

# Journal Pre-proof

Xenotrasplante: ¿preparamos el futuro?

Julio Pascual

PII: S0211-6995(24)00077-8

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

Reference: NEFRO 1280

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 16 July 2024

Accepted Date: 30 July 2024



Please cite this article as: Pascual J, Xenotrasplante: ¿preparamos el futuro? (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.006>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Sociedad Española de Nefrología.

## Xenotrasplante: ¿preparamos el futuro?

Julio Pascual

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Instituto de Investigación Sanitaria i+12.

Correspondencia: idem. julpascual@gmail.com

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 éxito (1-5). 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 prometedor (6-7), a pesar de que finalmente ha concluido con el fallecimiento prematuro del paciente (8).

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 nuestra capacidad 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 disponibles (9). Es pronto para responder a la pregunta de si el xenotrasplante acabará en el futuro eliminando la necesidad de órganos para trasplante, o la necesidad, 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 modalidad 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 renales que lo necesiten. Es necesario 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 unidades estos límites son mucho más laxos, menos restrictivos. Contraindicar un trasplante renal por obesidad es una práctica extendida pero injustificable en la actualidad (10-12): 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 pacientes obesos para evitarles complicaciones postquirúrgicas, 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 vivo (13).

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 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 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 tomen conciencia ya 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 facilidad (14). 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 por ejemplo 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?

## Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:  
No
2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:  
No
3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:  
No
4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:  
Sí

## Referencias

1. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1889-1898.
2. Anand RP, Layer JV, Heja D et al. Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature* 2023; 622: 393-401.
3. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022;387(1):35-44.
4. Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L 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 et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. *Nat Med* 2023 Aug;29(8):1989-1997.

6. <https://hms.harvard.edu/news/first-genetically-edited-pig-kidney-transplanted-human> Acceso 14 julio 2024
7. Mallapaty S, Kozlov M. First pig kidney transplant in a person: what it means for the future. *Nature* 2024;628:13-14.
8. <https://www.bbc.com/news/articles/c4n1l9g2wn9o>. Acceso 14 julio 2024
9. Reese PP, Powe NR, Lo B. Engineering Equity Into the Promise of Xenotransplantation. *Am J Kidney Dis.* 2024 May;83(5):677-683.
10. Gill JS, Lan J, Dong J, et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant.* 2013;13(8): 2083-2090.
11. Krishnan N, Higgins R, Short A, et al. Kidney Transplantation significantly improves patient and graft survival irrespective of BMI: a cohort study. *Am J Transplant.* 2015;15(9):2378-2386.
12. MacLaughlin HL, Campbell KL. Obesity as a barrier to kidney transplantation: TIME to eliminate the body weight bias? *Semin Dial.* 2019;32(3):219-222.
13. Frutos MÁ, Crespo M, Valentín MO et al. Recommendations for living donor kidney transplantation. *Nefrologia (Engl Ed).* 2022 Dec;42 Suppl 2:5-132.
14. Adams A, Cendales LC, Cooper DKC, 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(9):1290-1299.
15. Baliker M, Roberts GV. Patient perspective on xenotransplantation. *Kidney360.* 2022;3(11):1953-1954.