



Universidad Internacional de La Rioja
Facultad de Ciencias de la Salud

Máster Universitario en Bioética

Repercusiones éticas derivadas de la
investigación e implementación de los
xenotrasplantes

Trabajo fin de Estudio presentado por:	Sara Taboada Costoya
Tipo de trabajo:	Revisión bibliográfica
Director/a:	Agustín Losada Pescador
Fecha:	07/02/2024

Resumen

En el contexto social actual, impregnado por la filosofía transhumanista, se vislumbra como un alternativa viable el uso de tejidos y órganos procedentes de animales para salvar la vida de los humanos que no pueden optar a un alotrasplante tradicional.

Esta revisión bibliográfica pretende desvelar las principales repercusiones éticas derivadas de la investigación e implementación de los xenotrasplantes indagando en sus consecuencias para la salud humana, animal y ecosistémica.

De esta forma, se estará en disposición de emitir un juicio ético bien argumentado basado en tres de las corrientes principales de la bioética: el principialismo, el personalismo y la bioética de las virtudes.

También se presentarán alternativas más éticas a los xenotrasplantes que permitirían subsanar la escasez de órganos como la bioimpresión 3D, el autoemblaje celular o la medicina regenerativa basada en las células madre pluripotentes inducidas, entre otras.

Palabras clave: xenotrasplantes, bioética, alternativas.

Abstract

In the current social context, permeated by the transhumanist philosophy, the use of animal tissues and organs to save the lives of humans who are not eligible for traditional allotransplantation is seen as a viable alternative.

This literature review aims to uncover the main ethical implications of xenotransplantation research and implementation by investigating the consequences for human, animal and ecosystem health.

In this way, it will be possible to make a well-argued ethical judgement based on three of the main currents of bioethics: principlism, personalism and virtue bioethics.

More ethical alternatives to xenotransplantation, such as 3D bioprinting, cellular autoemblaxation and regenerative medicine based on induced pluripotent stem cells, among others, will also be presented.

Keywords: xenotransplantation, bioethics, alternatives.

Índice de contenidos

1. Introducción	¡Error! Marcador no definido.	8
1.1. Justificación del tema elegido....	¡Error! Marcador no definido.	12
1.2. Problema y finalidad del trabajo.....		12
1.3. Objetivos.....		12
1.4. Metodología.....		13
2. Marco teórico.....		15
2.1. Aspectos médicos y biológicos.....		15
2.1.1. Fundamento biológico de los xenotrasplantes		15
2.1.2. Implicaciones de los xenotrasplantes para la salud humana		21
2.1.3. Implicaciones de los xenotrasplantes para la salud animal.....		23
2.1.4. Implicaciones de los xenotrasplantes para la salud ecosistémica.....		25
2.1.5. Valoración conjunta de beneficios y riesgos.....		27
2.2. Valoración ética		29
2.2.1. Xenotrasplantes y bioética principialista		29
2.2.2. Xenotrasplantes y bioética personalista		32
2.2.3. Xenotrasplantes y bioética de las virtudes.....		34
2.2.4. Valoración bioética conjunta.....		35
3. Contextualización		38
3.1. La demanda de órganos.....		38
3.1.1. Antecedentes históricos de los xenotrasplantes.....		38
3.1.2. La situación actual de los trasplantes de órganos y xenotrasplantes.....		41
3.1.2.1. Legislación sobre los xenotrasplantes y recomendaciones internacionales.....		42

3.1.2.2. Opinión pública sobre los xenotrasplantes.....	44
3.1.2.3. El tráfico de órganos.....	46
3.2. Problemas biomédicos y éticos derivados de la demanda de órganos.....	47
3.3. Soluciones alternativas a la demanda de órganos.....	49
3.3.1. Creación de órganos artificiales mediante descelularización y recelularización.....	49
3.3.2. Bioprinting.....	53
3.3.3. "Organ-germ".....	57
3.3.4. El autoensamblaje celular.....	59
3.3.5. La regeneración tisular.....	60
3.3.6. La medicina regenerativa basada en las células madre pluripotenciales inducidas.....	61
4. Conclusiones.....	65
5. Limitaciones y prospectiva.....	69
Referencias bibliográficas.....	71
Índice de abreviaturas.....	78

Índice de figuras

-Figura 1. Principales causas de muerte en España en el año 2017 (2).....	10
-Figura 2. Edición genómica por nucleasa estándar, CRISPR-Cas9 (8).....	18
-Figura 3. Edición de bases (8).....	18
-Figura 4. Prime editing (8).....	19
-Figura 5. Edición del epigenoma (8).....	19
-Figura 6. Explicación esquemática del experimento llevado a cabo por Izpisúa y colaboradores en 2017 (9).....	20
-Figura 7. Comparativa del tamaño de los embriones de cerdo. El embrión de cerdo etiquetado como “Normal Size” posee un tamaño adecuado, los demás manifiestan un crecimiento lento y un tamaño inferior al normal porque son híbridos cerdo-humano (9).....	20
-Figura 8. Comparativa de los litros de agua que se precisan para producir 1 kilogramo de diferentes productos de origen vegetal y animal (26).....	26
-Figura 9. Cantidad de gases de efecto invernadero producida por los distintos tipos de ganadería en España entre el año 2005 y 2018 (27).....	27
-Figura 10. Retrato de Baby Fae (36).....	40
-Figura 11. Porcentaje de personas que afirman que comprarían un órgano si fuera necesario en Latinoamérica (42).....	47
-Figura 12. Representación esquemática de la descélularización de los pulmones empleando biología del desarrollo e ingeniería biomédica (43).....	50
-Figura 13. Esquema de los campos de acción de la bioimpresión 3D en la medicina (46)....	54
-Figura 14. Fabricación de tejidos humanos mediante el método del auto-ensamblaje (52).	59
-Figura 15. Esquema de la obtención de las iPSCs y de usos (54).....	61

Índice de tablas

Tabla 1. Estudio realizado por la Universidad de Texas sobre la mortalidad y la longevidad en el Imperio Romano.....	8
Tabla 2. Valoración conjunta de los beneficios y riesgos de los xenotrasplantes.....	27
Tabla 3. Resumen del grado de cumplimiento de los principios de la bioética de las virtudes, la bioética principialista y la bioética personalista.....	35

1. Introducción

En las últimas décadas la ciencia ha avanzado a pasos agigantados. En especial las ciencias biológicas y su aplicación práctica en los seres humanos a través de la medicina, han cambiado nuestras vidas de una forma que antes resultaría impensable.

Si nos remontamos unos siglos atrás, comprobaremos que la esperanza de vida de la población occidental estaba muy por debajo de la actual. Las personas se morían debido a causas fácilmente tratables hoy en día. Entre ellas destacaban las infecciones bacterianas y víricas, los traumas derivados de accidentes y guerras o la malnutrición. Por desgracia, estas casuísticas todavía son comunes en gran parte de los países en vías de desarrollo (1).

Tabla 1. Estudio realizado por la Universidad de Texas sobre la mortalidad y la longevidad en el Imperio Romano.

Edad (en años)	Espectativa de vida proyectada (en años)	Porcentaje de población aproximado en cada grupo de edad	de Probabilidad de haber fallecido al acabar el año
0	21	4%	36%
1	33	10%	24%
5	42	11%	6%
10	44	11%	5%
15	46	10%	7%
20	48	9%	8%
25	51	8%	9%
30	53	8%	11%
35	56	7%	12%

40	58	6%	14%
45	61	5%	17%
50	63	4%	21%
55	66	3%	25%
60	69	2%	33%
65	72	1%	41%
70	76	0,8%	53%
75	80	0,3%	68%
80	84	1/1000	>99%

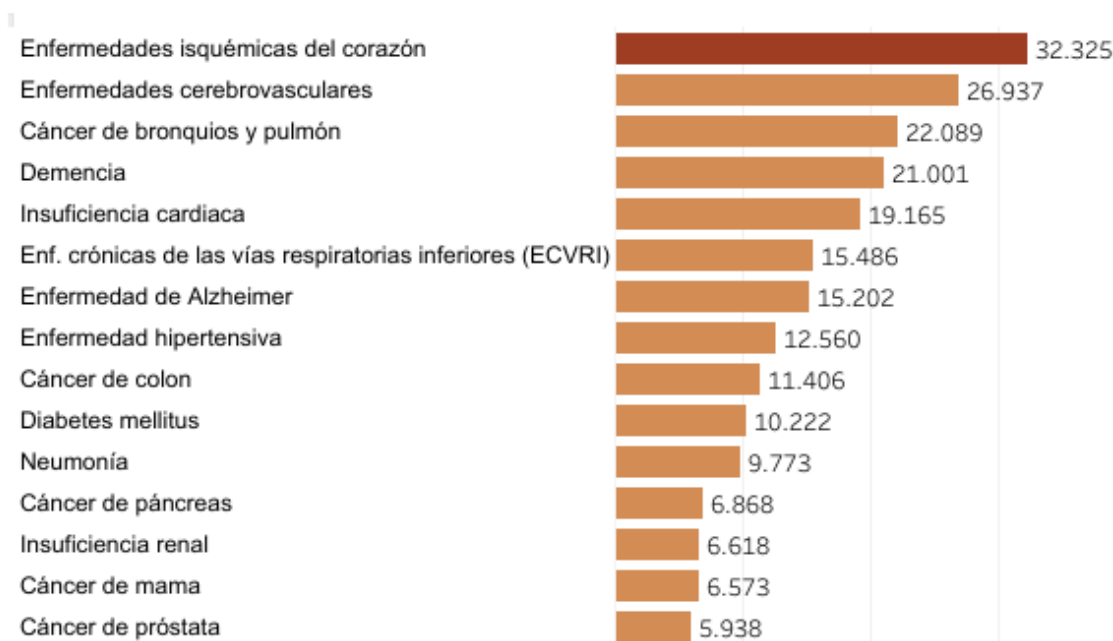
Fuente:(1)

Por otra parte, en las sociedades desarrolladas actuales las principales causas de muerte y de merma en la calidad de vida de las personas son las enfermedades isquémicas del corazón, las enfermedades cerebrovasculares, los diferentes tipos de cáncer o la demencia. Esto se debe en gran parte al estilo de vida actual (alimentación poco natural y saludable, sedentarismo, estrés, consumo de sustancias tóxicas como el tabaco y el alcohol...) así como al envejecimiento general de la población (2).

En la siguiente gráfica, elaborada por el INE (Instituto Nacional de Estadística), previamente a la pandemia de la COVID-19, se puede comprobar cuáles son las principales causas de muerte de la población española en ausencia de situaciones extraordinarias como la pandemia que hemos experimentado. Muchas de las enfermedades presentes en la gráfica requieren del trasplante de un órgano para su completa curación, lo cual sigue siendo uno de los retos a los que debe enfrentarse nuestro sistema sanitario.

Número de defunciones

Nacional



Defunciones Totales, Ambos sexos

424.523

Figura 1. Principales causas de muerte en España en el año 2017 (2).

Al mismo tiempo, a medida que han avanzado las ciencias de la vida, también han surgido nuevas corrientes ético-filosóficas que han reinterpretado el papel de los seres humanos respecto a sus congéneres y a la naturaleza en general.

El utilitarismo ha sido una de las corrientes con más influencia y apoyo en las últimas décadas. Esta filosofía parte de la idea de que es bueno aquello que genera el mayor beneficio y bienestar para una cantidad mayor de individuos (3).

De este modo, una solución se consideraría razonable en un caso concreto si antes se ha considerado un cálculo entre costes y beneficios. En otras palabras, se debe optar por aquella alternativa que maximice el beneficio y minimice el perjuicio para el mayor número de personas afectadas (3).

No obstante, el utilitarismo entra en conflicto con valores como la justicia y los derechos individuales. Por ejemplo, si en un hospital hay cuatro personas cuyas vidas dependen de un trasplante de órganos (un corazón, unos pulmones, un riñón y un hígado) y otro individuo ingresa al hospital, sus órganos podrían ser usados para salvar cuatro vidas a cambio de perder

una. Obviamente, esto produciría el mayor bien para el mayor número de individuos, pero pocos lo considerarían una medida aceptable y mucho menos ética (3).

En este contexto nace el transhumanismo que es un movimiento intelectual que propone superar los límites naturales de la humanidad mediante el mejoramiento tecnológico. Muchos ejemplos de aplicaciones prácticas de esta filosofía transhumanista, ya son comunes en la actualidad (4).

Según la Doctora Elena Postigo, experta en transhumanismo, para los defensores de esta corriente filosófica el ser humano es considerado una “chatarra biológica”, imperfecta y mejorable. De esta imperfección nacería el deseo de trascender dicha situación e ir hacia una mejora biofísica y psíquica (5).

De este modo, el transhumano sería un humano mejorado mediante las denominadas tecnologías convergentes o NBIC (nanotecnología, biotecnología, informática y ciencias cognitivas) (5).

Un posthumano sería alguien notoriamente diferente, con capacidades que exceden al humano y al transhumano. Podría gozar de una vida prolongada sin deteriorarse, tendría mayores capacidades intelectuales (sería más inteligente), poseería un cuerpo conforme a sus deseos, podría engendrar copias de sí mismo e incluso controlar sus propias emociones (5).

Algunos teóricos de esta corriente como Anders Sandberg, afirman que se podrían traducir nuestros actos psíquicos en algoritmos en un ordenador. En otras palabras, sería posible realizar un trasvase del contenido sináptico de nuestro cerebro a un ordenador. Así, seguiríamos presentes tras la muerte en una existencia postbiológica (5).

Actualmente, la ciencia y la tecnología no se han desarrollado lo suficiente como para permitir los escenarios presentados. Sin embargo, se están llevando a cabo acciones claramente transhumanistas como la edición genómica del ADN de los embriones humanos para crear bebés “a la carta” o la investigación e implementación de los xenotrasplantes, tema sobre el cual versa el presente trabajo.

Los xenotrasplantes se presentan como una alternativa a la donación de alotrasplantes tradicional, que es insuficiente para cubrir la demanda de órganos en la actualidad.

No obstante, ¿es éticamente aceptable todo lo que es técnicamente posible?

1.1. Justificación del tema elegido

A través de esta revisión bibliográfica se pretende desvelar las principales repercusiones éticas derivadas de la investigación e implementación de los xenotrasplantes.

En los últimos años se han estado llevando a cabo numerosos experimentos con modelos animales así como ensayos clínicos con humanos que pretenden dar el gran salto hacia la implementación definitiva de esta alternativa en el sistema sanitario.

Muchos medios de comunicación se han hecho eco de lo sucedido sin apenas cuestionar el modo de actuar de los científicos y de los sanitarios hacia los pacientes. Tampoco se ha prestado atención a las consecuencias sufridas por los animales implicados ni a los efectos medioambientales derivados de dicha práctica.

Por lo tanto, es preciso más que nunca realizar un análisis bioético que aporte luz a un tema todavía muy desconocido fuera de la comunidad científica que, sin embargo, puede convertirse en una realidad cotidiana en pocos años.

1.2. Problema y finalidad del trabajo

Se ha visto que los xenotrasplantes, al igual que el alotrasplante tradicional, podría acarrear consecuencias indeseadas para la dignidad y la salud humana, así como malos tratos hacia los animales y hacia el ecosistema. La finalidad del presente trabajo es ahondar en la base científica que sustenta a los xenotrasplantes considerando qué beneficios y qué perjuicios pueden ocasionar. De esta forma, se estará en disposición de emitir un juicio bien argumentado respecto a esta alternativa desde el punto de vista de la bioética.

Por último, también se plantearán otras opciones científico-técnicas más allá de los xenotrasplantes y de los alotrasplantes tradicionales, que podrían solventar la falta de órganos.

1.3. Objetivos.

El objetivo general de este trabajo es investigar la plausibilidad de los xenotrasplantes como alternativa ética ante la demanda de órganos.

Para ello, se plantean una serie de objetivos específicos que se pretenden alcanzar a través de la revisión bibliográfica:

- Investigar la fundamentación biológica de los xenotrasplantes e indagar en sus repercusiones sobre la salud humana, animal y ecosistémica.
- Analizar los xenotrasplantes bajo los fundamentos de tres de las corrientes principales de la bioética: la bioética principialista, la personalista y la de las virtudes.
- Buscar alternativas más éticas a los xenotrasplantes que permitan subsanar la falta de órganos.

1.4. Metodología.

Para realizar esta revisión bibliográfica se han llevado a cabo una serie de tareas que se resumen por orden cronológico a continuación:

- Mes de abril del año 2023: se llevó a cabo una búsqueda de información general sobre los xenotrasplantes para decidir el tema del TFM.
- Mes de mayo del año 2023: se procede a la propuesta formal del tema del trabajo con un objetivo general y varios objetivos específicos.
- Mes de agosto del año 2023: se inicia la búsqueda de información formalmente. Las bases de datos empleadas fueron Google académico, Eric, Scopus, PubMed Central, Web of Science, Dialnet y Scielo.

En primer lugar, se buscaron términos generales como: “xenotransplantation”, “bioethics” así como su correspondiente traducción al español.

A continuación, se acotaron los términos de búsqueda a: “xenotransplantation”, “investigation”; “xenotransplants”, “human”, “health”; “xenotransplants”, “animal”, “health”; “xenotransplants”, “environment”; “xenotransplants”, “cost”, “access” ; “xenotransplants”, “alternatives” y “xenotransplants”, “human”, “dignity”. También su respectiva traducción al español.

- Mes de septiembre del año 2023: a partir de los artículos encontrados se hizo una selección por razones de antigüedad de la publicación (intentando que estuvieran actualizados), posibilidad de acceso completo al artículo e interés para el trabajo (que se ajustaran al objetivo general o a los específicos del trabajo).

Los artículos seleccionados analizan intervenciones científicas que implican la experimentación directa con animales o con órganos procedentes de estos, pero también se centran en la práctica clínica al poner de manifiesto la relación médico-investigador-paciente.

-Mes de octubre del año 2023: se consultó la legislación vigente respecto a los trasplantes y xenotrasplantes a nivel internacional y nacional.

También se decidieron cuáles serían las corrientes de la bioética que se tomarían como referencia a la hora de realizar una valoración ética: la bioética principialista, la bioética personalista y la bioética de las virtudes.

Por último, se procedió a la entrega del primer borrador del TFM.

-Mes de noviembre del año 2023: se siguió profundizando en la información encontrada y se llegó a las primeras conclusiones firmes sobre el tema.

Se realizó la entrega del segundo borrador.

-Mes de diciembre del año 2023: se llevaron a cabo las últimas correcciones del trabajo con el fin de ajustarse al formato y extensión requeridos.

-Mes de enero del año 2024: se realizó la tercera entrega del borrador del TFM. Tomando en cuenta las correcciones y consejos finales del director del trabajo, se realizaron los ajustes finales y se procedió al predepósito del documento.

-Mes de febrero del año 2024: se procedió al depósito del documento.

2. Marco teórico

2.1. Aspectos médicos y biológicos.

2.1.1. Fundamento biológico de los xenotrasplantes

El xenotrasplante o trasplante interespecies, se define como el trasplante de órganos, tejidos o células entre individuos de diferentes especies. Esta posibilidad resulta tremendamente atractiva con fines clínicos, ya que se podrían extraer tejidos y órganos de donantes animales modulados inmunológicamente y con escasa o nula probabilidad de rechazo en humanos. Esta propuesta evitaría las largas listas de espera para recibir un trasplante, aumentando la esperanza de vida de las personas que los necesitan (6).

Los xenotrasplantes se dividen tradicionalmente en dos grandes categorías: concordantes y discordantes. Se consideran concordantes aquellos trasplantes que se realizan entre individuos de especies similares, como por ejemplo entre ratas y ratones o entre seres humanos y grandes simios (6).

El científico español, Juan Carlos Izpisúa, que trabaja en el Instituto Salk de La Jolla en California, ha sido uno de los pioneros en la producción de quimeras entre diferentes especies (animales y humanos) con vistas a la implementación de los xenotrasplantes como una práctica habitual en un futuro próximo. En 2015 describió la inyección de células troncales humanas en embriones de ratones con el fin de generar órganos similares a los de los humanos en estos animales. A estas estructuras se las denomina organoides (6).

Por razones de tamaño, así como de distancia evolutiva los órganos deberían formarse en cerdos, ovejas o primates no humanos. Es un hecho que el grado de discordancia entre las especies implicadas determina la intensidad de la respuesta inmunitaria humoral del xenotrasplante. Los denominados monos del Viejo Mundo (babuino, chimpacé, gorila y orangután) comparten más del 95% de similitud genética con los humanos, con lo cual serían los candidatos más óptimos para los xenotrasplantes (6).

