

Revisiones temáticas en cirugía hepatobiliar y pancreática

Métodos de hipertrofia hepática postoperatoria. ALPPS vs. embolización portal.

Methods of postoperative hepatic hypertrophy. ALPPS vs. portal embolization.

D. Cabañó-Muñoz, F.J. León-Díaz, B. Sánchez-Pérez, J.A. Pérez-Daga, J. Santoyo-Santoyo.

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

RESUMEN

Uno de los puntos principales a la hora de abordar el tratamiento de lesiones hepáticas es el volumen del remanente hepático que vamos a mantener en el paciente. Diversas técnicas han sido aplicadas para intentar hipertrofiar el remanente hepático de cara a una mejor recuperación es quirúrgica y a evitar una insuficiencia hepática que condicione la morbimortalidad del paciente. Analizaremos las mejores técnicas actuales que se utilizan para este fin.

Palabras clave: cirugía hepática, hipertrofia, embolización, alpps .

ABSTRACT

One of the main points at the time of approaching the treatment of hepatic lesions is the volume of the hepatic remnant that we are going to maintain in the patient. Several techniques have been applied to try to hypertrophy the liver remnant in order to improve surgical recovery and avoid liver failure that conditions the patient's

morbidity and mortality. We will analyze the best current techniques used for this purpose.

Keywords: hepatic surgery, hypertrophy, embolization, alpps.

INTRODUCCIÓN

El hígado posee la capacidad específica para volver a un tamaño constante dentro de un corto período de tiempo después de sufrir una lesión. Clínicamente podemos observarlo tras una resección hepática, el trasplante de hígado o tras una lesión hepática tóxica.

La contribución del hígado al procesamiento de metabolitos absorbidos desde el intestino, la regulación de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y la biotransformación de los xenobióticos son vitales e insustituibles. La célula principal del hígado que realiza la mayoría de estas funciones es el hepatocito, constituyendo aproximadamente el 80% de las células hepáticas. El otro 20% comprende las células no parenquimatosas: células endoteliales, células de Kupffer, linfocitos y células de Ito. Todos estos tipos de células se activan tras una lesión hepática y tienen una capacidad única para regular con precisión el crecimiento del volumen hepático, ya que los hepatocitos son células estables y rara vez se dividen en el estado normal al encontrarse inactivos en la fase G0 del ciclo celular.

CORRESPONDENCIA

Daniel Cabañó Muñoz
Hospital Regional Universitario de Málaga
29010 Málaga
danielcabano@gmail.com

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Cabañó Muñoz D, León Díaz FJ, Sánchez Pérez B, Pérez Daga JA, Santoyo Santoyo J. Métodos de hipertrofia hepática preoperatoria. ALPPS vs. embolización portal. Cir Andal. 2019;30(2):196-200.

En las últimas tres décadas se ha producido un progreso espectacular en la observación de los mecanismos asociados con la regeneración del hígado después de la pérdida de masa hepática. En ese contexto, normalmente, todas las células hepáticas participan en el proceso de regeneración, sin la participación de células madre o células progenitoras. Sin embargo, en muchas situaciones, la capacidad de regeneración de los hepatocitos está comprometida. Cuando esto ocurre, el compartimento biliar puede funcionar como un nicho de células madre facultativas que pueden diferenciarse en hepatocitos.

La regeneración del hígado implica hiperplasia de todos los tipos de células del hígado. En los seres humanos, la replicación de hepatocitos generalmente comienza un día después del factor estimulante, y la replicación de células no parenquimatosas comienza algo más tarde. Aunque se desconoce con exactitud cómo responden las señales moleculares para mantener un volumen hepático original, es lógico pensar que el hígado mantiene un delicado equilibrio entre la pérdida de células y el crecimiento excesivo.

