



29º CONGRESO

SETH A Coruña

15-17 noviembre 2023

Palexco



Evaluación de los cambios dinámicos de los marcadores de lesión por isquemia-reperfusión durante la perfusión hepática normotérmica ex-vivo

Arantxa Caballero Marcos¹, Alberto Baroja Mazo², Luis Rodríguez Bachiller³, Álvaro Morales Taboada³, Ainhoa Fernández Yunquera², María Fernández Martínez³, Fernando Díaz Fontenla², Arturo Colón Rodríguez³, Mario Romero Cristóbal², Benjamin Díaz Zorita³, Sergio Cortese³, Enrique Velasco Sánchez³, Magdalena Salcedo Plaza², José Ángel López Baena³

1. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN. SERVICIO APARATO DIGESTIVO. UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO
2. INFLAMMATION RESEARCH GROUP - LIVER TRANSPLANT TOLERANCE, MURCIA'S BIOHEALTH RESEARCH INSTITUTE-PASCUAL PARRILLA
3. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN. SERVICIO CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO. UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO

1. Introducción

Máquinas perfusión hepática



Hipotérmica - HOPE

Sub normotérmica

Normotérmica

1. Introducción

Máquinas perfusión hepática



Hipotérmica - HOPE

Sub normotérmica

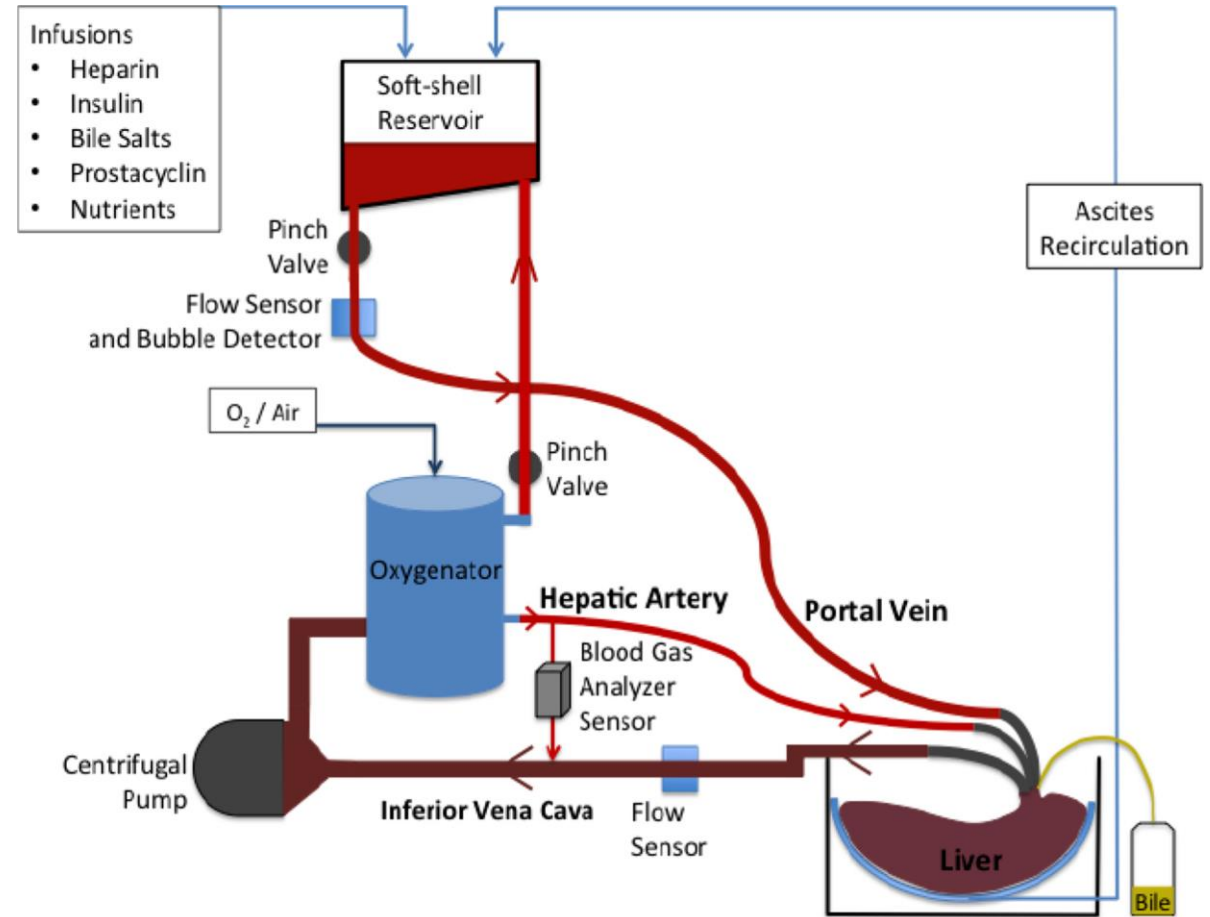
Normotérmica

1. Introducción

Normotérmica

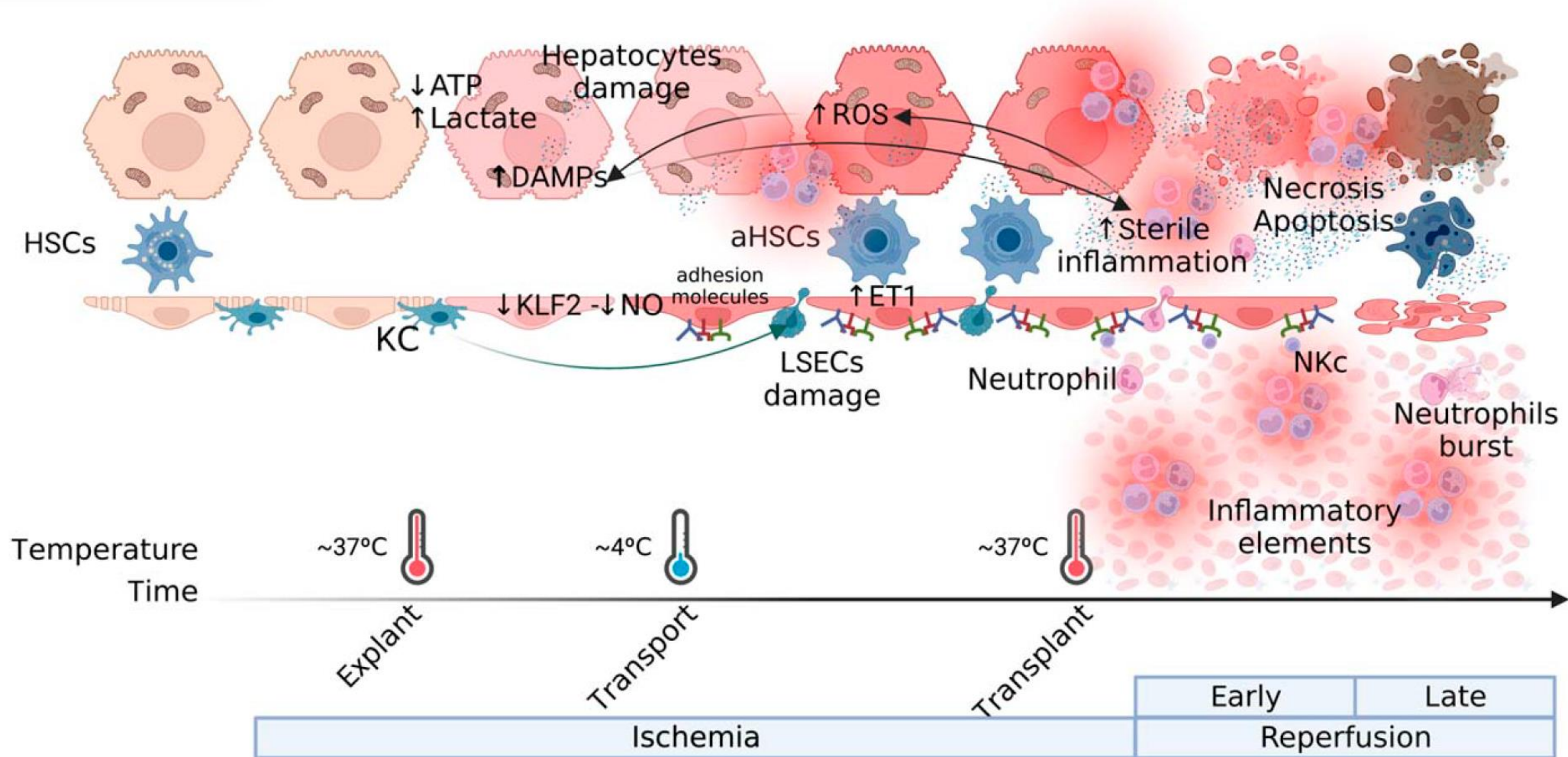
Restablecimiento del metabolismo celular

