

# RED HEPÁTICA

VSAP-2080-05

TIC APLICADA A LA  
SALUD

INNOVANDO PARA LA SALUD

An anatomical illustration of a human torso, showing the ribcage, spine, and internal organs. The liver is highlighted in a bright orange color, while the rest of the body is rendered in a translucent blue. The text is overlaid on the liver area.

# AUTORES

**Brice Daniel, Denia; Caba Mendoza, Danibel del Carmen;  
Cruz Toribio, Rode Esther; Güichardo Sánchez, Marino  
Alexander;**

**Mota Caceres, Lismaili Altagracia; Perez Grullon, Sara  
Nicole; Pichardo, Erika;**

**Reyes Rosa, Luis David; Ripoll Santos, Lisbeth;  
Rodriguez Agramonte, Erica;**

**Rodriguez Cruz, Hilary; Rodriguez Juma, Karla Rocio;  
Rodriguez Rodriguez, Massielle Beronesa; Tatis, Perla  
Leoded; Torres Espinal, Elvis Ralph**



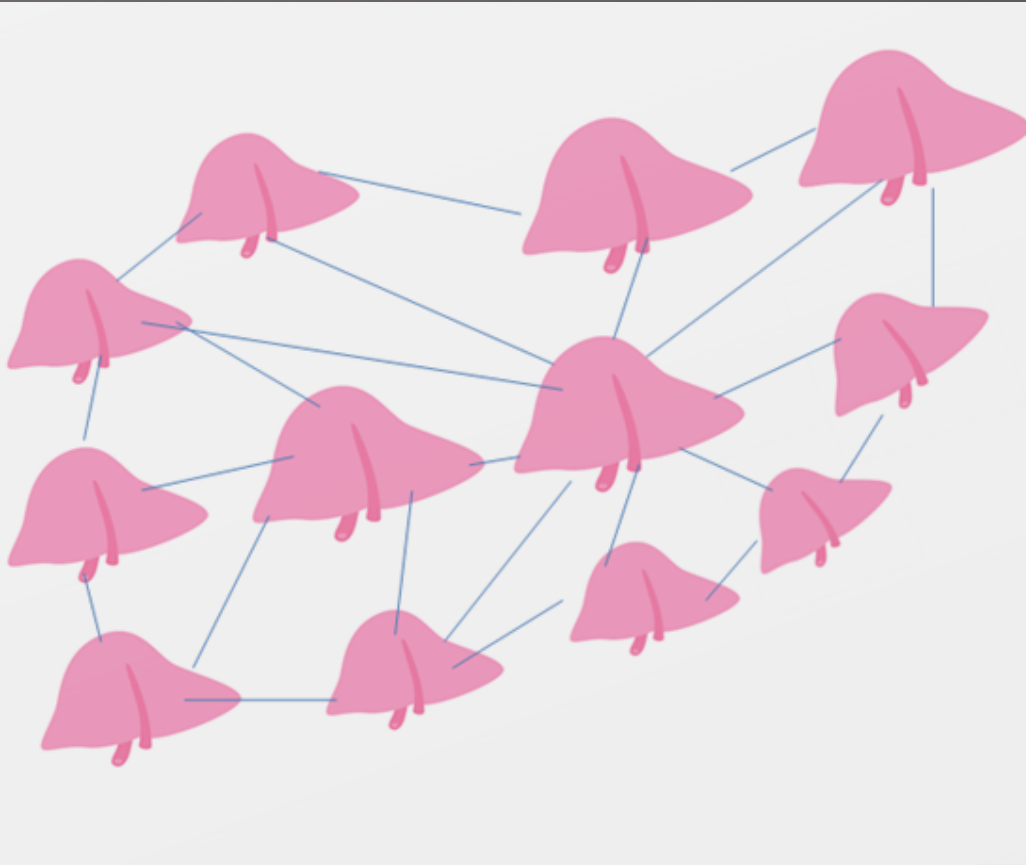
## ¿que es?

.El objetivo es crear una red de mini hígados que podrá ser trasplantado en pacientes que lo requieran, lo que será la primera alternativa para mejorar la calidad de vida.

Según la revista *Donate Life America* en abril del 2017, afirmó que alrededor de 14,280 personas adultas esperan trasplante de hígado en el continente americano. Sin embargo con la creación de esta Red de mini hígados que cumplirá con las funciones de un hígado humano, dentro de estas podemos citar las siguientes: la producción de bilis, recoger y eliminar toxinas, extraer nutrientes y almacenar vitaminas y glucógeno, entre otras. Al mismo tiempo será posible reducir la cantidad en la lista de espera de personas que tardan años para encontrar un donante, en cambio con este proyecto se busca que la espera estimada sea aproximadamente un mes.

