

Títol: “XENOTRASPLANTE: EL DESAFÍO DE
TRASPLANTAR CON ÓRGANOS DE OTRAS
ESPÉCIES”

Alumne: Marta Monleón Pallarès
Mónica Pérez Sánchez
Laura Tapia López

Assignatura: Deontologia

Curs: 98-99

*Trabajo elaborado por: Marta Monleón Pallarès
Mónica Pérez Sánchez
Laura Tapia López*

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que muy amablemente se han prestado a colaborar y han aportado información y su experiencia para la realización de este trabajo, en especial:

Al **Dr. David Paredes** (de la Coordinadora de Trasplantes del Hospital Clínico de Barcelona), al **Dr. Jaume Martorell** (de la Unidad de Trasplantes del Hospital Clínico de Barcelona), al **Dr. Alberto Centeno** (Jefe de la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital “Juan Canalejo” de A Coruña), a la **Dra. María Casado** (miembro del “Observatori de Bioètica i Dret” del “Parc Científic” de la Universidad de Barcelona) y a la **Dra. Patri Vergara** (de la Unidad de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona).

A todas ellas nuestro más sincero agradecimiento.

ÍNDICE

VOLUMEN I

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. REVISIÓN DE LA EXPERIENCIA CLÍNICA EN XENOTRASPLANTES**
- 3. XENOTRASPLANTE: ASPECTOS MÉDICOS**
 - 3.1. RESPUESTA INMUNOLÓGICA
 - 3.2. ASPECTOS NO INMUNOLÓGICOS
 - 3.3. DONANTE XENOGÉNICO IDEAL PARA EL HOMBRE
- 4. XENOTRASPLANTE: ASPECTOS DE SALUD PÚBLICA**
 - 4.1. XENOZOONOSIS
 - 4.2. INFECCIONES VIRALES RELACIONADAS CON EL XENOTRASPLANTE
 - 4.3. INFECCIONES NO VIRALES RELACIONADAS CON EL XENOTRASPLANTE
 - 4.4. PREVENCIÓN DE LAS XENOZOONOSIS
- 5. XENOTRASPLANTE: ASPECTOS ÉTICO-SOCIALES**
 - 5.1. DERECHOS DE LOS ENFERMOS
 - 5.2. DERECHOS DE LOS ANIMALES
 - 5.3. ÉTICA DEL CIRUJANO TRASPLANTADOR
 - 5.4. FINANCIACIÓN DEL XENOTRASPLANTE
 - 5.5. ÉTICA INTERNACIONAL/CULTURAL
 - 5.6. CONCLUSIONES DEL *ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION*
- 6. SITUACIÓN LEGAL NACIONAL Y EUROPEA**
 - 6.1. INTRODUCCIÓN Y LEGISLACIÓN EUROPEA
 - 6.2. LEGISLACIÓN NACIONAL
 - 6.3. RECOMENDACIONES NACIONAL Y EUROPEA
 - 6.4. COMENTARIOS SOBRE LA AUSENCIA DE LEGISLACIÓN
- 7. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**
- 8. ARTÍCULOS DE PRENSA**
- 9. CONSULTA A LOS SECTORES AFECTADOS**
- 10. RESUMEN Y CONCLUSIONES PROPIAS**
- 11. BIBLIOGRAFÍA**

VOLUMEN II (LEGISLACIÓN)

- Recomendaciones de la Subcomisión de Xenotrasplantes de la ONT
- Doc. 8166 del Consejo de Europa sobre Xenotrasplante
- Doc. 8264 del Consejo de Europa sobre Xenotrasplante
- R.D. 426/1980, de 22-2-80: *sobre extracción y trasplante de órganos*
- R.D. 951/1997, de 20-6-97: *sobre la utilización, liberación y comercialización de organismos modificados genéticamente*
- Ley 5/1995, de 21-6-95: *protección de animales utilizados para experimentación y otras finalidades científicas*
- Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1977. BOE núm.251, de 20-10-99*

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los trasplantes de órganos y tejidos ha sido uno de los avances más importantes de la medicina en la segunda mitad del siglo XX.

En la actualidad, el éxito de los trasplantes ha sido tal, que la demanda de este tipo de terapéuticas ha crecido enormemente creándose una importante desproporción entre la demanda y la oferta de órganos disponible, siendo la demanda muy superior.

Desde hace tiempo, se viene planteando dentro de la comunidad científica, el XENOTRASPLANTE o trasplante de células, tejidos u órganos procedentes de otras especies animales como una posible solución a este problema.

A pesar de las innegables posibilidades que esta opción ofrece *a priori*, existe una evidente preocupación a escala internacional en muchos aspectos relacionados con las investigaciones en marcha, y en concreto con una hipotética fase clínica de las mismas o incluso una investigación clínica establecida. Teniendo en cuenta los diferentes puntos de vista:

- **Médico-científico**

No está totalmente despejado el camino del rechazo xenogénico. Se desconoce la capacidad de viabilidad funcional de los órganos de animales, tanto en sus aspectos cualitativos como en la duración media de esta función.

- **Salud pública**

Se desconoce el futuro comportamiento de los agentes infecciosos de los animales en el ser humano y viceversa.

- **Ético-social**

Se desconoce el impacto psicosocial que una eventual investigación en fase clínica o aplicación clínica terapéutica pudiera conllevar.

- **Legislativo**

No existen normas específicas para el xenotrasplante, ni a nivel nacional ni a nivel internacional, ni en el plano jurídico ni en el plano ético, aunque cada vez más surgen documentos de recomendaciones en esta materia.

Todos estos interrogantes son los que intentaremos analizar en nuestro trabajo, con el objeto de aportar información al lector y suscitarle nuevos planteamientos sobre este fascinante tema.

DATOS SOBRE TRASPLANTES

En la mayoría de países occidentales el número de enfermos en lista de espera para el trasplante de algún órgano sólido aumenta cada año. Este fenómeno se comprende fácilmente si tenemos en cuenta dos cosas:

a) La disponibilidad de órganos de cadáver para trasplante es, por definición, muy limitada. Sólo el 1-2% de las personas que fallecen en un hospital lo hacen por muerte cerebral, y de ellos, un número variable pero que puede superar con creces el 50% no son donantes adecuados por razones de edad, por presentar procesos transmisibles, por

carecer de la autorización de los familiares, o simplemente por no poder ser detectados y mantenidos correctamente.

b) Lejos de resolverse, esta desproporción entre la oferta y la demanda tiende a agravarse en prácticamente todos los países desarrollados (los únicos en los que, por desgracia, es posible el trasplante), por varios motivos: aumento progresivo de las indicaciones ante los buenos resultados obtenidos; mejoría en la detección de procesos transmisibles como pueden ser el VIH o el virus de la hepatitis C, que anulan muchos órganos como posibles donaciones; rechazo crónico de injertos antiguos con pérdida progresiva de éstos; demanda acumulada previa...

En España, el país con el mayor índice de donación de órganos por millón de habitantes en el mundo (Ver tabla *Trasplantes en Europa*) se ha conseguido que no aumente la diferencia entre el número de candidatos y el número de trasplantes que se realizan (Ver tabla *Trasplantes España*). Sin embargo, sería necesario duplicar la cantidad de trasplantes que actualmente se practican para que todos los enfermos en lista de espera (que al comienzo de 1998 eran de 4.460 pacientes totales), y en particular los candidatos a un trasplante renal, pudieran recibir un órgano.

2. REVISIÓN DE LA EXPERIENCIA CLÍNICA EN XENOTRASPLANTE

La idea de trasplantar órganos de otras especies animales en receptores humanos no es nueva. Las siguientes tablas (I-III) recogen la experiencia clínica mundial en trasplante renal, cardíaco y hepático.