Sin embargo, poseen muchas limitaciones en investigación y en donación. Entre ellas destacan la fácil transmisión de zoonosis y el hecho de que no se aparean bien en cautividad por el desarrollo de problemas psicológicos como la depresión (6).

Por ello, en la actualidad, se está apostando por animales como el cerdo a los que se está sometiendo a estudios con el fin de editarlos genéticamente con la tecnología CRISPR/Cas. Así, se podría conseguir en un futuro próximo una fuente inagotable de órganos compatibles con los humanos y libres de patógenos (6).

El sistema CRISPR (*Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats*), así como su proteína asociada Cas (*CRISPR associated*) se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo microbiano, de hecho, están presentes en el 40% de las especies bacterianas y en el 90% de las arqueas reportadas. Este hecho fue constatado por el investigador español Francis Mojica hace más de dos décadas (7).

La importancia biológica de esta estructura radica en que se constituye como un sistema inmune adaptativo microbiano que responde a elementos de ADN invasores, como pueden ser plásmidos o virus. En 2020, las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, recibieron el premio Nobel de Química por adaptar este sistema como una herramienta para la edición genética y su uso se está extendiendo rápidamente debido a su simplicidad y gran precisión (7).

Sin embargo, este sistema también consta de limitaciones. Un requisito fundamental para cualquier sistema de edición genética es la ausencia, o al menos una baja frecuencia, de mutaciones secundarias accidentales. Algunos estudios en células bacterianas y de la caracterización bioquímica del elemento Cas mostraron que no se necesita un alineamiento perfecto entre los primeros 5-10 nucleótidos del extremo 5', por lo que la probabilidad de alcanzar una secuencia no deseada se incrementa (7).

Además de la generación de mutaciones indeseadas, una de las limitaciones más importantes del sistemas CRISPR/Cas es la ausencia de métodos eficaces para transportarlo dentro de las células de interés. La primera estrategia para transportar al sistema dentro de células bacterianas es la electroporación, donde se introduce un plásmido que contiene los genes que codifican para el sistema CRISPR/Cas exponiendo las células a pulsos eléctricos. Esta metodología únicamente podría emplearse *in vitro* (7).

Para un modelo más complejo, donde el organismo editado genéticamente se debe mantener con vida, el sistema está más limitado pudiendo producir efectos no deseados (7).

En la actualidad se han desarrollado tres tipos de tecnología CRISPR/Cas con un gran potencial de aplicabilidad en el ámbito de la salud: el sistema CRISPR/Cas9, la edición de bases y el *prime editing* (8).

En primer lugar, el sistema CRISPR/Cas9 se trata de un método de edición genómica basado en CRISPR que se fundamenta en la acción de Cas9 como nucleasa. Es capaz de cortar la molécula de ADN en sitios específicos, en base a uno o dos ARN guías específicos. Gracias a ello, puede utilizarse para corregir mutaciones, suprimir e insertar secuencias de ADN e incluso para inactivar genes concretos (8).

Por otra parte, la tecnología de edición de bases permite modificar una única base nitrogenada de una molécula de ADN. Está basada en la acción de una proteína Cas9 con la función de nucleasa desactivada (no puede cortar cadenas de ADN) y un dominio adicional capaz de modificar las bases nitrogenadas (8).

Las tecnologías de edición de bases son una herramienta prometedora, aunque poseen ciertas limitaciones. En primer lugar, solamente pueden realizar modificaciones concretas de nucleótidos (de Citosina a Timina, de Adenina a Guanina y de Citosina a Guanina) y además, actúan sobre determinadas regiones del genoma muy concretas, así que, por el momento no se pueden utilizar libremente sobre cualquier secuencia (8).

En cuanto al *prime editing*, mantiene la precisión y la eficiencia de los editores de bases, pero eliminando algunas de sus limitaciones. Se trata de una herramienta extremadamente versátil que está basada en la acción de una proteína Cas9 modificada para que únicamente pueda cortar una de las dos cadenas de una molécula de ADN y una transcriptasa inversa. Gracias a esta tecnología, es posible tanto realizar cambios de una sola base como provocar inserciones y deleciones de diferentes tamaños (8).

Es preciso comentar que la tecnología CRISPR/Cas no solamente se ha aplicado a la edición genómica, sino que ha dado un paso más hacia la edición del epigenoma. Estas herramientas de edición epigenética están basadas en la acción de una proteína Cas9 sin actividad catalítica, a la que se le añade un dominio activador o inhibidor. La utilización de este tipo de tecnología CRISPR puede servir para activar o inactivar la expresión de genes específicos (8).

En las siguientes figuras se representa de forma esquemática el funcionamiento de las tecnologías previas.

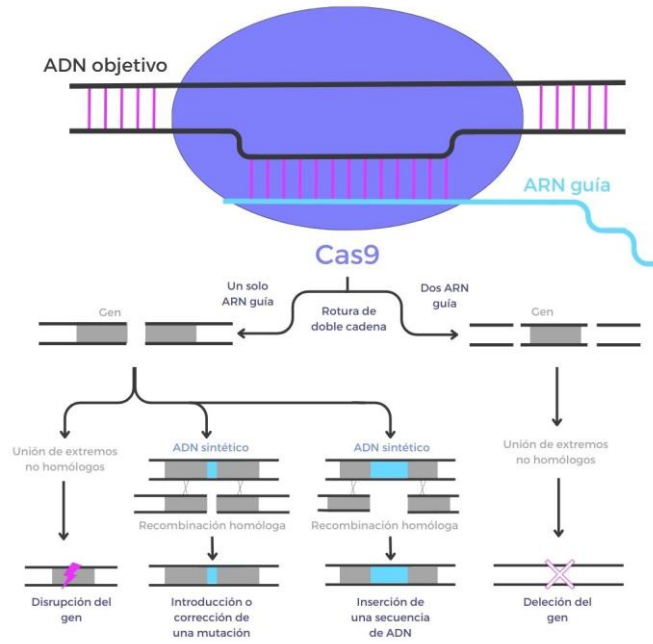


Figura 2. Edición genómica por nucleasa estándar, CRISPR-Cas9 (8).

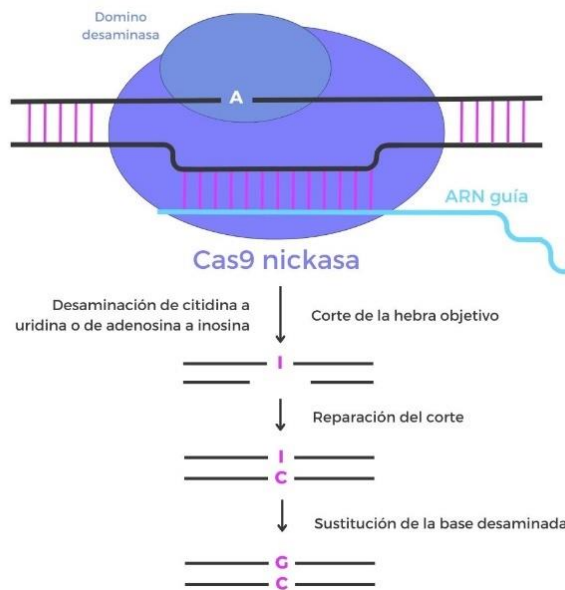


Figura 3. Edición de bases (8).

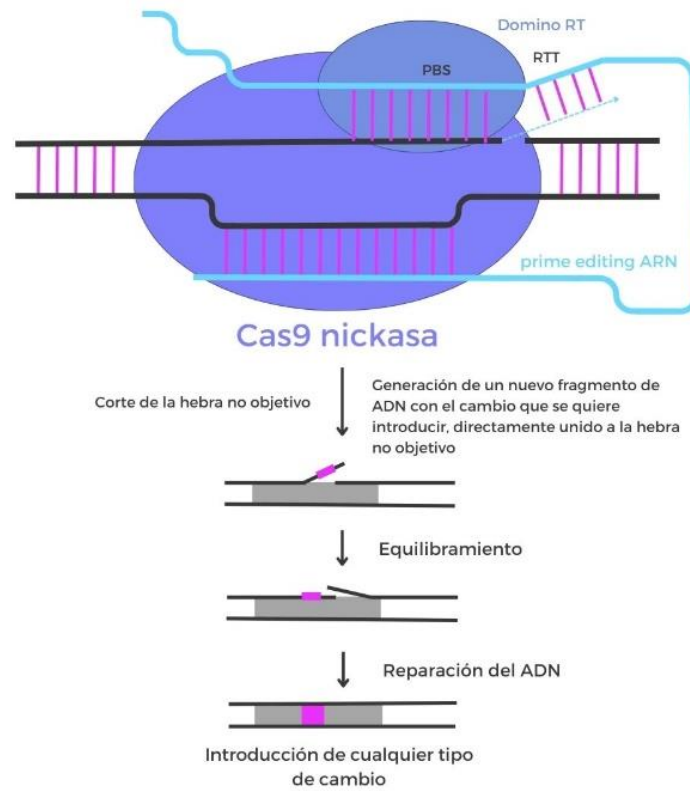


Figura 4. Prime editing (8).

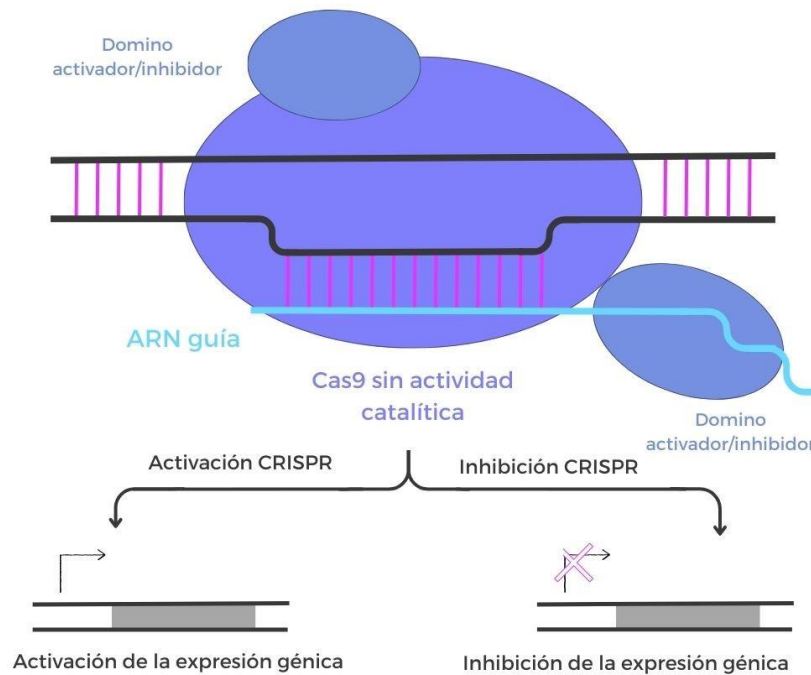


Figura 5. Edición del epigenoma (8).

Al margen de la tecnología del CRISPR/Cas, Izpisúa y sus colaboradores en 2017, desarrollaron híbridos humano-cerdo empleando células pluripotentes inducidas humanas que insertaron en embriones de cerdo. Más de 2000 embriones fueron implantados en un total de 41 hembras adultas. Consiguieron 18 embarazos y 186 embriones, los cuales fueron recolectados entre los días 21 y 28 de su desarrollo. Su crecimiento era muy lento y su tamaño inferior al normal (9).

En la siguiente figura se esquematiza la inserción de las células pluripotentes inducidas humanas en los embriones de cerdo. Se trata de células humanas adultas a las que se les han proporcionado una serie de factores de transcripción con el fin de reprogramarlas. Así se consigue que recuperen su pluripotencialidad.

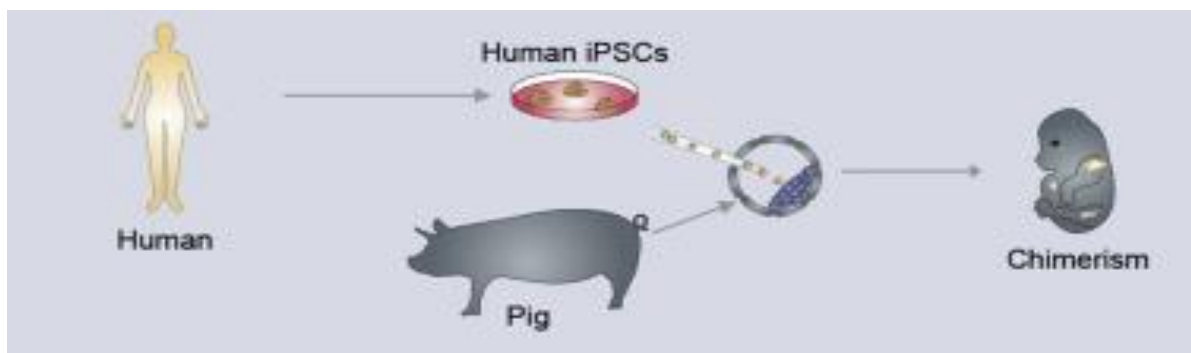


Figura 6. Explicación esquemática del experimento llevado a cabo por Izpisúa y colaboradores en 2017 (9).

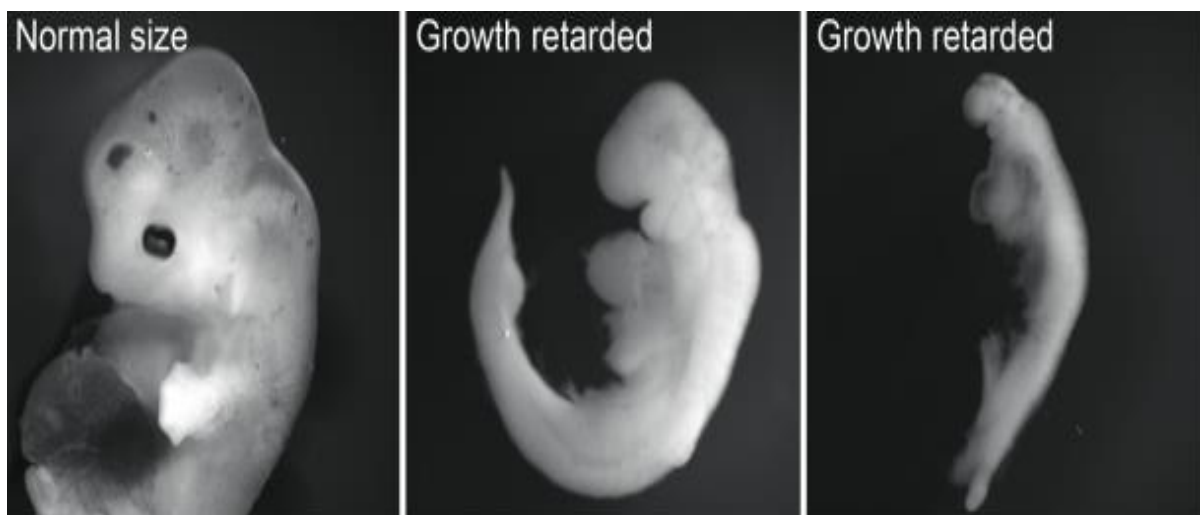


Figura 7. Comparativa del tamaño de los embriones de cerdo. El embrión de cerdo etiquetado como "Normal Size" posee un tamaño adecuado, los demás manifiestan un crecimiento lento y un tamaño inferior al normal porque son híbridos cerdo-humano (9).

En el año 2023, un equipo de científicos chinos junto con el médico español, Miguel Ángel Esteban, lograron crear riñones humanizados en embriones de cerdo. La mitad de las células de los riñones de estos embriones, que vivieron hasta los 28 días de gestación, eran humanas (10).

Actualmente la principal línea roja con la que trabaja este equipo, además del equipo de Izpisúa, es evitar la migración de las células humanas hacia el cerebro o las gónadas de los animales. Por el momento, parece que “muy pocas células” han logrado migrar a otros órganos de los animales, sin embargo, se ha tomado la decisión de modificar más las células humanas de manera que no puedan, en ningún caso, migrar fuera del órgano diana (10).

2.1.2. Implicaciones de los xenotrasplantes para la salud humana

Actualmente se ha conseguido bloquear tres de los genes del cerdo que desencadenan una respuesta inmune de rechazo tisular y también se ha conseguido agregar seis genes humanos que facilitan la aceptación del órgano trasplantado por parte del receptor. Así en 2021, en Nueva York, dos personas con muerte cerebral recibieron transitoriamente un trasplante renal consiguiéndose que los riñones funcionaran normalmente y no existiera rechazo (11).

También se realizó otra modificación genética para evitar que el corazón del cerdo aumentara demasiado de tamaño en respuesta a las hormonas de crecimiento. Así, en enero del 2022, David Bennett recibió por parte de esta línea genética de cerdos modificados, un trasplante de corazón en Baltimore. Logró sobrevivir durante 59 días, que es tres veces más tiempo de lo que lo hizo el primer paciente sometido a un alotrasplante cardíaco (11).

Tras la muerte de Bennett se le realizó una autopsia para determinar las causas del fallecimiento. El codirector del estudio, Bartley Griffith, aseguró que no existía evidencia de rechazo del órgano. Lo que sí se observó fue un engrosamiento y una posterior rigidez del músculo cardíaco que condujo a una insuficiencia cardíaca diastólica. El corazón pudo haber fallado debido a la medicación que se le suministraba al paciente para evitar el rechazo o debido a la presencia de un citomegalovirus porcino latente, del cual encontraron ADN en el corazón (12).

En septiembre de 2023, el mismo equipo de investigación de la Universidad de Maryland en Baltimore, llevó a cabo un nuevo trasplante de corazón a un hombre de 58 años con insuficiencia cardíaca llamado Lawrence Faucette (13).

El 30 de octubre de 2023, seis semanas después del trasplante, el paciente falleció. Al parecer, en las primeras semanas tras la intervención, el paciente había conseguido avances significativos recibiendo tratamientos de fisioterapia. Más tarde, comenzaron los signos de rechazo. El centro médico de la Universidad de Maryland se ha comprometido a efectuar un extenso análisis para identificar cuál ha sido el motivo del rechazo y, de este modo, prevenir las complicaciones en futuras intervenciones (14).

Además, del éxito parcial de los xenotrasplantes de riñón y corazón entre cerdos y humanos, también se ha conseguido trasplantar islotes pancreáticos entre cerdos modificados y primates no humanos (15).

Sin embargo, es esencial que el público en general, así como los posibles pacientes, conozcan claramente el riesgo que representa el retrovirus endógeno porcino (PERV). El PERV constituye un riesgo infeccioso único para los xenotrasplantes porque forma parte del genoma porcino. A diferencia de los virus, microorganismos y parásitos exógenos, el PERV no puede excluirse mediante el parto por cesárea o los métodos de cría intensiva y de alto nivel sanitario que sí excluyen estos otros patógenos de los cerdos designados libres de patógenos (16).

Desde que se realizó este descubrimiento en 1997, se ha llevado a cabo una amplia investigación sobre la virología básica del PERV y se han desarrollado numerosos ensayos. Lo que está claro con respecto al PERV es que no todos los cerdos son iguales y que las circunstancias de la supuesta infectividad del PERV deben tenerse en cuenta en cualquier debate (17).

La preocupación fundamental en los xenotrasplantes clínicos es si el órgano del donante será infeccioso para el paciente humano receptor, su familia o cuidadores, o la población en general. Por lo tanto, podríamos estar ante un problema de salud pública (17).

Por otra parte, más allá del rechazo inmunológico que pueden provocar los xenotrasplantes y de las enfermedades de las que pueden ser portadores, debemos tener en cuenta la vida media de los órganos. En el caso del cerdo, su esperanza de vida se sitúa entre los 10 y 15 años (18), por lo que transcurrido ese tiempo, el paciente debería someterse a un nuevo trasplante con los consiguientes riesgos para la salud que ello plantea.

2.1.3. Implicaciones de los xenotrasplantes para la salud animal

En la sociedad actual, sobre todo en los países desarrollados, existe cada vez una mayor preocupación por el bienestar animal en términos de salud física y mental, además existe la Declaración Universal de los Derechos de los Animales (DUDA), proclamada en París el 15 de octubre de 1978, que fue aprobada por la UNESCO y posteriormente por la ONU. En dicha declaración se recogen varios principios fundamentales que deben regir el comportamiento del ser humano hacia los animales (19).