- Temperatura fisiológica
- Suministro de oxígeno y nutrientes



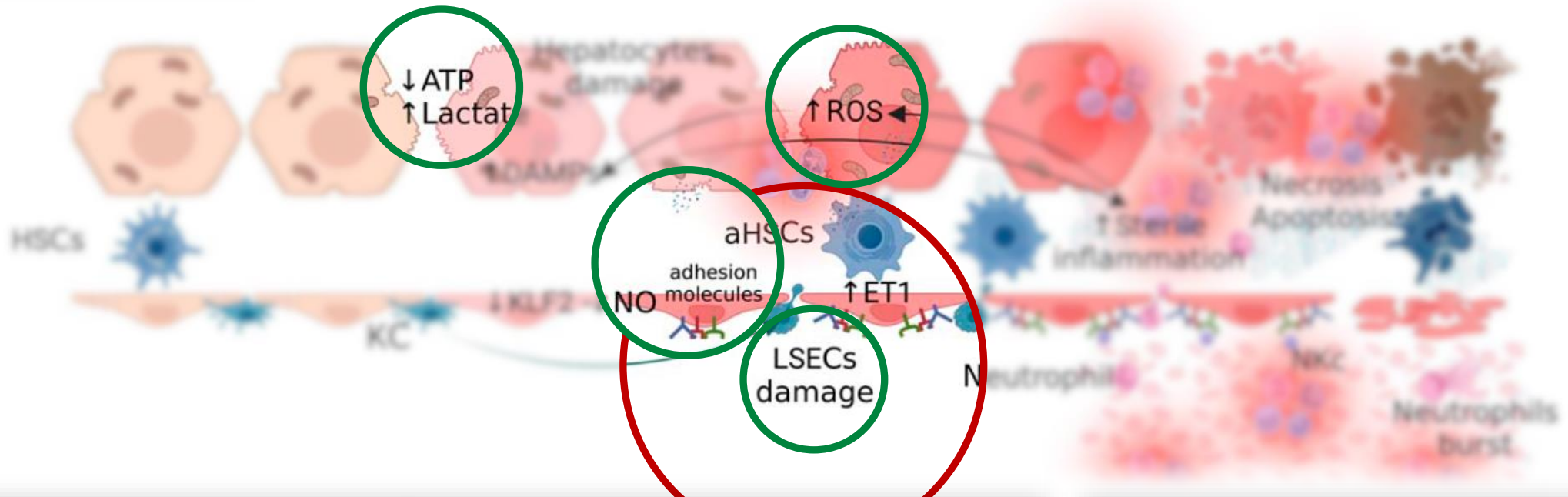
Nasralla et al. *Nature*. 2018

1. Introducción



Clarke et al. *Int J Mol Sci.* 2021

1. Introducción



- Funcionalidad endotelial
- Microcirculación hepática
- ATP celular

Clarke et al. *Int J Mol Sci.* 2021

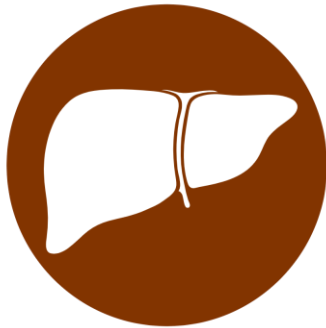
Análisis de la dinámica de marcadores de lesión por isquemia-reperfusión (LIR)

Asociación con marcadores estándar de viabilidad

Evaluación del impacto en la LIR a nivel hepático

2. Diseño

8 órganos



Febrero 2022 – Mayo 2023



OrganOx metra®



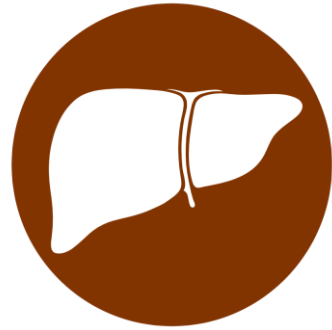
OrganOx
Living organs for life

Evaluación viabilidad

- Aspecto macroscópico
- Flujo arterial y portal
- Eliminación de lactato
- pH
- Metabolismo de la glucosa
- Transaminasas
- Producción de bilis

2. Diseño

8 órganos



OrganOx metra®



OrganOx
Keep organs for life

8 órganos

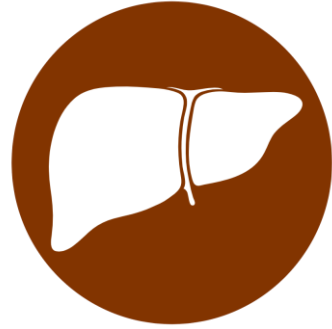


**Almacenamiento
estático en frío**

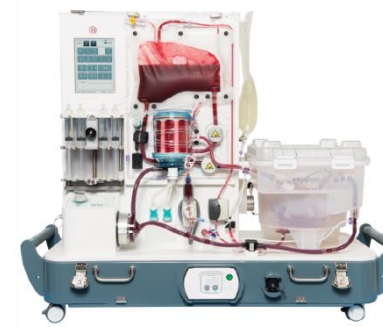


2. Diseño

8 órganos



OrganOx metra®



OrganOx
Keep organs for life

8 órganos



**Almacenamiento
estático en frío**

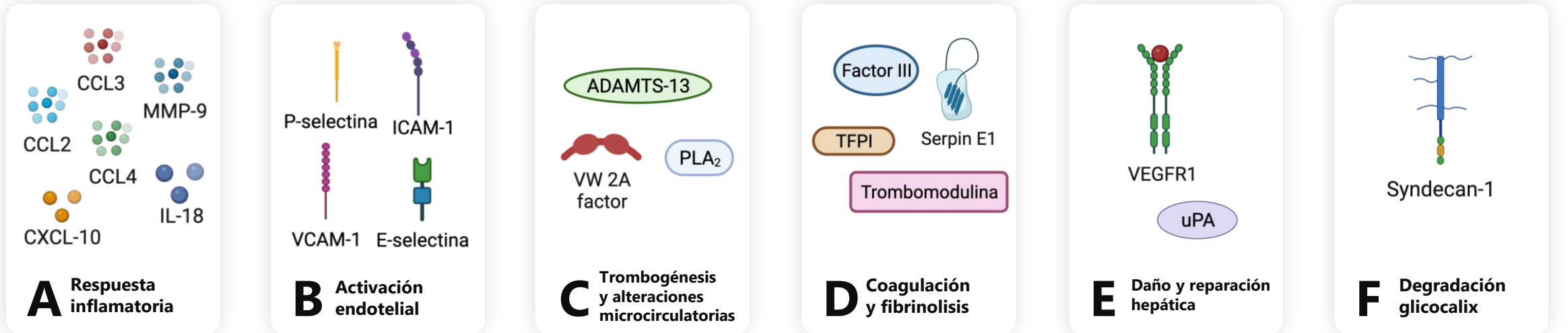


2. Diseño



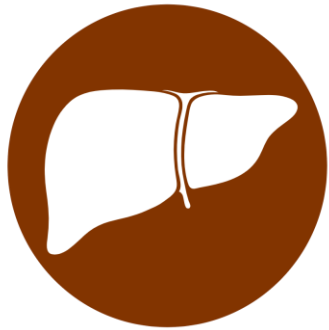
IMIB
Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria

