



## O-01 - MODELO DE TRASPLANTE TRAQUEAL ALOGÉNICO IN VIVO EN LAGOMORFO

*Martínez Hernández, N.J.<sup>1</sup>; Mas Estellés, J.<sup>2</sup>; Díaz Cuevas, A.<sup>3</sup>; Milián Medina, L.<sup>3</sup>; Cerón Navarro, J.<sup>4</sup>; Estors Guerrero, M.<sup>1</sup>; Galbis Caravajal, J.<sup>1</sup>; Mata Roig, M.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Hospital de la Ribera, Alzira; <sup>2</sup>Universitat Politècnica de València, Valencia; <sup>3</sup>Universitat de València, València; <sup>4</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

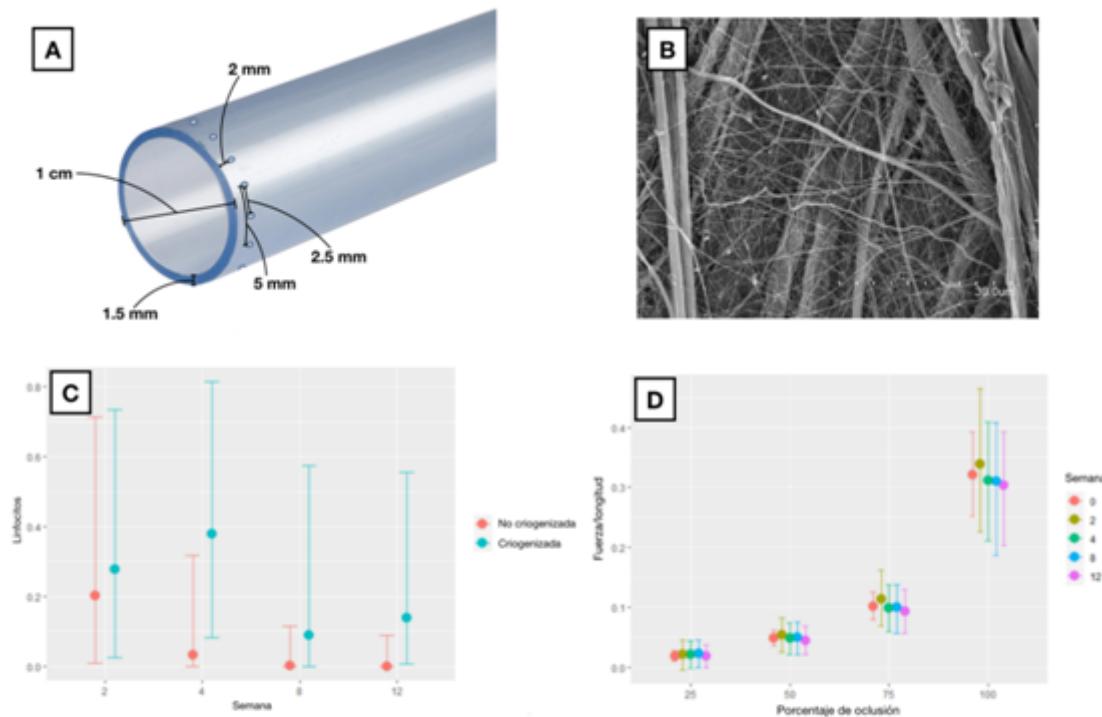
### Resumen

**Objetivos:** Con las técnicas actuales, la cantidad de tejido traqueal abordable para tratamiento es limitado. Persiguiendo ampliarlo, este trabajo busca el desarrollo de un modelo de sustitución de la vía aérea mediante trasplante de tráqueas descelularizadas.

