

Hasta ahora, el tejido del hígado para ser trasplantado se conservaba en una solución fría a entre 2 y 5 grados que lo mantenía intacto unas cuantas horas. Es lo que se llama isquemia fría cuyo límite aconsejado para los hígados es de no más de medio día. A partir de las 12 horas, la viabilidad del órgano empieza a decrecer. Se ha intentado ampliar el límite temporal con algunas tecnologías de nuevo cuño como la técnica HOPE que parece mejorar considerablemente la calidad del tejido trasplantado pero no otorga mucho más tiempo que las famosas 12 horas.

Desde hace tiempo, la práctica clínica parecía recomendar el uso de perfusiones con sangre humana en lugar de soluciones frías, que mantengan el órgano a 36 grados. Sin embargo no existía evidencia suficiente para conocer la eficacia real de esta técnica.

Después de varios años de trabajo y ensayos preclínicos, los científicos de Zurich han podido presentar el primer caso de evidencia de las bondades de esta perfusión normotérmica.

En la publicación de «Nature» se relata que el hígado trasplantado procedía de una paciente que había padecido graves enfermedades hepáticas entre ellas una cirrosis avanzada. Los autores del experimento obtuvieron autorización de la Oficina Federal de Salud Pública de Suiza para realizar un intento compasivo basándose en el creciente número de pacientes que tienen una probabilidad casi nula

de encontrar un órgano viable para ellos en el tiempo que les queda de vida. En concreto, se pidió utilizar órganos desechados en anteriores procesos de selección.

Un hígado puede ser descartado por muchas razones: por la edad del donante, por enfermedades concomitantes o por el mal estado de conservación. La idea de los investigadores era que, tras pasar días tratándose con una perfusión a temperatura corporal fuera del cuerpo del donante, un órgano dañado puede recuperar parte de sus funciones. Es como si la recepción de «savia nueva» permitiera restablecer cualidades perdidas por el contacto con un cuerpo enfermo.

El 29 de mayo de 2021 los médicos recibieron un hígado de una mujer de 29 años que sufrió abscesos intrabdominales graves y recurrentes episodios de sepsis derivados del ataque de varias bacterias multirresistentes. Además se apreciaba un tumor de 4 centímetros que no se pudo determinar si era maligno antes de la extracción.

Cualquiera de esas patologías podrían haber servido para descartar el hígado en un trasplante convencional. La razón principal es que, antes de trasplantarlo, es necesario determinar la naturaleza maligna o benigna del tumor. En las 12 horas de límite se hace muy difícil tomar esa decisión. Al introducirse, sin embargo, la perfusión caliente el hígado se mantuvo sin deterioro más de tres días. En ese tiempo no solo mejoraron algunas de sus funciones vitales sino que se pudo determinar que el tumor presente era benigno.

El resultado fue espectacular. Una vez trasplantado, el órgano funcionó en el cuerpo del receptor con normalidad, mostrando funciones vitales muy avanzadas y con mínimos restos del daño anterior. El paciente no tuvo que someterse a un tratamiento inmunosupresor demasiado agresivo y recuperó su calidad de vida sin daño hepático.

Los autores consideran que el tiempo de «reposo» al que fue sometido el hígado antes de ser trasplantado sirvió para recuperar algunas de sus funciones. De hecho, se observó un aumento del tamaño del órgano posiblemente derivado de la recuperación de cierta función celular regenerativa.

Aún es necesario reproducir la técnica en otros tipos de pacientes pero podría reducir las listas de espera en todo el mundo.

Órganos creados en laboratorio para luchar contra la covid

► Del tamaño de un guisante, recrean en el cuerpo humano el impacto de ésta y otras enfermedades, además de fármacos

Juan Scaliter. MADRID

Dicho así, parece parte del guión de un nuevo Frankenstein, pero los miniórganos humanos creados en laboratorios, también conocidos como organoides, llevan entre nosotros varias décadas. Se trata en la mayoría de los casos de células madre pluripotentes que se cultivan en un entorno muy específico para reproducir el crecimiento de determinados órganos: desde el cerebro, hasta los riñones, los pulmones o el estómago. La gran diferencia es que carecen de ciertas características que permiten que los órganos reales funcionen y crezcan, en particular, un sistema de vasos sanguíneos que los nutren y les permiten crecer. La ventaja es que responden a enfermedades y medicamentos de un modo muy similar al órgano real y permiten recrear cientos de escenarios sin correr riesgos ni usar modelos animales.