Marcadores de lesión por isquemia-reperfusión



3. Resultados

8 órganos



Febrero 2022 – Mayo 2023



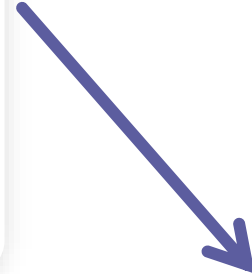
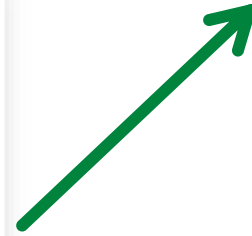
OrganOx metra®



OrganOx
Integrating for life

Evaluación viabilidad

- Aspecto macroscópico
- Flujo arterial y portal
- Eliminación de lactato
- pH
- Metabolismo de la glucosa
- Transaminasas
- Producción de bilis



**5 órganos
trasplantados**



**3 órganos
descartados**



3. Resultados – Características basales

Donor characteristics	Transplanted n=5		Discarded n=3		p
Age (years)	54.00	(44.00-58.00)	53.00	(43.00-65.00)	1.00
BMI	25.22	(24.49-27.76)	29.99	(26.03-33.95)	0.25
Donor type (category 3 DCD)	4	(80.00)	1	(33.33)	0.46
Cause of death (CVA)	2	(40.00)	1	(33.33)	1.00
ITU stay (hours)	72.00	(48.00-192.00)	72.00	(5.00-164.00)	0.55
Cardiac arrest	2	(40.00)	2	(66.67)	0.43
Time of cardiac arrest (minutes)	47.50	(45.00-50.00)	16.50	(8.00-25.00)	0.12
Arterial hypertension	2	(40.00)	1	(33.33)	1.00
Diabetes mellitus	0	(0.00)	1	(33.33)	0.38
Dyslipidaemia	0	(0.00)	2	(66.67)	0.11
ALT (U/L)	81.00	(75.00-88.00)	199.00	(34.00-364.00)	0.70
GGT (U/L)	56.00	(54.00-69.00)	63.00	(31.00-240.00)	0.88
AP (U/L)	69.00	(68.00-118.00)	90.00	(71.00-109.00)	0.70
Total bilirubin (mg/dL)	0.50	(0.48-0.90)	0.84	(0.28-1.40)	1.00
Na (mEq/L)	146.00	(142.00-150.00)	154.50	(145.00-164.00)	0.44

3. Resultados – Características basales

Recipient characteristics	Transplanted n=5	
Cold ischemia time (minutes)	285.00	(228.50-345.00)
Warm ischaemia time (minutes)	36.00	(30.00-42.50)
Reperfusion syndrome	0	(0.00)
Inotropic support	3	(60.00)
ICG PDR	16.60	(15.05-20.00)
ICG PDR \geq 10	5	(100.00)
ALT peak	729.00	(468.00-1407.00)
24 hours ALT	729.00	(399.00-868.00)
24 hours INR	1.65	(1.48-1.87)
Early complication	1	(20.00)
Primary nonfunction	0	(0.00)
AKI	3	(60.00)
Acute rejection	2	(40.00)

3. Resultados – Evaluación estándar de viabilidad

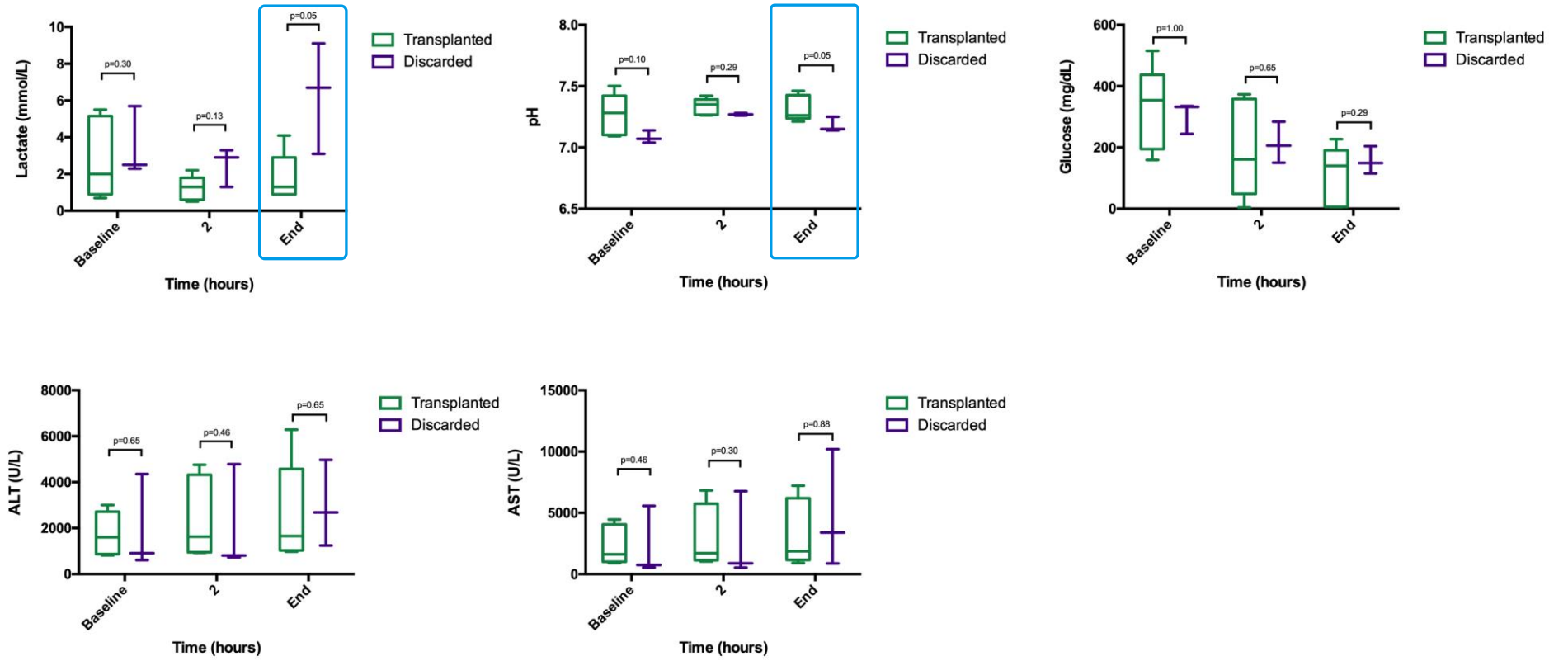
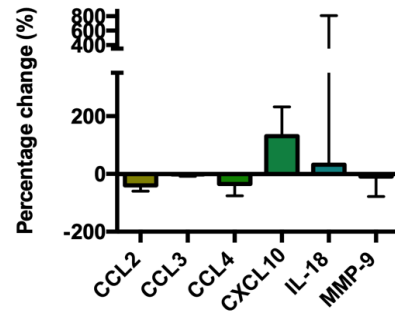


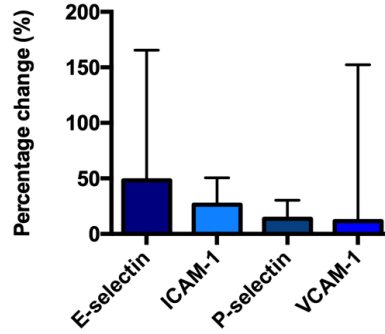
Figure 1. Changes in NMP standard parameters according to the result of the viability assessment. The box ranges from Q1 (the first quartile) to Q3 (the third quartile) of the distribution and the range represents the IQR (interquartile range). The median is indicated by a line across the box. The “whiskers” on box plots extend from Q1 and Q3 to the most extreme data points.