## palabras claves

: HEPATOCITOS, BIOIMPRESION, CULTIVACIÓN CAPILAR, GEN SRT1



Existen aproximadamente de 2 a 3% de personas en el mundo (130 a 170 millones) con infección por HCV. Alrededor de 15 a 25% de los pacientes infectados por HCV progresa a cirrosis, que puede ocurrir en alrededor de 20 a 30 años. (Mattos & Nader) Según Mayo Clinic la enfermedad hepática puede ser hereditaria (genética) o causada por diferentes factores que dañan el hígado, como los virus y el consumo de alcohol. La obesidad también se asocia con el daño hepático. Con el tiempo, el daño hepático provoca cicatrización (cirrosis) que puede producir insuficiencia hepática, un trastorno que pone en riesgo la vida.

Aunque existen tratamientos que resulten invasivos estos han logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante tratamientos basados en células madre, trasplantes, impresión del órgano, entre otros. En nuestro caso hemos querido innovar en el ámbito médico realizando una red de mini hígados que cumplirá la función de un hígado normal y funcional.

# ANTECEDENTES

Un equipo de expertos anunció que creó en un laboratorio un mini hígado humano a partir de células madre. Aunque esto es un paso de avance importante, es necesario comprobar si el hígado es funcional fuera del laboratorio, aclararon investigadores del Instituto de Medicina Regenerativa del Centro Médico Bautista, de la Universidad de Wake Forest, en Carolina del Norte, Estados Unidos. Tal estructura fue armada de una pequeña red de vasos sanguíneos. (revelde, 2010).

La empresa de biotecnología estadounidense Organovo logró crear por primera vez, mediante una impresora 3D, un pequeño hígado en un laboratorio de unos cuatro milímetros de ancho y un milímetro de espesor que es capaz de realizar gran parte de las funciones de un hígado real. Los mini hígados de Organovo son creados gracias a una impresora que los elabora sobreponiendo unas 20 capas de células de Ito y hepatocitos obtenidas de tejidos que sobran de operaciones y biopsias-, además de células que forman vasos sanguíneos, para crear una delicada red de canales que alimentan a las células hepáticas con nutrientes y oxígeno, lo que le permite al tejido vivir por cinco días o más. (Zamorano, 2013)

No solo se basaron en la impresión de los mini hígados sino que también se experimentó con ratones con hígados dañados fueron capaces de expandirse 50 veces y cubrir algunas de las funciones normalmente llevadas a cabo por el hígado.

Las células utilizadas fueron hepatocitos, que llevan a cabo las funciones clave del hígado, los fibroblastos, que proporcionan estructura para el tejido, y las células endoteliales, que son los bloques de construcción de los vasos sanguíneos. Una vez implantado, la mezcla de células recibe señales regenerativas del entorno, produciendo vasos sanguíneos y más hepatocitos. (Mohar, 2018) gracias a estos mini hígados se podrá avanzar no solo en las causas de la enfermedad y cómo progresa, sino también servirá para probar nuevas terapias. No hay que olvidar que muchos medicamentos fracasan en los ensayos clínicos, a pesar de los resultados prometedores en modelos animales.

# PROCEDIMIENTO

## Primer procedimiento

*Recolección de células hepáticas, células de Ito, células madres y el gen SRT1 por medio de biopsias o por donador.*

### ● Biopsia hepática percutánea

La técnica más comúnmente usada para recolectar una muestra de hígado es la biopsia hepática percutánea. Para este método, se introduce una aguja hueca a través del abdomen y dentro del hígado para extirpar un pequeño pedazo de tejido.

Para ayudar a localizar el hígado y evitar punzar otros órganos con la aguja de biopsia, los médicos usualmente usan ultrasonido, tomografía computarizada (TC) y otras técnicas de imagenología.

### ● Células de Ito

Las células de Ito, también llamadas células estrelladas hepáticas, o lipocitos hepáticos. Se encuentran en el espacio perisinusoidal de Disse. Tienen en su citoplasma gotas de vitamina A, a lo cual se le ha añadido la función de células de almacenamiento de Vitamina A, otra función que poseen estas células es la producción de matriz extracelular y colágeno.

