciones biliares que se observaron en las primeras series sugieren que este procedimiento no debería llevarse a cabo en pacientes que requieren reconstrucción biliar<sup>21, 33</sup>. Se han observado tasas de fistula biliar y bilomas originados en la superficie de sección de hasta 87,5% según la serie.<sup>21</sup> De esta manera, la tendencia actual es no realizar de forma rutinaria la ligadura de la vía biliar.

### Resultados a corto y largo plazo

Los resultados promisorios a corto plazo obtenidos hasta el momento son difíciles de interpretar desde el punto de vista oncológico debido al grupo heterogéneo de pacientes con diferentes patologías de base, el uso variable de quimioterapia y las variaciones técnicas aplicadas. Las diferentes experiencias internacionales se resumen en la Tabla 1.

La mayor parte de las series sobre ALPPS hasta la fecha informan únicamente resultados a corto plazo. Solo existe una experiencia publicada sobre resultados oncológicos a largo plazo en dos pacientes con MCR.<sup>44</sup> A pesar de que los dos pacientes desarrollaron recurrencia de la enfermedad, permanecían vivos después de 4 y 2,5 años de seguimiento. Recientemente ha sido publicada la serie más grande de pacientes tratados con ALPPS en un único centro.<sup>36</sup> Dicha experiencia per-

tenece al Hospital Italiano de Buenos Aires, habiendo sido tratados hasta la fecha 26 pacientes con tumores hepáticos primarios o secundarios.

En uno de los estudios más recientes, multicéntrico, que evaluó a 202 pacientes de 41 centros de todo el mundo de acuerdo con los datos del registro internacional de [www.alpps.net](http://www.alpps.net), se evidenció que la supervivencia global de los pacientes sometidos a ALPPS al año y a los dos años fue de 73% y 59%, respectivamente. Aquellos pacientes con MCR y edad < 60 años tuvieron mejor sobrevida que el resto de los pacientes.

### Discusión

La eliminación segura de una extensa carga tumoral en el hígado ha sido uno de los principales focos de investigación clínica y experimental de los cirujanos hepatobiliares en las últimas tres décadas.<sup>18</sup> La cirugía hepática moderna de la última década se ha acompañado por una modificación en la mirada del cirujano que previamente estaba focalizada en "qué es lo que se va a resear" pasando a focalizarla en "qué es lo que va a quedar luego de la resección".<sup>1</sup> Este cambio de paradigma en cuanto al concepto de reseabilidad ha generado una mayor atención en el RHF, dando lugar a nuevas tácticas y técnicas para el tratamiento, como la oclusión portal en combinación o no con los procedimientos en 2 tiempos.<sup>11</sup> Estos avances han dado lugar al tratamien-

to exitoso de muchos pacientes con lesiones hepáticas, a menudo bilaterales, que de lo contrario hubiesen sido considerados inoperables. La desventaja, sin embargo, es la necesidad de intervalos prolongados entre ambas cirugías. El último eslabón de la cadena evolutiva en cuanto a estrategias quirúrgicas para inducir hipertrofia hepática es el ALPPS.<sup>11</sup> Dicha innovación quirúrgica fue desarrollada en el año 2007 por el Dr. Hans Schlitt de Regensburg en Alemania. Desde entonces su aplicación se difundió principalmente en Alemania para casos muy seleccionados y más recientemente en América y el resto de Europa.<sup>14</sup>

En un reciente estudio se ha comparado la eficacia de ALPPS en la serie alemana y EP percutánea derecha + segmento IV,<sup>46</sup> obteniendo un aumento del RHF del 74% y 62%, respectivamente. Si bien se destaca la mayor morbilidad y mortalidad con la técnica de ALPPS, se menciona como ventaja y principal diferencia entre ambas técnicas el corto intervalo hasta realizar la hepatectomía mayor (4-6 semanas antes que con la EP). Esto implica una única hospitalización para el paciente, así como prevenir la progresión rápida de la enfermedad tumoral hepática existente, lo que significaría la imposibilidad de lograr la resección hepática. De esta manera, se observó en ese estudio que el 19% de los pacientes con EP no pudieron cumplir con los criterios de reseccabilidad debido a la progresión de la enfermedad luego de la oclusión portal.