Destacan los siguientes artículos por su relación con la salud animal:

-Artículo 1: todos los animales nacen iguales ante la vida y tienen los mismos derechos a la existencia (19).

-Artículo 2: a) Todo animal tiene derecho al respeto; b) El hombre, como especie animal, no puede atribuirse el derecho de exterminar a los otros animales o de explotarlos, violando ese derecho. Tiene la obligación de poner sus conocimientos al servicio de los animales; c) Todos los animales tienen derecho a la atención, a los cuidados y a la protección del hombre (19).

-Artículo 3: a) Ningún animal será sometido a malos tratos ni a actos crueles; b) Si es necesaria la muerte de un animal, esta debe ser instantánea, indolora y no generadora de angustia (19).

-Artículo 5: a) Todo animal perteneciente a una especie que viva tradicionalmente en el entorno del hombre tiene derecho a vivir y crecer al ritmo y en las condiciones de vida y de libertad que sean propias de su especie; b) Toda modificación de dicho ritmo o dichas condiciones que fuera impuesta por el hombre con fines mercantiles es contraria a dicho derecho (19).

-Artículo 7: todo animal de trabajo tiene derecho a una limitación razonable del tiempo e intensidad del trabajo, a una alimentación reparadora y al reposo (19).

-Artículo 8: a) La experimentación animal que implique un sufrimiento físico o psicológico es incompatible con los derechos del animal, tanto si se trata de experimentos médicos, científicos, comerciales, como de otra forma de experimentación ; b) Las técnicas alternativas deben ser utilizadas y desarrolladas (19).

-Artículo 11: todo acto que implique la muerte de un animal sin necesidad es un biocidio, es decir, un crimen contra la vida (19).

En lo que se refiere a la forma de vida de los animales que son criados para los xenotrasplantes, se debe tener en cuenta que son sometidos a condiciones de laboratorio que no responden a sus necesidades biológicas y psicológicas, produciéndose con frecuencia situaciones de confinamiento (20).

Los cerdos que se crían para ser donantes de órganos, viven en instalaciones médicas protegidos de infecciones para garantizar que no se contagie a los receptores de órganos. Estos animales experimentan unas condiciones de vida lamentables al estar privados de libertad total y vivir en un régimen de aislamiento absoluto con continuos test virales y bacteriológicos (21).

Desde hace ya varias décadas se han realizado, en todo el mundo, numerosos estudios científicos para comprender cómo y en qué grado afecta a los animales la restricción del comportamiento. Actualmente, se sabe que una gran parte del comportamiento animal está determinada por habilidades instintivas o innatas, es por ello que inhibirlo a causa del confinamiento ocasiona serias y negativas repercusiones sobre su bienestar a pesar de contar con una buena salud física (22).

La principal razón por la que se originan alteraciones del comportamiento en animales, incluido el ser humano, es la pérdida de control del entorno y la imposibilidad de expresar conductas de alta motivación, ya sea porque el contexto no corresponde o porque no se tienen los recursos necesarios para su expresión (22).

Sus scrofa domesticus (el cerdo doméstico), que es la especie más utilizada en los xenotrasplantes, es un mamífero con una buena memoria y dotado de continuidad psicológica. Esto causa un conflicto de intereses a la hora de quitarles la vida a estos animales con el fin de salvar a un ser humano teniendo en cuenta, además, que las probabilidades de éxito son reducidas (23).

También se ha indicado previamente que los embriones animales son manipulados genéticamente y descartados de forma continua en el proceso de investigación poniendo fin a miles de vidas. Esos embriones, además, presentan peor salud que los embriones no modificados (9).

En conclusión, los xenotrasplantes no respetan la DUDA, en especial en lo que concierne a los artículos 3, 5, 8 y 11.

2.1.4. Implicaciones de los xenotrasplantes para la salud ecosistémica

En primer lugar, los animales usados para los xenotrasplantes ven alterado su genoma. Por lo tanto, la biodiversidad ecosistémica actual se modifica por causas ajenas a la selección natural. Este hecho podría causar efectos indeseados en el funcionamiento ecosistémico, como ya se ha visto anteriormente con otros organismos modificados. Por ejemplo, los vegetales transgénicos han provocado daños a otra especie, propagaciones de agentes infecciosos así como enfermedades en humanos (24).

Uno de los ejemplos más conocidos de reacciones alérgicas provocadas por vegetales transgénicos es de la soja a la cual se le transfirió una parte del genoma de la nuez de Brasil (24).

Por otra parte, la transferencia genética de alimentos modificados a células del organismo o a bacterias del tracto gastrointestinal podría afectar negativamente a la salud humana. En especial, preocupan los genes de resistencia a antibióticos. Aunque la probabilidad de transferencia sea baja, un panel de expertos reciente, de la FAO y la OMS ha incentivado el uso de tecnologías sin genes de resistencia a los antibióticos (24).

Por último, el desplazamiento de genes vegetales modificados genéticamente a cultivos convencionales o especies silvestres relacionadas, también conocido como *outcrossing*, así como la combinación de cultivos procedentes de semillas convencionales con otros cultivos genéticamente modificados, puede tener un efecto indirecto sobre la inocuidad y la seguridad de los alimentos (24).

Este riesgo es real, como se demostró cuando aparecieron rastros de un tipo de maíz que sólo fue aprobado para alimentación animal en productos del maíz para consumo humano en Estados Unidos (24).

Estas consecuencias negativas derivadas de los vegetales transgénicos para el consumo, podrían tener su equivalente en el caso de los xenotrasplantes. En ambos casos se produce un contacto directo entre las células humanas y las células genéticamente modificadas de otro organismo.

Aunque los estudios actuales se centran principalmente en el rechazo inmunológico y en la transmisión de agentes infecciosos en el proceso del xenotransplante, no se puede descartar que existan otras consecuencias indeseables que ya se han visto con otros organismos

modificados genéticamente: producción de alergias, la transferencia de genes desde las células editadas o el *outcrossing* hacia otras especies.

Por otra parte, es preciso tener en cuenta el gasto de recursos que implica el mantenimiento de los animales criados para xenotrasplantes, en especial si se pretende realizar a gran escala. Supondría aumentar la producción de alimento y agua para el ganado, ya que no sólo se criarían animales con fines alimentarios, sino también con fines sanitarios.

Además, la industria ganadera produciría una cantidad de residuos superior a la actual entre los que destacan los gases de efecto invernadero que empeorarían más si cabe el problema de contaminación ambiental que experimentamos actualmente (25).

Profundizando en el gasto de agua, que se está convirtiendo en un bien escaso, la huella hídrica es un indicador medioambiental que mide el volumen de agua dulce utilizado a lo largo de toda la cadena de producción de un bien. En el caso del cerdo, que es el animal más explotado para los xenotrasplantes en la actualidad, su huella hídrica se sitúa en los 6000 litros de agua por kilogramo de peso (26).

Teniendo en cuenta la sequía que sufren muchas zonas del planeta en la actualidad y la pesimista proyección de la ciencia para el futuro, parece poco razonable aumentar el número de animales explotados.

En la siguiente figura, pueden observarse la cantidad de litros de agua que son precisos para producir 1 kilogramo de diferentes bienes de consumo. Sin duda, los bienes de origen animal son aquellos que se sitúan a la cabeza en lo que a la huella hídrica se refiere .

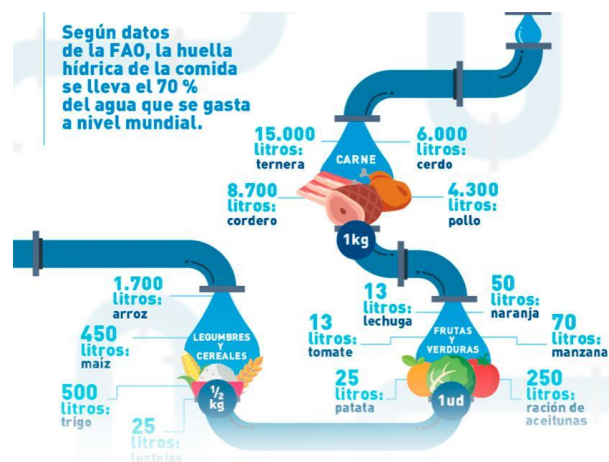


Figura 8. Comparativa de los litros de agua que se precisan para producir 1 kilogramo de diferentes productos de origen vegetal y animal (26).

En cuanto a la producción de residuos por parte de la industria ganadera, destacan los gases de efecto invernadero especialmente el metano. Este se genera por la descomposición de material orgánico producido tanto en la digestión como en la gestión del estiércol (27).

Es preciso destacar que el cerdo es un animal monogástrico con una densidad microbiana limitada en su estómago e intestino delgado, muy alejada de los rumiantes. Además, en la actualidad se le están suministrando dietas especialmente diseñadas y ajustadas al máximo para reducir su producción de metano, que naturalmente, ya es muy inferior a la de los rumiantes (27).

En la siguiente gráfica se representa la cantidad de kilotoneladas equivalentes de CO₂ que se producen cada año en España debido a la explotación ganadera de diferentes especies: vacas, ovejas, cerdos... Como se puede comprobar la explotación del cerdo produce una menor emisión de kilotoneladas equivalentes de CO₂ que la de otros animales, pero no es inocua.

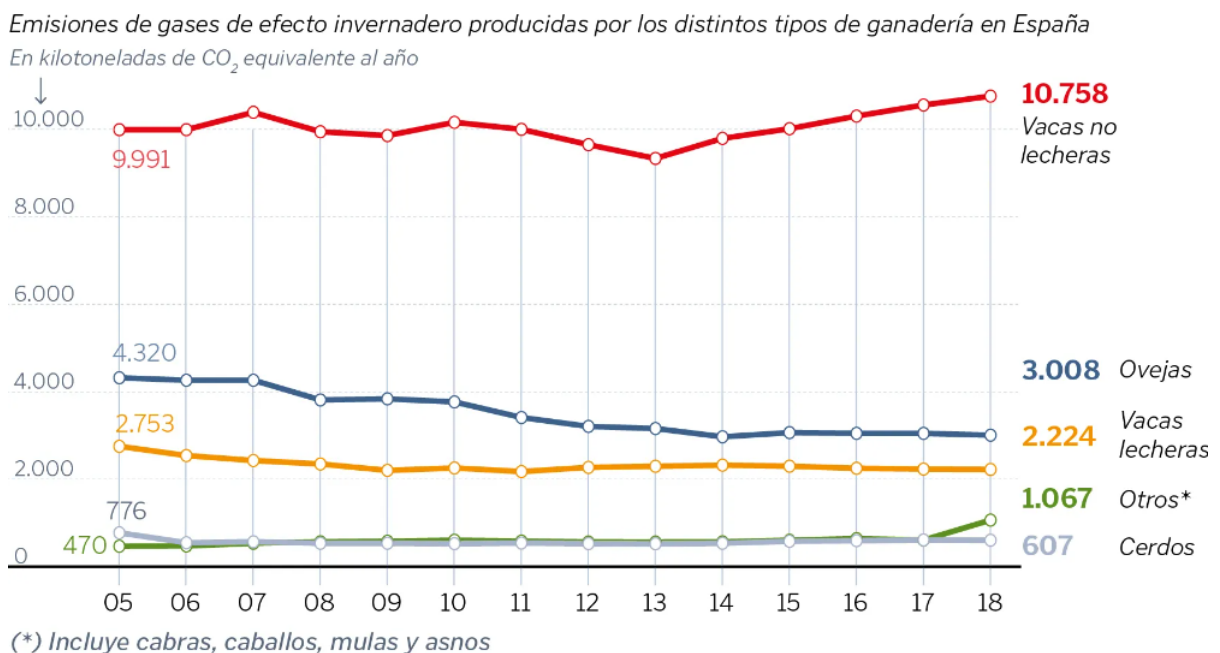


Figura 9. Cantidad de gases de efecto invernadero producida por los distintos tipos de ganadería en España entre el año 2005 y 2018 (27).

2.1.5. Valoración conjunta de beneficios y riesgos

Tabla 2. Valoración conjunta de los beneficios y riesgos de los xenotrasplantes.

BENEFICIOS	RIESGOS
------------	---------

Implicaciones para la salud humana	<p>-Conseguir una fuente inagotable de órganos.</p> <p>-Evitar las largas listas de espera para conseguir un trasplante.</p> <p>-Aumentar la esperanza de vida de las personas que precisan un trasplante.</p>	<p>-Posibilidad de rechazo tisular.</p> <p>-Transmisión de agentes infecciosos que pueden derivar en pandemias.</p> <p>-Baja esperanza de vida para el órgano.</p>
Implicaciones para la salud animal	Ninguno.	<p>-Peor salud que los animales no modificados genéticamente.</p> <p>-Posibilidad de migración de células humanas a otros órganos del animal (cerebro o gónadas), alterando a la especie para siempre.</p> <p>-Muerte del animal con muy poca edad sin posibilidad de desarrollar una vida plena.</p>
Implicaciones para la salud ecosistémica	Ninguno.	<p>-Modificaciones biológicas ajenas a la selección natural que podrían desencadenar efectos indeseados para el funcionamiento ecosistémico (<i>outcrossing</i>,</p>

transferencia de genes, alergias).

-Aumento del gasto de recursos naturales y de la emisión de contaminantes al medio ambiente.

Fuente: elaboración propia.

2.2. Valoración ética

Se ha escogido el punto de vista de la bioética principialista, la bioética personalista y la bioética de las virtudes, ya que son tres corrientes complementarias entre sí que se enriquecen mutuamente y son funcionales en la práctica clínica y en la investigación.

2.2.1. Xenotrasplantes y bioética principialista

El principialismo está constituido por un conjunto de teorías que se estructuran alrededor de una pluralidad de principios de obligación no absolutos (28).

Beauchamp y Childress formulan cuatro principios, que establecen como la base para resolver dilemas éticos derivados de la práctica clínica: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia (29). A continuación, se explicará cada uno de estos cuatro principios y se reflexionará sobre su aplicación respecto a los xenotrasplantes.

-El principio de autonomía.

Parte de la consideración de cuatro requisitos en la práctica sanitaria: el paciente tiene derecho a participar en la toma de decisiones respecto a su salud; es un imperativo informarle previamente de modo comprensible sobre la finalidad que persigue el tratamiento, así como de sus riesgos, beneficios y alternativas; el paciente tiene derecho a oponerse a cualquier tratamiento y si el enfermo no es competente, un representante legal asumirá las decisiones sobre su salud (29).

Relacionando este principio con la alternativa de los xenotrasplantes, se puede comprobar que los primeros pacientes que se están sometiendo a estas terapias novedosas son informados de la finalidad del tratamiento, de sus beneficios y riesgos (12, 13).

Sin embargo, se trata de personas que están en una situación de extrema vulnerabilidad. Su vida corre un gran peligro, por lo que sus decisiones están coaccionadas por el miedo a la muerte, así como por la obligación moral de ayudar a la ciencia en sus últimos días de vida. La persona ha perdido su capacidad de autonomía parcialmente, pero no así su dignidad, que sigue intacta por ser una característica inherente al ser humano.

Por lo tanto, la decisión debería ser tomada por un comité externo de bioética porque es probable que los familiares del enfermo también se sientan coaccionados a realizar el xenotrasplante con independencia de las consecuencias negativas que ello pueda suponer para la salud del enfermo.

Es posible que en un futuro los xenotrasplantes se conviertan en una alternativa segura para los humanos que necesiten el reemplazo de algún órgano, pero para alcanzar ese punto se necesitarán muchas pruebas de ensayo y error con pacientes en situación de muerte inminente, que han perdido la autonomía de toma de decisiones. Se trataría de un claro abuso de poder por parte del sistema sanitario que aprovecha la situación para adquirir nuevos conocimientos científicos a costa del sufrimiento de enfermos terminales.

Por otra parte, como se ha comentado, a la hora de crear los embriones de animales con material genético humano se utilizan células troncales humanas (9,10,11). Este hecho implica el uso y destrucción de embriones humanos, que evidentemente, no pueden dar su consentimiento a dicha práctica ni tampoco pueden ser informados de los riesgos y beneficios que ello conlleva.

-El principio de no maleficencia.

El principio de no maleficencia “obliga a no hacer daño intencionadamente” por acción u omisión (30).

Los xenotrasplantes que se están llevando a cabo actualmente (12,13) son intervenciones que suponen un gran riesgo para la salud de los pacientes que se someten a ellas. Los científicos y los sanitarios que llevan a cabo estas operaciones son conscientes de que la probabilidad de éxito es muy reducida y aún así, la practican justificando sus acciones en una muerte segura del paciente en caso de no hacerlo.

Sin embargo, es altamente probable que el paciente muera igualmente en pocas semanas, pero con una desventaja añadida: el dolor y el sufrimiento que han experimentado él y sus

acompañantes en el proceso. Se le ha hecho un daño intencionado al someterlo a una práctica experimental.

Si la alternativa de los xenotrasplantes siguiera perfeccionándose cabe preguntarse si en algún momento se podría considerar igual de segura que un alotrasplante, ya que más allá de los problemas de rechazo inmunológico, existiría la posibilidad de transmisión vírica (17), que podría causar un problema de bioseguridad a pequeña y a gran escala.

En el caso de los embriones humanos que se manipulan y destruyen en el proceso de investigación, se les está provocando un daño intencionadamente.

-El principio de beneficencia.

El principio de beneficencia se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros (29).

Por lo tanto, el sanitario responsable de un paciente en situación terminal que demanda un órgano debe evitar el sufrimiento y el dolor del enfermo. También debe evitar la obstinación terapéutica donde se encuadran los xenotrasplantes, al menos actualmente, ya que no han demostrado ser eficaces a corto plazo. El sanitario debería iniciar un protocolo de sedación paliativa para mejorar la calidad de vida del enfermo y de sus acompañantes.

En el caso de los embriones humanos, presentes durante la investigación, no se está actuando en su beneficio sino todo lo contrario.

-El principio de justicia.

Beauchamp y Childress señalan dos grandes problemas de justicia distributiva en el ámbito sanitario en los países desarrollados: la regulación del acceso a los servicios sanitarios y la distribución de los recursos médicos escasos, que cada vez son más frecuentes debido al elevado coste económico de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos modernos, así como de las campañas de prevención (31).

Los xenotrasplantes son una alternativa muy reciente a los clásicos alotrasplantes, que todavía no están disponibles para todos los enfermos que necesitan el reemplazo de un órgano. Es prácticamente imposible que los sistemas sanitarios de todos los países del mundo, puedan enfrentar el gasto de recursos que conlleva la aplicación de esta técnica. Incluso en la

actualidad muchas personas en el mundo no cuentan con atención médica básica universal y gratuita (32).

Los xenotrasplantes podrían convertirse en lujo sólo accesible para las clases sociales adineradas. Esto podría conllevar otro riesgo adicional: la caída en la donación de órganos por la falta de incentivo desde las élites sociales, que ya verían sus necesidades cubiertas con los xenotrasplantes y destinarían sus donaciones económicas a la mejora de la técnica y de sus protocolos, dejando de lado la gestión de los alotrasplantes.

2.2.2. Xenotrasplantes y bioética personalista

La bioética personalista considera que las personas son una unión sustancial de cuerpo y alma espiritual. Teniendo en cuenta los datos científicos, afirma que el ser humano y la persona existen desde que empieza a existir su cuerpo físico, ese momento se sitúa inevitablemente en la fecundación. Teniendo en cuenta esa visión antropológica, procura establecer los bienes en que consiste la realización íntegra de la persona y los valores que la fomentan. Considera que existe una relación próxima entre ética y antropología (33).

La proposición del personalismo para la bioética posee como pilares dos elementos: un desarrollo, desde estos presupuestos antropológicos, de conceptos clave en bioética como los de vida y corporalidad así como la propuesta de cuatro principios de bioética personalista relativos a la intervención del ser humano sobre la vida de sus congéneres en el terreno biomédico. A partir de esos fundamentos se concluyen una serie de principios que guían la forma de actuar práctica: el respeto de la vida física, el principio terapéutico, el de libertad-responsabilidad y el de justicia y solidaridad (34).

Teniendo en cuenta los principios que defiende la ética personalista y las consecuencias que acarrea la investigación e implementación de los xenotrasplantes, se plantean grandes dilemas entre ellos destacan:

-Los efectos indeseados de los xenotrasplantes sobre la salud humana a nivel individual y colectivo. Es bien sabido, que los xenotrasplantes todavía conllevan graves riesgos para la salud humana y por ello, sólo se aplican en casos extremos cuando la persona no dispone de otras alternativas para salvar su vida (12,13).