3. Resultados – Cambios en los biomarcadores de LIR durante la perfusión

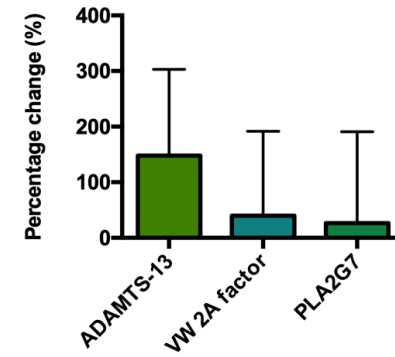
A) Inflammatory response and cell recruitment



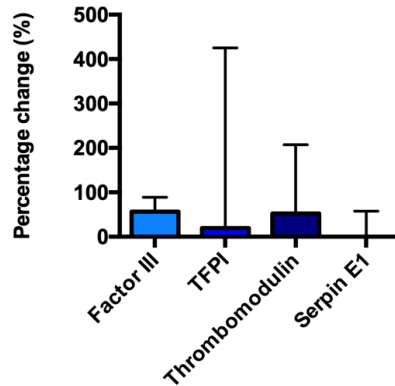
B) Endothelial activation, cell recruitment and migration



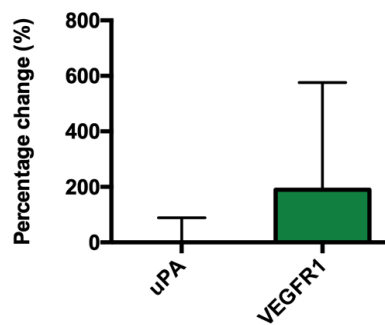
C) Thrombogenesis and microcirculatory disturbances



D) Coagulation and fibrinolysis



E) Liver injury and repair



F) Degradation of endothelial glycocalyx

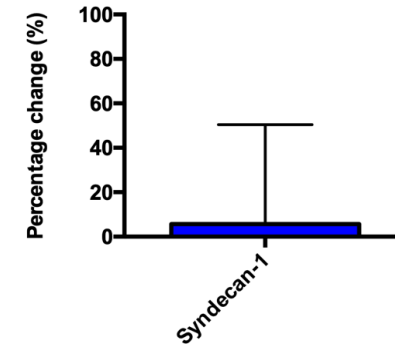


Figure 2. Percentage change from baseline of IRI biomarkers during NMP.

3. Resultados – Cambios en los biomarcadores de LIR durante la perfusión

A) Inflammatory response and cell recruitment

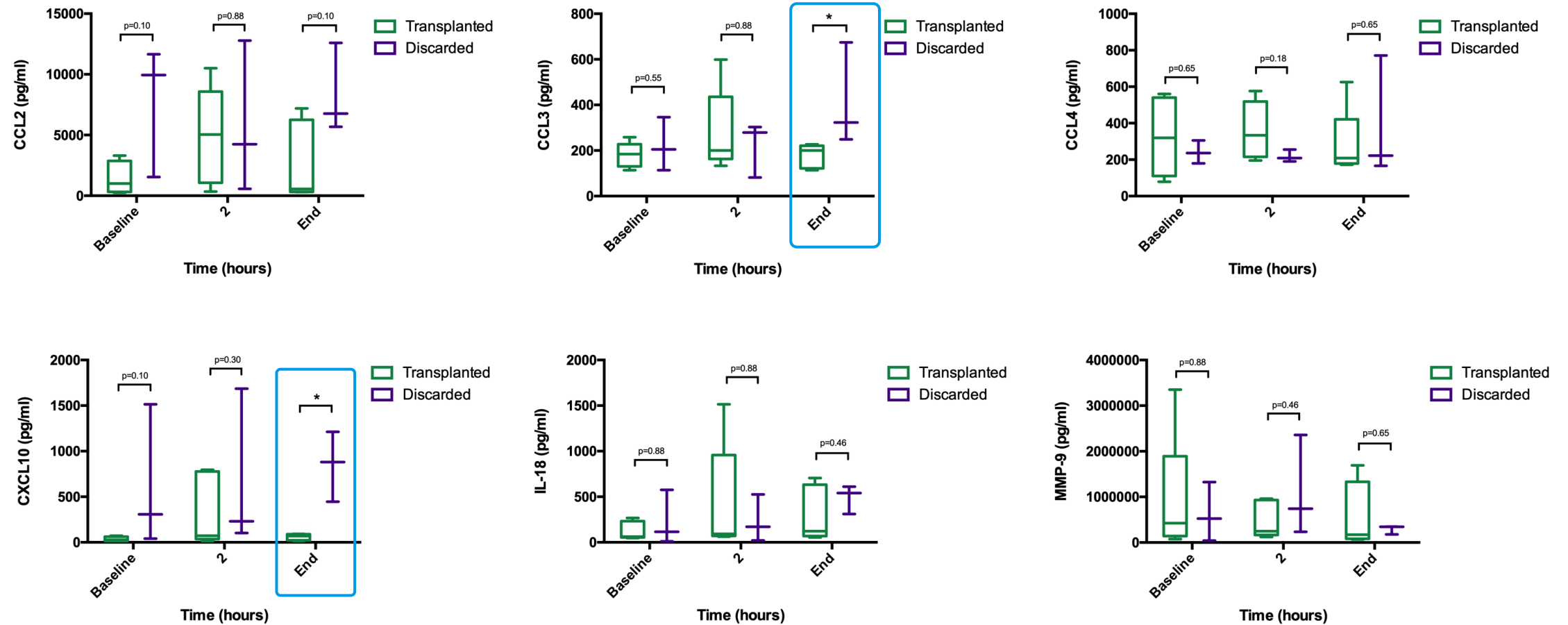


Figure 3. Changes in IRI markers in perfusate according to the result of the viability assessment.