A pesar de los grandes avances en la comprensión de la regeneración del hígado en las últimas décadas, este campo está todavía en descubrimiento y muchos detalles siguen siendo difíciles de aclarar.<sup>27</sup> El hallazgo más llamativo en el ALPPS es el crecimiento de volumen a corto plazo del RHF. A pesar de las experiencias anteriores que describen la regeneración del hígado en solo una semana después de una hepatectomía parcial<sup>29, 30</sup>, la hipertrofia masiva y rápida del RHF observada con el ALPPS sigue siendo sorprendente. Este enfoque puede proporcionar hasta un 200% de hipertrofia en pacientes enfermos, con enfermedad inicialmente irreseccable, sometidos a resecciones hepáticas extensas y con un parénquima remanente pequeño, de mala calidad o incluso fibrótico.<sup>14, 31, 32</sup> Si bien la quimioterapia preoperatoria prolongada ha sido previamente asociada con un mayor riesgo de insuficiencia hepática y menor capacidad regenerativa,<sup>33, 34</sup> es importante destacar que la mayor parte de los pacientes tratados en las principales series recibieron quimioterapia preoperatoria.<sup>10, 36</sup> A la fecha todavía se desconocen con exactitud los eventos fisiopatológicos que están involucrados en el fenómeno hipertrófico acelerado observado en el ALPPS.

Un punto importante para promover la hipertrofia acelerada debe atribuirse al procedimiento de partición hepática *in situ*. Esta técnica consigue completar la desvascularización del segmento 4 así como también previene la formación de colaterales vascula-

res entre el segmento lateral izquierdo y el lóbulo hepático derecho. La recanalización vascular de las ramas de la vena porta embolizadas y la presencia de *shunts* intrahepáticos o portosistémicos pueden explicar el fracaso de la hipertrofia después de la EP técnicamente exitosa. La división *in situ* provoca la interrupción de las colaterales portales intrahepáticas que conducen a una privación del flujo portal a los sectores excluidos y la redistribución de los factores hepatotróficos. A pesar de que el hígado excluido no tiene ningún flujo portal, actúa como un hígado auxiliar que contribuye a la función total del hígado hasta que el lóbulo contralateral haya crecido lo suficiente como para tolerar la función fisiológica de un hígado normal.<sup>2, 13, 24, 47</sup>

La evidencia disponible sobre ALPPS en la literatura es limitada y está basada en el análisis retrospectivo de series pequeñas de pacientes, o incluso informados casos.<sup>10-15, 22, 24, 36, 44, 45, 48</sup> Los resultados promisorios a corto plazo obtenidos hasta el momento son difíciles de interpretar debido al grupo heterogéneo de pacientes con diferentes patologías de base, el uso variable de quimioterapia y las variaciones técnicas aplicadas. Las diferentes experiencias internacionales se resumen en la Tabla 1.

A pesar de la limitada experiencia se han postulado potenciales beneficios desde el punto de vista oncológico: 1) una hipertrofia del RHF superior a la observada con relación a la EP, haciendo posible de resección a una mayor cantidad de pacientes (cerca de 100% de factibilidad en completar una resección R0); 2) la exploración de la cavidad abdominal durante la primera cirugía permite una adecuada estadificación del paciente; 3) permite una limpieza enérgica de la carga tumoral en el RHF; 4) el intervalo corto hacia la resección hepática hace poco probable la progresión tumoral; 5) el hecho de separar el hemihígado enfermo del RHF impediría la invasión de este último por contigüidad del tumor; 6) puede usarse como una alternativa eficaz con intención curativa ante el fracaso de EP o LP aislada; 7) finalmente proporcionaría un beneficio en pacientes con enfermedad sincrónica colorrectal que requieran una hepatectomía mayor si la resección simultánea se lleva a cabo durante la primera cirugía, ya que un hígado auxiliar estará presente durante el período de intervalo entre ambas cirugías.<sup>8, 10-14, 16, 36, 44, 45</sup>

Desde los primeros informes formales en 2011, el ALPPS ha ganado una rápida popularidad e impacto en todo el mundo. Muchos líderes quirúrgicos en el campo de la cirugía hepatobiliar han expuesto modificaciones técnicas que han contribuido a los debates en todo el mundo y planteado controversias.<sup>14, 17, 22</sup> Cuando se realiza una triseccionectomía derecha, la resección del segmento IV isquémico ha sido propuesta para evitar complicaciones sépticas tales como absceso o fístula relacionada con su eventual necrosis.<sup>44</sup> Sin embargo, esta maniobra es discutida y raramente posible en estos pacientes, donde la presencia de tumor en

este segmento es un hallazgo frecuente. Finalmente, a pesar de que ya hay tres casos informados de ALPPS por vía laparoscópica,<sup>45, 48, 49</sup> este es un método en desarrollo y por tanto creemos que el ALPPS solamente debería ser realizado por esta vía en casos seleccionados y por grupos con amplia experiencia tanto en cirugía hepática como en cirugía laparoscópica compleja.