**Métodos:** Estudio experimental en modelo animal sobre 16 conejos New Zealand (3,7-4,1 kg) de trasplante heterotópico traqueal (n calculada para módulo de Young medio de 0,6). Se toma como valores control histomorfología y biomecánica de tráqueas nativas de conejos del mismo peso. Se diseña un colgajo fasciovascular en cada hemitórax, en los que se implanta una tráquea descelularizada (con SDS 2%) con (derecho) y sin (izquierdo) criopreservación previa, tras esterilización mediante irradiación gamma (1 kGy). Los animales son observados 2 (n = 4), 4 (n = 4), 8 (n = 4) y 12 (n = 4) semanas, tras las cuales son eutanasiados. Las tráqueas son estudiadas mediante tinciones histológicas estándar, microscopía electrónica (SEM), DAPI e inmunohistoquímica (CD31 y CD68). Se recogen variables de celularidad inflamatoria, formación de conjuntivo, vascularización y necrosis condral. La evaluación biomecánica se realiza mediante test biomecánicos de compresión radial directa y de tracción axial (mediante anastomosis del órgano a mordazas ajustadas al calibre traqueal con orificios troquelados para evitar sesgos por las suturas; pendiente de patente). Se recoge datos de tensión ( $\sigma_{max}$ ), deformación unitaria máximas ( $\epsilon_{max}$ ), módulo de Young (E), fuerza por unidad de longitud (f), resistencia (R) y energía absorbida por el órgano (W/Vol y W/S). Se analiza mediante estadística bayesiana con software R, las variables histológicas con regresión ordinal; resultado como odds ratio [OR]; significación  $> 0$ , y las biomecánicas con regresión lineal múltiples y mixta; resultado como índice de credibilidad (IC) del 95%; significación  $> 1$ .

**Resultados:** La descelularización se demuestra efectiva (50 ng DNA y 200 fragmentos de pares de bases), generando una matriz sin cambios en colágeno, fibras elásticas, ni ultraestructural en SEM. Sí genera una merma biomecánica en  $\sigma_{max}$  (-0,246 MPa; IC95% [-0,348, -0,145]);  $\epsilon_{max}$  (-0,408; IC95% [-0,688, -0,13]); E (-0,408 MPa; IC95% [-0,688, -0,13]), W/Vol (-0,124 mJ/mm<sup>3</sup>; IC95% [-0,195, -0,055]), f (-0,017 N/mm; IC95% [-0,088, -0,035]) y R (-0,638 MPámm; IC95% [-0,889, -0,406]), no cambiando W/S. La adición de criogenización no varía los resultados (0,032 IC95% [-0,068, 0,13]). Tras el implante, existe una reacción inflamatoria posoperatoria típica, que disminuye de forma significativa con el paso del tiempo, destacando la disminución estadísticamente significativa de incidencia leucocítica (OR 0,049; IC [0,0, 0,995]), mientras que aumentan los macrófagos (OR 10,487; IC [1,603, 97,327]), que son CD68 negativos, esto es, regenerativos y no inflamatorios. La formación e integración del conectivo aumenta de forma estadísticamente significativa

(OR 5,635; IC [1,941,20,296]), disminuyendo la necrosis cartilaginosa (OR 0,97; IC [0,369,2,7]) y la neovascularización aumentando con el mayor tiempo de implante (OR 1,14; IC [0,913,1,356]). Con el implante, todas las características biomecánicas recuperan los valores basales sin presentar diferencia con los controles: a las 2 semanas f (0,006 N/mm; IC95% [-0,026,0,04]), R (0,027 MPá/mm; IC95% [-0,17,0,228]) y W/S (0,052 mJ/mm<sup>2</sup>; IC95% [-1,201,1,343]), a las 4 ?<sub>max</sub> (0,074; IC95% [-0,17,0,323]) y a las 8 ?<sub>max</sub> (-0,135 MPa; IC95% [-0,287,0,02]), E (-0,267 MPa; IC95% [-0676,0,148]) y W/Vol (-0,067 mJ/mm<sup>3</sup>; IC95% [-0,173,0,038]).



A) Mordaza construida para las pruebas biomecánicas de tracción axial. B) SEM de la matriz colágena observándose su total indemnidad. C) Gráfica de efectos marginales de la interacción entre las variables criogenización y tiempo de implante, respecto a la variable respuesta linfocitosis. D) Gráfica de efectos marginales de la interacción entre la variable fuerza por unidad de longitud y el porcentaje de compresión y las distintas semanas de implante de la tráquea.

**Conclusiones:** El trasplante de tráqueas descelularizadas consigue órganos biomecánicamente equivalentes, biocompatibles y con una completa integración y revascularización.