Más allá de los problemas de salud que le pueda suponer a un individuo en concreto, los órganos procedentes de animales pueden ser portadores de agentes infecciosos muy

peligrosos para el ser humano que podrían derivar en epidemias y pandemias (17). Por lo tanto, no se está teniendo en cuenta el principio de respeto por la vida física así como el terapéutico.

Bajo nuestro punto de vista, el principio de libertad-responsabilidad tampoco se ejecuta de forma correcta, ya que las personas en situaciones de riesgo de muerte inminente no pueden tomar decisiones con total libertad y responsabilidad al estar sumamente influenciadas por el miedo a perder la vida.

-El acceso restringido de esta alternativa a ciertas clases sociales. Por el momento, los xenotrasplantes se encuentran en una fase muy temprana. Aún así, las personas que han podido acceder a ellos presentan un perfil similar. Se trata de pacientes con un poder adquisitivo medio-alto que viven en un país desarrollado (12,13).

Aunque no sabemos el alcance que podría tener dicha tecnología es altamente improbable que cualquier persona del planeta pueda acceder a ella independientemente de sus condiciones sociales u económicas. Por este motivo, no se cumple el principio de justicia y solidaridad que promueve la bioética personalista.

-La falta de respeto por la dignidad humana. El ser humano es persona desde el momento de su concepción según la ética personalista. Sin embargo, para el proceso de investigación en xenotrasplantes se han estado utilizando células troncales de embriones humanos de forma indiscriminada con su consiguiente destrucción (9,10,11).

Por otra parte, se ha planteado la posibilidad de que ciertas células humanas pudieran migrar fuera del tejido u órgano diana del animal modificado (11). Si estas células alcanzan su sistema nervioso o sus gónadas, las consecuencias serían terribles.

Ese híbrido podría llevar a cabo procesos mentales similares a los seres humanos e incluso podría transmitir a su descendencia tales características. Bajo estas circunstancias todavía sería menos ético el uso de animales para xenotrasplantes, se trataría de la explotación de una nueva especie muy próxima a nosotros.

En otros casos, se ha visto que las células animales permanecían intactas en el órgano que iba a ser trasplantado a excepción de la edición genética de unos pocos genes que permitían evitar el rechazo en humanos (12,13). De esta forma, nuestra especie estaría hibridándose con otra, perdiendo su singularidad y dignidad en el proceso. Pensemos en un caso extremo en el cual

la persona necesitara más de un trasplante a lo largo de su vida: de corazón, de páncreas, de riñón etc. Este escenario es altamente probable, ya que cada día aumenta la esperanza de vida y los seres humanos padecemos más enfermedades con la vejez. Es posible que ese ser humano acabara sus días con un porcentaje de ADN animal superior al ADN de su propia especie. La línea que separa a personas y animales iría desdibujándose de forma progresiva sin que nos demos cuenta.

2.2.3. Xenotrasplantes y bioética de las virtudes

La bioética de las virtudes es una perspectiva que se integra en la bioética personalista e igualmente en la bioética de raíz deontológica, ya que pone el acento en el cultivo de las virtudes personales y profesionales para el desarrollo de la bioética. El filósofo norteamericano Alisdair MacIntyre ha sido quien ha desarrollado esta perspectiva ética. En su libro *Tras la virtud*, MacIntyre hace una crítica demoledora de lo que llama “ethos” de la modernidad, de la que dirá: “ha dejado de ser creíble, el proyecto ilustrado ha sido un fracaso, es inútil proseguir la búsqueda de una racionalidad y una moralidad universales, como pretendió hacer el pensamiento moderno”. Según él, el proyecto ilustrado fracasa “porque solo produce ideales abstractos, que no se refieren a ningún escenario concreto y, en consecuencia, no convencen ni mueven a actuar”(35).

Esta corriente entronca con la ética profesional sanitaria, en la que para la actividad de curar o cuidar son necesarias cualidades permanentes que faciliten y dispongan a querer actuar bien y a hacerlo con eficacia.

Poniendo en contexto la bioética de las virtudes en el plano de los xenotrasplantes, es preciso distinguir el papel del científico o investigador, por un parte y el de los profesionales sanitarios (médicos, enfermeros, auxiliares etc), por otra. El personal investigador debe tener siempre presente la ética en su día a día. Si bien su cometido es avanzar lo máximo posible en el plano científico, no todos los fines justifican cualquier medio.

La comunidad científica debería plantearse hasta qué punto es lícito el uso de embriones humanos a la hora de investigar así como la hibridación entre especies, alterando de esta forma la biodiversidad actual y causando perturbaciones medioambientales. También deberían tener en cuenta el riesgo biológico que supone tanto para animales como para personas.

En cuanto al personal sanitario, su principal cometido es cuidar y curar. Por lo tanto, deben eludir cualquier tipo de sufrimiento innecesario y evitable a los pacientes. Por ejemplo, dar una falsa esperanza de curación a las personas que están en situación terminal a sabiendas de que sufrirán mucho y acabarán muriendo igualmente en pocas semanas, está injustificado y es una falta deontológica. Incluso aunque el xenotrasplante fuera existoso en un futuro, muchas personas habrían sido “cobayas humanas” para llegar a ese punto de avance en la técnica.

Otro problema añadido es la funcionalidad del órgano a largo plazo. La esperanza de vida de los animales de los cuales se extrae el órgano es muy inferior a la humana, por lo que el paciente tendría que someterse a nuevas operaciones con el consiguiente sufrimiento que causan y la disrupción psicológica que provocan.

Este hecho podría evitarse si seguimos la vía de los alotrasplantes tradicionales o buscamos alternativas éticas para conseguir órganos de origen humano.

2.2.4. Valoración bioética conjunta

Tabla 3. Resumen del grado de cumplimiento de los principios de la bioética de las virtudes, la bioética principialista y la bioética personalista.

	Principios bioéticos	Valoración de su cumplimiento
Bioética principialista	1) Principio de autonomía.	1) El paciente es vulnerable, no decide libremente.
	2) Principio de beneficencia.	2) Se aplica la obstinación terapéutica.
	3) Principio de no maleficiencia.	3) La probabilidad de éxito reducida es conocida por los sanitarios.
	4) Principio de justicia.	

		4) Es un lujo disponible sólo para clases sociales altas.
Bioética personalista	<ul style="list-style-type: none"> 1) Respeto por la vida física. 2) Principio terapéutico. 3) Libertad-responsabilidad. 4) Justicia y solidaridad. 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Posibilidad de rechazo del órgano y de infección. Destrucción de embriones e hibridación interespecies. 2) La terapia no implica éxito en porcentajes elevados. 3) El paciente es vulnerable por miedo a perder la vida. 4) La terapia es elitista.
Bioética de las virtudes	<ul style="list-style-type: none"> 1) Cuidar. 2) Curar. 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Los científicos no cuidan la biodiversidad al hibridar especies. Destruyen embriones humanos y aumentan el riesgo de zoonosis. Los sanitarios no evitan

- el sufrimiento a los
pacientes.
- 2) La probabilidad de
curación es baja y
en todo caso habría
que repetir la
operación en pocos
años.
-

Fuente: elaboración propia.

3. Contextualización

3.1. La demanda de órganos

3.1.1. Antecedentes históricos de los xenotrasplantes

La primera xenotransfusión de la que se tiene constancia se remonta al año 1667, cuando el médico francés Jean-Baptiste Denys transfundió sangre de cordero a un adolescente de 15 años que llevaba dos meses aquejado de fiebre alta, sorpresivamente consiguió curarle. Tras ese éxito Denys realizó nuevas xenotransfusiones, con resultados no siempre tan satisfactorios y ante la posibilidad de que pudieran ser causa de alguna muerte, las autoridades francesas prohibieron dicha práctica (36).

En 1838 el cirujano neoyorquino Richard Sharp Kissam efectuó un trasplante de córnea de un cerdo a una persona. Un hito sobresaliente de por sí, ya que fue el primer trasplante de este tipo de tejido de la historia: el primer alotrasplante (de humano a humano) de córnea no sería llevado a cabo hasta 1905. Esto es debido a que la córnea es un tejido inusual (es avascular) y además presenta moléculas inmunomoduladoras en el humor acuoso. La córnea porcina es similar a la humana en tamaño, poder de refracción y resistencia a la tracción (36).

Durante la primera década del siglo pasado el cirujano francés Alexis Carrel, en el marco de sus investigaciones, primero en Francia y posteriormente en Norteamérica, desarrolló novedosas técnicas quirúrgicas de sutura vascular que abrieron la puerta a la práctica exitosa de trasplantes de órganos entre seres vivos ya que, a partir de este momento, los novedosos procedimientos garantizaron que los órganos trasplantados pudieran recibir la irrigación sanguínea imprescindible para seguir siendo funcionales. Se trató de un gran logro por el que le fue concedido el premio Nobel de medicina en 1912 “en reconocimiento a sus trabajos sobre sutura vascular y trasplantes de vasos sanguíneos y órganos”(36).

Serge Voronoff, médico ruso emigrado en París, efectuó en 1920 el primer trasplante de células animales para producir hormonas en pacientes humanos cuyo organismo era incapaz de sintetizarlas en cantidades suficientes. Una medida visionaria en aquella época y que en la actualidad se aplica, por ejemplo, para el trasplante de isletas pancreáticas porcinas en pacientes con diabetes tipo 1 grave. Sin embargo, el objetivo de Voronoff era revertir el envejecimiento y recuperar el vigor sexual de hombres mayores. Para ello, procedió a

implantar tejido testicular de chimpancés y babuinos en los testículos de sus pacientes. El tratamiento se popularizó a ambos lados del Atlántico durante los siguientes años, a pesar de no arrojar ningún resultado fisiológico (36).

Por otra parte, un cirujano de la Universidad de Tulane de Nueva Orleans, Keith Reemtsma, decidió realizar en 1963 trasplantes de riñones de primates en pacientes con fallo renal grave que no podían acceder a órganos humanos —y que por tanto estaban condenados a morir, al no haberse desarrollado todavía la técnica de la diálisis—. El alotrasplante de riñones, en cambio, ya era practicado con éxito en Europa y Norteamérica. Reemtsma efectuó 13 trasplantes de riñones de chimpancés en humanos. Casi todos los órganos trasplantados fallaron transcurridas unas pocas semanas, pero uno de los intervenidos sobrevivió 9 meses, pudiendo retomar su vida normal y con buena salud hasta su repentino fallecimiento. La autopsia constató que los riñones seguían operativos, que no mostraban signos de rechazo y que la muerte se había producido por causas no relacionadas con el trasplante (36).

En 1964, James Hardy, quien el año anterior había efectuado el primer alotrasplante de pulmón de la historia, realizó el primer xenotrasplante cardíaco. Ante la ausencia de un donante humano, decidió implantar el corazón de un chimpancé a un paciente en estado muy grave. Sin embargo, el corazón del primate resultó demasiado pequeño para mantener la circulación y el paciente falleció a las pocas horas. Y en 1966, Thomas Starzl, uno de los pioneros de los trasplantes de riñón e hígado, llevó a cabo los primeros xenotrasplantes hepáticos con órganos de chimpancés en pacientes jóvenes, ninguno de los cuales logró sobrevivir. También el cirujano sudafricano Christiaan Barnard, responsable del primer alotrasplante cardíaco en 1967, efectuó poco después dos xenotrasplantes cardíacos heterotópicos, ambos sin éxito (36).

En 1984 el cirujano Leonard Bailey realizó un xenotrasplante que generó gran expectación en los medios de comunicación al implantar el corazón de un babuino en una niña conocida como Baby Fae. Se trataba de una época en la que obtener órganos humanos adecuados para niños pequeños era prácticamente imposible. Aunque el procedimiento fue un completo éxito desde el punto de vista quirúrgico, la niña falleció apenas 20 días después, al experimentar un rechazo agudo. Mientras la terapia inmunosupresora no se desarrolló lo suficiente, los xenotrasplantes no tuvieron posibilidades reales de éxito debido a las barreras inmunológicas entre especies (36).



Figura 10. Retrato de Baby Fae (36).

El especialista en trasplantes David Cooper descubrió que el sistema inmune de muchos primates (incluido el humano) reacciona de forma inmediata y aguda ante la alfa-gal, un azúcar presente en la superficie de todas las células porcinas. Cooper concluyó que, por tanto, la modificación del gen responsable de la síntesis de alfa-gal evitaría el rechazo inmunológico sistemático e inmediato a los órganos de cerdo, que era el principal problema de los xenotrasplantes porcinos hasta ese momento. El hito se completó en 2001 cuando se logró inhibir dicha síntesis de forma efectiva en cerdos transgénicos (36).

El descubrimiento en 2012 de la revolucionaria tecnología de edición genética CRISPR y su posterior puesta en marcha por parte de Jennifer A. Doudna y Emmanuelle Charpentier, permitió modificar el ADN con una precisión extremadamente alta, de forma rápida y sencilla. Supuso, por lo tanto, un impulso decisivo para los xenotrasplantes porcinos. CRISPR facilita no sólo la imprescindible inhibición de la producción de la alfa-gal, sino muchas otras modificaciones genéticas para garantizar la tolerancia al órgano trasplantado (36).

El 7 de enero de 2022 un equipo de médicos y cirujanos del University of Maryland Medical Center efectuaba el primer xenotrasplante de la historia de un corazón de cerdo en un paciente humano vivo. El receptor fue David Bennett, de 57 años y destinado a morir al no haber sido aceptado en la lista de trasplantes por no ser un candidato viable. El corazón implantado procedía de un cerdo transgénico con diez modificaciones en su ADN, incluida una

para dotar al corazón de un tamaño idóneo para el cuerpo humano y la inserción de seis genes humanos para suprimir la respuesta inmune y prevenir la coagulación (36).

Tras la intervención el receptor sobrevivió ocho semanas antes de morir, a consecuencia de una infección por un herpesvirus porcino no detectado en los tests previos. Esos apenas dos meses de vida extra para Bennett fueron entendidos como una gran victoria para la ciencia (36).

Dos grupos de investigadores independientes publicaron los resultados de los primeros trasplantes de riñones porcinos (procedentes de animales modificados genéticamente) en tres pacientes que habían sido declarados legalmente muertos por falta de actividad cerebral, pero que todavía eran mantenidos con vida artificialmente. Los ensayos demostraron que los órganos implantados producían orina y no experimentaban rechazo por el sistema inmune humano, durante varios días después de la intervención y antes de que los pacientes fuesen desconectados (36).

Dos nuevos xenotrasplantes de corazones de cerdos modificados genéticamente, en pacientes con muerte cerebral, volvieron a realizarse sin rechazo en los días siguientes. Con este tipo de ensayos se pretende demostrar la viabilidad de estas intervenciones y también, se presiona a las autoridades sanitarias para que aprueben la puesta en marcha de los primeros y limitados ensayos clínicos, con enfermos terminales (36).

3.1.2. La situación actual de los trasplantes de órganos y los xenotrasplantes

Actualmente, España afianza su liderazgo mundial en trasplantes con 114,7 órganos trasplantados p.m.p, ligeramente por encima de Estados Unidos (114,4 p.m.p) y siendo muy superior a la media de la UE (67,1 p.m.p) (37). Por otra parte, según la OMS a mediados de la década pasada se efectuaban más de 114.000 trasplantes de órganos en el mundo anualmente, lo que supone una vida extra para menos del 10% de los pacientes que lo requieren (36).

La alternativa que se presenta como más viable para cubrir la brecha entre órganos disponibles y pacientes en lista de espera son los xenotrasplantes. Y más concretamente los de cerdos, animales que son anatómicamente y fisiológicamente similares a nosotros, sometidos a un estricto control veterinario y modificables genéticamente para inhibir el rechazo inmunológico del receptor.

Sería la culminación de esta carrera científica que empezó en el siglo XVII. Sin embargo, la ponderación de riesgos y beneficios obliga a una profunda reflexión sobre el principio de proporcionalidad.

En España la donación y el trasplante de órganos es regulado fundamentalmente por la Ley 30/1979, del 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y en el Real Decreto 1723/2012, del 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad (que desarrolla la ley). Los principios jurídicos que amparan la regulación son: voluntariedad, altruismo, confidencialidad, gratuidad, equidad y seguridad (38).

El Real Decreto aboga por una finalidad terapéutica; no obstante, la Ley 30/1979, en su artículo 5.2, se refiere también a una finalidad científica. La confidencialidad, la educación, promoción, publicidad y la gratuidad (artículos 5, 6, 7 RD 1720/2012) sostienen la ordenación del trasplante de órganos (39).

3.1.2.1. Legislación sobre los xenotrasplantes y recomendaciones internacionales.

A nivel mundial, el auge de la técnica de los xenotrasplantes hace obligatoria la proposición y elaboración de un consentimiento informado especial. La mayoría de informes y dictámenes sugieren la necesidad de una moratoria en la investigación y en la puesta en práctica de esta opción científica, porque éticamente el respeto a la dignidad del paciente receptor se pone en cuestión. En España los xenotrasplantes quedan excluidos del ámbito de aplicación del Real Decreto 1723/2012 (39), tal como queda reflejado en su artículo 2:

Artículo 2. Ámbito de aplicación.

1. Este real decreto se aplica a la donación, la evaluación, la caracterización, la extracción, la preparación, la asignación, el transporte y el trasplante y su seguimiento, así como el intercambio de órganos humanos con otros países.
2. Lo establecido será de aplicación cuando los órganos se vayan a utilizar con finalidad terapéutica, es decir, con el propósito de favorecer la salud o las condiciones de vida de su receptor, sin perjuicio de las investigaciones que puedan realizarse adicionalmente.
3. Quedan excluidos del ámbito de este real decreto:

- a) los órganos, cuando su extracción tenga como finalidad exclusiva la realización de estudios o análisis clínicos, u otros fines diagnósticos o terapéuticos;
- b) la sangre y sus derivados;
- c) los tejidos y células y sus derivados, a excepción de los tejidos compuestos vascularizados;
- d) los gametos;
- e) los embriones y fetos humanos;
- f) el pelo, las uñas, la placenta y otros productos humanos de desecho;
- g) la realización de autopsias clínicas, conforme a lo establecido en la Ley 29/1980, de 21 de junio, de autopsias clínicas, y en el Real Decreto 2230/1982, de 18 de junio, sobre autopsias clínicas;
- h) la donación del propio cuerpo para su utilización en estudios, docencia o investigación;
- i) el xenotrasplante.

La OMS, por otra parte, ha alertado ante los trabajos de investigación en los cuales se utilizan órganos de animales para trasplantes en seres humanos y teme que estas prácticas permitan a las enfermedades atravesar la barrera de las especies, a semejanza probablemente del SARS. Expertos de la OMS recomiendan a la oficina ejecutiva de la organización, que ponga en marcha una reglamentación antes de autorizar los trasplantes de un animal a un humano en los 192 estados miembros. Mientras los trasplantes experimentales están siendo aprobados o lo serán en breve en numerosos países, la OMS constata con inquietud que es difícil seguir lo que se hace en los laboratorios e impedir un mal uso de los xenotrasplantes (40).

La Asociación Internacional de Xenotrasplantes (IXA), que es una sección de La Sociedad de Trasplantes (TTS), ha trabajado durante años con la OMS. En 2008 tuvo lugar la primera Consulta Global sobre los Requisitos de Regulación de los Ensayos Clínicos de Xenotrasplantes, en Changsha, China. En ese momento, se propusieron diez principios y veinte recomendaciones para los estados miembros e investigadores. Esta guía fue aprobada en 2010 por la Asamblea Mundial de la Salud (23).

En 2018, la IXA hizo una gran actualización importante de las recomendaciones internacionales del comunicado de Changsha. El foco principal giró en torno de las definiciones de “designado libre de patógenos” del animal donante y los criterios de lanzamiento del

producto. También se trató la existencia de controles de calidad para asegurarse de la presencia del fenotipo buscado y las alteraciones genómicas intencionales. Otro tema importante fue el diseño de pruebas clínicas y la importancia de los datos reproducibles provenientes de modelos de primates no humanos (23).

3.1.2.2. Opinión pública sobre los xenotrasplantes.

En las últimas décadas, a medida que los xenotrasplantes se han ido investigando e implementando (aunque de forma muy limitada hasta el momento), también se han realizado cuestionarios en diferentes países cuyo objetivo era averiguar el grado de aceptación social de esta nueva alternativa al alotrasplante tradicional.

