

ANÁLISIS DEL PERFUSATO EN INJERTOS DE RIESGO SOMETIDOS A PERFUSIÓN EX-SITU

Gabriela Chullo Llerena
Hospital Clinic de Barcelona

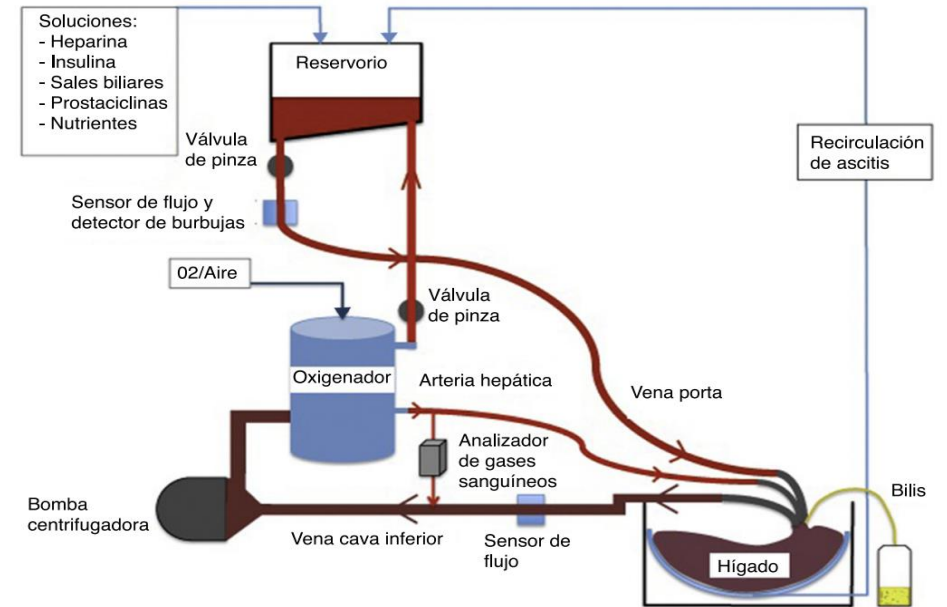
Introducción

NMP ha transformado la forma en que evaluamos los injertos hepáticos.