TABLA I				
Experiencia Clínica Mundial en Xenotrasplante Renal				
Año	Cirujano	Donante	N	Supervivencia
1905	Princeteau	Conejo(parcial)	1	16 días
1906	Jaboulay	Cerdo	1	<3 días
		Cabra	1	<3 días
1910	Unger	Mono	1	<2 días
1913	Schonstadt	Mono	1	?
1923	Neuhof	Oveja	1	<9 días
1964	Reemtsma	Chimpancé	12	≤9 días
		Mono	1	10 días
1964	Hitchcock	Babuino	1	5 días
1964	Starzl	Babuino	6	<60 días
1964	Hume	Chimpancé	1	1 día
1964	Traeger	Chimpancé	3	<49 días
1965	Goldsmith	Chimpancé	2	4 meses
1966	Cortesini	Chimpancé	1	31 días

TABLA II			
Experiencia Clínica Mundial en Xenotrasplante Cardíaco			
Año	Cirujano Supervivencia*	Donante	Tipo
1964	Hardy	Chimpancé	Ortotópico** 2 horas
1968	Cooley	Oveja	Ortotópico No funcionó
1968	Ross	Cerdo	Heterotópico***4 minutos
1968	Ross	Cerdo	Perfusión con No funcionó sangre humana
1969	Marion	Chimpancé	Ortotópico ? 4 horas
1977	Barnard	Babuino	Heterotópico 5 horas
1977	Barnard	Chimpancé	Heterotópico 4 días
1984	Bailey	Babuino	Ortotópico 20 días
1992	Religa	Cerdo	Ortotópico 24 horas

- * En algunos casos hubo problemas funcionales por el reducido tamaño del corazón.
 ** Se reemplaza el corazón del receptor por el xenoinjerto.
 *** Se coloca el xenoinjerto sin retirar el corazón nativo del receptor.

TABLA III

Experiencia Clínica Mundial en Xenotrasplante Hepático				
Año	Cirujano	Donante	Tipo	Supervivencia
1966	Starlz	Chimpancé	Heterotópico	<1 día
1969	Starlz	Chimpancé	Ortotópico	9 días
1969	Starlz	Chimpancé	Ortotópico	<2 días
1969	Bertoye	Babuino	Heterotópico	<1 día
1970	Leger	Babuino	Heterotópico	3 días
1971	Poyet	Babuino	Heterotópico	<1 día
1971	Motin	Babuino	Heterotópico	3 días
1974	Starlz	Chimpancé	Ortotópico	14 días
1992	Starlz	Babuino	Ortotópico	70 días
1993	Starlz	Babuino	Ortotópico	26 días
1993	Makowka	Cerdo	Heterotópico	<2 días

En los primeros años de este siglo se realizaron tres intentos de xenotrasplante utilizando como donantes un cerdo, una cabra y una oveja pero fracasaron debido al rechazo inmunitario.

En 1964, antes que se dispusiera de la diálisis, Reemtsma trasplantó riñones de chimpancé a enfermos con insuficiencia renal. La mayoría funcionaron inmediatamente después del trasplante pero presentaron varios episodios de rechazo agudo. Sin embargo, lo que condujo al fallecimiento de los pacientes fue la aparición de diversas complicaciones infecciosas como consecuencia de la intensa inmunosupresión utilizada, aunque uno de estos riñones funcionó normalmente durante nueve meses.

En el mismo año, Starlz realizó también xenotrasplantes renales pero utilizando como donantes babuinos. Los resultados fueron similares a los obtenidos por Reemtsma, sin embargo en este caso la máxima supervivencia que alcanzó uno de los xenoinjertos fue 60 días.

Posteriormente se han realizado otras experiencias clínicas de xenotrasplante. A destacar el de corazón, llevado a cabo por Bailey en 1984 y los dos hepáticos realizados por Starzl en 1992 y 1993. Todos ellos utilizaron a babuinos como donantes. La supervivencias de los receptores oscilaron entre 20 y 70 días y todos fallecieron como consecuencia del rechazo del órgano o por complicaciones infecciosas.

Estas experiencias clínicas han puesto de manifiesto importantes aspectos sobre la posible utilidad del xenotrasplante.

3. XENOTRASPLANTE: ASPECTOS MÉDICOS

3.1. RESPUESTA INMUNOLÓGICA

En el rechazo de un xenoinjerto intervienen tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral.

Los xenotrasplantes se pueden dividir en:

-Discordantes: la presencia de anticuerpos preformados o naturales en el momento del trasplante provoca un **rechazo hiperagudo**.

-Concordantes: los anticuerpos se generan tras la exposición de los antígenos del xenoinjerto, por lo que el rechazo se produce varios días después del trasplante.

A) RECHAZO HIPERAGUDO

El rechazo hiperagudo es una rápida y agresiva reacción inmunológica de rechazo que ocurre en los minutos/horas que siguen al implante.

Los mecanismos moleculares responsables del rechazo hiperagudo que sufren los órganos de cerdo, cuando son trasplantados en primates humanos o no humanos dependen fundamentalmente de tres factores:

a) La unión de anticuerpos naturales del receptor con antígenos presentes en las células endoteliales del xenoinjerto.

Cerca del 80% de los anticuerpos humanos capaces de fijar complemento reconocen un único antígeno del cerdo: El disacárido Galactosa α 1-3 Galactosa ($\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}$). Este disacárido se encuentra presente en la células de todos los mamíferos inferiores y primates. Así, la identificación de este antígeno ha permitido una mejor caracterización de los xenoanticuerpos que inician la reacción del rechazo.

Según estudios realizados, el rechazo hiperagudo de órganos de cerdo en primates es mediado fundamentalmente por IgM, que activan el complemento en las células endoteliales del cerdo.

b) La activación del complemento.

La activación del complemento es el elemento fundamental en el rechazo hiperagudo. Se activa por la vía clásica (unión de un anticuerpo con un antígeno), siendo iniciada la reacción por depósito de xenoanticuerpos naturales.

c) La incompatibilidad de las proteínas reguladoras del complemento del xenoinjerto con el complemento del receptor, lo que permite una activación incontrolable del mismo.

Una vez activado el complemento, las proteínas reguladoras del mismo son incapaces de controlar la activación del complemento del receptor, debido a que las proteínas son específicas de especie, produciéndose así el rechazo xenogénico hiperagudo.

ESTRATEGIAS PARA SUPERAR EL RECHAZO HIPERAGUDO:

a) Inhibición de la interacción xenoanticuerpos-endotelio. Posibilidades:

a.1) Disminuir selectivamente el nivel de anticuerpos anti $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}$:

-Absorción de los anticuerpos anti $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}$ mediante columnas que expresan este disacárido.

-Infusión intravenosa de carbohidratos que contienen este disacárido
Sin embargo estos descensos son sólo temporales.

a.2) Disminuir la expresión del antígeno Gal α 1-3Gal por las células endoteliales del cerdo.

Generando cerdos transgénicos que expresan un enzima, el α 1,2-fucosiltransferasa, que reduce significativamente el nivel de Gal α 1-3Gal. Experimentos *in vitro* han funcionado.

b)Inhibición de la activación del complemento:

Con la creación de cerdos transgénicos que expresan en la membrana de sus células las proteínas reguladoras del complemento humano DAF, CD59, o ambas, se ha logrado evitar el rechazo hiperagudo en primates no humanos. Pero se necesita un intenso tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida, ciclosporina) para evitar el rechazo posteriormente y aún así sólo se han conseguido supervivencias de poco más de 90 días. Además este tratamiento se asocia con graves efectos secundarios en el receptor.

B) OTROS TIPOS DE RECHAZO EN LOS XENOTRASPLANTES DISCORDANTES.

a)Rechazo xenogénico tardío:

Es una reacción que tiene lugar varios días después del xenotrasplante cuando se evita el rechazo hiperagudo. Su fisiopatología no se conoce muy bien. Se piensa que interviene la células natural Killer (NK).

b)Rechazo celular del xenoinjerto:

En las pocas ocasiones en que se ha superado el rechazo hiperagudo y el rechazo xenogénico tardío ha tenido lugar la respuesta inmunitaria celular. Ésta ha sido más grave que la presente en los alotrasplantes, lo que condiciona la utilización de fármacos inmunosupresores más potentes.

3.2. ASPECTOS NO INMUNOLÓGICOS

A medida que se van encontrando vías de posible solución a los problemas en relación con el rechazo, surge la preocupación frente a la posibilidad de transmisión de infecciones desde el órgano animal al receptor humano y frente a la funcionalidad de dicho órgano en el receptor del xenoinjerto.

En cuanto a **funcionalidad**, se sabe que órganos como el corazón o el riñón pueden funcionar correctamente en humanos, al menos durante un corto espacio de tiempo, pero la gran incógnita es la compatibilidad fisiológica de los órganos y células en un ambiente diferente y su posibilidad de adaptación y de cumplimiento de sus funciones a largo plazo dentro del organismo humano. Es decir, el éxito del xenotrasplante depende no sólo de las medidas que se tomen para evitar el rechazo, sino también del adecuado ajuste del órgano animal al receptor humano, incluyendo la sensibilidad de este órgano a las señales del receptor y la efectividad de las hormonas, proteínas mediadoras u otras sustancias transmisoras producidas por el órgano implantado.