A continuación se presentan algunas de los datos más reveladores obtenidos en diferentes encuestas:

-En el año 2000, cuando los xenotrasplantes todavía eran una utopía, una encuesta realizada a estudiantes universitarios de EEUU y Suecia, encontró que el 49% de los estudiantes universitarios vegetarianos estaba en contra de los xenotrasplantes, mientras que esto bajaba al 24% entre omnívoros (23).

-En el año 2004, se realizó una encuesta general a la población española y se encontró que el 74% de la población estaba a favor de los xenotrasplantes (23).

-También en el año 2004, en una encuesta realizada entre los estudiantes italianos, el 77.9% estaba a favor de los xenotrasplantes. En este estudio, no se encontró que las creencias religiosas afectasen a las opiniones. Tras decirles a los estudiantes que se necesitaba modificar genéticamente a los animales, el 68,2% de ellos no cambió de opinión. Entre el 21% que estaba en contra, el 46,3% adujo razones morales. El género, las creencias religiosas, el lugar natal, las aficciones y la facultad escogida no se correlacionaron con la opinión sobre los xenotrasplantes. Entre los estudiantes que se opusieron, hubo una mayor desaprobación de los xenotrasplantes por motivos morales, éticos o religiosos entre los católicos practicantes que en los no practicantes, que principalmente expusieron razones inmunológicas e infecciosas (23).

-En una encuesta del año 2006 dirigida al personal de atención primaria en España, el 89% de los médicos estaba a favor de los xenotrasplantes, aunque esta cifra baja hasta el 76% en el

caso de los enfermeros y hasta el 70% en el caso del personal auxiliar. El 89% de los hombres estaban a favor, mientras que esta cifra era del 72% en mujeres (23).

-También en el año 2006, en una encuesta entre los estudiantes de Cambridge, el 66% de los encuestados opinaba que sería beneficioso para la sociedad la implementación de los xenotrasplantes, aunque solo el 45% creía que era moralmente correcto. No se encontró que las creencias respecto a los xenotrasplantes se correlacionasen con la carrera escogida ni con el género. La segunda razón más importante para oponerse a los xenotrasplantes fueron las implicaciones éticas respecto al bienestar animal y tan solo el 28% creía que era aceptable éticamente modificar genéticamente a los cerdos (23).

-En el año 2011 se hizo un estudio en Graz, una ciudad de Austria, donde se preguntó a 84 pacientes en la lista de espera de trasplantes sobre el xenotrasplante. El 65% de los pacientes encuestados aceptaría los xenotrasplantes inmediatamente si tuviera los mismos efectos en la esperanza de vida que un órgano humano, el 28,3% de los encuestados sólo aceptarían en un caso de emergencia, mientras que el 6,7% esperarían por un órgano humano. El 42,9% de los pacientes no tuvo ningún reparo con los xenotrasplantes; al 9,5% le preocupaban las consecuencias psicológicas; al 38,1% de los pacientes les causaba intranquilidad la transmisión de enfermedades; al 19% les preocupaba la transmisión de material genético desde animales no humanos a humanos; al 10,7%, les inquietaba la reacción de su familia y amigos; y tan solo el 6% veía un problema ético (23).

Darles mayor información médica sobre los xenotrasplantes no varió apenas sus opiniones, aunque no se les dio información acerca del estado del cerdo ni sobre los posibles problemas éticos (23).

-En una encuesta realizada en el año 2019 en España a estudiantes de enfermería, el 74% estaban a favor de los xenotrasplantes. El 65% de los católicos practicantes se mostraban abiertos a esta posibilidad, mientras que en el caso de ateos y agnósticos, lo estaban el 80%. En el caso de los estudiantes de veterinaria, el 91% estaba a favor de los xenotrasplantes (23).

-En el año 2022, se realizó una encuesta a estudiantes de Teología y de Enfermería de la Universidad de Inonu en Turquía. El 48,7% de los estudiantes de Enfermería estaban a favor, mientras que tan solo estaba a favor el 26% de estudiantes de Teología creían que esta alternativa es éticamente aceptable. Los estudiantes de Teología solo tenían actitudes

positivas frente a xenotrasplantes procedentes de animales halal. La carne halal es aquella que ha sido producida y procesada de acuerdo con las leyes islámicas. Esto implica que el animal debe ser criado de forma natural, alimentado con una dieta vegetal y sacrificado mediante un método específico que incluye la recitación en nombre de Dios (23).

La actitud respecto a los xenotrasplantes es, en general, positiva. Las objeciones morales son un motivo importante de rechazo de los xenotrasplantes entre aquellos que muestran opiniones desfavorables, sobre todo entre los estudiantes. En las encuestas realizadas en España, Suecia, Italia y EEUU, no ha habido diferencias especialmente grandes entre distintos sectores de la población, aunque sí algunas significativas.

Esta opinión generalmente positiva de los xenotrasplantes podría conducir en un futuro próximo a un cambio en las leyes que ahora mismo los prohíben en nuestro país y en los países de nuestro entorno.

3.1.2.3. El tráfico de órganos.

Como se ha comentado el 90% de las personas que solicitan el trasplante de un órgano, no lo consiguen. Esto provoca que los pacientes con mayor poder adquisitivo opten por comprar el órgano que necesitan para seguir viviendo. Así se crea un mercado de tráfico de órganos humanos que es ilegal en la mayor parte de los países del mundo, entre ellos España (41).

Por ejemplo, en la India muchas personas en situación de pobreza extrema venden algunos de sus órganos para sobrevivir. Los compradores suelen ser individuos extranjeros y ricos. Existe una turbia red de intermediarios en la sombra que ayuda a que el turismo de órganos pueda ser posible. En ella participan muchos sanitarios. La mayor parte del dinero va a parar a los intermediarios, no a la persona que vende el órgano a la cual engañan prometiéndole mucho más dinero del que finalmente consigue (41).

Cabe destacar que en los países desarrollados es reducido el número de personas capaces de eludir la prohibición de la compra-venta de órganos. Sin embargo, se trata de una práctica relativamente frecuente en los países en vías de desarrollo.

El tráfico de órganos podría reducirse con la implementación de los xenotrasplantes (a costa de provocar otras consecuencias indeseadas) o de otras técnicas alternativas al alotrasplante tradicional.

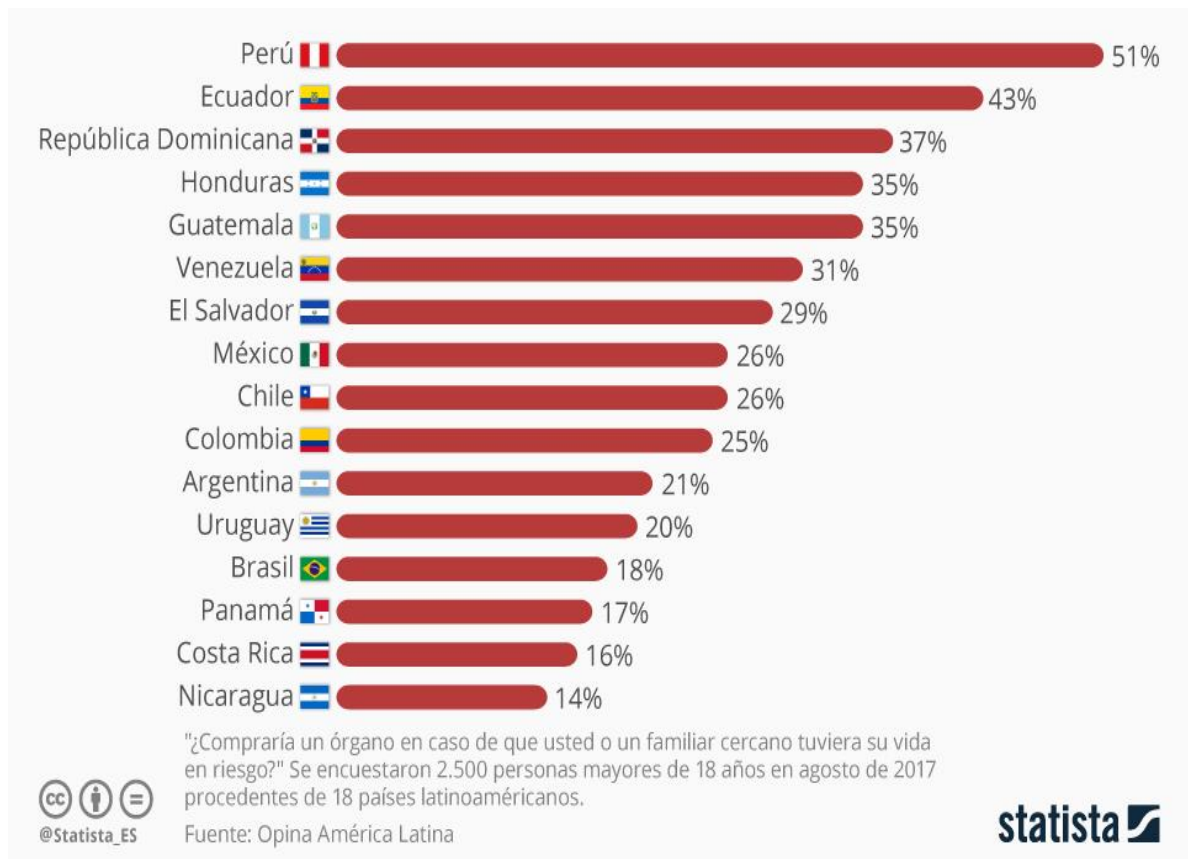


Figura 11. Porcentaje de personas que afirman que comprarían un órgano si fuera necesario en Latinoamérica (42).

3.2. Problemas biomédicos y éticos derivados de la demanda de órganos.

En el caso de los xenotrasplantes, se va a considerar que el donante siempre es un donante vivo (es improbable que el animal fallezca por causas naturales), ya que se cría al animal portador del órgano hasta llegar al tamaño adecuado y luego se le sacrifica para extraer varios de sus órganos. También cabría la posibilidad de que el animal siguiera viviendo sin alguno de sus órganos. Sin embargo, esta posibilidad es poco probable, ya que se querrán aprovechar al máximo los recursos que pueda ofrecer cada individuo para abaratar costes.

El animal que tiene más posibilidades de convertirse en nuestro donante es el cerdo, que por otra parte, es un mamífero que ya es tradicionalmente explotado para su consumo alimentario. Por lo tanto, teniendo en cuenta el principio de vida física y solidaridad (33, 34), carecería de sentido valorar el riesgo-beneficio para el donante, ya que el sujeto que dona sus órganos no se trata de una persona. Tampoco debemos tener en cuenta la voluntad del individuo que dona, ya que carece de ella.

Lo que si se debe garantizar es el bienestar del animal así como la seguridad biológica. También conviene plantearse si esta es una alternativa precisa para nuestra supervivencia (como en el caso del uso de animales para la alimentación) o si se trata de un biocidio injustificado.

En cuanto al receptor, debe existir una alta posibilidad de éxito en el trasplante para que este se lleve a cabo. El sacrificio del donante debe ser proporcional a las posibilidades de beneficio real para la vida del que recibe el órgano (38,39). En el caso de los xenotrasplantes, todavía no está asegurada una alta posibilidad de éxito, como se ha visto.

También es imprescindible el consentimiento informado y el principio de voluntariedad a la hora de llevar a cabo un xenotrasplante (38,39). El paciente debe poder comprender, razonar y reflexionar sin influencias externas que pretendan controlarle, en el caso de los xenotrasplantes actuales es altamente probable que no hubiera existido una plena autonomía y libertad por parte del paciente, ya que su vida corría un peligro inminente y también podría colaborar con la ciencia.

El principio de altruismo que debe regir a todos los procesos de trasplante de órganos (38,39) tampoco se cumple al 100% con los xenotrasplantes, ya que los laboratorios que producen los híbridos y las empresas que se dedican a la cría de estos, estarían obteniendo grandes cantidades de beneficios económicos a costa de la demanda de órganos. Si bien es cierto, que los gastos podrían ser cubiertos por la sanidad pública (evitando que las clases sociales con menor poder adquisitivo no puedan acceder a los xenotrasplantes), sigue tratándose de un tráfico de órganos encubierto.

Por otra parte, se debe tener en cuenta el principio de equidad de distribución de los órganos donados (en este caso de los órganos procedentes de animales) (38,39). No debe existir ningún tipo de discriminación a la hora de recibir los órganos y al mismo tiempo resulta increíblemente complicado establecer qué personas recibirán xenotrasplantes y cuáles recibirán alotrasplantes. Además, el paciente no debe conocer de dónde procede su órgano por razones de confidencialidad de datos. Esto podría derivar en graves conflictos entre los sectores de la sociedad que no estén dispuestos a recibir el órgano de un animal.

3.3. Soluciones alternativas ante la gran demanda de órganos.

En la actualidad existen una serie de alternativas que podrían solventar el problema de la falta de órganos sin recurrir a los xenotrasplantes, entre ellas destacan:

3.3.1. Creación de órganos artificiales mediante descelularización y recelularización.

Esta técnica de creación de órganos artificiales requiere de un molde estructural con una serie de características parecidas al estroma del órgano que se pretende reconstruir. Los grupos de células van a secretar y formar una matriz extracelular propia. Las matrices extracelulares dotan de las condiciones y el ambiente más apropiado con el fin de que las células puedan autorregularse. Las matrices de las que se puede hacer uso son acelulares y celulares. Las matrices acelulares requieren de la eliminación de todas las células del tejido no parenquimatoso y parenquimatoso del órgano donado (el proceso se denomina descelularización y se realiza por la combinación de varios métodos físicos y químicos, también métodos enzimáticos e iónicos) (43,44).

Una vez se consigue llevar a cabo el paso previo, las células del donante se intercambian por las células madre autólogas de la persona receptora. A este paso se le conoce como recelularización. Se obtienen las células madre autólogas por clonación ex vivo en cultivos 3D con biorreactores. Este enfoque terapéutico basado en la descelularización ya ha sido llevado a cabo con éxito para reparar y reconstruir algunos tejidos complejos como, por ejemplo, la tráquea. También constituye un importante proveedor de órganos humanos adecuados para el trasplante, ya que muchos órganos que no son utilizables, podrían rehabilitarse usando la descelularización (43,44).

Cabe destacar que en EEUU alrededor del 40% de los órganos de donantes se descartan al no disponer de un parénquima de calidad aceptable. Lo cierto es que, todos los órganos que sean recogidos tras las primeras 4 o 6 horas posteriores al fallecimiento, podrían ser útiles como donantes para llevar a cabo una descelularización. Disponer de esta técnica aumentaría de forma significativa la cantidad de órganos disponibles para la donación, salvando millones de vidas (45).

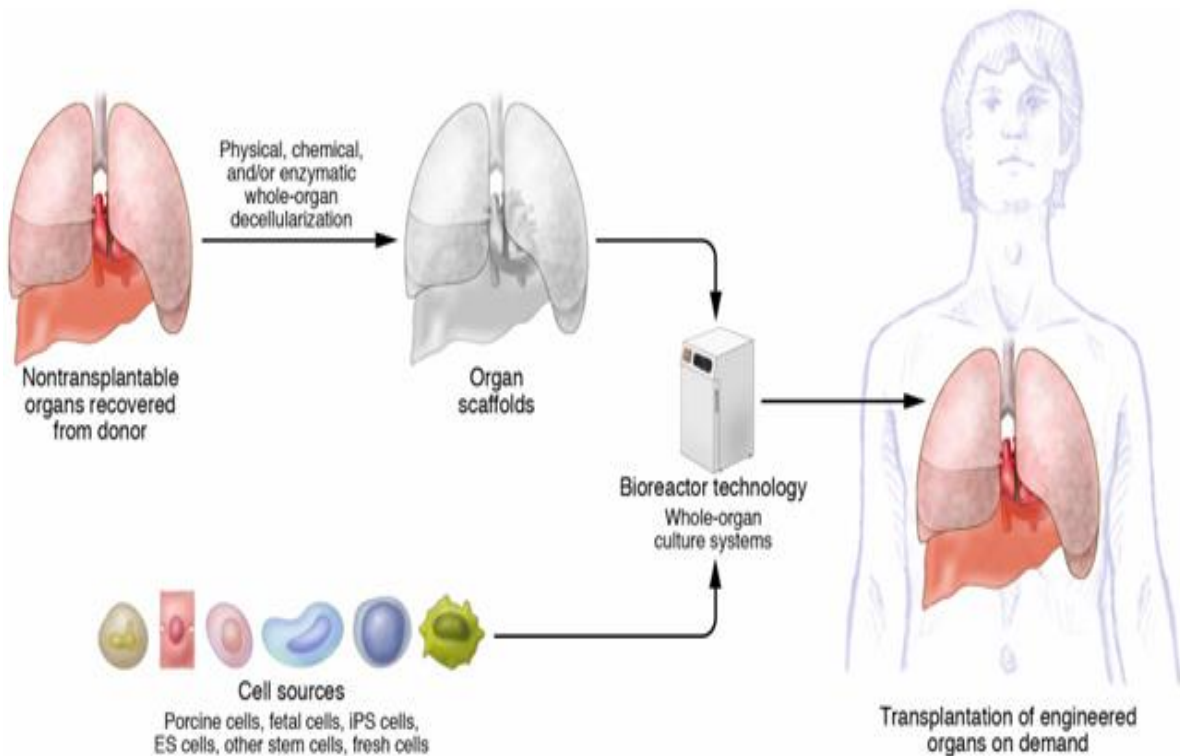


Figura 12. Representación esquemática de la decelularización de los pulmones empleando biología del desarrollo e ingeniería biomédica (43).

En los últimos años se han llevado a cabo experiencias satisfactorias que demuestran la viabilidad de este tipo de tecnología biomédica, entre ellas destacan:

-Cartílago nasal: en 2014 se propuso para reparar el daño de pérdida de cartílago nasal (generalmente al extirpar melanomas de la zona de la nariz), un trasplante de cartílago nasal autólogo bioproducido sobre una matriz decelularizada de cartílago hialino y recelularizado con condrocitos del septum del paciente. A los 12 meses no se detectó ninguna complicación y se consiguió la regeneración de la nariz (46).

-Vasos sanguíneos: en 2012 se bioprodujo un fragmento de vena recelularizando (con células endoteliales y de músculo liso diferenciadas de células madre obtenidas de la médula ósea del paciente) un segmento de 9 cm de vena ilíaca de un donante alogénico, que fue injertado en una niña de 10 años que sufría de una obstrucción en la vena hepática, y se le realizó un bypass. Al primer intento, al cabo de un año, se observó que el flujo había disminuído. Se hizo otro trasplante con una vena bioproducida y finalmente, se recuperó el flujo normal (46).

-Vagina: en 2014 se llevó a cabo un estudio clínico en 4 chicas de entre 13 y 18 años que sufrían del síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser y para las cuales se crearon vaginas bioproducidas. A través de una biopsia se obtuvo material vulvar a partir de la cual se

cultivaron, expandieron y sembraron células epiteliales y musculares en una matriz biodegradable (obtenida de submucosa intestinal porcina descelularizada). Estas fueron trasplantadas a las 4 jóvenes que se hicieron revisiones anuales durante 8 años y se comprobó que tenían una estructura y un funcionamiento similar al de una vagina normal (46).

- Tráquea: el órgano en el que existe mayor experiencia clínica sobre el uso de un órgano bioproducido para trasplante es la tráquea. La primera vez que se realizó un trasplante de este órgano fue en el año 2008, tras conseguir producir por bioingeniería una matriz tubular de tráquea. Para ello, los autores eliminaron el material celular y antigénico de una tráquea humana de 7 centímetros, obtenida de una mujer de 51 años que había fallecido por una hemorragia cerebral (47).

En primer lugar se le eliminó el tejido conectivo, y posteriormente la tráquea fue descelularizada utilizando una solución detergente durante seis semanas y 25 ciclos de lavado. De esta forma se obtuvo la correspondiente matriz descelularizada (47).

Posteriormente ésta fue recelularizada con células troncales epiteliales y condrocitos derivados de células troncales mesenquimales obtenidos de la propia paciente. La tráquea así bioproducida quedó dispuesta para reemplazar a la tráquea lesionada (47).

La paciente, era una mujer de 30 años, que mostraba un cuadro de disfonía y tos debido a una infiltración tuberculosa en su tráquea, que redujo su luz.