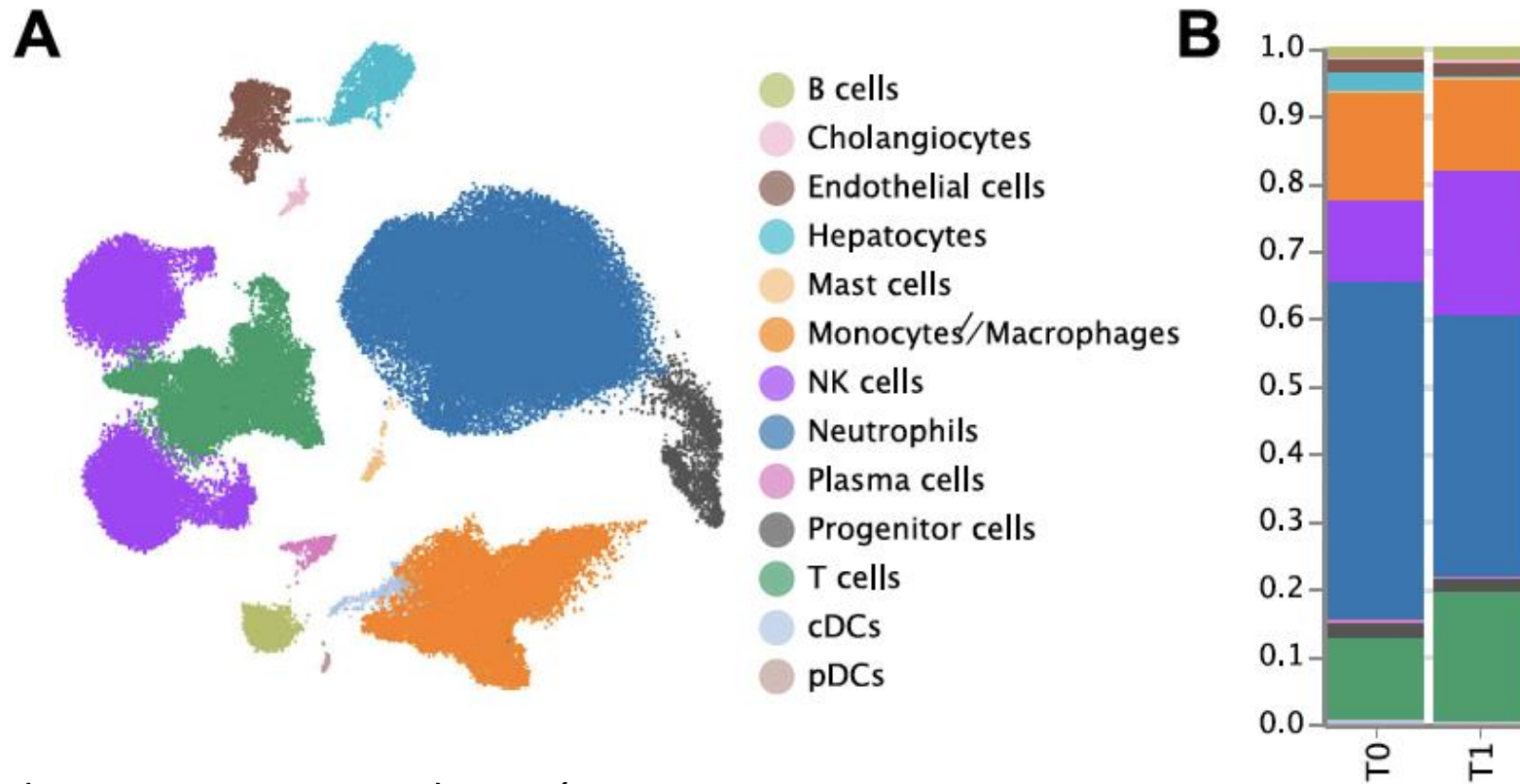
Plataforma para valorar su función **antes del trasplante**, en condiciones fisiológicas.

Criterios de Viabilidad

Lavado de lactato
Metabolismo de la glucosa
Ph > 7.3
Producción de bilis
Aspecto homogéneo



Cambios en la composición celular durante la NMP



Nuevos indicadores de viabilidad, que reflejen de forma más completa el estado real del injerto durante la perfusión.

*Procesos celulares, inmunitarios y de estrés oxidativo – determinan viabilidad

Hautz et al., *Nature Communications* 2023

Objetivo

- Nuestro objetivo principal fue analizar, de forma exploratoria, marcadores de estrés oxidativo (como TBARS, succinato), inflamación (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) y defensa antioxidante (GPx, GR, SOD) en el perfusato de hígados de alto riesgo sometidos a NMP y correlacionarlos con la viabilidad y los resultados clínicos.

Material y métodos

- Noviembre de 2021 - Enero de 2024
- 26 hígados
- 10 injertos/muestras seriadas de perfusato T0-T4-TF
- Muestras seriadas de perfusato para la determinación de marcadores de estrés oxidativo (AOPP, TBARS, TIOLS, succinato, NO), inflamación (IL-1?, IL-6, TNF-?, IFN-?) y defensa antioxidante (GPx, GR, SOD)

Criterios de Inclusión

Injertos de alto riesgo:

- Macroesteatosis del injerto >30%
- Tiempo de isquemia caliente del donante (DCD >30 min)
- AST/ALT > 4-5 veces el valor normal
- Tiempo prolongado de isquemia fría previsto
- Perfusión subóptima del injerto hepático

Criterios de Viabilidad

Lavado de lactato
Metabolismo de la glucosa
Ph > 7.3
Producción de bilis
Aspecto homogéneo