Por otro lado existe la posibilidad de **transmisión de infecciones**, especialmente virus, aunque también otros patógenos no virales (bacterias, hongos, etc.), de los animales a los humanos. El riesgo viene de organismos que pudiendo ser bien tolerados

en el animal podría causar enfermedad en los humanos; además el humano se encuentra en una situación de inmunosupresión debida al tratamiento al que es sometido para evitar el rechazo. A esto tenemos que añadir la potencialidad de trasmisión a la familia y entorno que rodea al receptor y a la población en general.

3.3. DONANTE XENOGÉNICO IDEAL PARA EL HOMBRE

Teniendo en cuenta los aspectos inmunológicos (rechazos) y no inmunológicos (posibilidad de funcionalidad del órgano, posibilidad de transmisión de infecciones) que hemos comentado anteriormente, se discute acerca de cuál sería la especie animal idónea como donante xenogénica.

En general, cuanto mayor es la distancia que separa a dos especies en la escala filogenética, mayor es la posibilidad de que existan anticuerpos preformados, y por lo tanto rechazo hiperagudo. Si a esto añadimos las similitudes anatómicas y funcionales existentes entre los humanos y los primates, comprenderemos que estos animales sean la fuente más lógica de órganos para los humanos. Sin embargo, el uso de primates comporta muchas dificultades (Ver *Tabla IV*).

Por eso desde hace tiempo, muchos investigadores han elegido como donante potencial de xenoinjerto al cerdo. En la *Tabla IV* pueden verse sus ventajas y desventajas con respecto a los primates, y resulta bastante evidente que sus ventajas superan a las desventajas.

El cerdo (y en particular el cerdo enano, de tamaño mucho más similar al de los seres humanos) cumple muchos de los requisitos que serían deseables en un animal como potencial donante de órganos.

TABLA IV			
Comparación de los primates y los cerdos como donantes de órganos			
Primates		Cerdos	
Ventajas	Inconvenientes	Ventajas	
Inconvenientes			
Immunológicamente más crecimiento rápido	Camadas únicas inmunológicamente relacionado con el hombre más distante al	y crecimiento lento	Camadas múltiples y hombre
Fisiología y anatomía similar al hombre parecida al hombre ^a	Falta de experiencia con su crianza en cautividad a “gran escala”	Amplia experiencia con su crianza en granjas	menos
	Algunas especies en peligro de extinción	Menos problemas ético-morales ^b	
Enfermedades más parecidas a las del hombre (¿mayor transmisibilidad?)			

Razones ético-morales

- a.* Pero se ha observado una estrecha similitud entre el cerdo y el hombre con respecto a los parámetros relevantes para el trasplante, incluyendo la fisiología renal, cardiovascular y pulmonar. Es posible que también existan semejanzas en cuanto a otros órganos.
- b.* En una sociedad que habitualmente lo emplea como fuente de alimento.

4. XENOTRASPLANTE: ASPECTOS DE SALUD PÚBLICA

4.1. XENOZOONOSIS

Con el comienzo de los xenotrasplantes, la definición de zoonosis, enfermedades que pueden transmitirse de los animales al hombre en condiciones naturales, debería ampliarse para incluir las **xenozoonosis**, esto es, la transmisión inadvertida de patógenos a partir de órganos, tejidos o células de animales trasplantados al hombre.

Esta posibilidad es algo más que un concepto teórico.

En los años 50, millones de personas fueron expuestas a un papovavirus simio, SV40, al recibir vacuna contra la polio y adenovirus, preparadas en cultivos de células de riñón de monos contaminados.

El virus Herpes B de los macacos *H. simiae*, produce en el mono lesiones recurrentes orales o genitales de extensión limitada, pero cuando infecta al hombre produce una mielitis ascendente fatal, salvo si se instaura un tratamiento precoz con aciclovir.

Los cerdos tienen una alta incidencia de citomegalovirus, que se conoce produce muerte fetal.

Se han publicado investigaciones que indican que un retrovirus endógeno del cerdo infecta células humanas (Patience y cols., 1997). Por otra parte, se sabe que retrovirus endógenos inocuos en su huésped natural pueden saltar especies y provocar enfermedad en los nuevos huéspedes.

Más recientemente (Yin y cols., 1997) demuestran experimentalmente que ARN de distintos retrovirus pueden encapsidarse juntos e intercambiar información genética, lo cual podría generar virus quimera con propiedades distintas y de potencial patógeno desconocido.

MECANISMOS DE XENOZOONOSIS

Desde un punto de vista teórico, las xenozoonosis pueden producirse en varias circunstancias:

- Transmisión de organismos que sean patógenos para ambas especies (p.ej: *T. gondii*).
- Transmisión de organismos en principio específicos de la especie donante pero muy parecidos a algún patógeno humano y que una vez introducidos en un humano puedan tener receptores que permitan su infectividad.
- Transmisión de organismos a los que en circunstancias normales la especie humana es resistente pero que pueden convertirse en patógenos en el ambiente de inmunosupresión inherente al xenotrasplante.
- Transmisión de patógenos específicos de la especie del animal donante que, aún siendo incapaces de provocar la enfermedad en el hombre, sí sean capaces de destruir el xenoinjerto.
- Posible recombinación de infecciones duales o entre un virus aportado por el xenotrasplante y virus existentes en la persona trasplantada (con aumento de la virulencia o aparición de patología nueva desconocida previamente).
- Transmisión de priones. Estas y otras infecciones de largo período de incubación son especialmente peligrosas, pues pueden no detectarse sino después de haberse transmitido a otros individuos.

El riesgo de zoonosis no sólo supone un amenaza para la población receptora de órganos, sino que podría causar graves problemas de Salud Pública: en el peor de los casos, podrían transmitirse a otros humanos y provocar graves **pandemias**.

Las discusiones acerca de este problema son intensas y un tema aún no resuelto, en el que las opiniones varían en cuanto a que el riesgo pueda existir o no, en qué grado y a qué plazo. Lo que es indiscutible es que es un factor potencialmente de altísimo riesgo que deberá considerarse en el ámbito **internacional** (las zoonosis no entienden de fronteras entre países) y deberá figurar en cualquier recomendación que se emita al respecto.

4.2. INFECCIONES VIRALES RELACIONADAS CON EL XENOTRASPLANTE. PATÓGENOS ESPECÍFICOS DE BABUINOS Y CERDOS

1. Herpesvirus

Detallamos a continuación todos los herpesvirus conocidos en babuinos y cerdos (Virus Taxonomy, 6th Report of ICTC, Springer, 1995):

Subfamilia Alphaherpesvirinae

Género *Simplexvirus*:

- Especie tipo Virus herpes humano 1.
- Herpes virus B (Virus Herpes cercopithecino 1, Herpes simiae virus).

Género *Varicellovirus*:

- Especie tipo Virus herpes humano 3 (Virus varicela zóster 1).
- Virus de la pseudorabia (Virus de Aujeszky, Herpes virus suid 1).
- Virus herpes cercopithecino 2 (Virus SA8).

Subfamilia Bethaherpesvirinae

Sin género asignado:

- Herpesvirus suid 2 (Citomegalovirus suino, Virus de la rinitis de cuerpos de inclusión).

Subfamilia Gammaherpesvirinae

Género *Lymphocritovirus*:

- Especie tipo Herpesvirus humano 4.
- Virus Herpes cercopithecino 12 (Virus herpes Epstein-Barr del papio, Virus herpes del papio, virus herpes del babuino).

2. Retrovirus

Representan otro tipo de virus potencialmente transmisibles entre diferentes especies. Así, el virus VIH-2 humano se ha podido transmitir a babuinos, originando exantema transitorio o infección asintomática, siendo capaz de infectar monocitos de sangre periférica del animal. El SIV_{mac} (virus de la inmunodeficiencia del simio de Macaca nemestrina), muy similar genéticamente al VIH-2 humano, se ha transmitido a babuinos produciendo linfadenopatía transitoria y a otras especies de monos en las que ha resultado mortal. Se ha demostrado la infección humana por SIV en tres técnicos de laboratorio que trabajaban con sangre de monos infectados por este virus. Ninguno desarrolló enfermedad similar al sida, pero su importancia clínica es

desconocida ya que uno de ellos desarrolló una dermatitis de manos y antebrazos que requirió tratamiento con corticoides.