En marzo de 2008 la paciente fue hospitalizada con disnea severa que incluso le imposibilitaba realizar trabajos muy elementales, lo que se tomó la decisión de recomendar el trasplante. Tras el mismo, la paciente recuperó su capacidad respiratoria normal y mejoró su calidad de vida, mejoría que se mantuvo hasta 4 meses después de la intervención (47).

Tras el trasplante, la paciente pudo recuperar su actividad habitual llevando a cabo actividades de gran desgaste físico como bailar. La paciente no desarrolló anticuerpos y no requirió de fármacos inmunosupresores. Los resultados de este trabajo muestran que se puede producir una tráquea artificial por bioingeniería, con propiedades funcionales y mecánicas similares a los de una tráquea normal (47).

Según los autores, su trabajo sugiere que utilizando células autólogas para recelularizar matrices apropiadas, se puede conseguir un tratamiento eficaz para pacientes con trastornos degenerativos de algún órgano y en este caso de la tráquea (47).

El segundo caso de trasplante de tráquea bioproducida se publicó en 2010, utilizándose la misma técnica para producir la tráquea bioartificial que en el caso anterior. Se trataba de un

niño británico de 10 años, que nació con una estenosis congénita de dicho órgano, que tenía una luz traqueal de alrededor de 1 mm, lo que le dificultaba la respiración sin ayuda externa. Durante sus primeros 10 años de vida fue sometido a diversas intervenciones quirúrgicas sin resultado positivo, por lo que se pensó que podía ser un candidato idóneo para el trasplante de tráquea (47).

Para la producción de la tráquea se utilizó la de un adulto fallecido en Italia, que fue descelularizada utilizando un detergente, hasta obtener una matriz extracelular que fue recelularizada con células troncales de médula ósea de costilla del propio paciente. Tras el trasplante el niño mostró una mejoría estable, que se mantenía a los dos años de haber realizado el trasplante (47).

El tercer caso fue publicado en 2011, con la particularidad de que en esta ocasión la matriz utilizada fue bioartificial, diseñada y construida por un grupo de expertos de la Universidad de Londres, que tras ser recelularizada con células troncales del propio paciente se incubó en un biorreactor específicamente diseñado para el caso por la firma comercial Harvard Bioscience. Las células añadidas a la matriz se cultivaron durante dos días antes de poder realizarse el trasplante (47).

Clínicamente se trataba de un varón de 36 años, que presentaba un cáncer de la parte distal de la tráquea y de los bronquios, que había sido sometido con anterioridad a tratamiento quirúrgico y radioterapia (47).

Después de la resección completa de la tráquea ésta fue reemplazada por la producida bioartificialmente. Tras el trasplante no se produjeron complicaciones importantes y el paciente se mostró asintomático y sin recidiva tumoral en los cinco meses después de la intervención (47).

Un aspecto fundamental para determinar la utilidad clínica de este tipo de trasplantes es seguir su evolución a más largo plazo, lo que se ha realizado en un reciente trabajo, en el que se evalúa el resultado clínico del primer trasplante de tráquea a los cinco años de practicado. El control de la paciente se realizó cada tres meses y cada 6 se obtuvo muestra traqueal para un estudio anatopatológico, inmunoquímico y de microscopia electrónica. Así mismo se evaluó su calidad de vida (47).

Sin embargo, a pesar de estos favorables datos a los 12 meses del trasplante se pudo comprobar la existencia de tejido cicatricial en la tráquea nativa próxima a la zona del implante, lo que requirió la implantación de un sten biodegradable. Con independencia de

ello, el implante bioartificial no mostraba anomalías anatómicas, estaba bien vascularizado y adecuadamente recelularizado con epitelio respiratorio y cilios funcionantes (47).

Una preocupación adicional era saber si las células autólogas trasplantadas pueden producir tumores, lo que fue descartado tras una cuidadosa evaluación de la paciente. Por otro lado, la función pulmonar era normal y la tos refleja había desaparecido, mostrando la enferma una vida social y laboral normal (47).

Macchiarino, que ahora trabaja en el Instituto Karolinska de Estocolmo, ha manifestado recientemente que ha tratado 8 pacientes más con tráqueas bioartificiales producidas por la técnica habitual, tres de ellos niños. Además en otros 6 pacientes en los que ha utilizado una técnica diferente, pues ha usado una matriz sintética, construida con biopolímeros, que remedaba la estructura de una matriz natural de cartílago. Es decir, después de los tres primeros trasplantes aquí resumidos se han realizado 14 más, aunque de ninguno de ellos existen datos publicados (47).

3.3.2. Bioprinting.

El bioprinting es un método prometedor que permite crear andamios que no dependen del órgano de un donante para suministrar la matriz extracelular nativa. Implica, por lo tanto, el uso de un dispositivo de impresión con depósitos celulares y biomateriales para generar armazones en un plano predeterminado. La estructura puede entonces madurarse in vitro o in vivo (48).

Esta técnica es ventajosa no sólo por su composición controlada, sino porque tanto las células como la matriz pueden superponerse al mismo tiempo. Ahora bien, su aplicación supone retos como la estabilidad mecánica limitada de las construcciones, la resolución espacial restringida de los dispositivos actuales, así como no poder crear estructuras de fibras tridimensionales con técnicas de estratificación (49).

La bioimpresión en 3D (conocida como una tecnología de manufacturación aditiva) es una tecnología en desarrollo que se está volviendo cada vez más notoria en la medicina. Como se puede observar en la figura siguiente, la bioimpresión 3D influye directamente en 4 campos de acción: i) drogas y medicinas, ii) medicina regenerativa, iii) impresión de modelos de órganos para su estudio, y iv) impresión de órganos funcionales. Dadas sus características es el método preferente al crear modelos de órganos para el estudio (46).

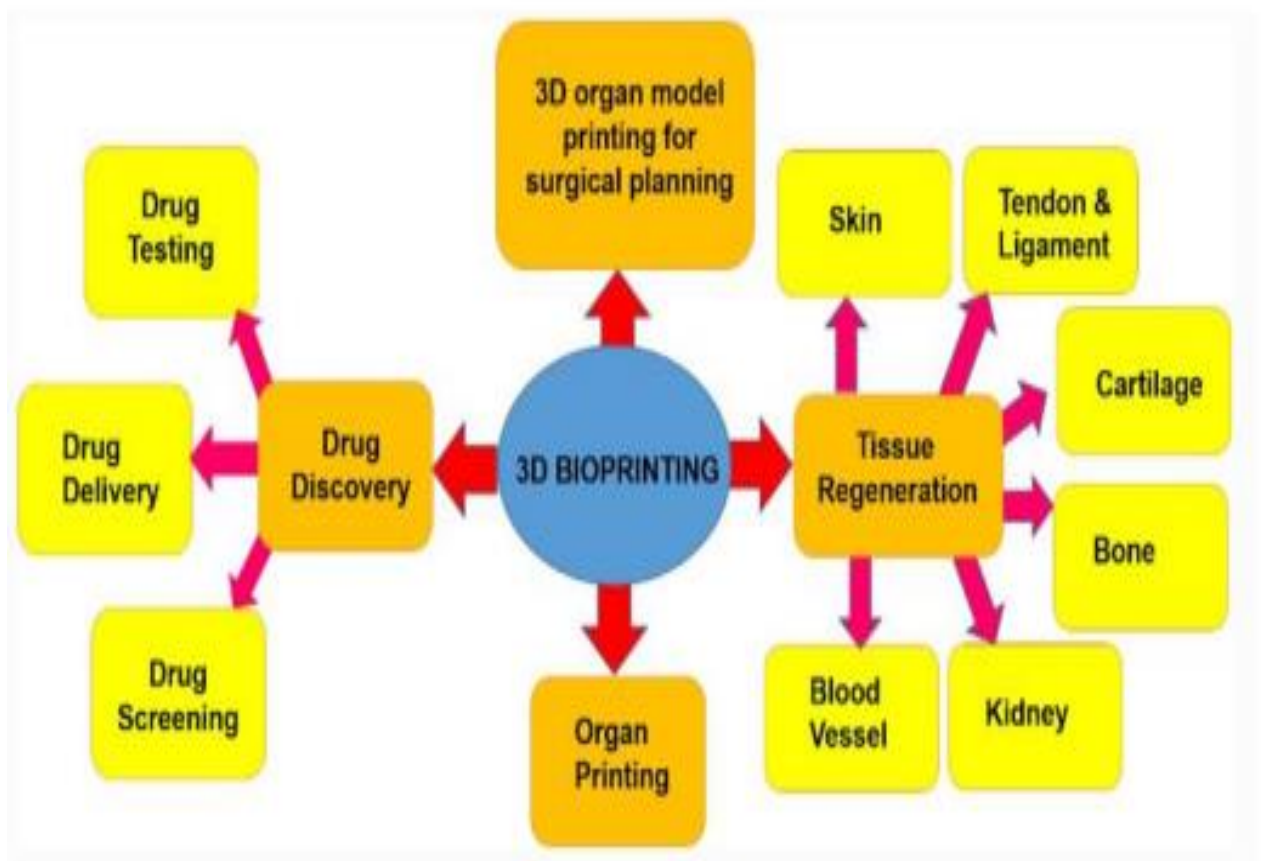


Figura 13. Esquema de los campos de acción de la bioimpresión 3D en la medicina (46).

Hasta la fecha, las aplicaciones de la tecnología del bioprinting a la medicina pueden agruparse en las siguientes categorías:

-Modelos anatómicos: los modelos 3D pueden emplearse con fines educativos, tanto para pacientes como para estudiantes, médicos en preparación y cirujanos, y pueden jugar un papel importante en el proceso de reconstrucción de casos quirúrgicos complejos. Estos modelos asisten al cirujano en demostrar la complejidad de los casos al paciente y a sus familiares, también son excelentes auxiliares para entender la naturaleza del procedimiento por médicos en entrenamiento y especialistas (50).

-Planeación preoperatoria: la impresión 3D se ha introducido recientemente en el campo quirúrgico como una herramienta para una mejor comprensión de cualquier anomalía subyacente compleja. Esto puede mejorar y facilitar la calidad diagnóstica y ayudar en la planificación prequirúrgica. Se ha demostrado su aplicación y beneficio en la cirugía craneofacial y maxilofacial (50).

Los primeros estudios en cirugía ortopédica, neurocirugía, cirugía de columna, cirugía cardiovascular y cirugía abdominal, demostraron una mejora significativa en el diagnóstico y

tratamiento debido a una mejor apreciación de la estructura afectada, mayor precisión y posibilidad de una adecuada planificación previa (50).

Simular todos los pasos quirúrgicos complicados por adelantado usando modelos prototipo puede ayudar a prever complicaciones intra y postoperatorias. Esto puede resultar en una reducción del tiempo cirugía que permite un uso rentable de las salas de quirófano (50).

El empleo de placas en las fracturas articulares complejas, como las de acetábulo, osteotomías en displasia del desarrollo de la cadera u osteotomías de alineación, son un claro ejemplo de su utilización dado que permite la planeación del premoldeado de las placas de osteosíntesis -incluso antes de esterilizarlas-, la selección del implante ideal de acuerdo con sus dimensiones, la longitud de los tornillos, la direccionalización y sitios de cuidado en su manejo.

-Investigación médica: la impresión 3D abre nuevas oportunidades para las actividades de investigación científica, pudiendo ayudar a elucidar los procesos fisiológicos que aún no se entienden completamente. La hemodinámica puede ser investigada, por ejemplo, mediante RM de velocidad codificada o por mediciones de flujo óptico en modelos transparentes (50).

-Implantes: la impresión de modelos 3D está siendo aplicada en la generación de implantes personalizados como prótesis de rodilla y cadera “hechos a la medida”. El modelado rápido de fijadores externos 3D personalizados es ahora una realidad que permite al cirujano tener una experiencia visual y táctil preoperatoria que le hace posible anticiparse a las dificultades quirúrgicas (50).

La reconstrucción de la cadera, del fémur y la rodilla son otras áreas quirúrgicas que potencialmente se benefician de esta técnica. Los materiales biocompatibles incluyen metales, cerámicas y polímeros. Las biocerámicas como la hidroxiapatita son actualmente el material preferido para la reconstrucción ósea (50).

Actualmente, hay tres técnicas principales de bioimpresión en 3D basadas en el modo de trabajo: extrusión, inkjet y láser (50).

En la técnica de extrusión los materiales son dispensados a la fuerza a través de una boquilla. En comparación a los otros dos métodos, este es económico, pero también relativamente más lento. Se puede controlar la temperatura tanto de la boquilla como de la plataforma donde se deposita lo que se está imprimiendo. El control de la temperatura permite la impresión con una gran variedad de biomateriales con células encapsuladas y altas densidades celulares de manera homogénea; proporcionándoles una elevada viabilidad. La resolución de la impresión

de este método depende del tamaño de la boquilla, la viscosidad del material y el efecto de la tensión al ser dispensado (50).

Por otra parte, la impresión inkjet ofrece una elevada resolución con pequeñas cantidades de biotinta. El proceso consiste en la formación de gotas depositadas en un lugar concreto y su interacción con el sustrato (hidrogeles o placas de cultivo) donde se depositan. Puede producirse de dos maneras: continua y bajo demanda. En el primer caso, trabaja a mayor frecuencia y con gotas de mayor tamaño que el segundo, si bien el segundo tiene una mayor resolución. En el método continuo las gotas están cargadas eléctricamente y se posicionan según campos magnéticos o eléctricos; en el método bajo demanda se produce presión para liberar la gota solo cuando es necesario. La biotinta se solidifica en la geometría preestablecida antes de que se deposite la siguiente capa. Al contrario que en el método de extrusión en este método la viabilidad celular es menor y la variedad de biotintas que se pueden usar es más limitada (50).

El método de láser se basa en una fuente de láser pulsado que se enfoca sobre la cinta (formada por una fina capa de metal con una fina capa de la biotinta) generando la formación de una gota por vaporización. La deposición de las gotas está controlada de manera computarizada. Al contrario que en los otros dos métodos no hay boquillas por lo que no se produce obstrucción de las mismas, tiene un alto control sobre la densidad celular, la elevada deposición celular y sobre la organización celular, es decir, tiene una mayor resolución y eficacia que los otros métodos. Estas bioimpresoras permiten imprimir células viables de diferentes tipos en estructuras que imitan tejidos y órganos (50).

-Medicina regenerativa: la elección de células para la impresión de tejidos u órganos, es crucial para el correcto funcionamiento de la impresión. Los tejidos y los órganos comprenden múltiples tipos de células con funciones biológicas específicas y esenciales que deben retomarse en el tejido trasplantado. Además de los tipos de células funcionales primarias, la mayoría de los tejidos también tienen tipos de células que proporcionan funciones de soporte, estructurales o de barrera, participan en la vascularización o proporcionan un nicho para el mantenimiento y la diferenciación de las células madre (51).

Las opciones actuales para imprimir células implican el depósito de múltiples tipos de células primarias en patrones que representan fielmente el tejido nativo o que imprimen células madre que pueden proliferar y diferenciarse en los tipos de células requeridos.

Actualmente hay protocolos establecidos para el aislamiento, expansión y diferenciación celular, donde las células del estroma mesenquimal (CsMS) pueden ser una fuente prometedora para las técnicas de bioimpresión. Los números clínicamente relevantes de CsMS que se han generado con éxito *in vitro* para ensayos clínicos, y los futuros avances en las técnicas de cultivo celular, permiten que el uso de otras poblaciones de células madre para aplicaciones clínicas de la bioimpresión, sea una posibilidad real (52).

Las células utilizadas deben ser lo suficientemente resistentes para sobrevivir al proceso y soportar las condiciones fisiológicas una vez trasplantadas, incluyendo fuerzas físicas tales como estrés de cizallamiento y presión, así como factores de estrés biológicos incluyendo presencia de toxinas, enzimas y un pH no fisiológico (52).

Un enfoque alternativo al paradigma bioimpresión-transplante es la bioimpresión *in vivo*, en donde las células y los materiales se depositan directamente sobre o en un paciente. Con el aumento de la velocidad y la resolución de las bioimpresoras 3D, este enfoque puede ser viable para la regeneración *in vivo* de los tejidos, inmediatamente después de la lesión o durante la cirugía. Una herramienta quirúrgica robótica combinada con una bioimpresora podría ser capaz de eliminar y reemplazar los tejidos durante la misma cirugía o tal vez ser aplicada para acelerar la restitución de los tejidos eliminados por la intervención quirúrgica (52).

3.3.3. "Organ-germ".

En los últimos años se ha puesto sobre la mesa un nuevo concepto para la creación de órganos mediante ingeniería biomédica. Se trata del método del "organ-germ". Es bien conocido por las ciencias biológicas que casi todos los órganos surgen de sus respectivos gérmenes (células primarias no diferenciadas) a través de interacciones recíprocas entre el epitelio y el mesénquima en el embrión en desarrollo (52).

Se prevé que un órgano de bioingeniería funcional pueda producirse mediante la reconstitución de este ambiente entre las células epiteliales y mesenquimales *in vitro* empleando gérmenes celulares (52).

Un ejemplo en el cual podría ser útil la tecnología del organ-germ es de las glándulas lagrimares. Las glándulas lagrimales tienen una importante función en el mantenimiento de la homeostasis ocular a través de la secreción lagrimal (47).

La enfermedad del ojo seco, en la que existe una deficiente producción de lágrimas es consecuencia de una disfunción de la glándula lagrimal, que puede deberse a una enfermedad ocular o a lesiones externas. La causa patológica más frecuente es el síndrome de Sjogren, aunque también puede ser propiciada por la edad, por un exceso de trabajo ocular, por ambientes secos, lentes de contacto o cirugía refractiva. Este trastorno es una de las enfermedades oculares más prevalentes y puede ocasionar un daño en el epitelio corneal (47). Para restaurar la lesión de la glándula lagrimal se han puesto a punto distintas acciones terapéuticas como el trasplante de glándulas salivares y la medicina regenerativa. En concreto, la bioproducción de glándulas lagrimales y el trasplante de las mismas a ratones adultos, que poseen un defecto de las glándulas lagrimales extra-orbital, un modelo animal que mimetiza el daño epitelial de la córnea causado por una disfunción lagrimal (47).

Para producir las glándulas bioartificiales utilizan células de epitelio y tejidos mesenquimales de glándulas lagrimales de embriones de dieciséis días y medio. Después de un día en cultivo se desarrollan interacciones entre las células endoteliales y mesenquimales, que conducen a la producción de un primer brote de células lagrimales (47).

A los tres días de cultivo esas glándulas lagrimales germinales van adquiriendo la correspondiente morfogénesis lagrimal. Estas glándulas bioproducidas muestran funcionalidad fisiológica, incluyendo producción de lágrimas, como respuesta a estímulos nerviosos, suficiente para una adecuada protección ocular (47).

Según los autores de estas investigaciones, se demuestra la posibilidad de generar glándulas lagrimales bioproducidas que pueden normalizar, tras ser trasplantadas, la función lagrimal en animales que la tienen alterada y esto sería extrapolable a humanos (47).

Otro ejemplo de aplicación del organ-germ exitoso es el de la producción de glándulas salivares funcionales y su posible trasplante y desarrollo en ratones adultos que sufren una función defectuosa de dichas glándulas (47).

En primer lugar, se promueve la producción de brotes glandulares a partir de células epiteliales y mesenquimales. Tras el primer día de cultivo en los brotes glandulares generados se observan interacciones entre las células epiteliales y mesenquimales, paso inicial para desarrollar un primer brote de glándulas salivares (47).

A los tres días de cultivo empieza a generarse saliva en los ductos de los brotes glandulares bioproducidos. Posteriormente, los brotes glandulares se desarrollan hasta constituir una glándula madura, con formaciones acinares, mioepitelio e inervación. Las glándulas

bioproducidas producen saliva en respuesta a la administración de pilocarpina o estimulación gustativa. La saliva producida es eficaz contra posibles infecciones bacterianas. Si estas glándulas bioproducidas son trasplantadas a ratones con un defecto funcional de las glándulas salivares se regenera la función salival en los mismos (47).

Según los autores, este trabajo demuestra la posibilidad de bioproducir glándulas salivares funcionantes para ser utilizadas en la medicina regenerativa de este tipo de glándulas y especialmente como un potencial tratamiento de la xerostomía (47).

3.3.4. El autoensamblaje celular.

En los últimas décadas se han desarrollado métodos para crear construcciones celulares 3D a partir de monocapas de células confluentes en placas de cultivo consiguiendo de este modo, reproducir construcciones tisulares con el fin de regenerar cartílago mediante monocapas confluentes obtenidas de células embrionarias mesenquimáticas cultivadas en placas de cultivo convencionales (52).