3. Resultados – Cambios en los biomarcadores de LIR durante la perfusión

E) Liver injury and repair

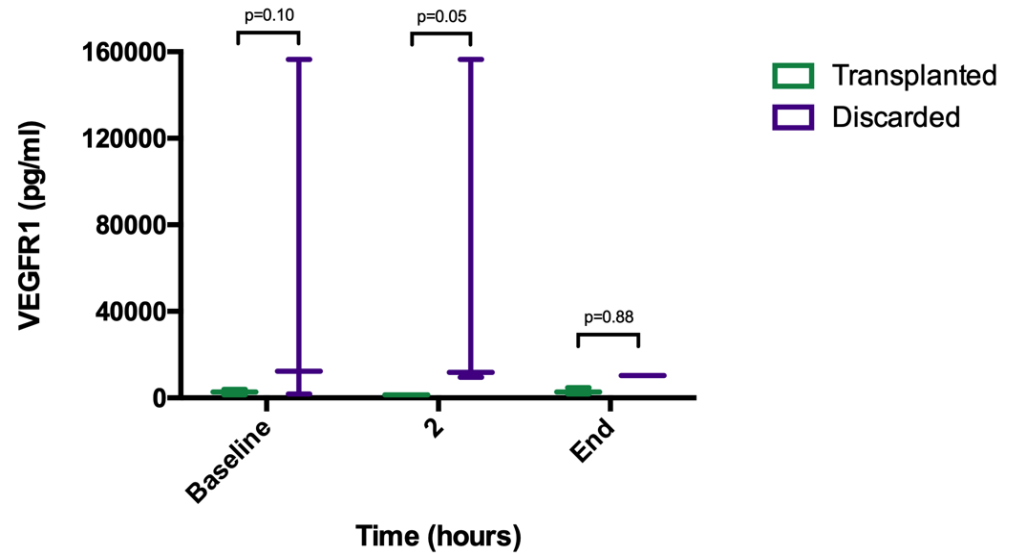
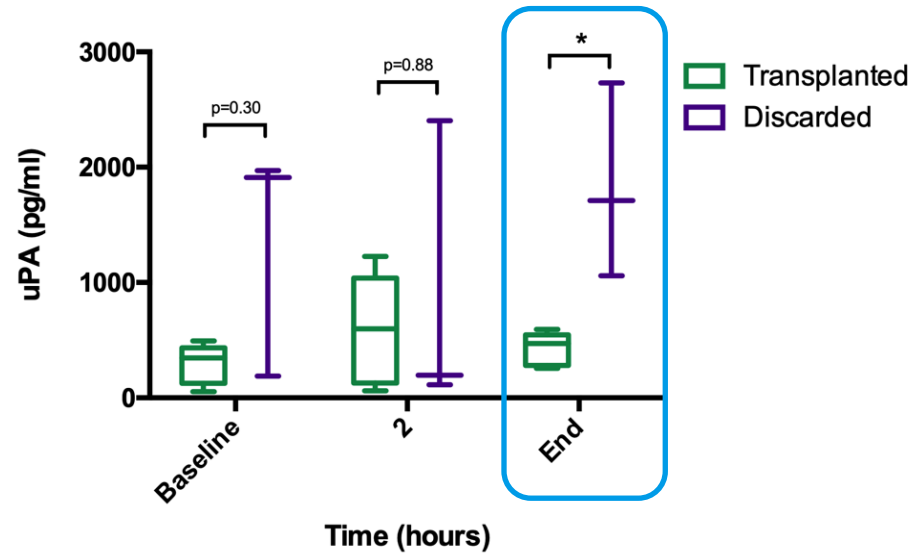


Figure 3. Changes in IRI markers in perfusate according to the result of the viability assessment.

3. Resultados – Correlación de marcadores de viabilidad con biomarcadores de LIR

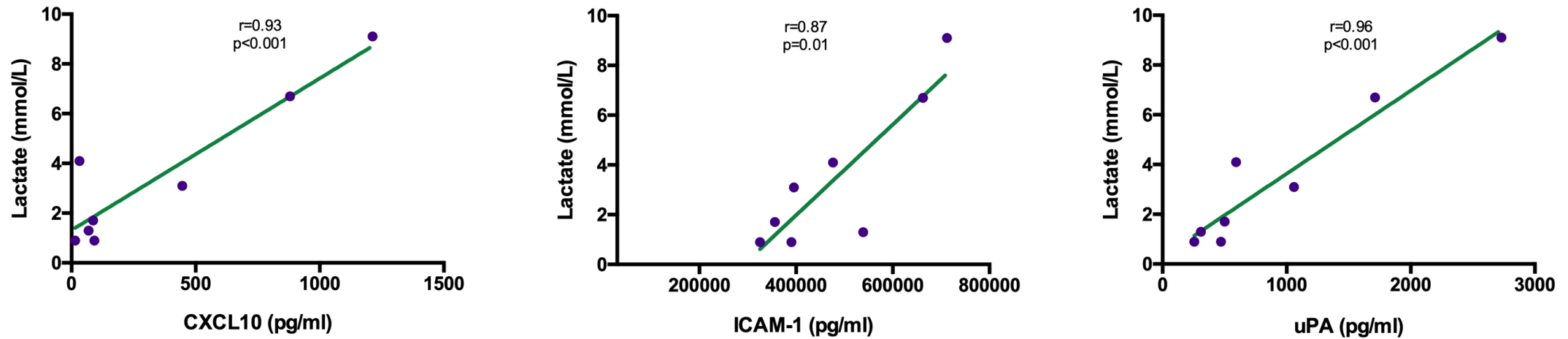


Figure 4. Correlation between perfusate lactate levels and IRI biomarkers at the end of NMP. uPA: urokinase plasminogen activator; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1.

3. Resultados – Características basales

Donor characteristics	NMP n=8		SCS n=8		p
Age (years)	53.50	(43.50- 61.50)	53.00	(39.50- 67.50)	0.75
BMI	26.03	(24.49-32.87)	25.89	(20.89-28.43)	0.42
Donor type (category 3 DCD)	5	(62.50)	4	(50.00)	1.00
Cause of death (CVA)	3	(37.50)	5	(62.50)	0.62
ITU stay (hours)	72.00	(37.00-178.00)	42.00	(30.00-96.00)	0.43
Cardiac arrest	4	(50.00)	3	(37.50)	0.62
Time of cardiac arrest (minutes)	35.00	(16.50-47.50)	27.50	(15.00-40.00)	0.64
Arterial hypertension	3	(37.50)	3	(37.50)	1.00
Diabetes mellitus	1	(12.50)	4	(50.00)	0.28
Dyslipidaemia	2	(25.00)	1	(12.50)	1.00
ALT (U/L)	81.00	(34.00-164.00)	57.50	(12.00-89.00)	0.16
GGT (U/L)	59.50	(44.00-154.50)	38.50	(22.00-153.00)	0.25
AP (U/L)	71.00	(68.00-118.00)	89.00	(79.50-151.00)	0.45
Total bilirubin (mg/dL)	0.50	(0.30-1.26)	0.42	(0.33-0.44)	0.10
Na (mEq/L)	146.00	(142.00-151.00)	144.00	(140.00-147.50)	0.27

3. Resultados – Características basales

Recipient baseline characteristics	NMP n=5		SCS n=8		p
Age (years)	61.00	(59.00-67.00)	60.00	(53.00-62.00)	0.51
BMI	4	(80.00)	4	(50.00)	0.28
Donor type (category 3 DCD)	17	(12-22)	10	(8-12)	0.14
Cause of death (CVA)	8	(7-10)	5	(5-8)	0.24

3. Resultados – Características basales

Recipient transplantation and post-transplant outcomes	NMP n=5		SCS n=8		p
Cold ischemia time (minutes)	285.00	(228.50-345.00)	288.50	(237.50-361.50)	0.86
Warm ischaemia time (minutes)	36.00	(30.00-42.50)	27.50	(25.00-40.50)	0.31
Reperfusion syndrome	0	(0.00)	0	(0.00)	N/A
Inotropic support	3	(60.00)	2	(25.00)	0.21
ICG PDR	16.60	(15.05-20.00)	13	(9.60-43.00)	0.71
ICG PDR ≥ 10	5	(100.00)	6	(75.00)	0.47
ALT peak	729.00	(468.00-1407.00)	869.00	(524.00-1425.50)	0.88
24 hours ALT	729.00	(399.00-868.00)	535.00	(393.50-1293.00)	0.77
24 hours INR	1.65	(1.48-1.87)	1.43	(1.20-1.92)	0.56
Early complication	1	(20.00)	3	(37.50)	0.51
Primary nonfunction	0	(0.00)	1	(12.50)	0.41
AKI	3	(60.00)	2	(25.00)	0.21
Acute rejection	2	(40.00)	2	(25.00)	0.57