Estos resultados demuestran que existe variabilidad en cuanto a la expresión de la enfermedad, pero que la infección con cruce de especies es posible.

También tiene importancia potencial para los xenotrasplantes el hecho de que muchos babuinos tienen anticuerpos frente a otros retrovirus: 20-40% frente al virus linfotrópico de los simios (STLV), que tiene un 90% de homología con el HTLV-1, agente de la leucemia de células T de los humanos adultos.

Se han identificado además retrovirus endógenos en babuinos que pueden integrarse en células humanas *in vitro*, siendo desconocido su potencial patogénico.

Por otra parte, con frecuencia se encuentran en primates otro tipo de retrovirus, los Spumavirus, de capacidad patógena desconocida pero que deberían incluirse en las pruebas de detección.

3. Otros virus

El de la encefalomiocarditis, un picornavirus que afecta generalmente al ratón pero que también puede afectar a cerdos, babuinos y humanos.

Filovirus como el Ebola o el Marburg, que han producido esporádicamente brotes de enfermedad humana a partir de la importación de primates de África y Asia. Los animales que superan la infección no muestran persistencia de ésta, por lo que un nivel bajo de anticuerpos a estos virus parecería carente de significado en cuanto a posible fuente de infección.

4. Recombinaciones

Como ya hemos comentado anteriormente, esta es una posibilidad importante a tener en cuenta.

4.3. INFECCIONES NO VIRALES RELACIONADAS CON EL XENOTRASPLANTE

Aunque la atención pública y gran parte de la atención científica se ha centrado en los patógenos virales, no hay que olvidar la prevención de la transmisión de bacterias, hongos y parásitos, que son igualmente importantes. De hecho, en las primeras semanas post-trasplante, la mayoría de las infecciones proceden del injerto y están producidas por bacterias y hongos (estafilococos, estreptococos, *Klebsiella*, *E.coli*, *Aspergillus*, *Candida*...) comunes a muchas especies. Pasados los primeros meses, pueden producirse infecciones graves por patógenos típicamente oportunistas como *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma*, levaduras y hongos filamentosos, también presentes en muchas especies animales.

4.4. PREVENCIÓN DE LAS XENOZOONOSIS

Las recomendaciones para la prevención de las xenozoosis que se pueden establecer en este momento, en que aún no se dispone de experiencia clínica con humanos, son simples opiniones razonadas, basadas en la experiencia del alotrasplante y en el conocimiento de potenciales patógenos de la especie donante. Por tanto, están

sujetas a un **gran margen de error** y deberán estar abiertas a continuas modificaciones conforme vayan apareciendo nuevos hallazgos.

Es obvio que una de las herramientas fundamentales para prevenir las zoonosis es **prevenir las infecciones en el animal donante**. Para conseguir este objetivo es necesario:

a) Utilizar en exclusiva animales nacidos en cautividad a través de una histerectomía bajo condiciones asépticas.

b) Criar dichos animales en instalaciones que cumplan escrupulosamente las recomendaciones para la manipulación de animales de laboratorio, incluyendo los cuidados veterinarios estándar y las vacunaciones.

c) Instalaciones cerradas que permitan mantener una atmósfera libre de gérmenes en las que se limite drásticamente la exposición a la flora microbiana. Esto incluye evitar la introducción de animales nuevos o los contactos no regulados con otras especies, para lo que se necesita un aislamiento geográfico, el uso de aire filtrado, un cuidado exquisito en su alimentación y el establecimiento de sistemas de control de plagas. El mantenimiento de animales centinela sería también deseable.

d) Exámenes periódicos exhaustivos de la salud del animal incluyendo necropsias de los animales muertos, incluidos los fallecidos durante el parto.

e) Evitar en lo posible la utilización de antimicrobianos que en su caso permitirían la transmisión de bacterias multirresistentes.

f) Realizar periódicamente estudios microbiológicos para excluir la presencia de infecciones potencialmente transmisibles al receptor humano.

La lista de infecciones que deberían ser excluidas para designar a un animal como potencialmente donante incluye:

Infecciones víricas (en babuinos, según Univ. de Pittsburg, 1993)

Serología para:

- Herpesvirus: HSV-1 y 2, EBV, VZV, SA8 y CMV.
- Retrovirus: SIV, SRV-1 y 2, STLV-1, HIV-1 y 2, HTLV.
- Hepatitis: A, B y C.
- Encefalomiocarditis.
- Coriomeningitis linfocitaria (CML).
- Pox de los monos (monkeypox).
- Virus de la fiebre hemorrágica simia.
- Virus Marburg.
- Spumavirus.

Infecciones bacterianas

- *Brucella*.
- *Leptospira*.
- *Listeria monocytogenes*.
- *Mycobacterium bovis*.
- *Mycobacterium tuberculosis*.
- *Mycobacterium avium-intracellulare*.
- *Mycoplasma hyopneumoniae*.
- *Salmonella*.
- *Shigella*.
- *Campylobacter*.

- Bacterias resistentes a antibióticos.
- Rickettsias.

Infecciones fúngicas

- *Aspergillus* (solo en caso de que produzca lesiones en el animal).
- *Candida* (solo en caso de que produzca lesiones en el animal).
- *Histoplasma capsulatum*.

Infecciones parasitarias

- *Ascaris suum*.
- *Cryptosporidium parvum*.
- *NeosporaStrongiloides ransomi*.
- *Toxoplasma gondii*.
- *Trichinella spiralis*.
- *Hepatocystis kochi*.

Lo cual implica:

Examen físico periódico.

Pruebas de tuberculina cada 3 meses.

Cultivos microbiológicos de:

- Heces para parásitos y huevos.
- Heces para patógenos bacterianos.
- Hemocultivo para patógenos bacterianos.
- Cultivos virales en sangre, exudados faríngeos, orina y heces.

Los aislados de patógenos y muestras de suero deben guardarse para posibles pruebas futuras.

A pesar de todas estas medidas, la cría de cabañas no infectadas es muy difícil. Es posible que no se conozcan todos los virus ni todas las enfermedades transmisibles, o que no sea posible identificarlos y eliminarlos.

Por otra parte, los métodos de detección de según qué agentes infecciosos pueden no ser lo suficientemente específicos como sería deseable. Este es el caso de la serología para detectar retrovirus de cerdos o babuinos que tienen reactividad cruzada con virus análogos de humanos, lo cual impediría descifrar el origen de una hipotética infección post-trasplante. Parece evidente que dichos métodos deberían sustituirse por otros más específicos como podría ser la PCR.

También deberán **evaluarse las enfermedades infecciosas en el candidato a xenotrasplante**, lo cual incluye, también según la Univ.de Pittsburg en xenotrasplantes de babuino:

Antes del trasplante:

- Virología: cultivos de sangre, faringe y orina.
- Serología: VIH-1 y 2, HTLV, Hepatitis A, B, C y D, EBV, HSV IgG e IgM, VZV, CMV IgG e IgM, Toxoplasma IgG e IgM.

En el trasplante:

Virología:

- Cultivos de sangre, orina y faringe si ha pasado más de un mes desde los últimos realizados.
- Suero: guardar como primera muestra para serología de virus simios.

Después del trasplante:

- Virología: cultivos de sangre, orina y faringe.
- Serología para virus de primates: SA8, Spumavirus, SIV, SRV y STLV.
Los días 7, 14, 28 y los meses 2-6, 9 y 12 y cada seis meses después.
- Estrecho seguimiento del receptor para la identificación y tratamiento de infecciones por estos u otros patógenos.

Por último, en la prevención de las zoonosis no hay que olvidar la **vigilancia médica estrecha de los cuidadores de los animales**, que debería incluir:

- Exámenes rutinarios de salud.
- Estudios microbiológicos periódicos, incluyendo serología para *Toxoplasma*.
- Examen de heces para descartar la presencia de enteropatógenos: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*.
- Prueba de la Tuberculina.