Por otra parte, también se han desarrollado proyectos para conseguir obtener válvulas cardíacas mediante ingeniería de tejidos a partir de monocapas confluentes de fibroblastos de la piel. Para ello, los fibroblastos humanos se cultivaron en presencia de ascorbato de sodio para producir láminas de tejido. Estas láminas se superpusieron para crear una construcción de mayor densidad. Los fibroblastos fueron embebidos en la matriz extracelular densa producida in vitro. A este proceso se le denominó autoensamblaje (52).

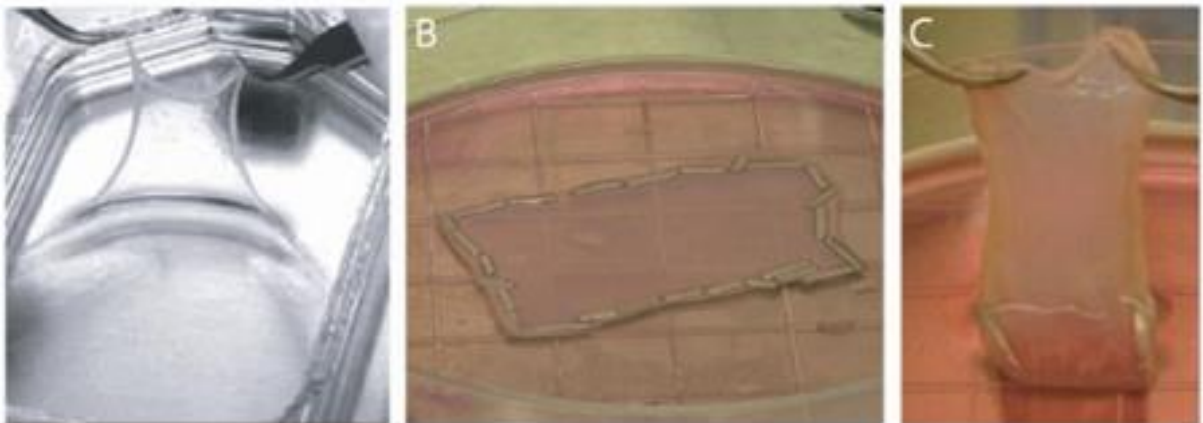


Figura 14. Fabricación de tejidos humanos mediante el método del auto-ensamblaje. En la primera figura pueden observarse láminas de fibroblastos cultivadas. En la siguiente figura varias láminas han sido superpuestas para formar una construcción multicapa. Tras una maduración de 7 semanas, se ha obtenido un tejido como se muestra en la última figura (52).

3.3.5. La regeneración tisular.

Las propiedades inmunomoduladoras únicas de las células embrionarias mesenquimáticas las convierten en un tipo de células de un valor incalculable para la reparación de daños en los tejidos u órganos de origen inflamatorio o autoinmune. Otro ejemplo de reparación tisular lo ofrecen las células madre adultas corneales tomadas del limbo. En condiciones fisiológicas, las células madre del limbo corneal son las encargadas de cubrir la necesidad de regeneración de la córnea (51).

Un ejemplo que tuvo una gran repercusión en la comunidad médica fue el hito de conseguir uretras bioartificiales en el año 2011. Un equipo de investigación de las universidades “Wake Forest” y Nacional de México, dirigido por Anthony Atala, experto en medicina regenerativa, consiguió producir uretras bioartificiales, que trasplantadas a cinco niños con lesiones uretrales consiguen revertirlas. Recordemos que se pueden dar alternaciones importantes de la uretra como consecuencia de traumatismos, distintas enfermedades y defectos congénitos y su tratamiento es limitado (47).

Las uretras se produjeron utilizando células musculares y epiteliales de biopsias de vejiga de los propios niños. Tras cultivar y expandir las células, se transfirieron a una matriz de ácido poliglicólico. A los siete días se había conseguido la formación de estructuras tubulares de uretra (47).

Los trasplantes se realizaron en un periodo de tiempo de cinco meses y el seguimiento se completó en los tres años posteriores. La edad media de los niños incluidos en el estudio fue de 10 a 14 años (47).

Para comprobar la formación de tejido uretral se valoraron los niveles de AE1/AE3, α -actina, desmina y anticuerpos antimiosina, lo que confirmó la presencia de células epiteliales y musculares. Funcionalmente se pudo comprobar que el flujo urinario medio era de 27.1 mL/s. Morfológicamente, por estudios radiográficos y endoscópicos, se comprobó que la uretra neoformada tenía calibres uretrales normales. Además, tras practicar las correspondientes biopsias uretrales, se observó que a los 3 meses de la implantación la estructura del tejido uretral era normal (47).

Según Anthony Atala, este «es un ejemplo de cómo los métodos de regeneración de tejidos pueden aplicarse a múltiples órganos», en este caso a la uretra infantil (47).

3.3.6. La medicina regenerativa basada en las células madre pluripotenciales inducidas.

En el año 2006, Shinya Yamanaka dio inicio a una revolución en el campo de las células madre: las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC). Consiguió insertar 4 genes (OCT3/4, SOX2, KLF4 y c- MYC) en un retrovirus modificado, inyectando este a su vez en fibroblastos de ratón y como consecuencia, se logró la transferencia genética al ADN del ratón (52).

Después de este hecho, los genes comenzaron a reprogramar las células cutáneas surgiendo así las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC). Estas iPSC se parecían enormemente a las células embrionarias humanas, (hESCs) tanto en morfología, proliferación, expresión génica y en los patrones de metilación del genoma, pero evitando los problemas éticos del uso de las mismas (52).

Desde ese momento, las iPSC se han generado con éxito a partir de diferentes tipos de células somáticas con distintas combinaciones de factores de reprogramación así como con diversos métodos de inducción (52,53).

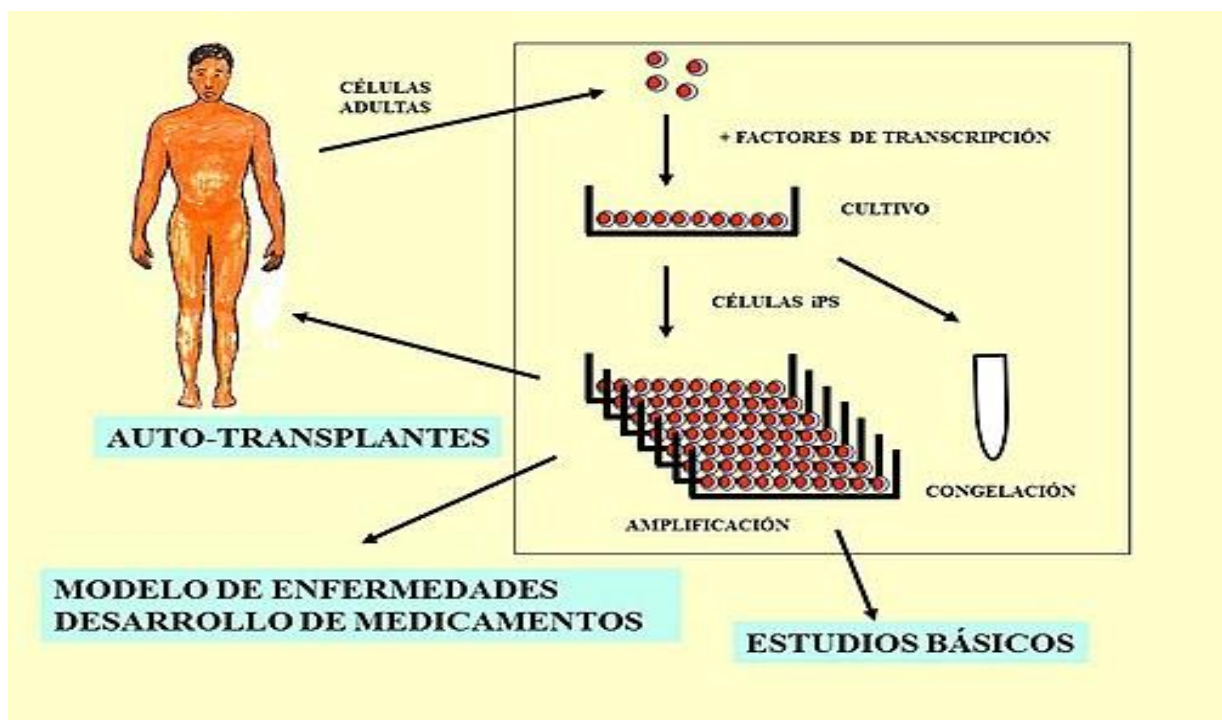


Figura 15. Esquema de la obtención de las iPSCs y de usos (54).

Por lo tanto, se puede asegurar que las iPSC son una gran promesa en el campo de la medicina regenerativa, especialmente en la terapia celular inmuno-compatible. Es singularmente relevante su uso en el reemplazo de tejidos y en la terapia génica. Sin embargo, existen una serie de desafíos que deben ser solventados (52, 55).

En primer lugar, la eficiencia es un problema que afecta al proceso de obtención de las células iPSC. La eficiencia o porcentaje de obtención de células reprogramadas es todavía muy bajo.

A modo de ejemplo, el porcentaje de reprogramación en el estudio en ratones de Yamanaka en 2006 fue tan solo del 0.1-1%. Este porcentaje tan bajo puede deberse a la necesidad de que coincidan distintos niveles de expresión de varios de los genes exógenos transfectados (55). También podría ser debido a la necesidad de cambios genéticos o epigenéticos en la población de células diana tal y como sugiere la necesidad de tiempos largos de cultivo (55).

La optimización de la reprogramación sigue siendo objeto de estudios actuales y constantemente se producen nuevos avances. De hecho, para obtener una máxima eficiencia, en los primeros métodos descritos se necesitaba crecer las células iPS sobre una capa de células alimentadoras que aunque inactivadas suponían una posible fuente de contaminación. Nuevos métodos, han conseguido hacer crecer células iPS en ausencia de dichas capas en buenas condiciones y durante tiempos largos (55).

Por otra parte, la mutagénesis insercional es un problema que afecta a las posibles aplicaciones en medicina regenerativa. La inserción de los genes exógenos codificantes de los factores de transcripción en el genoma de la célula diana limita su utilidad debido al riesgo de mutagénesis insercional en el genoma de las células diana (55).

Las mutaciones introducidas pueden ser deletéreas o inducir tumores. Una estrategia para evitar la mutagénesis insercional es el uso de vectores alternativos. Para ello se han explorado plásmidos, adenovirus, y transposones, que aunque reducen las posibilidades de mutagénesis insercional, tienen una eficiencia de reprogramación menor (55).

Otras estrategias que emplean proteínas o ARN también tienen una eficiencia menor. Por último, el empleo de moléculas de bajo peso molecular que simulan el efecto de los factores de transcripción parece hoy por hoy la alternativa más esperanzadora (55).

Los tumores también constituyen una dificultad que afecta a las posibles aplicaciones en medicina regenerativa. Algunos de los genes reprogramadores son oncogenes, lo que aumenta la probabilidad de inducción de tumores (55).

Aunque se pudo eliminar el c-Myc después de generar células iPS para evitar la formación de tumores, se necesita profundizar en estos estudios. Parece existir un equilibrio entre la eficiencia de reprogramación y la formación de tumores, ya que la inactivación o eliminación del gen supresor de tumores p53, aumenta la eficiencia de reprogramación (55).

Por último, la reprogramación incompleta es un problema que afecta a las posibles aplicaciones en medicina regenerativa. Para reprogramar completamente una célula diferenciada de un tipo celular a otro, el código epigenético causante de la diferenciación celular debe ser "reformateado", lo que no siempre se consigue al 100% dependiendo de cada tipo de célula diana (55).

A pesar de estos inconvenientes, tres equipos independientes fueron capaces de generar células iPS que dieron origen a ratones derivados enteramente de células iPS inyectándolos a blastocistos tetraploides. Sin embargo, estudios de los perfiles de transcripción han demostrado que dicha equivalencia no siempre es completa (55).

A modo de conclusión, es preciso comentar que las SC embrionarias humanas (hESCs) se obtienen de la masa interna del blastocisto (embrión de entre 5 y 7 días) y de las gónadas en desarrollo (células germinales obtenidas del embrión de entre 6 y 8 semanas) (52, 55).

Se trata de células pluripotentes que pueden cultivarse in vitro y diferenciarse. Sin embargo, su uso presenta limitaciones: la primera es la capacidad tumorigénica que presentan las SC no diferenciadas, pudiendo dar lugar a teratomas al implantarse en individuos adultos (56).

Otro inconveniente es el hecho de tener que recurrir a embriones alogénicos pudiéndose originar problemas de histocompatibilidad, además de los problemas éticos derivados del uso de embriones humanos (52, 57).

Recordemos que el uso de células embrionarias humanas conlleva la manipulación de embriones humanos a los que se les causa un daño irreparable en casi todos los casos y que termina con la destrucción del embrión, es decir con la muerte de un ser humano.

Por otra parte, las SC adultas se encuentran en una gran cantidad de tejidos y órganos (córnea, retina, piel...), siendo más conocidas las localizadas en médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical (52). Las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC), por otra parte, son células pluripotentes generadas a partir de células adultas mediante un proceso denominado reprogramación, que consiste en la expresión ectópica de cuatro factores de transcripción (52, 57).

Las iPSC tienen las mismas propiedades que las hESCs, por lo que pueden autorenovarse y diferenciarse en todos los tipos celulares del cuerpo (excepto células de tejidos extraembrionarios como la placenta) (52).

Las células derivadas de tejidos adultos no presentan el inconveniente ético del uso y la destrucción de los embriones humanos. Es por ello, que las técnicas en las cuales se utilizan

también son más aceptables a nivel bioético, constituyendo una alternativa razonable a los xenotrasplantes. Sin embargo, no debemos olvidar que pueden acarrear graves problemas de salud al receptor de dichas células, como la tumorigénesis.

Por lo tanto, es preciso invertir recursos en la investigación de estas técnicas con el fin de aumentar su eficacia y seguridad para los humanos. De este modo, ya no sería necesario recurrir a los xenotrasplantes ni al uso de otras alternativas poco éticas.

4. Conclusiones.

En la presente revisión bibliográfica se partía de la pregunta de si los xenotrasplantes constituyen una alternativa bioética plausible ante la demanda de órganos.

La conclusión general a la que se ha llegado es que sus riesgos para los humanos, al igual que para los animales y el medio ambiente, son muy elevados. Por lo tanto, se debería aplicar el principio de precaución y tomar en consideración otras alternativas más éticas.

En primer lugar, se han analizado las repercusiones de los xenotrasplantes respecto de la salud humana y se ha comprobado que todavía es probable el rechazo tisular y sobre todo la transmisión de agentes infecciosos a través del órgano trasplantado. Consecuentemente, constituirían un riesgo para la salud pública.

Además, la vida media de los órganos es corta, siendo altamente probable que el paciente se tenga que someterse a nuevas operaciones. Si bien es verdad que se evitarían las largas listas de espera para obtener un órgano, es improbable que la persona obtenga un resultado satisfactorio tras la operación.

En cuanto a la salud animal podemos afirmar que no se respeta la DUDA aprobada por la UNESCO y la ONU. Los animales viven en condiciones de laboratorio que no respetan sus necesidades biológicas, además se ha visto que la salud de los animales modificados es de peor calidad que la de sus congéneres. En el proceso, muchos de los embriones mueren. Esta práctica supone, además, la muerte del animal a una corta edad impidiendo que desarrolle una vida plena.

Es preciso recordar que la DUDA en su artículo 8 declara que la experimentación debe evitarse en todo contexto donde exista una alternativa viable que no implique el uso de animales. Por lo tanto, en este caso, no está justificada la manipulación genética de los animales ni su sacrificio.

En lo referente a los efectos medioambientales, los xenotrasplantes conllevan la alteración de la biodiversidad por causas ajenas a la selección natural. Por diversos antecedentes de manipulación genética, es bien conocido que las perturbaciones de las especies conllevan cambios en los funcionamientos de los ecosistemas. En muchas ocasiones los cambios son nefastos y altamente perjudiciales para el conjunto del ecosistema incluidos los humanos.

También se debe tener en cuenta el aumento en el gasto de recursos derivado de la cría masiva de animales para xenotrasplantes. Se necesitarían más instalaciones, alimento, agua...La generación de residuos sería mayor que en la actualidad, provocando la emisión de más sustancias contaminantes al medio e incrementando el efecto invernadero. Por lo tanto, aumentar el número de animales explotados es contraproducente en el contexto actual.

Desde el punto de vista de la bioética principialista, los pacientes sometidos a xenotrasplantes en la actualidad son personas en situación de extrema vulnerabilidad (van a morir inminentemente) que han perdido en gran parte su autonomía. Además, se están destruyendo durante las investigaciones embriones humanos a los que tampoco se les está respetando su autonomía.

En cuanto al principio de no maleficencia, los sanitarios son conocedores de la probabilidad de éxito extremadamente reducida que implica realizar un xenotrasplante a día de hoy. Todavía así provocan sufrimiento y dolor a personas que van a morir igualmente en pocas semanas. Los científicos también destruyen los embriones humanos intencionadamente en el proceso. Desde luego no se aplica el principio de beneficencia ni a los embriones ni a los pacientes, los sanitarios manifiestan obstinación terapéutica que es una falta deontológica. Recordemos también en el marco del principio de justicia que esta práctica es totalmente elitista.

En conclusión, no es posible valorar positivamente a los xenotrasplantes desde el punto de vista de la bioética principialista porque no cumplen ninguno de los cuatro principios en los que se fundamenta.

En cuanto a la bioética personalista, una de sus máximas es el respeto por la vida física que no se lleva a cabo por los efectos negativos que ocasionan los xenotrasplantes en los pacientes, tampoco se sigue el principio terapéutico. Además, en lo que a la libertad-responsabilidad se refiere, la persona toma la decisión de someterse a la intervención por la presión de la muerte inminente y el deber de ayudar a la ciencia. Tampoco se respeta el principio de justicia-solidaridad, porque como se ha comentado, esta alternativa se está reservando para clases sociales muy concretas de países desarrollados.

Por último, la dignidad humana no se tiene en consideración, ya que se destruyen embriones humanos, existe una posibilidad no despreciable de migración de células humanas a tejidos

del animal fuera del órgano diana (sistema nervioso o gónadas), se está perdiendo la singularidad de nuestra especie y es posible que las personas sometidas a varios xenotrasplantes acaben con más porcentaje de ADN animal que humano. Por lo tanto, la alternativa de los xenotrasplantes no es compatible con ninguno de los principios de la bioética personalista.

La bioética de la virtudes defiende como máxima los principios de cuidar y curar. En primer lugar, los científicos destruyen intencionadamente embriones humanos en el proceso de investigación, alteran la biodiversidad del planeta en lugar de intentar conservarla, provocan riesgos para el funcionamiento ecosistémico y aumentan las probabilidades de zoonosis. De esta forma ni cuidan ni curan a ningún ser vivo ni a al ecosistema, más bien todo lo contrario.

Los sanitarios, por su parte, dan falsas esperanzas a los pacientes terminales a sabiendas de que van a sufrir mucho en el proceso y de que su probabilidad de éxito tras la operación es reducida. Utilizan a sus pacientes como conejillos de indias.

Todavía en el caso improbable de que el xenotrasplante resultara exitoso, seguiría siendo una alternativa de peor calidad que un alotrasplante porque la esperanza de vida del órgano es reducida y el paciente tendría que volver a pasar por el quirófano con todo lo que ello conlleva. Se puede afirmar que los xenotrasplantes son incompatibles con la bioética de las virtudes.

Las alternativas que se han encontrado para solventar la falta de órganos son numerosas: descelularización y recelularización, bioprinting, "organ-germ", autoensamblaje celular, regeneración tisular y la medicina regenerativa basada en células madre pluripotentes inducidas.

Todas estas técnicas podrían ser viables éticamente si emplearan células madre adultas (mejor del propio paciente) sin recurrir a células embrionarias y además, también sería preciso seguir investigando para perfeccionarlas, ya que muchas de ellas ocasionan graves consecuencias como la oncogénesis. En conclusión, se precisa de inversión económica y de tiempo para construir alternativas 100% seguras y éticas a los alotrasplantes.

Teniendo en cuenta la información que se ha podido obtener, lo más razonable es que la investigación científica abandone la línea de los xenotrasplantes y considere invertir tiempo y esfuerzo en el desarrollo de otras técnicas como las que se han planteado.