MECANISMOS DE REGENERACIÓN

El modelo de hepatectomía es el más estudiado de todos los modelos experimentales de regeneración hepática. Tiene la ventaja de proporcionar información sólo sobre el proceso de regeneración, sin las complicaciones relacionadas por los eventos inflamatorios asociados con la eliminación del tejido necrótico característicos de los modelos de regeneración después de una lesión química. La regeneración del hígado es una red compleja regulada por diversos factores de crecimiento y citocinas expresadas en el sitio de la lesión o migradas al hígado a través del sistema circulatorio. En resumen, el proceso regenerativo incluye tres pasos críticos: fase inicial de preparación, fase de proliferación y fase final de regeneración.

TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA

La cirugía hepática ha extendido enormemente sus indicaciones en las últimas décadas. Entre los factores que más han contribuido a este desarrollo, caben destacar: los avances en el manejo anestésico y cuidados intensivos, mejora de los medios diagnósticos y tecnológicos, los nuevos tratamientos oncológicos, el trasplante hepático y la formación específica de los cirujanos. Gracias a todas estas contribuciones, las resecciones hepáticas tienen actualmente una morbilidad inferior al 30 % y una mortalidad que oscila entre el 1% y el 5%.

Desde un punto de vista estrictamente técnico, la única gran contraindicación para llevar a cabo una resección hepática es dejar un futuro remanente hepático insuficiente. Aunque no hay un consenso claramente establecido respecto a la cantidad mínima de hígado que se puede dejar tras una hepatectomía, generalmente se considera que esta cantidad debe ser mínimo de un 25-30% del volumen hepático total en pacientes con parénquima sano, hasta el 35-40% en pacientes con hígado que presenta alteraciones histológicas (por ejemplo, debido a tratamientos quimioterápicos o hígado cirrótico). Un futuro remanente hepático inferior a estas cifras puede predisponer a una insuficiencia hepática postoperatoria (IHP) o "small for size" con unas consecuencias dramáticas. En el intento

de prevenir estas complicaciones, el fenómeno de la regeneración hepática está asumiendo un papel cada vez más preponderante.

A partir de la última década del siglo XX, se han desarrollado diferentes técnicas cuya finalidad es conseguir una hipertrofia del parénquima. El fundamento teórico en el que se basan estos procedimientos es la extraordinaria habilidad que posee el hígado para responder con una hiperplasia celular ante varios estímulos, como pueden ser una resección quirúrgica, una inflamación crónica o un hiperaflujo sanguíneo (oclusión portal).

Técnicas clásicas de oclusión portal

Embolización portal percutánea (EPP)

La 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. En 1975, se publicó la primera serie en humanos como tratamiento paliativo de pacientes con tumores hepáticos irresecables, y en el año 1986 se utilizó la EPP con el objetivo de prevenir la IHP. En 1990, Makuuchi et al. introducen de forma rutinaria la EPP en la práctica clínica con la finalidad de conseguir la hipertrofia contralateral y aumentar así el número de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento quirúrgico. La observación inicial que les permitió aplicar la EPP para hipertrofiar el parénquima fue la constatación de que una obstrucción tumoral de la rama portal del lóbulo hepático a reseca era un factor que prevenía la IHP debido a la hipertrofia contralateral ocasionada.

Desde el punto de vista técnico, muchos son los factores que se han discutido en la literatura médica, aunque actualmente la embolización portal se realiza casi exclusivamente por vía percutánea transparietohepática. Según el tipo de hepatectomía prevista (hepatectomía derecha o triseccionectomía derecha) y el tamaño del volumen hepático funcional residual (VHFR), se puede realizar, además de la oclusión portal derecha, la embolización de las ramas portales para el segmento IV para aumentar la hipertrofia. También es posible realizar una embolización izquierda.

La EPP es un procedimiento seguro, como demuestran las mínimas y transitorias alteraciones de las enzimas de citólisis y la escasa afectación de la función de síntesis (Figura 1).



Figura 1 Embolización portal.