5.XENOTRASPLANTE: ASPECTOS ÉTICO-SOCIALES

Los problemas éticos de los xenotrasplantes vienen determinados por el peligro que pueden representar para el receptor y para la salud pública y por el lugar que ocupa el animal en la escala filogenética. Por esta razón, el tema debe tratarse mostrando un alto rigor científico, proporcionando una adecuada pedagogía a la población y realizando un cuidadoso análisis ético en el que cabría considerar:

- Los derechos de los enfermos
- Los derechos de los animales
- Ética del cirujano trasplantador y resto de componentes del equipo médico
- Financiación del xenotrasplante
- La ética internacional/cultural

5.1. DERECHOS DE LOS ENFERMOS

Los enfermos en estado crítico con fracaso terminal de un órgano se encuentran en una situación muy diferente a la de los médicos y de las personas sanas que puedan criticar el xenotrasplante o considerarlo no ético, y no debería olvidarse su situación. Las expectativas de una alta calidad de vida y de longevidad han pasado a ser tan predominantes en nuestra cultura que la mayoría de los pacientes, llegado el caso, aceptaría un xenotrasplante.

Lo importante aquí es el derecho de los pacientes a ser informados sobre la intervención que van a sufrir y sus riesgos y consecuencias, el derecho a aceptar o rechazar el xenotrasplante, sin que el rechazo sea motivo de discriminación en la espera de un posible alotrasplante, y la necesidad de obtener la aceptación lúcida por parte del paciente. Con respecto a este último aspecto, surge la cuestión de cómo podría informarse o recibir el consentimiento en niños, drogodependientes o pacientes con discapacidad mental.

Otra duda es si el receptor de un xenotrasplante puede sufrir algún tipo de discriminación por el hecho de llevar un órgano de un animal. ¿Cómo reaccionarían sus amigos, familiares o compañeros de trabajo? ¿Podría ser víctima de constantes bromas y molestias por parte de éstos? ¿Le afectaría en sus relaciones personales?

Por otra parte, si existe el riesgo de que se transmitan enfermedades a otros, la sociedad también debería aceptar o rechazar el xenotrasplante. Es necesario resolver el problema de cómo controlar a los pacientes y al personal sanitario...

5.2. DERECHOS DE LOS ANIMALES

La sociedad actual es receptiva a los valores de ética ecológica y reconoce un valor intrínseco a todos los seres vivos y especialmente a los primates. Esto puede llevarle a plantearse si es justificable el sacrificio de animales con el fin de que sus órganos puedan ser trasplantados al ser humano. Sin embargo, parece razonable salvar la vida de un ser humano a costa de la de un animal, y es probable que incluso los animalistas lo consideren legítimo.

Un requisito para la utilización de animales en el xenotrasplante es que éstos deben ser tratados de acuerdo con sus derechos de no padecer dolor, sufrimiento o lesiones perdurables.

Por otra parte, destaca la importancia de la cría de animales transgénicos, que exige analizar los riesgos de alteración del código genético de los animales a raíz de su reproducción y sólo sería aceptable si afectase a unas determinadas funciones inmunológicas y no a su fenotipo. Se trata, pues, de educar a la sociedad para acabar con mitos sobre la posibilidad de crear hombres-mono o animales medio humanos.

También merecerían un examen atento los problemas legales y económicos que suscita la propiedad de los animales transgénicos y su patentabilidad.

5.3. ÉTICA DEL CIRUJANO TRASPLANTADOR

A medida que la medicina progresa, se incrementan las exigencias a los médicos. El cirujano trasplantador podría sentirse forzado o suplicado por un paciente cercano a la muerte para que se le trasplante un órgano de un animal.

No podemos negar que han existido médicos en el campo del trasplante que sucumbieron a la tentación del dinero y de lograr una carrera brillante e hicieron un uso irresponsable de la vida de sus pacientes.

Si bien es cierto que el cirujano, como científico, tiene derecho a investigar e intentar desarrollar nuevas técnicas rápidamente, también es cierto que si va a intentar un experimento, debe informar al paciente sobre todos sus problemas, riesgos y consecuencias y tiene que preguntarse y ser realista sobre cuáles son las ventajas de ese tratamiento para el paciente y cuáles los riesgos de dañarle físicamente o psíquicamente.

5.4. FINANCIACIÓN DEL XENOTRASPLANTE

Los aspectos económicos de los xenotrasplantes es una cuestión más que necesita ser examinada. Si llegasen a ser factibles, se tendrían que facilitar los órganos de los animales a los hospitales trasplantadores y se convertirían en una mercancía valiosa cuyas pérdidas deberían reducirse al mínimo. Entonces, ¿cómo debería ser la distribución de los órganos? ¿deberían llegar a todos los centros que desean iniciarse en los xenotrasplantes o únicamente a un número limitado de centros que hiciesen un óptimo uso de ellos?

Los lugares de producción de los animales plantean otro desafío. Estos centros tendrán que cumplir estándares tan altos que requerirán inversiones muy importantes.

Finalmente, también es necesario analizar el precio y coste social de los xenotrasplantes. El precio del procedimiento puede ser alto, por lo menos en su fase inicial. ¿Podrá la atención sanitaria asumir sus costes como una simple carga adicional?

No obstante, estos gastos se tienen que considerar en el contexto de los beneficios; los sistemas sanitarios ahorrarían en el tratamiento paliativo de los pacientes que esperan un trasplante y éste ya no sería una intervención urgente sino electiva, planificada, y por tanto, con una relación coste-eficacia mejor.

5.5. ÉTICA INTERNACIONAL/CULTURAL

En cada cultura observamos una actitud diferente con respecto a la vida, la muerte y el trasplante.

La cultura occidental está muy influida por la ciencia y constantemente busca la relación coste-beneficio o una alternativa médica válida, y el xenotrasplante podría ser una de esas alternativas (a la escasez de órganos humanos).

Lo que es ético para una cultura puede no serlo para otra. Deben tenerse en cuenta los diferentes sistemas de valores según las culturas y todos los seres humanos deberían poder disfrutar del derecho a vivir según sus propios estándares culturales.

5.6. CONCLUSIONES DEL *ADVISORY GROUP ON THE ETHICS OF XENOTRANSPLANTATION* (AGOSTO 1996)

Es necesario un mayor esclarecimiento sobre factores fisiológicos, inmunológicos y riesgos de infección del xenotrasplante.

El consentimiento será preferible obtenerlo cuando llegue el momento oportuno en adultos (no en niños) teniendo en cuenta el balance favorable beneficio-riesgo.

El paciente que reúna las condiciones ideales para un xenotrasplante que renuncie al mismo no puede ser discriminado como receptor de alotrasplante.

El receptor del xenotrasplante ha de ser correctamente informado y recibir ayuda psicológica antes y después de la intervención, si la necesita.

El sacrificio de un primate sólo es justificable si existen posibilidades razonables de éxito en la intervención.

Debe restringirse la utilización de primates a los casos en que no sea posible un método alternativo.

El uso de cerdos (incluyendo los transgénicos) como fuente de órganos y tejidos es aceptable.

En la utilización de animales para la investigación deben tomarse las medidas oportunas para no causar sufrimiento indebido, aliviándolo si se produce y procurando la muerte del animal sin sufrimiento.

6. SITUACIÓN LEGAL NACIONAL Y EUROPEA

6.1. INTRODUCCIÓN Y LEGISLACIÓN EUROPEA

No existe prohibición expresa que impida el trasplante de órganos de animales a humanos en ninguna legislación. Aunque el xenotrasplante esté muy lejos todavía de ser un procedimiento de rutina, es evidente que las investigaciones en este campo, aunque sean en el ámbito experimental, precisan un marco de regulación adecuado.

En base a esto, diferentes organismos internacionales relacionados con la salud han emitido posturas al respecto, y entre ellos figuran:

1.El Comité de Salud del Consejo de Europa.

A petición de la Comisión de Trasplantes de dicho organismo, aprobó en junio de 1997 una propuesta de recomendación a los Estados miembros para que se creen organismos de control sobre esta materia.

2.El Comité de Ciencia y Tecnología del Consejo de Europa.

Elaboró el 15 de octubre de 1998 el Documento 8166, aprobado por la Asamblea Parlamentaria el 29 de enero de 1999, acerca de Xenotrasplantes. Este informe sostiene que antes de comenzar los ensayos de xenotrasplantes clínicos debería instaurarse una moratoria que sea legalmente vinculante, con el objetivo de dar tiempo a que se puedan debatir y responder satisfactoriamente las numerosas cuestiones médicas, de salud pública, ético-sociales y legales que suscitan.