3. Resultados – Comparación de MPN y preservación estática en frío

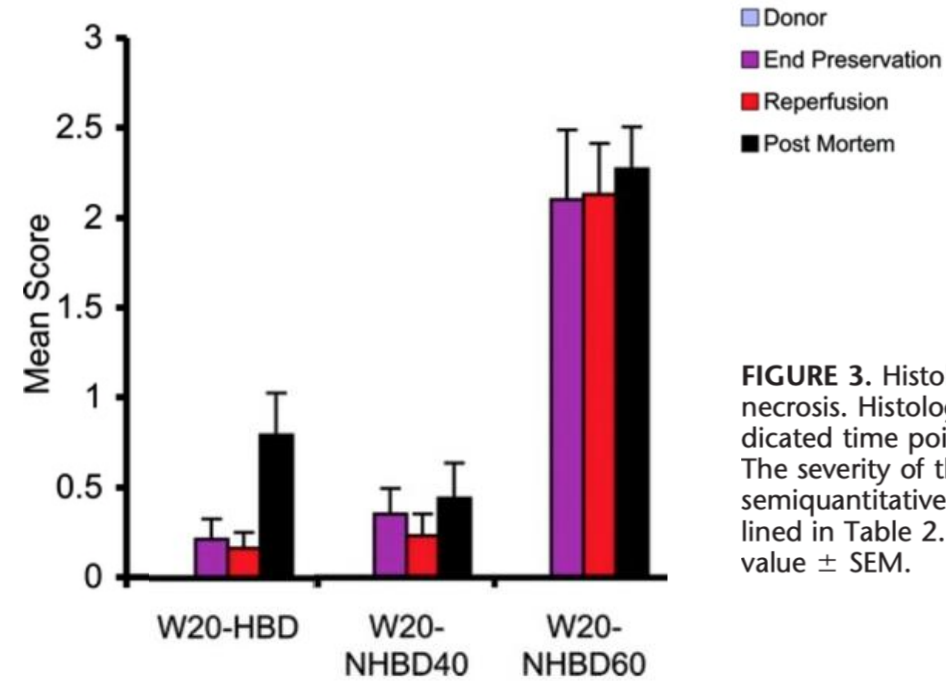


FIGURE 3. Histologic scoring of hemorrhage and necrosis. Histologic findings were evaluated at indicated time points in the experimental groups. The severity of these changes was evaluated by a semiquantitative scoring system using criteria outlined in Table 2. Data expressed as the median value \pm SEM.

Brockmann. *Ann Surg.* 2009

3. Resultados – Comparación de MPN y preservación estática en frío

B) Endothelial activation, cell recruitment and migration

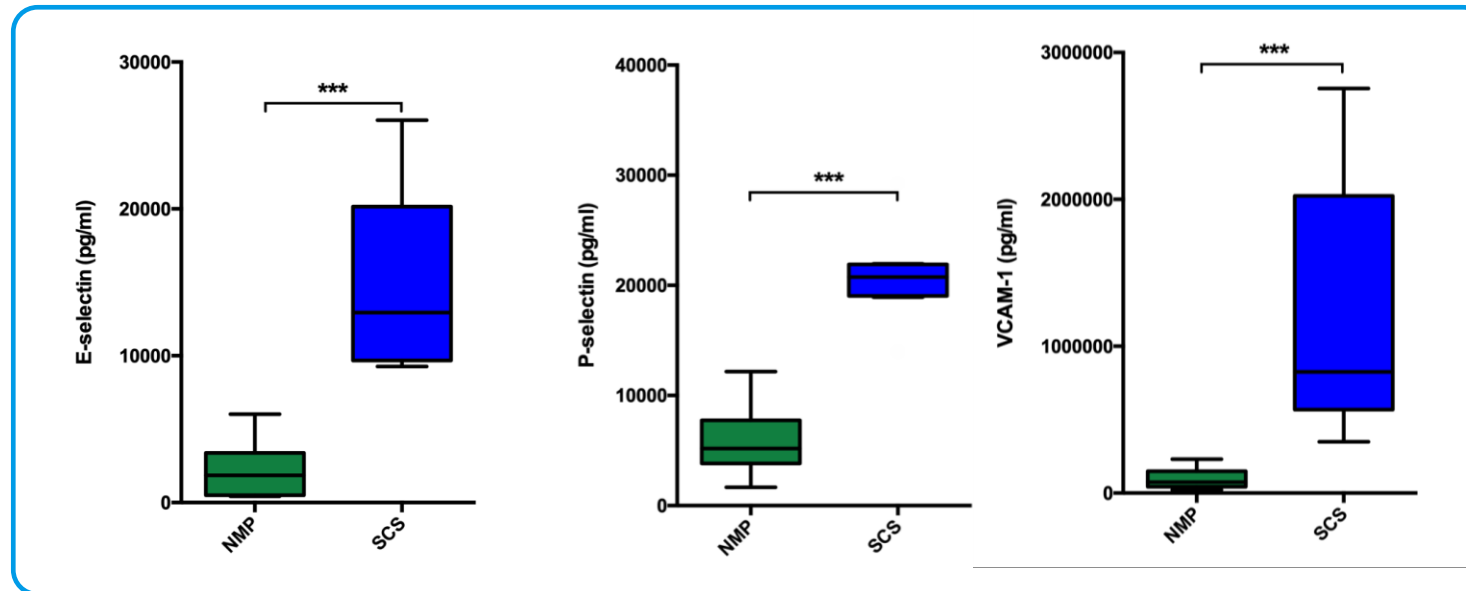


Figure 5. Comparison IRI markers in perfusate according to the type of preservation after reperfusion