Resecciones hepáticas en dos tiempos

Además de la EPP, otra estrategia de hipertrofia largamente empleada es la hepatectomía en dos tiempos. Esta técnica se indica principalmente en pacientes con metástasis hepáticas (MH) bilobares múltiples. El término TSLR (two-stage liver resection) hace referencia a la técnica inicialmente descrita por el Prof. René Adam *et al.* en una publicación del año 2000 en *Annals of Surgery*. En pacientes diagnosticados de MH de cáncer colorrectal y con enfermedad bilobar múltiple, los autores realizaron una resección del mayor número de metástasis posible en la primera intervención, después administraban quimioterapia y, finalmente, una vez conseguida la regeneración, realizaban la segunda resección hepática. Posteriormente, se comunicó la realización del TSLR combinando durante la primera intervención la ligadura de la vena porta derecha con la extirpación de las MH del lóbulo hepático izquierdo, para después realizar la hepatectomía mayor en la segunda intervención.

Jaeck *et al.* describieron una modificación de TSLR al realizar la EPP tras la primera intervención. Los autores eran partidarios de esta variante porque, al no realizar la ligadura portal intraoperatoria en la primera intervención, evitaban la formación de un posible cavernoma portal con circulación colateral hacia el lóbulo derecho que podía producir una disminución de la hipertrofia. Además, al evitar la manipulación del hilio hepático, prevenían la formación de adherencias con vistas a la segunda intervención.

Ventajas e inconvenientes de las técnicas clásicas de oclusión portal

La ventaja principal de la EPP y del TSLR es que ambas técnicas consiguen una hipertrofia del volumen hepático funcional residual (VHFR) que oscila entre el 20%-50% en la mayoría de las series, lo que permite alcanzar una resecabilidad del 70-100%. Los dos principales inconvenientes de ambas técnicas son el riesgo de progresión tumoral durante el largo tiempo de hipertrofia (entre cuatro y ocho semanas) y la ausencia de regeneración en algunos casos. Tras la observación de que en la mayoría de las series publicadas en la literatura médica existen pacientes con crecimiento tumoral, tanto en el lóbulo embolizado como en el hígado hipertrofiado, hay que considerar la posibilidad de que la oclusión portal podría promover la oncogénesis. Con la finalidad de prevenir este problema, la mayoría de los autores sugiere el empleo de quimioterapia entre 1-3 ciclos antes de realizar el segundo tiempo quirúrgico.

Técnicas de regeneración hepática rápida: ALPPS

En el año 2007, en Regensburg (Alemania), durante una intervención por un tumor de Klatskin en la que estaba previsto realizar una triseccionectomía derecha, el cirujano Hans Schlitt consideró que no existía un VHFR suficiente y, tras haber realizado la bipartición hepática a nivel del ligamento falciforme, decidió realizar solamente una H-Y Roux al conducto biliar izquierdo. Finalmente, realizó una ligadura portal derecha en el intento de hipertrofiar el segmento II-III. Al octavo día postoperatorio, realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de control y evidenció una importante hipertrofia que hizo posible la hepatectomía derecha extendida curativa al noveno día postoperatorio.

En el año 2012, con la publicación de un estudio multicéntrico alemán, esta nueva técnica adquiere una gran importancia e incluso

se le asigna un nombre propio: el acrónimo ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy).

La técnica inicialmente descrita realiza la bipartición completa del hígado en la primera intervención para conseguir la oclusión de la circulación intrahepática seguida de una hepatectomía mayor en la segunda intervención una vez alcanzado un volumen suficiente.

Por tanto, en la actualidad existen tres tipos de variantes técnicas en función de la oclusión realizada de la circulación intrahepática (**Figura 2**):