Este documento fue asimismo aceptado y enmendado por el Comité de Asuntos Sociales, Familiares y de Sanidad en el Documento 8264, del 24 de noviembre de 1998.

En varios países se han creado comités dedicados a las investigaciones en xenotrasplantes, y entre ellos figuran:

1. Instituto de Salud Pública de USA e Instituto de Medicina de USA.

Han desarrollado una guía de buena práctica en investigación en xenotrasplante y han publicado un documento informativo respectivamente. Ambos dejan a las Autoridades Legales locales la decisión y capacidad de regular sobre esta materia.

2. Comité creado por decisión del Gobierno Británico.

Monitorizará la evolución de las investigaciones en este campo, y sus principales recomendaciones hasta este momento han sido:

a) No es aconsejable iniciar ensayos clínicos en esta materia dada la falta de evidencias concluyentes sobre aspectos fisiológicos, inmunológicos y de infección.

b) El uso de cerdos (incluyendo cerdos transgénicos) como fuente de órganos y tejidos es aceptable. El uso de primates, por el contrario, es éticamente inaceptable.

c) Se debe mantener el alotrasplante y si es posible potenciarlo, poniendo especial atención en los aspectos relativos a las tasas de donación. Se debe promover la investigación en terapias alternativas tales como los órganos artificiales o la terapia génica.

d) Se establecerá un comité que haga un seguimiento sobre las investigaciones en xenotrasplantes y su posibles aplicación clínica.

6.2. LEGISLACIÓN NACIONAL

En nuestro país, la Comisión de Trasplantes de Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobó la creación de una Subcomisión dedicada a las investigaciones en Xenotrasplante en su reunión celebrada el 8 de mayo de 1997. Asimismo, el Pleno del Congreso de los Diputados aprobó el 10 de junio de 1997 una proposición no de ley en la que se instaba al Gobierno a realizar un seguimiento cercano de esta terapéutica.

El Ministerio de Sanidad, en cumplimiento de lo expuesto anteriormente, ha creado una Comisión multidisciplinaria en la que expertos en los diferentes campos relacionados con la materia contribuirán a la buena marcha de los proyectos. Sus funciones se pueden resumir en:

a) Conocimiento y seguimiento de los proyectos de investigación que se desarrollan en nuestro país y que afecten de alguna manera a simios y/o humanos.

b) Conocimiento de la marcha de las investigaciones en la materia a nivel internacional.

c) Elaboración de las recomendaciones oportunas para el desarrollo de las investigaciones, sobre todo en lo que se refiere al control de los riesgos de enfermedades transmisibles.

d) Asesoramiento de los organismos sanitarios y no sanitarios en materia de xenotrasplantes.

e) Emisión de informes periódicos o a demanda en materia de xenotrasplantes.

f) Análisis y aprobación de proyectos de investigación clínica en xenotrasplantes.

g) Desarrollo y mantenimiento de un registro de receptores de xenotrasplantes y las fuentes de documentación.

La Subcomisión fue creada el 29 de junio de 1997 y se pone al servicio de cualquier demanda de la comunidad científica o de las diferentes instituciones médicas o sociosanitarias. Se compromete a mantener informados a todos los agentes sanitarios y sociales implicados en xenotrasplantes sobre sus trabajos en marcha así como a ser un foro de apoyo a las investigaciones en marcha.

En ausencia de regulaciones específicas en España, diversas normativas abordan aspectos colaterales que se refieren a:

- Investigaciones en animales.
- Manipulación genética.
- Trasplantes de órganos y tejidos.

La relación de dichas normativas es la siguiente:

1. Leyes básicas:

• **Ley 14/1986**, de 25 de abril, Ley General de Sanidad. Contiene el régimen de Infracciones y Sanciones con carácter general.

• **Ley 30/1979**, de 27 de octubre, sobre Extracción y Trasplante de Órganos.

• **Real Decreto 426/1980**, de 22 de febrero, por el que se desarrolla la ley anterior.

• **Real Decreto 411/1996**, de 1 de marzo, por el que se regulan las actividades relativas a la Utilización de Tejidos Humanos.

• **Instrumento de Ratificación del Convenio** para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y

la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), de 20 de octubre de 1999.

2. Leyes sobre manipulación genética:

- **Ley 15/1994**, de 3 de junio, por la que se establece el Régimen Jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, a fin de prevenir los riesgos para la salud humana y el medio ambiente.

- **Real Decreto 951/1997**, de 20 de junio, por el que se aprueba el Reglamento General para el desarrollo y ejecución de la ley anterior.

- **Artículo 159 del Código Penal**, aprobado por la Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, que dice lo siguiente:

1. Serán castigados con la pena de prisión de dos a seis años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de siete a diez años los que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo.

2. Si la alteración del genotipo fuere realizada por imprudencia grave, la pena será de multa de seis a quince meses e inhabilitación para empleo o cargo público, profesión u oficio de uno a tres años.

- En **Cataluña**, el alta de una hipotética explotación de cerdos transgénicos para xenotrasplante se realizaría en las Oficinas Comarcales del DARP. Las inspecciones estarían también a cargo del personal de la Generalitat especializado en este tema.

3. Leyes en materia de experimentación e investigación animal:

- En el ámbito internacional deben destacarse los Convenios de Bonn (1985), Washington (1986), y Berna (1986). En definitiva, ha de tenerse en cuenta la **I Declaración Universal de los Derechos del Animal** promovida por la UNESCO y aprobada por la ONU.

- **Normativa del Consejo de Europa**. Se debe mencionar el Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, hecho en Estrasburgo el 18 de marzo de 1986. **Instrumento de Ratificación del Convenio Europeo**: BOE 25805 de 25 de octubre de 1990.

- Normativa de la Unión Europea. Hay que destacar la Directiva del Consejo de 24 de noviembre de 1986 (**Directiva 86/609**), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

- **Real Decreto 223/1988**, de 14 de marzo, sobre Protección de los Animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. La pretensión de la norma es protegerlos, darles los cuidados adecuados, no causarles dolor innecesario, sufrimiento, estrés, o lesiones prolongados y evitar toda duplicación inútil de experimentos y que el número de animales utilizados se reduzca al mínimo.

- **Orden de 13 de octubre de 1989**, en la que se desarrollan las Normas de Registro de los establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales de experimentación de titularidad estatal, así como las de Autorización para el empleo de animales de experimentación.

- **Leyes Autonómicas**. En Cataluña cabe reseñar las siguientes: **Ley 3/1988**, de 4 de marzo, de Protección de los Animales y Plantas, **Ley 5/1995**, de 21 de junio, de Protección de los Animales utilizados para experimentación y otras finalidades científicas, **Ley 18/1998**, de 28 de diciembre, que modifica la Ley 3/1988 de Protección

de los Animales, y **Decret 214/1997**, de 30 de julio, por el que se regula la utilización de los animales para experimentación y otras finalidades científicas.

Incluimos en el trabajo la legislación más actualizada referente a cada uno de los temas anteriores.

6.3. RECOMENDACIONES NACIONAL Y EUROPEA

Como ya hemos comentado, no existen normas específicas para xenotrasplante ni a nivel nacional ni a nivel internacional, pero cada vez surgen más Recomendaciones al respecto. En el ámbito español, las más significativas son:

1. Recomendaciones de la Subcomisión de Xenotrasplante para la regulación de estas actividades en España.

2. Recomendaciones del Consejo de Europa en materia de Xenotrasplante: Doc.8166 y Doc.8264.

Recomendaciones que también incluimos en el trabajo.

6.4. COMENTARIOS SOBRE LA AUSENCIA DE LEGISLACIÓN

Tras conversar con el Dr. Jaume Martorell y leer sobre la polémica que han suscitado los xenotrasplantes hemos comprendido por qué no existe una legislación al respecto.

La principal causa es que legislar la medicina es difícil, ya que los conceptos pueden cambiar de un día para otro y estos cambios no se pueden reflejar en las leyes con la misma rapidez.

Lo que sí sería deseable es la existencia de una legislación que de forma genérica marcara las directrices de comportamiento tanto en la fase preclínica como en una hipotética fase clínica.

De este modo, al ser de carácter general, dejaría abiertas las puertas a posibles modificaciones para ir adaptándose a los cambios del día a día.