4 - 6 horas



Resultados clínicos

Injertos aceptados MPN
N: 26 (100%)

Válidos
N: 20 (77%)

Descartados
N: 6 (23%)

N:10

*7 injertos transplantados y
*3 injertos no-transplantados

Trasplantados
N: 18 (69%)

No Trasplantados
N: 2 (8%)

1. Progresión neoplásica
2. Muerte intraoperatoria del receptor

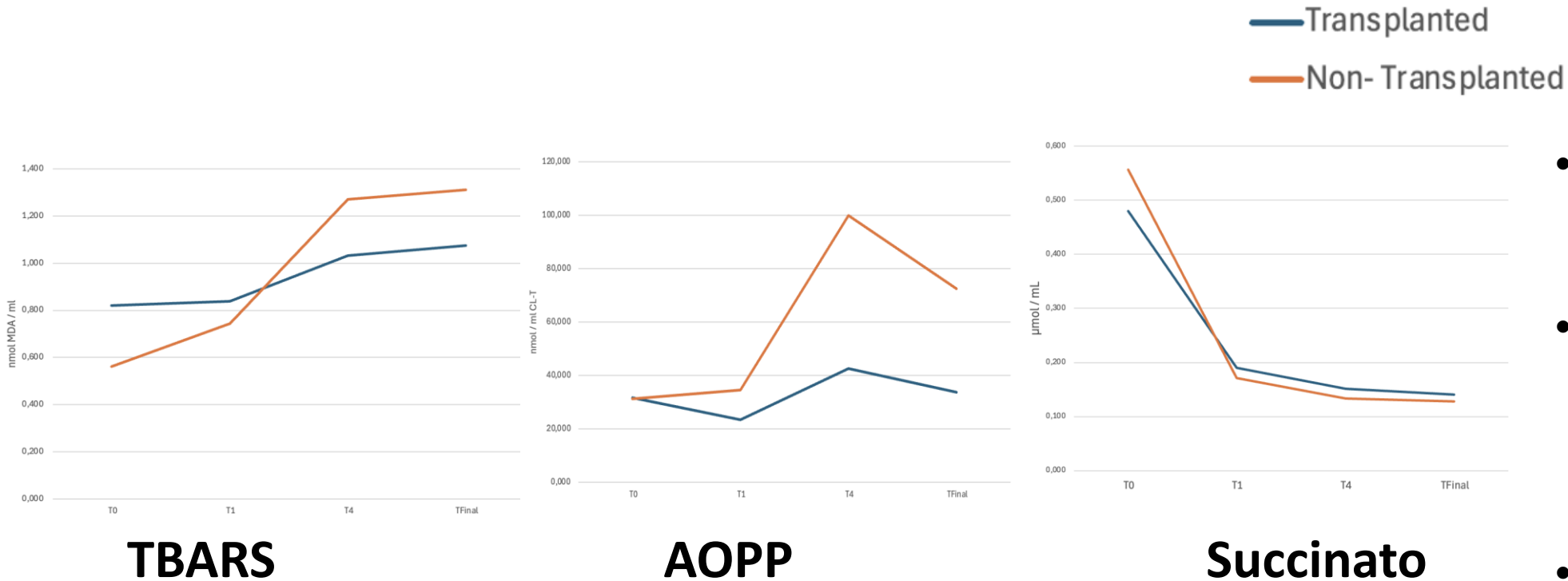
Características Injerto

| | Total | Trasplantados | No Trasplantados | P |
|-------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-------|
| Causa NMP | | | | 0,349 |
| <i>Esteatosis</i> | 3 (30%) | 2 (28,6%) | 1 (33.3%) | |
| <i>Mala perfusión</i> | 2 (20%) | 1 (14,3%) | 1 (33.3%) | |
| <i>Tiempos isquemia prolongados</i> | 1 (10%) | 3 (42,9%) | 1 (33.3%) | |
| <i>DANC</i> | 1 (10%) | 1 (14,3%) | 0 | |
| TIF | 291 (228-325) | 292 (210-465) | 285 (270-300) | 0,342 |
| T-NMP | 319 (291-465) | 325 (292-480) | 300 (242-317) | 0,350 |
| Causa Descarte | | | | |
| <i>No descenso lactato</i> | | | 2 (66,7%) | |
| <i>No metabolismo glucosa</i> | | | 1 (33.3%) | |