Uno de los últimos avances en este sector ha sido publicado en «Cell Metabolism» y fue liderado por Nuria Montserrat, del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). El equipo de Montserrat ha generado miniriñones humanos que simulan el riñón de una persona con diabetes en fase inicial. Gracias a ello se pudo demostrar que estos organoides tienen una mayor susceptibilidad a la infección por SARS. Estas observaciones, más tarde confirmadas en células renales de pacientes diabéticos, abren la puerta a la identificación de nuevas intervenciones en relación a la covid. Se trata de un ejemplo de cómo un organoide desarrollado en el laboratorio permite simular ciertas condiciones, como la diabetes, para reproducir lo que ocurriría en caso de una infección por SARS.

Cuando los casos de covid comenzaron a aumentar, el impacto de la enfermedad en el corazón comenzó a ser preocupante, aunque no se podía explicar fácilmente. Bruce Conklin, de la

Universidad de San Francisco, desarrolló pequeños corazones (organoides cardíacos sería su nombre más adecuado) y los infectó con el SARS. En unas horas el miniórgano se infectó y pudo verse cómo las fibras musculares llamadas sarcómeros quedaban gravemente dañados y no podían realizar su trabajo. En la misma universidad, Arnold Kriegstein, utilizó organoides cerebrales para descubrir que las células cerebrales llamadas astrocitos pueden infectarse y mostrar claros signos de estrés que alteran sus funciones. Y estos son apenas dos de los 200 problemas de salud persistentes vinculados a personas con covid. Desde entonces, los investigadores han demostrado que el SARS puede infectar gran cantidad de miniórganos, desde el hígado hasta los riñones y el cerebro, imitando el daño multiorgánico observado en algunas personas con covid.

En Stanford, la inmunóloga Catherine Blish utiliza organoides de los alvéolos pulmonares para estudiar cómo el virus afecta a los pulmones. Al mismo tiempo, un equipo de la Universidad de Los Ángeles recurrió a organoides miniestómagos en diferentes etapas de desarrollo (fetal, infantil y adulto, obtenidos a partir de células madre de muestras de estómago de pacientes) para analizar cómo el SARS afecta al estómago. Gracias a ello descubrieron las rutas que

Estos organoides «suplantando» a cerebro, riñones, pulmones o estómago

También se utilizan para probar vacunas que generan células T asesinas contra el SARS

sigue el virus en bebés y niños, diferente a las reconocidas en adultos y en mujeres embarazadas. Lo interesante es que estos miniórganos no solo permiten seguir el camino de ciertos virus en nuestro cuerpo, también facilitan la evaluación de cientos de fármacos para tratarlos. En la Universidad de Cornell se ha creado medio millón de organoides pulmonares alimentados con nutrientes específicos mientras crecían como pequeñas bolsas de aire en 3D... hasta alcanzar el tamaño de un guisante. Entonces se escogieron 15.000 de estos «pulmones» y se los infectó con SARS. Luego se les administraron fármacos, uno distinto para cada organoide. La mayoría de ellos murieron, pero algunos lograron sobrevivir gracias al medicamento, lo que indica una vía hacia un tratamiento contra la covid.

Otro ejemplo: Hans Clevers, del Instituto Hubrecht en Países Bajos, descubrió que el SARS se reproduce fácilmente en mini intestinos debido a las células conocidas como enterocitos, que los recubren. El estudio ayudó a explicar por qué personas con covid sufren problemas digestivos, como diarrea y vómitos.

Pero los organoides también se han utilizado para probar vacunas. Científicos de la Universidad de Irvine desarrolló miniamígdalas a partir de fragmentos de tejido descartado tomados durante la cirugía. Las amígdalas juegan un papel clave en la defensa de nuestro cuerpo: son el primer órgano en producir células inmunitarias.

Cuando el equipo agregó una candidata a vacuna contra la covid, algunos de los organoides de las amígdalas produjeron una reacción inmunitaria, generando células T asesinas, así como anticuerpos que podrían atacar la superficie del virus.

Pese a que los organoides propician un enorme avance ahora es necesario optimizar el proceso de producción para crear miles de organoides de forma rápida y económica.

EFE

Conexión del hígado donado a la máquina de perfusión en una sala blanca en Zúrich