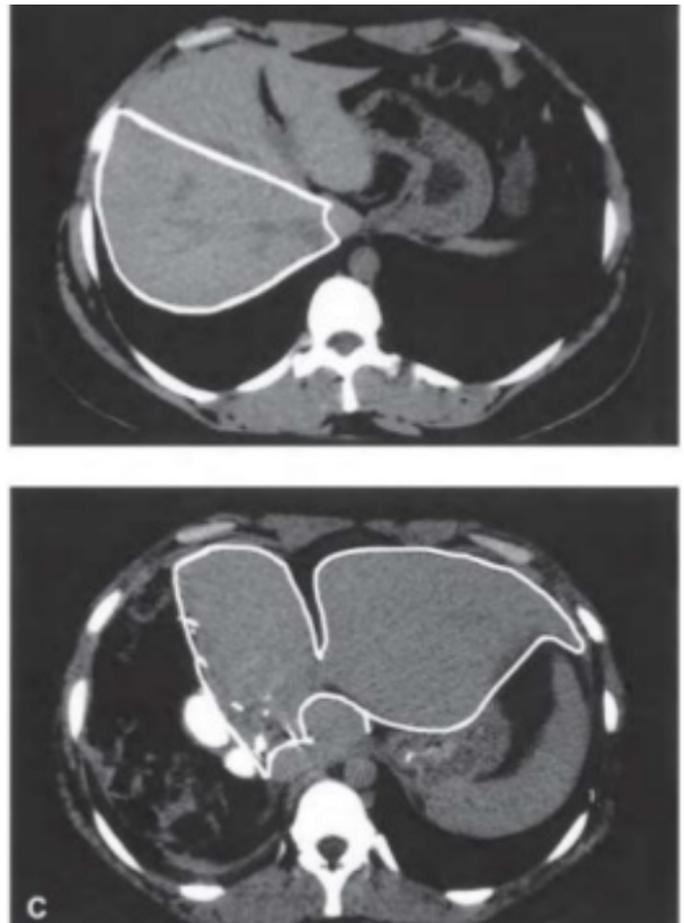


Figura 2 Hipertrofia hepática – TC.

ALPPS clásico II.1.

Han surgido diferentes modificaciones puramente técnicas del ALPPS clásico. Todas ellas comparten el mismo concepto teórico de la técnica original: realizar una oclusión de la circulación intrahepática con la bipartición completa del parénquima en la primera intervención. El único aspecto novedoso que introducen estas modificaciones concierne al lugar anatómico de la bipartición y, por lo tanto, el tipo de hepatectomía que se llevará a cabo durante el segundo tiempo quirúrgico. II.1.

Una característica común de la técnica ALPPS es su elevada morbimortalidad (morbilidad superior al 60% y una mortalidad inicial del 12% en el estudio multicéntrico alemán), muy superior a la que se obtenía con las técnicas clásicas de regeneración hepática (**Figura 3**).

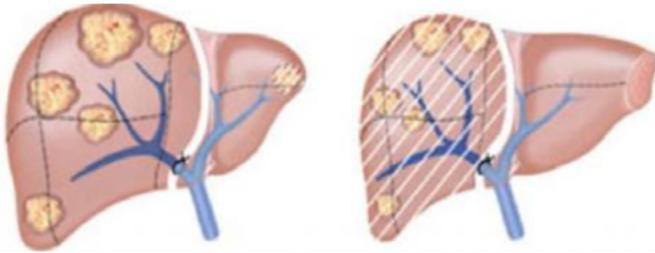


Figura 3

ALPPS.

ALPPS-Torniquete

En 2011, el grupo de trabajo del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia realiza la primera modificación de la técnica ALPPS, con el fin de disminuir la agresividad de la primera intervención. Tras la ligadura portal intraoperatoria, en lugar de realizar la bipartición habitual, se coloca un torniquete a nivel de la línea de Cantlie o a nivel de la cisura umbilical. En el caso de tener que realizar una hepatectomía derecha en el segundo tiempo, el torniquete se coloca en la cisura portal principal mediante maniobra de hanging entre la vena suprahepática derecha y media, pasándolo extra glissoniano a nivel del hilio hepático. En el caso de realizar una triseccionectomía derecha en el segundo tiempo, el torniquete se coloca en la cisura umbilical, se pasa entre la vena suprahepática izquierda y media, se pasa después por el receso de Rex y a nivel del hilio hepático se pasa extraglissoniano. Esta técnica se denominó inicialmente ALTPS (Associated Liver Tourniquet and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy) y más recientemente ALPPS-Torniquete.