### ● Fuente

de células Madres progenitores hematopoyéticos o células madre pueden obtenerse

directamente de la médula ósea, de la sangre o bien de la sangre de cordón umbilical.

A) Médula ósea: Las células madre de la médula ósea se obtienen mediante múltiples punciones en ambas crestas iliacas posteriores (huesos de la parte posterior de la cadera). Estas punciones se efectúan a través de dos únicos orificios en la piel bajo anestesia general. Aunque en algunos casos puede realizarse bajo anestesia epidural, la anestesia general es recomendable ya que permite que el procedimiento sea más cómodo para el paciente y además facilita la labor del médico. La duración habitual de una aspiración de médula ósea es de 2 a 3 horas.

B) Sangre periférica: En condiciones normales la cantidad de células madre que circulan en la sangre es muy escasa. Sin embargo, es posible movilizar grandes cantidades de esas células desde la médula hacia la sangre de donde pueden ser recogidas sin necesidad de anestesia general.

Para ello, previamente a la recogida, los donantes han de recibir durante cuatro o cinco días una inyección diaria de G-CSF. Este fármaco, modalidad artificial de una proteína que se encuentra en el cuerpo de forma natural, es capaz de movilizar las células madre de la médula ósea a la sangre.

. La mayoría de los donantes toleran muy bien el GCSF aunque puede dar molestias tales como cansancio, cefalea, dolores en los huesos y músculos o síntomas similares a una gripe. Estos efectos secundarios son transitorios. Una vez que las células madre se han movilizado hacia la sangre se recogen mediante un procedimiento denominado aféresis. Las aféresis consisten en extraer sangre del donante (o el paciente en el caso de trasplante autogénico) a través de una vena de la flexura del codo. Dicha sangre se procesa en una máquina que separa las células madre y devuelve los restantes elementos de la sangre al donante a través de una vena del otro brazo.

### C) Sangre de cordón umbilical

La sangre del cordón umbilical contiene de forma natural una gran cantidad de células madre que pueden ser utilizadas para trasplante. Tras el parto, una vez cortado el cordón umbilical es posible recoger la sangre que queda en el cordón y la placenta y que, en condiciones normales, sería desechada. A continuación, estas células son criopreservadas (congeladas) para su eventual utilización en un trasplante. Este procedimiento no conlleva ningún riesgo para la madre ni para el recién nacido.

### ● Función del gen SIRT1

Más recientemente, los estudios han demostrado que una versión del gen de mamíferos, el SIRT1, protege contra el estrés oxidativo (la formación de moléculas altamente reactivas que pueden dañar las células)

en el corazón y mantiene la estabilidad del genoma en múltiples tipos de células. El SIRT1 se piensa que es un regulador clave de una vía evolutivamente conservada que mejora la supervivencia celular durante momentos de estrés, especialmente la falta de alimentos.

### -Segundo procedimiento

#### *creación de la red capilar*

Los vasos sanguíneos son fundamentales para la vida animal y tienen papeles críticos en muchas enfermedades, como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y diabetes. La vasculatura está formada por células endoteliales que recubren el vaso y están cubiertas con células murales, específicamente pericitos en vasos más pequeños y células vasculares del músculo liso (vSMC) en vasos de mayor diámetro. Tanto las células endoteliales como las células murales son esenciales para la función adecuada de los vasos sanguíneos y pueden derivarse de células madre pluripotentes humanas (hPSC). Aquí, describimos un protocolo para generar organoides de vasos sanguíneos humanos 3D autoorganizados a partir de hPSC que exhiben características morfológicas, funcionales y moleculares de la microvasculatura humana. Estos organoides se diferencian mediante la inducción mesodermo de los agregados de hPSC y la posterior diferenciación en redes endoteliales y pericitos en una matriz 3D de colágeno I-Matrigel.

Los vasos sanguíneos se forman dentro de 2 a 3 semanas y pueden crecer más en cultivo de suspensión escalable. Es importante destacar que los organoides de vasos sanguíneos humanos diferenciados in vitro trasplantados en ratones inmunocomprometidos obtienen acceso a la circulación del ratón y se especifican en arterias, arteriolas y venas funcionales.

Para que un órgano artificial funcione, tiene que estar repleto de células vivas, las cuales requieren oxígeno y nutrientes para sobrevivir, eso significa que necesitan una red de capilares artificiales que los abastezcan, por tanto los mini hígados requieren ser impresos sobre una red de capilares cultivados con anterioridad.