3. Resultados – Comparación de MPN y preservación estática en frío

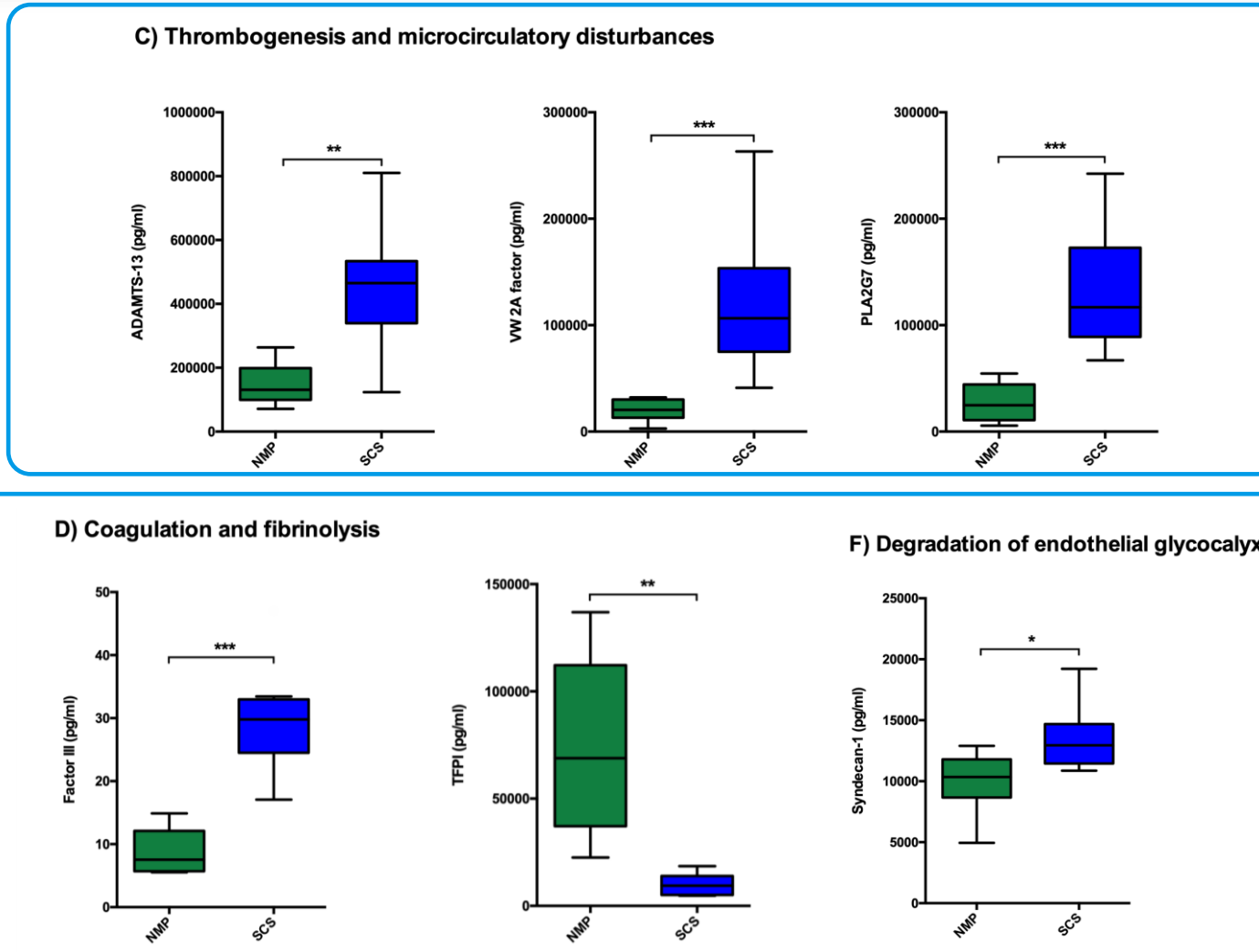
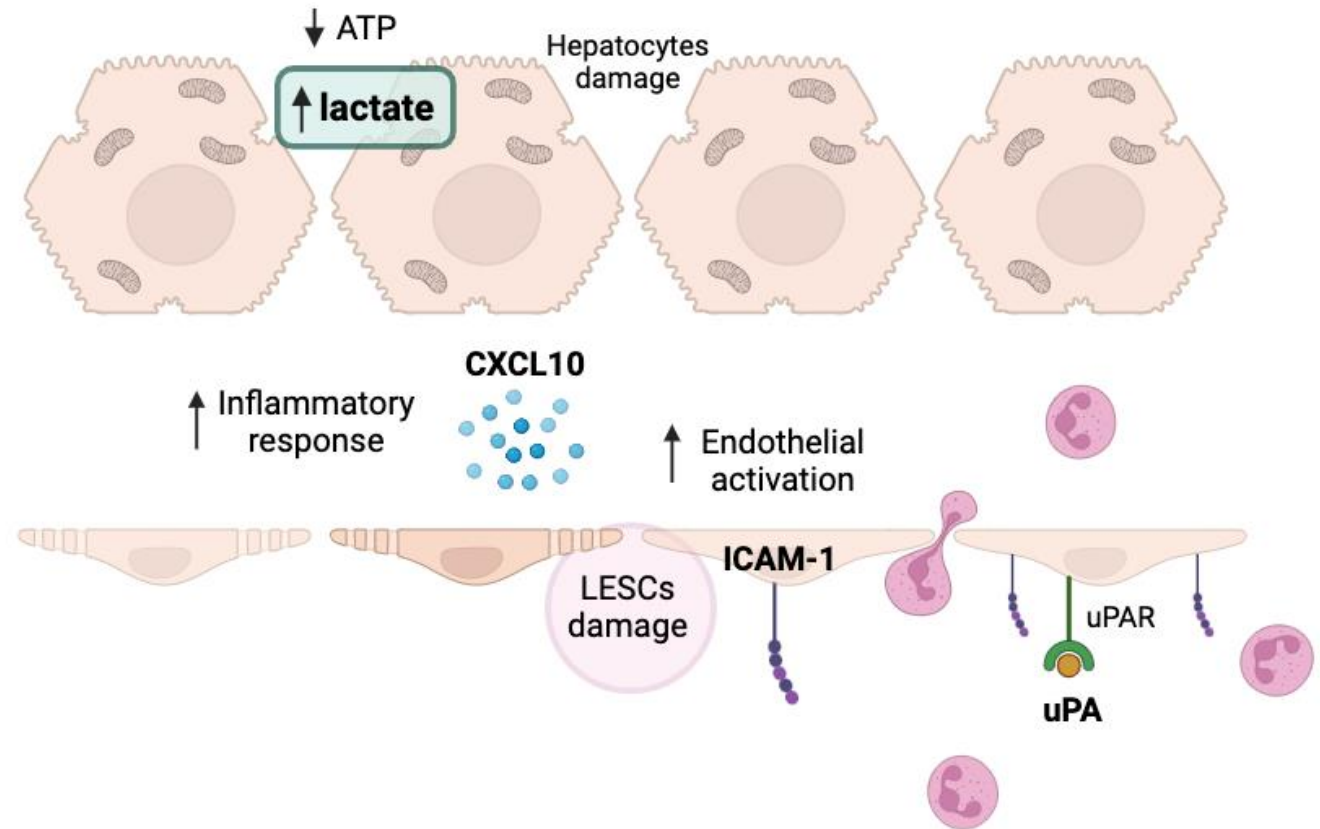


Figure 5. Comparison IRI markers in perfusate according to the type of preservation after reperfusion

4. Conclusiones

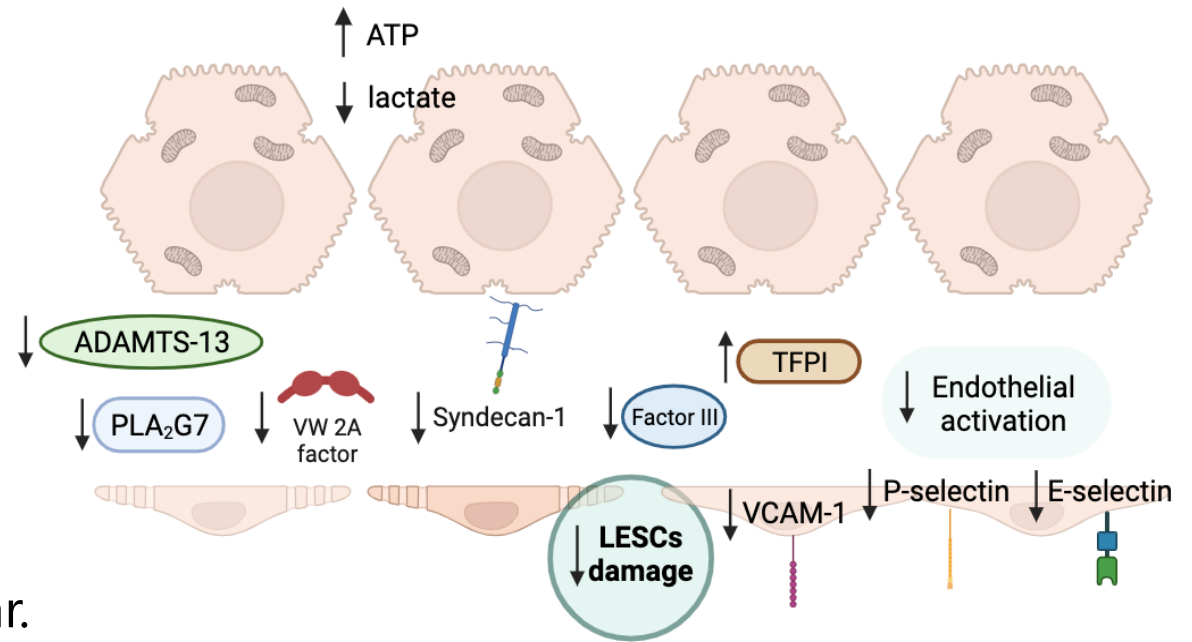
El lactato se correlaciona con los principales mecanismos biológicos subyacentes que ocurren durante la perfusión hepática normotérmica ex-vivo.



