



Editorial

Xenotrasplante: ¿preparamos el futuro?

Xenotransplantation: preparing the future?



Julio Pascual 

Instituto de Investigación Sanitaria i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Tras décadas de silencio, el xenotrasplante de órganos ha vuelto a la primera pantalla de la innovación y la actualidad. La capacidad para modificar genéticamente camadas de cerdos ha permitido la generación de riñones y corazones aptos para el xenotrasplante en humanos con cierto éxito¹⁻⁵. El trasplante de uno de estos riñones a un receptor sin aparente posibilidad de recibir un riñón humano convencional ha constituido un hito muy relevante y prometedor⁶⁻⁷, a pesar de que finalmente ha concluido con el fallecimiento prematuro del paciente⁸.

España es líder mundial en donación y trasplante, a pesar de lo cual no realiza investigación realmente competitiva en el área del xenotrasplante. Nuestra capacidad de generación e implante de órganos es altísima, no así la de innovación e investigación en esa área. Sin embargo, nuestro liderazgo hace imprescindible el posicionamiento de la comunidad trasplantadora en la valoración de lo que el desarrollo exponencial del xenotrasplante puede representar en la obtención de órganos y en la superación del desequilibrio entre los órganos necesarios y los disponibles⁹. Es pronto para responder a la pregunta de si el xenotrasplante acabará en el futuro eliminando la necesidad de órganos para trasplante, o el requerimiento, por ejemplo, de donantes humanos vivos, pero todo hace pensar que es posible que ello suceda. Y antes de lo previsto. Por consiguiente, es necesario comenzar a reflexionar sobre el acceso y la equidad a esta modalidad de trasplante, que podría ser de manera disruptiva la más importante en una década.

En primer lugar, el sistema de acceso universal a la sanidad en España hace pensar que no deberán existir inequidades en el futuro acceso al xenotrasplante de todos los pacientes rena-

les que lo necesiten. Es crucial diseñar pautas y estrategias que permitan anticiparnos y evitar esas posibles inequidades entre grupos socioeconómicos o entre comunidades autónomas. En España existen múltiples inequidades en el acceso al trasplante renal, escasamente estudiadas. La evaluación de potenciales receptores continúa siendo un asunto basado en las sensaciones y opiniones de los nefrólogos responsables de los pacientes, y no existen criterios nacionales consensuados, ni equilibrio en los porcentajes ni perfiles de los pacientes que se remiten a las unidades de trasplante. En unas unidades, la edad sigue siendo un límite, en otras lo es la obesidad, o los antecedentes de cardiopatía o cáncer, en otras estos límites son mucho más laxos, menos restrictivos. Contraindicar un trasplante renal por obesidad es una práctica extendida pero injustificable en la actualidad¹⁰⁻¹²: aunque los obesos tengan complicaciones, o incluso menor supervivencia del injerto, sufren muchas más complicaciones y mortalidad permaneciendo en diálisis. Unos nefrólogos son restrictivos con este asunto, otros no; algunos urólogos excluyen a pacientes obesos para evitarles complicaciones posquirúrgicas, otros son más abiertos en la indicación. Estas restricciones y variabilidad de la práctica clínica serán aún más injustificables cuando no exista limitación de riñones. Es imprescindible estudiar estas inequidades y, a partir de un análisis objetivo, buscar espacios de consenso y uniformidad de criterios, expandiendo las indicaciones y la capacidad de acceder de los pacientes a todas las modalidades de trasplante, incluida, por supuesto, la de trasplante renal de donante vivo¹³.

Todas estas inequidades podrían acentuarse cuando el xenotrasplante sea una realidad disponible. Inicialmente, parece inevitable que esta modalidad quede muy restringida a unidades involucradas en los proyectos de investigación clínica que se asocien con esta disruptiva práctica, y es necesario

Correo electrónico: julpascual@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.006>

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

desplegar estrategias que permitan un acceso generalizado a una fuente de órganos teóricamente inagotable, antes incluso de que el paciente llegue a necesitar tratamiento dialítico.

El debate sobre si la escasez de órganos es un buen motivo para restringir el trasplante antes de la diálisis perderá vigencia, ante el teórico fin de esa escasez. Ya no limitaremos el trasplante renal prediálisis por la competencia con los pacientes en diálisis por un bien escaso como son los riñones humanos. De este modo, la mejor modalidad, que es el trasplante preventivo, pasará a ser universal y su acceso deberá garantizarse de manera contundente en todo el territorio nacional. Por otro lado, la extendida práctica del «*delisting*» de pacientes con dudas sobre su adherencia al tratamiento, o que escalan en el riesgo de pérdida del injerto postrasplante, una vez que exista la fuente teóricamente inagotable del xenotrasplante, ya tendrá una justificación exclusivamente económica, no de escasez de riñones como hasta ahora. Esto desencadenará nuevos escenarios éticos y nuevos retos para los nefrólogos que es necesario adelantar en su reflexión.