A pesar de la ausencia de tal legislación, no olvidemos que contamos con las **Recomendaciones de la Subcomisión de Xenotrasplante de la ONT** y que éstas adquieren prácticamente valor de ley.

Otra dificultad a la hora de legislar es la de cómo afrontar el **consentimiento informado**, que en el caso de los xenotrasplantes presenta algunas peculiaridades que no muestra el alotrasplante. Habría que contemplar el consentimiento informado a los familiares y a las personas con las que se relacione de forma íntima (sexual), por los problemas de transmisión de enfermedades, lo cual supone un nuevo reto. No hay que olvidar que la aceptación de un xenotrasplante supone aceptar una monitorización clínica durante toda la vida del receptor y que esta monitorización puede afectar a todas aquellas personas que le rodean.

Para concluir, queremos mencionar que se están elaborando unas **Recomendaciones a nivel Europeo** y que se prevé se aprobarán de aquí a un año y medio aproximadamente.

7. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS: COMENTARIOS

Lo que se aprecia más claramente leyendo los diversos artículos es que en el tema del Xenotrasplante hay muchos sectores implicados, y que no todos tienen las mismas opiniones al respecto.

Por una parte están los pacientes y sus familiares, así como las compañías farmacéuticas o de animales transgénicos, que son los sectores que más presión ejercen para iniciar los ensayos en fase clínica y obtener beneficios a corto plazo.

Por otra está la de algunos (supongamos que una minoría) cirujanos ávidos de probar nuevas técnicas y de conseguir el éxito profesional a toda costa, sin tener en consideración suficiente a sus pacientes.

La mayoría de científicos y miembros de comités bioéticos creen que la seguridad es la máxima prioridad y que es necesario llegar a un acuerdo internacional tras consultar más al público, por lo que están a favor de una moratoria antes de pasar a los ensayos clínicos. En general no lo ven como algo posible a corto plazo y advierten de la necesidad de seguir potenciando el alotrasplante así como de evaluar los beneficios y riesgos del xenotrasplante.

También aparece la opinión de los animalistas, contrarios a sacrificar tantos animales por algo que tiene pocas posibilidades de tener éxito y que además puede poner en riesgo a la población entera. En su tono alarmista habitual, también advierten a la población de que se crearán quimeras, lo cual creemos debido a un concepto erróneo de lo que es un animal transgénico.

8. ARTÍCULOS DE PRENSA: COMENTARIOS

Desde que empezamos a buscar artículos de prensa relacionados con el Xenotrasplante, una cosa nos ha llamado poderosamente la atención: el número considerable de artículos recientes que hemos hallado (algunos de ellos son de Octubre y Noviembre de este año). Esto no hace más que reflejar cuán de actualidad es este tema y cómo puede interesar a la sociedad en general. De hecho, en las encuestas realizadas se observa cómo la mayoría de gente estaba al corriente de las investigaciones en Xenotrasplante (aunque muchas de ellas no conociesen este término como tal) y lo había conocido a través de los medios de comunicación. Asimismo, ilustra el papel importantísimo que éstos desempeñan en las opiniones que el público pueda desarrollar.

Después de analizar el contenido de los artículos, se puede decir que se observan claramente **dos vertientes**. Una es la de los artículos que informan honestamente al lector acerca de algunas (no todas) de las cuestiones que plantean los xenotrasplantes: las diferentes posturas que puede haber en torno a este tema (de los pacientes, de las compañías farmacéuticas o de animales transgénicos con intereses económicos, investigadores cautelosos, cirujanos ávidos de experimentar nuevas técnicas, animalistas y ecologistas...), el riesgo de xenozoonosis, los problemas de rechazo inmunológico aún no resueltos, el consenso generalizado de que son necesarios muchos más estudios antes de pasar a una fase clínica en los ensayos, la necesidad de una regulación internacional urgente, o lo lejanos que están todavía de ser una realidad cotidiana. La segunda vertiente es la de los artículos descaradamente sensacionalistas, con frases como:

“Antes de un año se trasplantarán órganos de animales a personas”

“En caso de éxito, la posibilidad de acabar con las listas de espera podría estar cerca”

“El trasplante de pulmones de cerdo a humanos será realidad en el primer lustro de la próxima década según los expertos”... (no está de más recordar que el alotrasplante de pulmones es el técnicamente más complejo y en el que menos éxito se ha tenido hasta la fecha).

Es indignante que haya medios de comunicación que engañen de tal modo al público; con ello a nadie benefician y lo único que se consigue es suscitarle esperanzas totalmente prematuras y poco realistas. Los medios de comunicación han de comprender que fomentar expectativas injustificadas puede dañar gravemente a todo aquél que se encuentre a la espera de un trasplante, así como a sus familiares y amigos; además, podría reducir el número de donaciones altruistas de hombre a hombre...

Es normal que en los medios de comunicación se planteen preguntas como: ¿Cuándo será una realidad el xenotrasplante? o ¿Sustituirá el xenotrasplante al alotrasplante?. Las investigaciones que se están llevando a cabo nos suscitan y obligan a examinar estas cuestiones. Sin embargo, esto no justifica que se responda a ellas de un modo ligero, y menos desde una posición que otorga tanta capacidad para influir en la opinión de las personas.

En definitiva, creemos que los medios de comunicación tienen la obligación de informar honradamente al público; esto es válido para cualquier tema, pero en este, dada su reciente aparición, el grado de desconocimiento existente y lo delicado que puede resultar para según qué personas, es si cabe más válido todavía. También creemos que no basta con informar **honestamente** al público sino que es además necesario informarle **completamente**, para que así pueda intervenir en los debates de opinión barajando muchos más argumentos. En este sentido, creemos que algunos aspectos del xenotrasplante se han tratado muy poco en la prensa: su coste económico para la sanidad, cómo evaluar el binomio riesgos- beneficios para decidir en qué punto sería beneficioso empezar a aplicar los xenotrasplantes, cómo debería el paciente y la sociedad en general entender el quimerismo...

9. CONSULTA A LOS SECTORES AFECTADOS

9a. ENCUESTA

Edad: _____ Sexo: H M
Estudios: Elementales Medios Superiores

1. *¿Conoce a alguien que esté esperando la donación de un órgano?*

Yo Familiar Amigo Conocido
No

2. *¿Cuál cree que es el tiempo medio de espera para recibir un trasplante actualmente?*

Días Semanas Meses Años Lo desconozco

3. *¿Estaría dispuesto/a a donar sus órganos?*

Sí No Depende: _____

4. *¿Autorizaría la donación de órganos de algún familiar si no le constase cuáles eran sus deseos al respecto?*

Sí No Depende: _____

5. *¿Sabía que un xenotrasplante es el trasplante de órganos de animales al hombre?*

Sí No

6. *¿A través de qué medio de comunicación lo ha sabido?*

Prensa Televisión Radio Internet Otros: _____

7. *¿Le consta que se está investigando para poder realizar xenotrasplantes?*

Sí No

En caso afirmativo, ¿Con qué especies animales se realiza? _____

8. *¿Qué problemas cree que puede comportar un xenotrasplante?*

- a) Transmisión de enfermedades.
- b) Rechazo inmunitario.
- c) Mal funcionamiento en el organismo receptor.
- d) Rechazo social por el hecho de poseer un órgano de otra especie.
- e) Lo desconozco.

9. *¿Considera ético modificar genéticamente a un animal con el objetivo de poder utilizarlo como donante de órganos para personas?*

Sí No

10. **¿Cree que la sociedad actual está preparada para afrontar con normalidad estos nuevos avances en medicina?**

Sí No

En caso negativo, ¿Por qué? _____

11. *¿Es consciente de que los avances en medicina han sido posibles gracias a la experimentación animal?*

Sí No

12. *¿Sabe si existe legislación Europea o Española que lo regule?*

Sí No

13. *Si llevara un tiempo esperando un trasplante (hígado, riñón) y le ofrecen la posibilidad de recibir el órgano de un animal al momento, ¿Qué haría?*

- a) Aceptaría el xenotrasplante.
 - b) Esperaría un tiempo prudencial antes de recibir el xenotrasplante.
 - c) Nunca aceptaría el órgano de un animal.
-

9a. COMENTARIOS SOBRE LOS RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS

Hemos realizado las encuestas a personas de diferentes ámbitos teniendo en cuenta tres aspectos:

- Edad
- Sexo
- Estudios (elementales, medios y superiores)

Los intervalos de edad en que hemos dividido los resultados son: < 20 años, 20 – 40, 41 –60 y >60 años. Según esta primera división observamos que en general existe plena disposición a donar los propios órganos y aunque, con una pequeña reticencia, también los de los familiares. Hecho muy curioso éste, puesto que sabemos que existe un gran problema de déficit de donantes (aún así debemos recordar que España es el país con mayor número de donantes por habitante).