Complicaciones

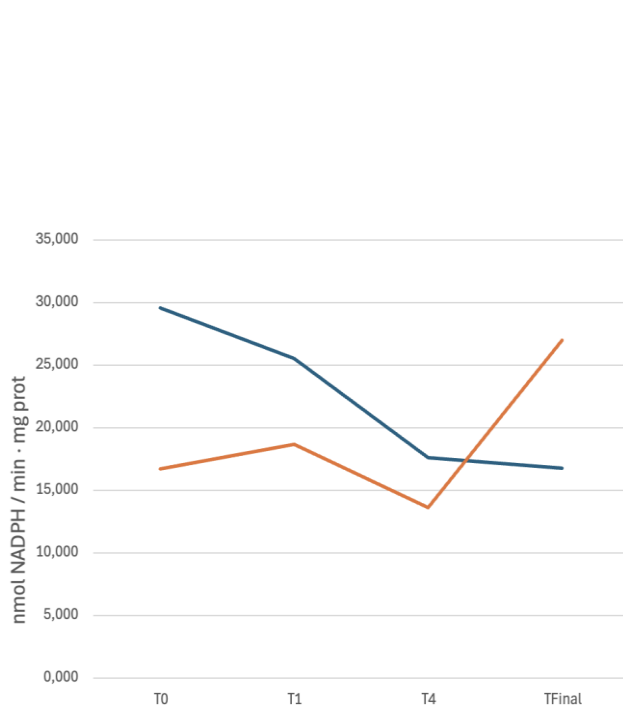
| | N: 7 |
|----------------------------------|------------|
| <i>EAD</i> | 0 |
| <i>NFP</i> | 0 |
| <i>Estenosis biliares</i> | 3 |
| <i>Colangiopatía isquémica</i> | 0 |
| <i>Complicaciones vasculares</i> | 0 |
| <i>Retrasplante</i> | 0 |
| <i>Mortalidad</i> | 0 |
| <i>Seguimiento (meses)</i> | 30 (28-31) |

Marcadores de estrés oxidativo

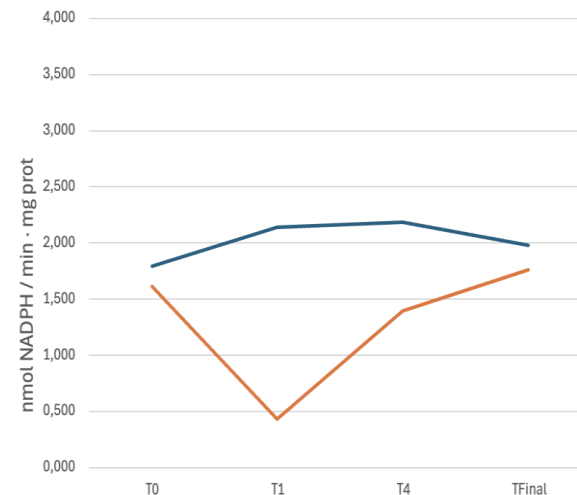


- TBARS ↓ en injertos viables (menor peroxidación lipídica).
- AOPP ↑ → oxidación proteica irreversible. Desbalance producción de ROS y capacidad antioxidante.
- Succinato sin diferencias globales entre grupos.