Actualmente la principal desventaja del ALPPS es su elevada morbilidad y mortalidad referida en la mayor parte de las series preliminares publicadas.<sup>14</sup> Las tasas relativamente altas de morbilidad (53-100%) y mortalidad (0-22%) observadas con ALPPS podrían explicarse dado que se trata esencialmente de dos procedimientos quirúrgicos complejos en lugar de solo uno, que transcurre una "curva de aprendizaje" obligatoria y se aplica en pacientes con alta carga tumoral que en su mayoría fueron sometidos a regímenes de quimioterapia prolongada.<sup>10, 14, 16, 21</sup> De hecho, tasas de morbilidad (55%) y mortalidad (19%) similares han sido informados recientemente en un subgrupo similar de pacientes sometidos a resecciones hepáticas mayores.<sup>43</sup> En las series multicéntricas reportadas a la fecha, tanto la alemana<sup>10</sup> como la brasileña<sup>24</sup> con 25 y 39 pacientes, respectivamente, se informó una morbilidad del 59-68% y una mortalidad del 12%. En contraposición, la morbilidad y mortalidad de nuestra serie<sup>36</sup> fue de 53,5% y 7,1%, respectivamente, lo cual se encuentra dentro de los estándares internacionales para resecciones hepáticas mayores. Probablemente, la morbimortalidad observada en nuestra serie se deba a que se trata de una serie perteneciente a un único centro de alto volumen de cirugía hepatobiliopancreática, donde todos los pacientes fueron tratados mediante una misma técnica quirúrgica e igual sistemática de manejo perioperatorio.

Debido a los elevados índices de morbimortalidad se han establecido recomendaciones para tener en cuenta cuando se indique dicha técnica quirúrgica:<sup>35</sup>

- La principal indicación debe ser la gran carga tumoral con RHF insuficiente y con intención curativa.
- Debe indicarse con precaución en pacientes mayores a 70 años.
- Debe indicarse con precaución en pacientes con tumores hepáticos primarios (hepatocarcinoma, colangiocarcinoma).
- El equipo quirúrgico debe tener experiencia en cirugía hepática compleja.
- Se observa beneficio al ser realizada en los centros con experiencia en trasplante hepático con donante vivo relacionado.
- Se sugiere evitar la asociación con cirugías mayores, tales como resecciones rectales o pancreatectomías.
- El consentimiento informado debe mencionar la elevada tasa de mortalidad y morbilidad perioperatoria.

- Registrar los pacientes en el registro internacional de ALPPS ([www.alpps.net](http://www.alpps.net)).
- Debe realizarse preferentemente en el contexto de un ensayo prospectivo.

En el futuro se esperan mejores resultados de la técnica de ALPPS en relación con una más adecuada selección de pacientes y el refinamiento de la técnica quirúrgica a medida que se adquiera más experiencia.

## Conclusión

En resumen, el ALPPS es una estrategia en dos tiempos de intervalo corto, con una única hospitalización, desarrollada para prevenir la IHPH después de resecciones hepáticas mayores donde el RHF es insuficiente. Con esta técnica podría lograrse una resección oncológica en pacientes con enfermedad previamente considerada irresecable. Los resultados alentadores obtenidos hasta la fecha sitúan este nuevo abordaje quirúrgico en la vanguardia de la cirugía hepática, permitiendo a cirujanos experimentados cruzar fronteras quirúrgicas. Sin embargo, el incremento de la experiencia y los resultados a largo plazo definirán mejor el papel de este nuevo método. Recientemente ha sido creado un registro internacional con el fin de controlar mejor los resultados y la evolución del procedimiento, identificar las mejores indicaciones, factores de riesgo, los detalles de la técnica y sus resultados. El registro está disponible en el sitio [www.alpps.net](http://www.alpps.net). En la página web también hay información sobre un ensayo clínico aleatorizado controlado, que se halla en curso y compara ALPPS con oclusión portal. El registro internacional de ALPPS se inició en 2012 para recopilar de forma sistemática y uniforme la información de múltiples centros de todo el mundo. El registro debe permitir a los cirujanos estudiar una mayor población para superar las deficiencias inherentes a los informes de series de casos.