Dado que el mecanismo fisiopatológico de la rápida hipertrofia conseguida por ALPPS es la interrupción de las comunicaciones vasculares entre los dos lóbulos hepáticos, con la aplicación del torniquete se consigue el mismo efecto regenerador y no sería necesario realizar la partición completa del parénquima. La no partición del parénquima podría ser beneficiosa para el paciente, dado que simplifica las dos intervenciones quirúrgicas, especialmente minimizando el riesgo de la primera intervención (Figura 4).



Figura 4

ALPPS-Torniquete.

Con el mismo fundamento fisiopatológico que ALPPS-Torniquete, algunos autores realizan la interrupción de las comunicaciones vasculares intrahepáticas mediante el uso de radiofrecuencia utilizando una variante técnica llamada RALPHS (radiofrequency ALPPS).

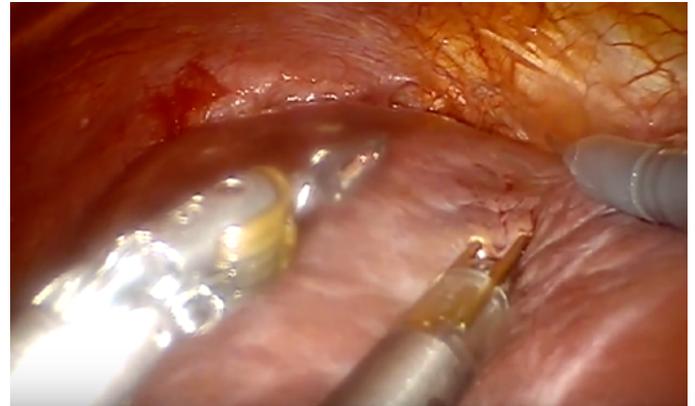


Figura 5

RALPHS.

Bipartición parcial (ALPPS parcial)

El grupo del Prof. Clavien ha demostrado, en estudios experimentales con animales, que la regeneración hepática no está relacionada sólo con la interrupción del flujo sanguíneo entre los dos lóbulos hepáticos, sino también con una reacción inflamatoria que desencadena el crecimiento hepatocitario. Por tanto, ellos postulan una partición parcial del parénquima en la primera intervención, entre el 50 y el 80%, en lugar de una transección completa. Con esta variante, llamada Partial-ALPPS, obtienen los mismos resultados en términos volumétricos pero con menor morbilidad y sin mortalidad.

De Santibañes *et al.* corroboran estos resultados del p-ALPPS frente al ALPPS clásico en el análisis de su serie. Más recientemente, el mismo grupo argentino ha introducido el denominado mini-ALPPS, una nueva variante en un intento de minimizar aún más la agresividad de la primera intervención. No sólo realizan una partición parcial del parénquima, sino que también evitan por completo la manipulación del hilio hepático realizando una embolización portal intraoperatoria a través de un abordaje de la vena mesentérica inferior en lugar de una ligadura quirúrgica. Los primeros cuatro pacientes no presentaron complicaciones mayores, sin necesidad de transfusión durante la primera intervención y con un grado de hipertrofia del 62,5%.

Modificaciones especiales de la técnica ALPPS

III ALPPS híbrido

La técnica ALPPS-híbrida, que consiste en realizar la bipartición hepática durante la primera intervención sin manipular el hilio hepático y no realizar la ligadura portal derecha. Al segundo - cuarto día postoperatorio, se realiza la embolización portal derecha.

III ALPPS salvador

En pacientes con fracaso de la regeneración de la EPP, se emplea la técnica ALPPS de rescate. Durante la primera intervención, dado

que la porta derecha está embolizada, sólo se realiza la bipartición o la colocación del torniquete, según la técnica a realizar.