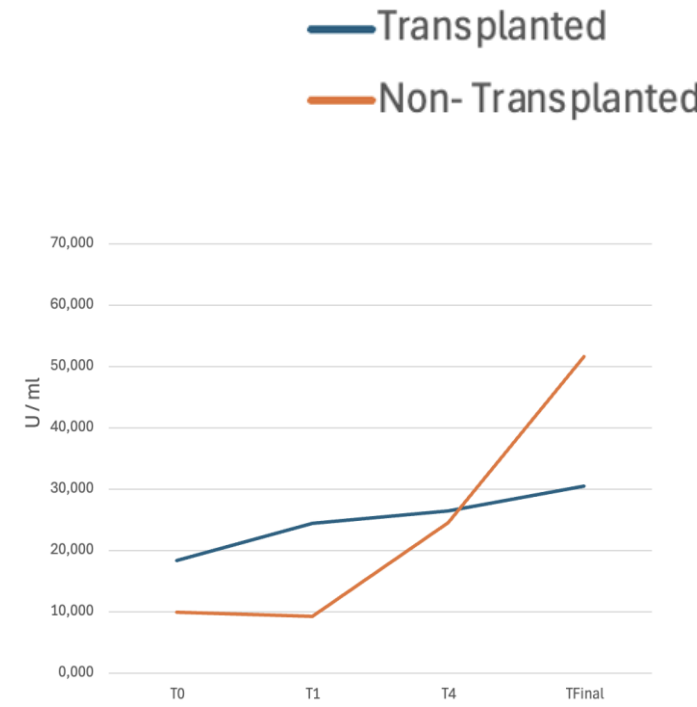
Marcadores antioxidantes



**Glutathione
Peroxidasa**



**Glutathione
Reductasa**



**Superoxido
dismutasa**

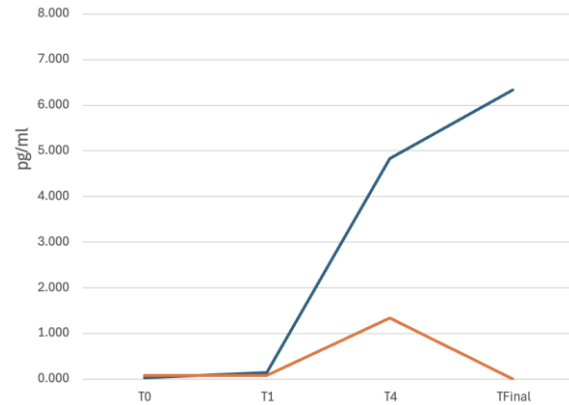
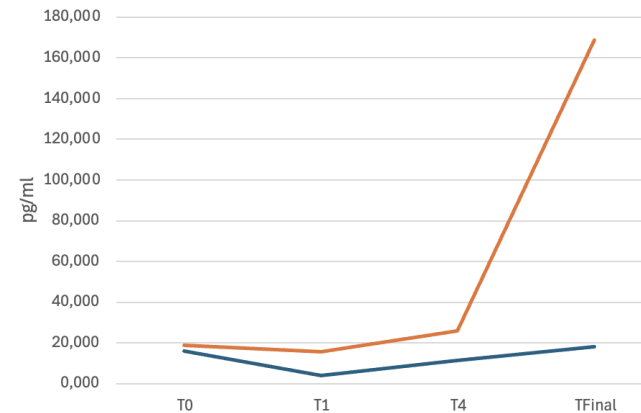
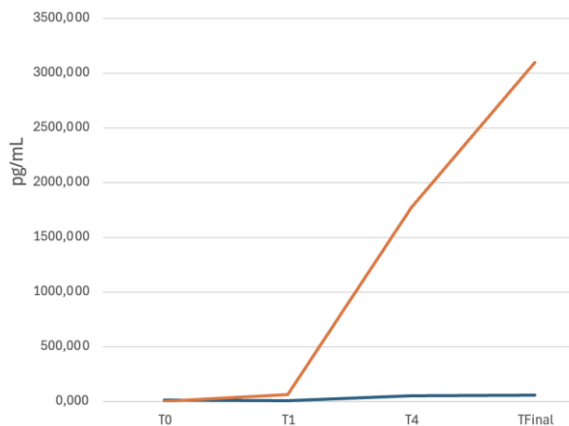
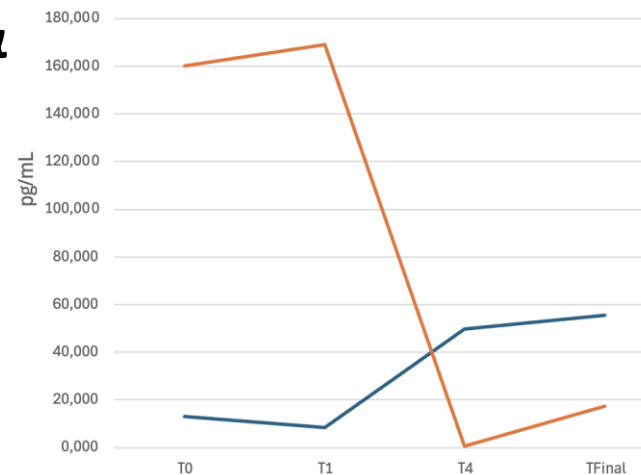
- En general sin diferencias globales significativas.