Por último, debido a la complejidad de esta nueva estrategia y el manejo perioperatorio del paciente, el ALPPS solo debería ser realizado en centros especializados en cirugía hepatobiliopancreática, por cirujanos con experiencia, y en candidatos correctamente seleccionados que hayan sido evaluados previamente en comités de tumores multidisciplinarios.

Los resultados informados demuestran que ALPPS es una estrategia factible y segura en manos de cirujanos experimentados, que debería ser tenida en cuenta en el menú de tratamiento multidisciplinario de pacientes oncológicos seleccionados. Sin embargo, el incremento de la experiencia y los resultados a largo plazo definirán mejor el papel de este nuevo método.→

## Referencias bibliográficas

- Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Annals of Surgery*. 2011 Apr;253(4):656-65. PubMed PMID: 21475004.
- Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *American Journal of Surgery* 2009 May;197(5):686-90. PubMed PMID: 19249737.
- Adam R, A L, H B Two-Stage Hepatectomy: A Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors. *Ann Surg* 2000;232(6):777-85.
- Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008 Jan;247(1):49-57. PubMed PMID: 18156923.
- 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. PubMed PMID: 21236455.
- AW. H, AI R, RJ H, G CJ, F HI, Vauthey JN. Preoperative Portal Vein Embolization for Extended Hepatectomy. *Ann Surg* 2003;237(5):686-93
- Mueller L, C H, L M. Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor? *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1908-17.
- Tschuur C, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013 Nov;39(11):1230-5. PubMed PMID: 23994139.
- Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Ann Surg* 2012 Nov;256(5):812-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 23095626.
- 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. PubMed PMID: 22330038.
- de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012 Mar;255(3):415-7. PubMed PMID: 22330039.
- Álvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. [New method of hepatic regeneration]. *Cirugia española*. 2011 Dec;89(10):645-9. PubMed PMID: 22088199. Nuevo Metodo de Regeneración Hepática.
- de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World Journal of Surgery* 2012 Jan;36(1):125-8. PubMed PMID: 22045448.
- Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes E. The ALPPS Approach for the Management of Colorectal Carcinoma Liver Metastases. *Current Colorectal Cancer Reports* 2013;9(2):168-77.
- Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *The British Journal of Surgery*. 2013 Feb;100(3):388-94. PubMed PMID: 23124776.
- Li J, Girotti P, Konigsrainer I, Ladurner R, Konigsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? *Journal of Gastrointestinal Surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013 May;17(5):956-61. PubMed PMID: 23288719.
- Clavien PA, Lillemoe KD. Note from the editors on the ALPPS e-Letters-to-the-Editor. *Ann Surg* 2012 Sep;256(3):552. PubMed PMID: 22895352.
- Clavien PA, H. P, M. D, R. G. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-59.
- Makuuchi M, BL. T, K. T. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107(5):521-7.
- Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachelier 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;240(6):1037-51.
- Dokmak S, Belghiti J. Which limits to the "ALPPS" approach? *Annals of surgery*. 2012 Sep;256(3):e6; author reply e16-7. PubMed PMID: 22895355.
- Gauzolino R, Castagnet M, Blanleuil ML, Richer JP. The ALPPS technique for bilateral colorectal metastases: three "variations on a theme". *Updates in Surgery* 2013;65:141-8.
- Vennarecci G, Laurenzi A, Santoro R, Colasanti M, Lepiane P, Ettore GM. The ALPPS Procedure: A Surgical Option for Hepatoce llular Carcinoma with Major Vascular Invasion. *World Journal of Surgery*. 2014 Jun;38(6):1498-503. PubMed PMID: 24146197.
- Torres OJ, Fernandes ESM, Machado MA. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (alpps): the brazilian experience. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2013;26(1):40-3.
- Moszkowicz D, Cauchy F, Dokmak S, Belghiti J. Routine pedicular lymphadenectomy for colorectal liver metastases. *Journal of the American College of Surgeons* 2012 Jun;214(6):e39-45. PubMed PMID: 22521440.
- Robles Campos R, Paricio PP, Conesa AL, Hernández CM, Pérez RG, Quinero MF. [A new surgical strategy for multiple multiple bilobar liver metastases: right portal occlusion and tourniquet in the parenchyma section line]. *Cirugia española* 2012 Mar;90(3):191-6. PubMed PMID: 22341612. Una nueva estrategia quirúrgica para metástasis hepáticas bilobares múltiples: oclusión portal derecha y torniquete en la línea de sección parenquimatosas.
- Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011 Jan;26 Suppl 1:203-12. PubMed PMID: 21199532. Pubmed Central PMCID: 3077908.
- Abshagen K, Eipel C, Vollmar B. A critical appraisal of the hemodynamic signal driving liver regeneration. *Langenbeck's archives of Surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2012 Apr;397(4):579-90. PubMed PMID: 22311102.
- Nadalin S, Testa G, Malago M, Beste M, Frilling A, Schroeder T, et al. Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2004 Aug;10(8):1024-9. PubMed PMID: 15390329.
- M Z, F D, A S. Liver Regeneration at Day 7 after Right Hepatectomy: Global and Segmental Volumetric Analysis by Using CT. *Radiology* 2009;252(2):426-32.
- Donati M, Stavrou GA, Basile F, Gruttadauria S, Niehaus KJ, Oldhafer KJ. Combination of in situ split and portal ligation: lights and shadows of a new surgical procedure. *Ann Surg* 2012 Sep;256(3):e11-2; author reply e6-9. PubMed PMID: 22871987.
- Cavaness KM, Doyle MB, Lin Y, Maynard E, Chapman WC. Using ALPPS to induce rapid liver hypertrophy in a patient with hepatic fibrosis and portal vein thrombosis. *Journal of Gastrointestinal Surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2013 Jan;17(1):207-12. PubMed PMID: 22996934.
- Narita M, Oussoultzoglou E, Ikai I, Bachelier P, Jaeck D. 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 Sep;256(3):e7-8; author reply e16-7. PubMed PMID: 22868374.
- Y K, D Z, CM C. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2870-6.
- Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuur C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS Offers a Better Chance of Complete Resection in Patients with Primarily Unresectable Liver Tumors Compared with Conventional-Staged Hepatectomies: Results of a Multicenter Analysis. *World Journal of Surgery* 2014 Jun;38(6):1510-9. PubMed PMID: 24748319.
- Álvarez FA, Ardiles V, Sánchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013 Apr;17(4):814-21. PubMed PMID: 23188224.
- de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preo-