Sólo de esa forma se conseguirá salvaguardar la salud humana, animal y ecosistémica. Al mismo tiempo que se recupera el significado de la dignidad humana, que por desgracia, ha quedado carente de contenido en los últimos tiempos con el auge de las corrientes utilitaristas.

5. Limitaciones y prospectiva.

Las principales limitaciones que se han encontrado a la hora de realizar este trabajo han sido:

-No encontrar y por lo tanto no analizar otras repercusiones derivadas de los xenotrasplantes más allá de las expuestas.

-Que los primeros pacientes sometidos a xenotrasplantes en la actualidad poseen perfiles fisiológicos similares, hombres de mediana edad de etnia blanca. Esto impide analizar las consecuencias que tendrían para las mujeres (que poseen un ambiente hormonal diferente), para los niños, para los ancianos, para personas de etnias diferentes a la caucásica (con pequeñas modificaciones en su genoma respecto a los caucásicos). Como se puede comprobar, es posible que personas con un perfil fisiológico diferente a los casos que se presentan, también sufrieran consecuencias distintas.

-No realizar cuestionarios a personas de diferentes edades, extractos sociales, profesiones...sobre su valoración ética respecto de la alternativa de los xenotrasplantes. De esta forma, se podría valorar el conflicto ético desde un mayor número de puntos de vista.

En cuanto a las futuras líneas de trabajo en el aula y de investigación que se abren a partir de este TFM, en los próximos años será muy relevante ofrecer una amplia formación a los alumnos que cursen el máster de bioética en materia de xenotrasplantes.

Como se ha podido comprobar, cada día se aproxima más el instante en el que esta alternativa se convertirá en una realidad. Cuando llegue el momento, los miembros de los comités de bioética de nuestro país tendrán que aconsejar a las autoridades políticas acerca del modo de proceder, al igual que ha ocurrido con otros dilemas bioéticos.

Por lo tanto, podemos afirmar que el papel de los bioeticistas es más relevante que nunca porque el ser humano jamás ha tenido tanto poder sobre sus iguales y sobre otras especies.

De hecho, la comunidad científica y bioética, ya ha venido mostrando su preocupación sobre las consecuencias negativas de las aplicaciones biotecnológicas desde la famosa Conferencia de Asilomar sobre el ADN recombinante celebrada en febrero de 1975 en Asilomar State Beach (58).

Alrededor de 140 personas, principalmente biólogos, abogados y físicos establecieron las directrices voluntarias que garantizan la seguridad de la tecnología del ADN recombinante a

la vez que sirvió para situar en el punto de mira de la opinión pública a la investigación científica. Se puede decir que adoptó una versión sobre el principio de precaución (58).

El principio de precaución es un concepto que respalda la adopción de medidas protectoras ante las sospechas fundadas de que ciertos productos o tecnologías crean un riesgo grave para la salud pública o el medio ambiente, pero sin que se cuente todavía con una prueba científica definitiva (58).

En el caso de los xenotrasplantes, es patente el grave riesgo que suponen para la salud humana, animal y medioambiental, tal como se ha puesto de manifiesto a lo largo del presente trabajo (58).

Por lo tanto, tal vez sea el momento de un nuevo “grito de Asilomar” por parte de científicos, filósofos y juristas.

En la actualidad, la mayor parte de las decisiones respecto a lo que se puede o no hacer en términos de manipulación genética de los organismos, son llevadas a cabo por gobiernos y organismos internacionales. Sin embargo, no siempre cuentan con un número suficiente de profesionales capaces de valorar todas las consecuencias derivadas de dichos actos.

A nuestro juicio, deberían ser los propios científicos los que se regularan a sí mismos con el acompañamiento de los expertos en ética y derecho como colaboradores.

Estamos en un momento crucial de la historia humana en cuanto a lo que se refiere al desarrollo científico y tecnológico. Nunca habíamos tenido tanto poder sobre los demás y nosotros mismos. Es el momento de tomar las decisiones que marcarán el rumbo de la humanidad en los próximos años.

¿Nos dejamos llevar por la “pendiente resbaladiza” del transhumanismo destruyendo nuestra propia naturaleza por el camino o decidimos emplear los conocimientos científicos de forma ética, responsable y segura?

Este trabajo suma un pequeño grano de arena al conocimiento de la bioética e invita a seguir actualizando la información para que los bioeticistas del futuro cuenten con las suficientes herramientas para la toma de decisiones respecto de los xenotrasplantes.

Referencias bibliográficas

1. Wordpress [Internet]. La «esperanza de vida» a lo largo de la historia humana; 18 de marzo de 2013 [consultado el 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://elimperiodedes.wordpress.com/2013/03/18/la-esperanza-de-vida-a-lo-largo-de-la-historia-humana/>.
2. Informativos.net – Entrevistas, noticias y análisis de la actualidad con expertos [Internet]. Principales causas de muerte en España; 1 de noviembre de 2023 [consultado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://informativos.net/2023/principales-causas-de-muerte-en-espana-en-2023/>.
3. Ethics Unwrapped [Internet]. Utilitarismo - ethics unwrapped; 20 de febrero de 2023 [consultado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://ethicsunwrapped.utexas.edu/glossary/utilitarismo?lang=es#:~:text=El%20utilitarismo%20es%20una%20teoría%20ética%20que%20trata%20de%20diferenciar,el%20mayor%20número%20de%20personas.>
4. Red de Universidades Anáhuac [Internet]. ¿Qué es el transhumanismo?; 1 de octubre de 2023 [consultado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.anahuac.mx/mexico/noticias/que-es-el-transhumanismo>
5. Elena PS.(2021). Transhumanismo, mejoramiento humano y desafíos bioéticos de las tecnologías emergentes para el siglo XXI. *Cuadernos de Bioética* [Internet].[consultado el 13 de diciembre de 2023];32(105):133-9. Disponible en: <http://aebioetica.org/revistas/2021/32/105/133.pdf>
6. Galvão FH, Carneiro D'Albuquerque LA. (2020). Xenotransplante. *Rev Medicina* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023];99(1):v—ix. Disponible en: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i1pv-ix>
7. Chávez-Jacobo VM.(2018). El sistema de edición genética CRISPR/Cas y su uso como antimicrobiano específico. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico- Biológicas* [Internet] [consultado el 12 de diciembre de 2023];2(21):116-23. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v21n2/1405-888X-tip-21-02-e201825.pdf>
8. Genotipia [Internet]. CRISPR: ¿Qué es y cómo funciona? - Genotipia; 7 de junio de 2023 [consultado el 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://genotipia.com/crispr-cas/>.

9. Wu J, Okamura D, Li M, Suzuki K, Luo C, Ma L, He Y, Li Z, Benner C, Tamura I, Krause MN, Nery JR, Du T, Zhang Z, Hishida T, Takahashi Y, Aizawa E, Kim NY, Lajara J, Guillen P, Campistol JM, Esteban CR, Ross PJ, Saghatelian A, Ren B, Ecker JR, Belmonte JC. (2015). An alternative pluripotent state confers interspecies chimaeric competency. *Nature* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023];521(7552):316-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature14413>
10. Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, Suzuki K, Bogliotti YS, Cuello C, Morales Valencia M, Okumura D, Luo J, Vilariño M, Parrilla I, Soto DA, Martinez CA, Hishida T, Sánchez-Bautista S, Martínez-Martínez ML, Wang H, Nohalez A, Aizawa E, Martínez-Redondo P, Ocampo A, Reddy P, Roca J, Maga EA, Esteban CR, Berggren WT, Nuñez Delicado E, Lajara J, Guillen I, Guillen P, Campistol JM, Martínez EA, Ross PJ, Izpisua Belmonte JC. (2017). Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023];168(3):473-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>
11. Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N, Ouyang Z, Zhao Y, Lai C, Li H, Chen M, Quan L, Li Y, Jiang Y, Jia W, Fu L, Mazid MA, Zhu Y, Maxwell PH, Pan G, Esteban MA, Dai Z, Lai L. (2023). Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023];30(9):1235-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.08.003>
12. Zalaquett R. (2022). David Bennett Sr.: Camino de Esperanza. El xenotrasplante, ahora sí, a la ;vuelta de la esquina. *Revista Chilena de Cardiología* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023];41(1):8-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0718-85602022000100008>
13. Univision [Internet]. [consultado el 1 de octubre de 2023]. Su cuerpo no rechazó el trasplante: revelan detalles de la causa de muerte del primer hombre que recibió un corazón de cerdo. Disponible en: <https://www.univision.com/noticias/salud/causa-de-muerte-david-bennett-primer-hombre-trasplante-corazon-de-cerdo>
14. Press A. 2023. Netnoticias | Noticias de Ciudad Juárez, Chihuahua y México [Internet]. Trasplante de corazón de un cerdo a un humano es todo un éxito; [consultado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://netnoticias.mx/de-interes/trasplante-de-corazon-de-un-cerdo-a-un-humano-es-todo-un-exito/>

15. University of Maryland Medical Center [Internet]. In memoriam: xenotransplant patient lawrence faucette; 31 de octubre de 2023 [consultado el 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.umms.org/ummc/news/2023/announcing-the-passing-of-lawrence-faucette>
16. Shin JS, Kim JM, Kim JS, Min BH, Kim YH, Kim HJ, Jang JY, Yoon IH, Kang HJ, Kim J, Hwang ES, Lim DG, Lee WW, Ha J, Jung KC, Park SH, Kim SJ, Park CG. (2015). Long-Term control of diabetes in immunosuppressed nonhuman primates (NHP) by the transplantation of adult porcine islets. *Am J Transplant* [Internet]. [consultado el 2 de octubre de 2023];15(11):2837-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajt.13345>
17. McGregor CG, Takeuchi Y, Scobie L, Byrne G. (2018). PERVading strategies and infectious risk for clinical xenotransplantation. *Xenotransplantation* [Internet]. [consultado el 2 de octubre de 2023];25(4):e12402. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/xen.12402>
18. Fernández-Llario P. (2014). *Enciclopedia virtual de los vertebrados españoles* [Internet]. 4ª ed. Madrid: Sociedad de Amigos del MNCN – MNCN - CSIC; [consultado el 3 de octubre de 2023]. 26 p. Disponible en: https://digital.csic.es/bitstream/10261/112581/1/susscr_v4.pdf
19. Gob.mx [Internet]. [consultado el 5 de octubre de 2023]. Proclamación de la declaración universal de los derechos de los animales. Disponible en: <https://www.gob.mx/conanp/articulos/proclamacion-de-la-declaracion-universal-de-los-derechos-de-los-animales-223028>
20. ABC News. ABC (Australian Broadcasting Corporation) [Internet]. 'It was either die or do this transplant': in world first, surgeons put genetically altered pig's heart into human; 10 de enero de 2022 [consultado el 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.abc.net.au/news/2022-01-11/pig-heart-transplanted-into-us-man-in-world-first/100513728>
21. Rollin BE. (2020). Ethical and societal issues occasioned by xenotransplantation. *Animals* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023];10(9):1695. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ani10091695>
22. YOLCATI – Consultoría veterinaria especializada en etología [Internet]. Confinamiento: el permanente estado para miles de animales. – YOLCATI; 2021 [consultado el 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://yolcati.es/confinamiento-el-permanente-estado-para-miles-de-animales>

23. Curbera Luis J.(2023) Un enfoque principialista respecto a los xenotrasplantes. *Dilemata* [Internet][consultado el 13 de diciembre de 2023];(42):13-29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9105302>
24. García Menéndez JR. (2008). Productos transgénicos: efectos en el ambiente, la economía y la salud. *Revista de Comercio Exterior* [Internet]. [consultado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://revistas.bancomext.gob.mx/rce/magazines/116/2/RCE2.pdf>
25. National Geographic [Internet]. [consultado el 4 de octubre de 2023]. El lujo de la carne: así es el impacto medioambiental de la ganadería en España. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/medio-ambiente/2021/12/el-lujo-de-la-carne-asi-es-el-impacto-medioambiental-de-la-ganaderia-en-espana>
26. Ciencias Ambientales [Internet]. Infografía: ¿cuántos litros de agua requiere la producción de alimentos? | Noticias Ambientales | España; 17 de enero de 2019 [consultado el 18 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cienciasambientales.com/es/noticias-ambientales/infografia-fundacion-aquae-huella-hidrica-produccion-de-alimentos-17218>
27. Liken Carbon Hub. Evolución de las emisiones de gases efecto invernadero en España 2005-2020 [Internet]: Fundación Naturgy; septiembre de 2022 [consultado el 15 de noviembre de 2023]. 214 p. Disponible en: <https://estaticos.naturgy.com/fundacion/Evolucion%20de%20las%20emisiones%20de%20gases%20efecto%20invernadero%20en%20Espana%202005%202020/>.
28. Degrazia D. (1992). Moving forward in bioethical theory: theories, cases, and specified principlism. *J Med Philos* [Internet]. [consultado el 4 de octubre de 2023];17(5):511-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jmp/17.5.511>
29. Beauchamp T, Childress J. (2019). Principles of biomedical ethics: marking its fortieth anniversary. *Am J Bioeth* [Internet]. [consultado el 5 de octubre de 2023];19(11):9-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>
30. Observatori de Bioètica i Dret, parç científic de Barcelona. EL INFORME BELMONT [Internet]. Bioeticayderecho.ub.edu. [citado el 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
31. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética Biomédica. Masson; 1999.
32. Cobertura sanitaria universal (CSU) [Internet]. Who.int. [citado el 8 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-\(uhc\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-(uhc))

33. Bioética personalista [Internet]. Bioeticawiki. 2023 [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.bioeticawiki.com/Bio%C3%A9tica_personalista
34. Burgos JM. Burgos, Juan Manuel: “Principios del personalismo social” - Asociación Española de Personalismo [Internet]. Asociación Española de Personalismo. 2014 [citado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.personalismo.org/recursos/articulos-recursos/burgos-juan-manuel-principios-del-personalismo-social/>
35. Macintyre A. Tras la Virtud. Crítica; 2001.
36. Barral M. Historia de los xenotrasplantes [Internet]. OpenMind. 2023 [citado el 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/apuntes-cientificos/xenotrasplantes-promesa-crispr/>
37. EpData. Evolución del número de donantes de órganos en España. EpData - La actualidad informativa en datos estadísticos de Europa Press; 2022.
38. BOE-A-1979-26445 Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos [Internet]. Boe.es. [citado el 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/1979/10/27/30>
39. BOE-A-2012-15715 Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad [Internet]. Boe.es. [citado el 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-15715>
40. Artículos E. Sociedad y Salud: La OMS alerta sobre el trasplante de órganos animales a humanos [Internet]. Sld.cu. [citado el 8 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/announcement/view/1434>
41. National Geographic. Dentro de: Tráfico de órganos [Internet]. España: Documania TV; 2010. Disponible en: https://www.documaniatv.com/social/dentro-de-trafico-de-organos-video_87f68ca0c.html
42. Opina América Latina. Statista Daily Data [Internet]. Infografía: ¿Pagarías por un órgano, si esta fuera la única opción?; agosto de 2017 [consultado el 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/grafico/12000/pagarias-por-un-organo-si-esta-fuera-la-unica-opcion/>.

43. Cecilia Fabres V. (2010) Técnicas del futuro: ingeniería de tejidos y uso de células madre en medicina reproductiva. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet];21(3):488–93. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(10\)70562-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(10)70562-9)
44. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo PM, Valdespino-Castillo VE. (2014) Tissue regeneration strategies: cells, biochemical inductors, bionanomaterials and bioconstructions. *Clinical and surgical achievements. Cir Cir.*;82(5):578–89.
45. Klein AS, Messersmith EE, Ratner LE, Kochik R, Baliga PK, Ojo AO. (2010) Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* [Internet];10(4 Pt 2):973–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03008.x>
46. Pereira Cuns AE. Revisión bibliográfica: fabricación de órganos artificiales [Trabajo de Fin de Grado en Internet]. A Coruña: Universidad de A Coruña; 2022 [consultado el 14 de diciembre de 2023]. 23 p. Disponible en: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/31599/PereiraCuns_AndreaEstefania_TFG_2022.pdf?sequence=2&isAllowed=y
47. Aznar Lucea J, Tudela Cuenca J, Sánchez García JJ. (2015). Producción de órganos bioartificiales. *Cuadernos de Bioética* [Internet] [consultado el 12 de diciembre de 2023];17(1):1-22. Disponible en: <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/890/149.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
48. Xu T, Zhao W, Zhu J-M, Albanna MZ, Yoo JJ, Atala A. (2013) Complex heterogeneous tissue constructs containing multiple cell types prepared by inkjet printing technology. *Biomaterials* [Internet];34(1):130–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.09.035>
49. Madariaga MLL, Ott HC. (2014). Bioengineering kidneys for transplantation. *Semin Nephrol* [Internet] ;34(4):384–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.06.005>
50. César-Juarez ÁA, Olivos-Meza A, Landa Solís C, Cárdenas Soria VH, Silva Bermúdez PS, Suárez Ahedo C, Olivos Díaz B, Ibarra Ponce de León JC. (2018). Uso y aplicación de la tecnología de impresión y bioimpresión 3D en medicina. *Revista de la Facultad de Medicina (México)* [Internet][consultado el 13 de diciembre de 2023];61(6):1-9. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n6/2448-4865-facmed-61-06-43.pdf>

51. Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T, et al. (2009) Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]; 106(32):13475–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0902944106>
52. Relaño M. Nuevas terapias con células madre para trasplante de órganos [Internet]. [Madrid]: Facultad de Farmacia Universidad Complutense; 2016. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20ISABEL%20RELA%20C3%91O%20NAVARRO.pdf>
53. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* [Internet];8(4):315–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14653240600855905>
54. Wikimedia Commons [Internet]. File:AplicacionesCélulas ips.jpg - wikimedia commons; 2012 [consultado el 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AplicacionesCélulas_iPS.jpg
55. Takahashi K, Yamanaka S. (2016) A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [Internet];17(3):183–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2016.8>
56. Hong X, Le Bras A, Margariti A, Xu Q. (2016) Reprogramming towards endothelial cells for vascular regeneration. *Genes Diseases* [Internet];3(3):186–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2016.02.003>
57. Grabel L. (2012). Prospects for pluripotent stem cell therapies: into the clinic and back to the bench. *Journal of Cell Biochemistry* [Internet]. 2012;113(2):381–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.23364>
58. Bioética en la Red: La bioética [Internet]. Declaración de asilomar; 2006 [consultado el 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/declaraciasn-de-asilomar/>.

Índice de abreviaturas

A:

- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- Alfa-gal: galactosa-alfa-1,3-galactosa.
- ARN: ácido ribonucleico.

C:

- Cas: CRISPR associated protein (proteína asociada a CRISPR).
- COVID-19: Coronavirus Disease 2019 (Enfermedad del Coronavirus del 2019).
- CO₂: Dióxido de carbono.
- CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas).
- CsMS: células del estroma mesenquimal.
- C-Myc: Cellular homologue of Myelocytomatosis (Homólogo Celular del protooncogen del virus de la mielocitomatosis).

D:

- DUDA: Declaración Universal de los Derechos de los Animales.

E:

- EEUU: Estados Unidos.

F:

- FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura).

H:

- hESCs: células madre embrionarias humanas.

I:

- INE: Instituto Nacional de Estadística.

-iPSCs: células madre pluripotenciales inducidas.

-IXA: Asociación Internacional de Xenotrasplantes.

M:

-mm: milímetro.

-ml/s: mililitro por segundo.

N:

-NBIC: Nanotecnología, Biotecnología, Informática y Ciencias Cognitivas.

O:

-OCT 3/4 : Octamer-binding transcription factor 3/4 (Factor de transcripción de Unión al Octámero 3/4).

-OMS: Organización Mundial de la Salud.

-ONU: Organización de las Naciones Unidas.

P:

-PERV: Porcine Endogenous Retrovirus (Retrovirus Endógenos Porcinos).

-p.m.p: por millón de población.

-p53: proteína 53.

R:

-RD: Real Decreto.

S:

-SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave.

-SC: Stem Cells (Células madre).

-SOX2: Sex determining Region Y-box 2 (Región determinante del Sexo Caja Y2).

T:

-TFM: Trabajo de Fin de Máster.

-TTS: The Transplantation Society (Sociedad Internacional de Trasplantes).

U:

-UE: Unión Europea.

-UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura.

Otros:

-3D: 3 dimensiones.