- Tendencia a menor actividad antioxidante en el injerto con complicaciones biliares.

– Refleja la capacidad del injerto para mantener equilibrio redox.

Marcadores inflamatorios

IL6

IL1- β IFN- γ TFN- α 

— Transplanted
— Non- Transplanted

- IL-6 e IL-1 β significativamente más bajas en trasplantados.
- Perfil inflamatorio menos activo → entorno tisular menos dañado → regeneración.
- Concordancia con el perfil inmunológico descritos previamente. (N y M)

Discusión: mecanismos de viabilidad hepática durante la NMP

| Estrés oxidativo | Defensa antioxidante | Modulación inflamatoria |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Estudios (Ohman 2021, Nasralla 2018, Ceresa 2020) describen que la reducción del daño oxidativo y la restauración mitocondrial se asocian a viabilidad.• Nuestros datos: ↓ TBARS y succinato estable → menor daño oxidativo. | <ul style="list-style-type: none">• Actividad mantenida de GPx, GR y SOD favorece la homeostasis redox durante la NMP (Vairetti 2020, Schlegel 2019).• Nuestros datos: Actividad antioxidante preservada en injertos viables. | <ul style="list-style-type: none">• Estudios (Hautz 2023, Boteon 2020, Watson 2019) muestran una transición hacia un perfil inmunológico más tolerogénico durante la NMP.• Nuestros datos: ↓ IL-6 e ↓ IL-1β → inflamación moderada. |

Conclusiones

- Los injertos viables mostraron menor daño oxidativo (\downarrow TBARS) y respuesta inflamatoria más moderada (\downarrow IL-6, \downarrow IL-1 β) en comparación con los descartados.
- Los marcadores antioxidantes (GPx, GR, SOD) se mantuvieron estables, reflejando un equilibrio redox preservado en injertos viables.
- El análisis del perfusato ofrece una ventana metabólica y molecular complementaria a los criterios clásicos de viabilidad (lactato, pH, bilis, aspecto).
- Los resultados muestran que la capacidad de controlar el estrés oxidativo e inflamatorio durante la NMP parece clave para la funcionalidad del injerto.
- Aunque el número de casos es limitado, estos datos apoyan el potencial clínico del perfusato como herramienta de evaluación y eventual intervención terapéutica ex situ

Implicaciones clínicas

- Listado de implicaciones:
 - Ampliar criterios de viabilidad con marcadores de perfusato
 - Potencial para “rehabilitar” injertos de alto riesgo
 - Futuro: terapias ex situ dirigidas al estrés oxidativo/inflamación

Gracias!