4. Conclusiones

La perfusión hepática normotérmica ex-vivo parece tener un efecto beneficioso significativo y precoz sobre la LIR a través de:

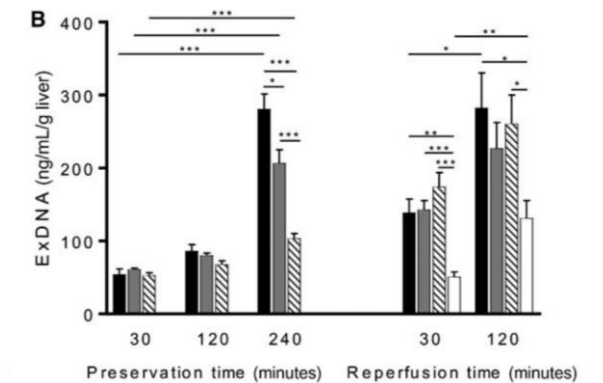
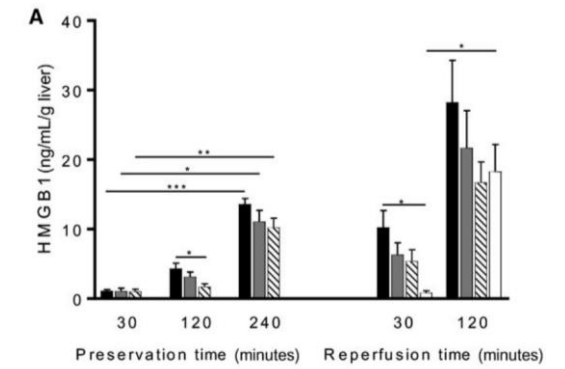
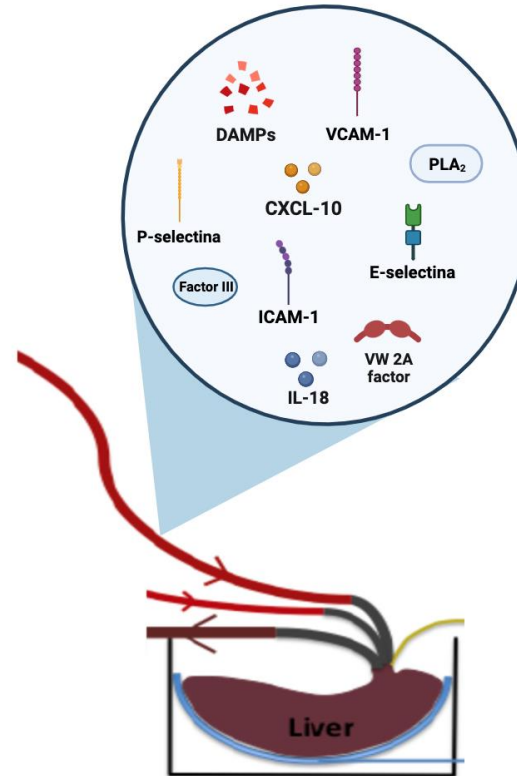
- La atenuación del daño a las células endoteliales sinusoidales.
- Reducción de las alteraciones microcirculatorias y la trombogénesis.
- Estado menos pro-coagulante.
- Menor degradación del glicocálix celular.



4. Conclusiones

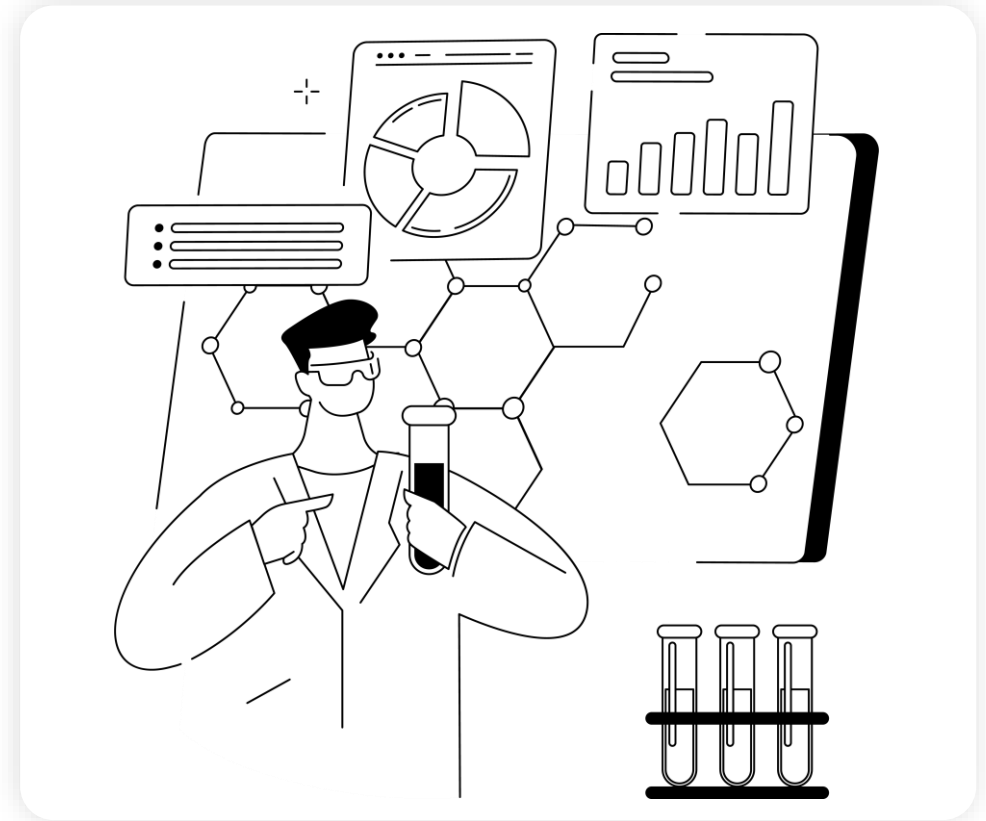
Parece existir una tendencia al acúmulo de biomarcadores de LIR durante la perfusión hepática normotérmica ex-vivo.

Nuestros datos respaldan la necesidad de intervenciones para atenuar el efecto perjudicial de la acumulación de estos mediadores.



4. Conclusiones

Futuros estudios son necesarios para validar nuestros resultados en un mayor tamaño muestral e identificar marcadores sólidos de viabilidad.



Muchas gracias



 @SETHepatico

Evaluación de los cambios dinámicos de los marcadores de lesión por isquemia-reperfusión durante la perfusión hepática normotérmica ex-vivo

1. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio Aparato Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático
2. Inflammation Research Group - Liver Transplant Tolerance, Murcia's Biohealth Research Institute-Pascual Parrilla
3. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio Cirugía General y del Aparato Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático

Arantxa Caballero Marcos¹, Alberto Baroja Mazo², Luis Rodríguez Bachiller³, Álvaro Morales Taboada³, Ainhoa Fernández Yunquera², María Fernández Martínez³, Fernando Díaz

Fontenla², Arturo Colón Rodríguez³, Mario Romero Cristóbal², Benjamin Díaz Zorita³, Sergio Cortese³, Enrique Velasco Sánchez³, Magdalena Salcedo Plaza², José Ángel López Baena³