Ventajas e inconvenientes de las técnicas de regeneración hepática rápida

La mayor ventaja de las técnicas de regeneración hepática rápida es el corto intervalo de tiempo que necesita el hígado para regenerarse. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes sometidos a una técnica de hipertrofia son pacientes con patología maligna y una gran carga tumoral, acortar el tiempo entre las dos cirugías podría ser beneficioso. Además, parece que la hipertrofia obtenida con las técnicas de regeneración rápida es superior respecto a las técnicas clásicas, y hoy en día existe un cierto consenso en que una de las indicaciones más claras de la técnica ALPPS, o de sus variantes, es el ALPPS salvador tras el fracaso de una técnica clásica de hipertrofia.

La mayor y más rápida regeneración obtenida con ALPPS parece estar relacionada con la oclusión de la circulación intrahepática, que dirige el flujo portal al VHFR, asociado a isquemia venosa del lóbulo derecho deportalizado. En la primera publicación del Registro Mundial se comunicó un impresionante aumento del 80% en un intervalo de siete días. Esto se traduce también en una mayor resecabilidad tras la primera intervención, alcanzando unas cifras superiores al 85% en todas las series (frente al 60-75% en el caso, por ejemplo, de TSLR).

El precio por esta regeneración rápida parece ser una tasa de morbimortalidad más elevada respecto a las técnicas clásicas. La morbilidad de la mayoría de las series publicadas y del Registro Mundial inicialmente fue muy elevada, oscilando entre el 53-100%, con una tasa de complicaciones graves superior al 30%. Entre las complicaciones, la IHP continúa siendo la complicación más temida, es la causa más frecuente de mortalidad y es del 9% (16 casos) en el Registro Mundial. Las cifras iniciales de mortalidad de ALPPS fueron muy elevadas, superiores al 10%. Publicaciones más recientes han puesto de manifiesto como una mejor selección de los pacientes, la mayor experiencia adquirida por los cirujanos y el uso de variantes técnicas menos agresivas, han permitido un descenso en la tasa de complicaciones y mortalidad.

CONCLUSIONES

Los dos principales inconvenientes las técnicas de oclusión portal clásica son el riesgo de progresión tumoral durante el largo tiempo de hipertrofia (entre cuatro y ocho semanas) y la ausencia de regeneración en algunos casos, mientras que la morbimortalidad asociado a este procedimiento es menor que la de las técnicas de regeneración hepática rápida. Sin embargo, el ALPPS y sus variantes presentan una tasa de resecabilidad mayor, a expensas del aumento de complicaciones graves.

La regeneración hepática ha asumido un papel relevante en la historia reciente de la cirugía hepática. Gracias a los conocimientos derivados de la investigación básica y traslacional, junto con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, se está aprovechando esa extraordinaria habilidad que posee el hígado para ofrecer tratamientos potencialmente curativos a muchos pacientes con enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat unresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232(6):777-85.
- Clavien PA, Petrowsky H, De Oliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1545-59.
- De Santibañes E, Clavien PA. Paying play-doh to prevent postoperative liver failure. The "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012;255: 415-417.
- Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially unresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2003;185(3):221-9.
- Kwon YJ, Lee KG, Choi D. Clinical implications of advances in liver regeneration. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21:7- 13.
- Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, et al. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated With a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. *Ann Surg.* 2017;266(5):779-786.
- Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107(5):521-7.
- Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Transl Res.* 2014;163:352-62. Michalopoulos GK, De Frances MC. Liver regeneration. *Science.* 1997;276:60-6.
- Robles R, Parrilla P, López A, et al. A new surgical strategy for multiple multiple bilobular liver metastases: right portal occlusion and torniquete in the parenchyma section line. *Cir Esp.* 2012;90:191-196.
- Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Annals of Surgery.* 2014;260(5):829-36; discussion 36-8.
- Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Annals of Surgery.* 2015;262(5):780-6.
- Schnitzbauer A, Lang SA, Goessmann H, 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;255: 405-414.
- Tao Y, Wang M, Chen E, Tang H. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4256352.