Todo esto no será posible sin que nuestro país sea capaz de asegurar que mantiene el liderazgo trasplantador también en esta modalidad que he calificado de disruptiva. Lamentablemente, las claves del modelo español de donación y trasplante que nos han llevado a ese liderazgo (generosidad de la población, organización en red, compensación adecuada a los profesionales) dejarán de ser tan cruciales cuando el xenotrasplante se extienda como una realidad casi rutinaria. El reto ahí ya no será organizativo, sino de innovación y financiación. Es esencial que tanto la comunidad científica trasplantadora como la administración sanitaria ya tomen conciencia de algo que, de momento, solamente tiene la categoría de noticia de prensa o como máximo de artículo científico aislado: los órganos ya se pueden obtener de animales manipulados genéticamente con cierta facilidad¹⁴. La consecuencia de esa toma de conciencia es inmediata: o bien se desarrollan estrategias de obtención de esas camadas de animales y de esos órganos en entidades públicas bien financiadas, o bien la colaboración con las empresas que están ya desarrollando esa producción cristaliza en proyectos sólidos cuanto antes.

Me atrevo a afirmar que la organización del trasplante en España sufrirá su cambio más profundo desde la creación, hace 35 años, de la Organización Nacional de Trasplantes: un departamento de producción industrial de órganos se solapará, y eventualmente, irá sustituyendo, de modo más o menos progresivo, a la red de aprovechamiento de potenciales donantes fallecidos. Bien a través del desarrollo de programas públicos, bien impulsando alianzas con empresas biotecnológicas privadas, nuestro sistema de salud deberá proporcionar esos órganos a los equipos trasplantadores. Y aquí se abren muchos interrogantes, como los siguientes: ¿cómo haremos la difícil transición? ¿cómo organizaremos la convivencia entre los programas de alotrasplante y xenotrasplante?, ¿cómo desarrollaremos los programas de xenotrasplante sin

dañar los programas actuales?, ¿daremos, por fin, la voz al paciente para que opine?¹⁵, ¿haremos ensayos clínicos de alta calidad para estar seguros de la eficacia y seguridad del xenotrasplante?, ¿esperaremos a que países más innovadores en investigación y desarrollo nos hagan todo el trabajo? Y una pregunta/propuesta final: ¿nos ponemos ya a organizar el futuro?

BIBLIOGRAFÍA

1. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022;386:1889-98.
2. Anand RP, Layer JV, Heja D, Hirose T, Lassiter G, Firl DJ, et al. Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature*. 2023;622:393-401.
3. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022;387:35-44.
4. Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L, Goerlich CE, Grazioli A, Saharia K, et al. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. *Lancet*. 2023;402:397-410.
5. Moazami N, Stern JM, Khalil K, Kim JI, Narula N, Mangiola M, et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. *Nat Med*. 2023;29:1989-97.
6. Mass General Brigham Communications. In a First, Genetically Edited Pig Kidney Is Transplanted Into Human [consultado 14 Jul 2024]. Disponible en: <https://hms.harvard.edu/news/first-genetically-edited-pig-kidney-transplanted-human>
7. Mallapaty S, Kozlov M. First pig kidney transplant in a person: what it means for the future. *Nature*. 2024;628:13-4.
8. Khalil H. Man who received first pig kidney transplant dies [consultado 14 Jul 2024]. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/articles/c4n1l9g2wn9o>
9. Reese PP, Powe NR, Lo B. Engineering Equity Into the Promise of Xenotransplantation. *Am J Kidney Dis*. 2024;83:677-83.
10. Gill JS, Lan J, Dong J, Rose C, Hendren E, Johnston O, et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant*. 2013;13:2083-90.
11. Krishnan N, Higgins R, Short A, Zehnder D, Pitcher D, Hudson A, et al. Kidney Transplantation significantly improves patient and graft survival irrespective of BMI: a cohort study. *Am J Transplant*. 2015;15:2378-86.
12. MacLaughlin HL, Campbell KL. Obesity as a barrier to kidney transplantation: TIME to eliminate the body weight bias? *Semin Dial*. 2019;32:219-22.
13. Frutos MÁ, Crespo M, Valentín MO, Alonso-Melgar Á, Alonso J, Fernández C, et al. Recommendations for living donor kidney transplantation. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022;42 Suppl 2:5-132.
14. Adams A, Cendales LC, Cooper DKC, Cozzi E, Gill J, Judd E, et al. American Society of Transplant Surgeons-American Society of Transplantation report of FDA meeting on regulatory expectations for xenotransplantation products. *Am J Transplant*. 2023;23:1290-9.
15. Baliker M, Roberts GV. Patient perspective on xenotransplantation. *Kidney360*. 2022;3:1953-4.