Esta red capilar después de ser creada se llevará a la bioimpresora de mini hígados para imprimir sobre ella los mini hígados y así estos puedan estar interconectados y puedan comunicarse unos con otros.

### **Tercer procedimiento**

#### ***Realización de los mini hígados en la bioimpresora***

La empresa de bioimpresión ORGANOVO logró crear por primera vez, mediante una impresora 3D, un pequeño hígado en un laboratorio de unos cuatro milímetros de ancho y un milímetro de espesor que es capaz de realizar gran parte de las funciones de un hígado real. Estos mini hígados tenían una vigencia de 5 días y no poseían vasos sanguíneos, pero gracias a investigaciones realizadas se ha descubierto que con la implementación de células madre y el gen SRT1 a la bioimpresión de mini hígados estos presentaban vasos sanguíneos y tenían una larga vida, lo cual es una combinación perfecta para el buen funcionamiento de los mini hígados.

La bioimpresora 3D contendrá cuatro cartuchos en donde tendrá contenido las células hepáticas, células de Ito, células madre y el gen SRT1. Además, esta tendrá una incubadora en donde serán guardados los mini hígados después de estar realizado hasta que el resto de los mini hígados estén creados para posteriormente conectarlos.

El tiempo que duran los mini hígados para crearse en la bioimpresora 3D en aproximadamente una hora, ya listos estos se conectarán por redes capilares que ayudaran a la comunicación de un mini hígado con otro.

Se realizarán 12 mini hígados de 0.25GR que en conjunto pesaran 3L, que equivale a un hígado normal, este es el conjunto perfecto para que se pueda realizar las funciones de un hígado ya que si son menos la carga será excesiva para cada mini hígado y si es más estos no tendrán la fuerza suficiente para realizar el trabajo.

### **CUARTO PROCEDIMIENTO**

#### ***Trasplante de la red de mini hígados al paciente.***



# Cuidado Post-operatorios

- analítica general
- tipo de sangre
- examen cardiaco
- explicación por parte del equipo médico del procedimiento a realizar
- estudio inmunológico
- estudio renal
- estudio hematológico
- estudio microbiológico





# medidas pre- operatorias

- Seguir cualquier dieta que le recomiende su equipo de trasplante.
- No tomar alcohol.
- No fumar.
- Mantener su peso en el rango apropiado.
- Seguir el programa de ejercicios que le recomiende su proveedor.
- Tomar todos los medicamentos recetados.
- Informar los cambios en sus medicamentos y cualquier problema médico nuevo o que empeora al equipo de trasplante.
- Hacer un seguimiento con su proveedor habitual y equipo de trasplante en cualquier cita que se haya hecho.
- Tenga todo listo antes de tiempo para ir al hospital.
- ducha antiséptica

# complicaciones

- RECHAZO DEL ÓRGANO
- SANGRADO
- INFECCIÓN
- MUERTE
- TEMBLOR Y DOLOR DE CABEZA INTENSO
- FÍSTULA
- OBSTRUCCIÓN DE ARTERIAS
- HEMORRAGIA DIGESTIVA

# BIBLIOGRAFIA

MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. (22 DE SEPTIEMBRE DE 2018).

OBTENIDO DE MAYO FOUNDATION CLINIC:

[HTTPS://WWW.MAYOCLINIC.ORG/ES-ES/DEPARTMENTS-CENTERS/TRANSPLANT-CENTER/BIOARTIFICIAL-LIVER/GNC-20203918](https://www.mayoclinic.org/es-es/departments-centers/transplant-center/bioartificial-liver/gnc-20203918)  
BARGO, J. S. (2016). HÍGADO ARTIFICIAL, ¿DÓNDE ESTAMOS? ELSEVIER

CANCER.NET. (S.F.). RECUPERADO EL 10 DE NOVIEMBRE DE 2019, DE CANCER.NET:

[HTTPS://WWW.CANCER.NET/ES/TIPOS-DE-CANCER/CANCER-DE-HGADO/ADGADO/OPCIONES-DE-TRATAMIENTO](https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-hgado/adgado/opciones-de-tratamiento)

CASTELL, P. J. (S.F.). RECUPERADO EL 10 DE NOVIEMBRE DE 2019, DE

[HTTPS://WWW.UV.ES/JCASTELL/1\\_HIGADO\\_GENERALIDADES](https://www.uv.es/jcastell/1_hgado_generalidades)

CIENTÍFICOS ESTÁN MÁS CERCA QUE NUNCA DE SALVAR VIDAS CON LOS HÍGADOS HECHOS EN EL LABORATORIO 2018 MUY

INTERESANTE

COMISION EUROPEA CORDIS

CREAN «MINIHÍGADOS» EN EL LABORATORIO A PARTIR DE CÉLULAS MADRE DE LA

PLACENTA. (27 DE ABRIL DE 2013). ABC SOCIEDAD .