- perative portal vein embolization. The British journal of Surgery 2011 Jun;98(6):825-34. PubMed PMID: 21484773.
38. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2010 Mar;12(2):139-46. PubMed PMID: 20495659. Pubmed Central PMCID: 2826673.
39. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010 Feb;14(2):369-78. PubMed PMID: 19937195. Pubmed Central PMCID: 2809979.
40. Ulla M, Ardiles V, Levy-Yeyati E, Álvarez FA, Spina JC, García-Mónaco RD, et al. New surgical strategy to induce liver hypertrophy: role of MDCT-volumetry to monitor and predict liver growth. *Hepato-gastroenterology* 2013 Mar-Apr;60(122):337-42. PubMed PMID: 23169065.
41. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
42. Kokudo N, Shindoh J. How can we safely climb the ALPPS? *Updates in Surgery* 2013 Sep;65(3):175-7. PubMed PMID: 23715830.
43. Cauchy F, Aussilhou B, Dokmak S, Fuks D, Gaujoux S, Farges O, et al. Reappraisal of the risks and benefits of major liver resection in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of Surgery* 2012 Nov;256(5):746-52; discussion 52-4. PubMed PMID: 23095618.
44. Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Surg* 2012 Sep;256(3):e5; author reply e16-9. PubMed PMID: 22842129.
45. CC, N S, A C. Laparoscopic Portal Vein Ligation With In Situ Liver Split for Failed Portal Vein Embolization. *Surgery* 2012;256(3):e14-5.
46. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *Journal of the American College of Surgeons* 2013 Jul;217(1):126-33; discussion 33-4. PubMed PMID: 23632095. Pubmed Central PMCID: 3880191.
47. Torres OJ, Moraes-Junior JMA, Lima NC, M MA. ASSOCIATING LIVER PARTITION AND PORTAL VEIN LIGATION FOR STAGED HEPATECTOMY (ALPPS): A NEW APPROACH IN LIVER RESECTIONS. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2012;25(4):290-2.
48. Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg* 2012 Sep;256(3):e13; author reply e6-9. PubMed PMID: 22842130.
49. Pekolj J, Álvarez FA, Ardiles V, et al. "Pure Laparoscopic Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): A New Approach for an Emerging Surgical Technique". *JSLs*. 2014. Article in press.