GIZMODO EN ESPAÑOL

GUTIÉRREZ, A. S. (2019). UN MINI-HÍGADO A PARTIR DE CÉLULAS HUMANAS. T

Y N .

[HTTP://INGENIERIA.UNER.EDU.AR/BOLETIN/INDEX.PHP/LO-ULTIMO-EN-CYT/303-MINI-HIGADOS-HUMANOS-GENETICAMENTE-MODIFICADOS-Y-CULTIVADOS-EN-EL-LABORATORIO](http://ingenieria.uner.edu.ar/boletin/index.php/lo-ultimo-en-cyt/303-mini-hgados-humanos-geneticamente-modificados-y-cultivados-en-el-laboratorio). (07 DE AGOSTO DE 2019). OBTENIDO DE

[HTTP://INGENIERIA.UNER.EDU.AR/BOLETIN/INDEX.PHP/LO-ULTIMO-EN-CYT/303-MINI-HIGADOS-HUMANOS-GENETICAMENTE-MODIFICADOS-Y-CULTIVADOS-EN-EL-LABORATORIO](http://ingenieria.uner.edu.ar/boletin/index.php/lo-ultimo-en-cyt/303-mini-hgados-humanos-geneticamente-modificados-y-cultivados-en-el-laboratorio).

MATTOS, A. A., & NADER, L. A. (S.F.). EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES

HEPÁTICAS EN LATINOAMÉRICA. RECUPERADO EL 13 DE NOVIEMBRE DE 2019, DE

ACCESS MEDICINA:

[HTTPS://ACCESSMEDICINA.MHMEDICAL.COM/CONTENT.ASPX?BOOKID=1804&SECTIONID=123173377](https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1804&sectionid=123173377)

MAYO CLINIC. (S.F.). RECUPERADO EL 10 DE NOVIEMBRE DE 2019, DE MAYO CLINIC:

**[HTTPS://WWW.MAYOCLINIC.ORG/ES-ES/DEPARTMENTS-CENTERS/TRANSPLANT-CENTER/BIOARTIFICIAL-LIVER/GNC-20203918](https://www.mayoclinic.org/es-es/departments-centers/transplant-center/bioartificial-liver/gnc-20203918)  
MOHAR, E. (30 DE MAYO DE 2018). CIENTÍFICOS ESTÁN MÁS CERCA QUE NUNCA DE SALVAR VIDAS CON LOS HÍGADOS HECHOS EN EL LABORATORIO. MUY INTERESANTE**

·  
**REVELDE, J. (2 DE NOVIEMBRE DE 2010). CREAN MINIHÍGADO HUMANO A PARTIR DE CÉLULAS MADRE. JUVENTUD REVELDE, DIARIO DE LA JUVENTUD CUBANA**

·  
**SCIENTIST, N. (24 DE ABRIL DE 2013). IMPRESORA 3D CREA LOS PRIMEROS**

**MINI-HÍGADOS HUMANOS. RADIO TELEVISION MARTÍ .**

**SOTO-GUTIÉRREZ., A. (06 DE AGOSTO DE 2019).**

**[HTTPS://WWW.ABC.ES/SALUD/ENFERMEDADES/](https://www.abc.es/salud/enfermedades/)**

**OBTENIDO DE**

**[HTTPS://WWW.ABC.ES/SALUD/ENFERMEDADES/ABCI-FABRICAN-PRIMERA-MINI-HIGADOS-LABORATORIO-COMO-BANCO-PRUEBAS-NUEVOS-FARMACOS-201908061711\\_NOTICIA.HTML](https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-fabrican-primer-mini-higados-laboratorio-como-banco-pruebas-nuevos-farmacos-201908061711_noticia.html)**

**ZAMORANO, E. (24 DE ABRIL DE 2013). BIOINGENIEROS LOGRAN CREAR PEQUEÑOS**

**HÍGADOS FUNCIONALES CON IMPRESORA 3D. FAYERWAYER .**