Realmente, ¿se han contestado honestamente todas las encuestas o se ha contestado “lo que estaría bien visto por la sociedad”?

A excepción de las personas mayores de 60 años debe destacarse el porcentaje de respuestas “depende” que hemos observado. Éstas se resumían básicamente en:

“No me lo he planteado”

“De las circunstancias”

“A quién vayan destinados”

Nos ha llamado la atención el desconocimiento del término “Xenotrasplante” (sobre todo en los menores de 20 años y mayores de 60), pero no así del concepto, puesto que la mayoría de personas tenían una ligera idea sobre los experimentos que se están realizando principalmente gracias a la televisión.

La coincidencia es alta cuando se pregunta con qué especies se está realizando: el cerdo ocupa el primer lugar, y el mono el segundo.

Al preguntar sobre los posibles problemas que puede acarrear un Xenotrasplante destaca la idea general de “rechazo inmunitario”, sorprendiéndonos que las “posibles enfermedades” no se considere un problema tan importante (esto demuestra el grado de desconocimiento existente sobre el tema, más patente en edades avanzadas).

En general, la gente se muestra a favor de la modificación genética en animales destinados a ser donantes. Sobre si la sociedad está preparada o no para afrontar los avances en Medicina, predominan las respuestas afirmativas; los que dicen que no alegan como motivos:

“Hay poca información”

“La gente tiene mentalidad muy cerrada”

“Existen niveles culturales bajos que no aceptarían estos avances por proceder de animales”

Los encuestados son plenamente conscientes de la importancia de la experimentación animal en los avances en Medicina. Entonces, ¿por qué cierto porcentaje de gente no aprueba la modificación genética de los animales?

Por último, si los encuestados necesitasen un trasplante y se les brindase la posibilidad de recibir un Xenotrasplante, la mayoría optaría por esperar un tiempo prudencial antes de aceptarlo. Respuesta que, creemos, era de esperar debido al desconocimiento actual del tema.

RESULTADOS SEGÚN SEXO

En general las mujeres se muestran más dispuestas a donar sus órganos que los de sus familiares a diferencia de los hombres, más reticentes a su propia donación pero no a la donación ajena.

La información de la que se dispone es parecida en los dos sexos, pero las vías de obtención difieren ligeramente otorgando más importancia a la prensa escrita en los hombres que en las mujeres.

Es curioso que en las respuestas masculinas se refleja un acrecentado temor hacia el tema nombrando muchas más respuestas en la pregunta sobre posibles consecuencias del Xenotrasplante y mostrándose más cautelosos a la hora de recibirlo. Cabe destacar que en ninguna encuesta femenina encontramos la respuesta “nunca aceptaría un Xenotrasplante” a diferencia de las masculinas.

RESULTADOS SEGÚN NIVEL DE ESTUDIOS

El desconocimiento sobre el tema es más patente en personas con estudios elementales y existe un conocimiento más amplio en personas con estudios superiores, quizás porque el hecho de estar más tiempo en contacto con el mundo académico les ha facilitado otras vías de información.

GRÁFICOS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS ENCUESTAS

- Según edad: < 20 años
20-40 años
41-60 años
< 60 años
- Según sexo: Hombre
Mujer
- Según estudios: Elementales
Medios
Superiores

9b. CUESTIONARIO A TÉCNICOS PROFESIONALES

Entrevista a Javier Cabáñez: Microbiólogo y profesor de Inmunología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

1. ¿Está al corriente de las investigaciones que se están realizando sobre Xenotrasplantes? ¿Cuáles son sus fuentes de información?

Sé algo del tema. Mis referencias son revistas, libros, periódicos...

2. Como especialista en Inmunología, ¿qué papel juega ésta en el campo de los xenotrasplantes?

Juega un papel básico. Uno de los máximos avances que se han realizado es el reconocimiento de antígenos que actúan en el proceso del rechazo. Pero se debe hacer un reconocimiento previo para saber qué moléculas movilizan el rechazo (complejo de histocompatibilidad).

Además, dentro de la inmunología se implican otras ciencias como la Farmacología, Biología molecular, las Infecciosas...

3. ¿Qué perspectivas de futuro le ve al tema?

Le veo un futuro muy bueno. Será una buena solución a la falta de órganos. Además le veo un futuro económicamente bueno, porque serán órganos modificados expresamente para humanos; para conseguir esto se utilizarán animales transgénicos, y un grupo especializado en hacer transgénicos son los americanos, y estos no hacen nada si no hay dinero por medio.

Hay que tener en cuenta que aquí, la donación es sin pagar y en Estados Unidos se llega a matar para conseguir órganos.

4. ¿Qué riesgos plantea para la población humana?

Son riesgos no predecibles, aún no tenemos las “armas” para demostrar que no se produzcan problemas de contagio de virus de animales a humanos (como en el VIH). Por tanto es imprevisible, no sabemos con qué nos podemos encontrar.

Entonces, ¿la barrera entre especies puede ser salvada? Hay que pensar que en el órgano que te ponen no habrá ninguna defensa .

Por todo esto creo que debería conseguirse un conocimiento total del genoma animal tal y como se está haciendo con el genoma humano.

5. ¿Cree que existe Legislación actualizada sobre el tema?

Desconozco si existen leyes o no.

Entrevista a Anna Puigdemont: profesora de Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. Estuvo colaborando en unas investigaciones de la Unidad de Trasplantes del Hospital de la Vall d'Hebron.

1. ¿Está al corriente de las investigaciones que se están realizando en Xenotrasplantes? ¿Cuáles son sus fuentes de información?

Sí. Tengo muchas fuentes porque es un tema muy actual del cual se oyen muchas cosas.

2. a) Como especialista en Farmacología, ¿qué papel juega ésta en el campo de los Xenotrasplantes?

Un papel importante. En todos los trasplantes se utilizan inmunosupresores para evitar el rechazo. Estos disminuyen la respuesta inmunitaria pero claro, esto comporta otro tipo de problemas porque te hace más propenso a coger enfermedades. ¿Pero, cómo se hace sin inmunosupresores? Hoy por hoy, la solución estaría en buscar inmunosupresores mejores...

Yo trabajé con Prednisonas y Prednisolonas en la Unidad de Trasplantes de la Vall d'Hebron; tenían una lista larguísima de gente esperando un riñón y los riñones caían en cuentagotas, había muchos problemas de rechazo y los pacientes se trataban con alta cantidad de fármacos.

Esto es una batalla constante entre el paciente y el rechazo, por eso hay que dar el mínimo de inmunosupresores pero que realicen bien su función.

b)¿Cree que habrá más problemas con los Xenotrasplantes?

La lógica me dice que sí. Tengo la sensación de que ha de ser peor. Por una parte, tenemos una fuente mucho mejor porque podríamos tener todos los órganos que quisiéramos, pero por otra parte habría más problemas de rechazo. Podríamos tener tantos como quisiéramos, sería una fuente inagotable. Pero me parece recordar que antes de recoger el órgano se les tenía que modificar genéticamente. Esto ya es un poco peligroso y aquí ya entra el tema ético...

3. ¿Qué perspectivas de futuro le ve al tema?

Me parece muy bien, sería fantástico conseguirlo. Lo ideal sería la donación pero como esto no pasa... aunque nuestro país es uno de los primeros! Aún falta investigar en el tema.

4. a)¿Qué riesgos plantea para la población humana?

Enfermedades ninguna, más bien problemas de rechazo. Pero sí es verdad que se ha de controlar que el órgano no tenga virus, bacterias... esto se puede ver hoy en día. Yo pienso que el rechazo será siempre el primer problema pero tampoco se puede negar que puedan haber problemas de combinaciones de virus... pero es que cualquier innovación tiene siempre riesgos asociados.

Yo estoy a favor de la investigación, hay riesgos que no conocemos y que tardamos generaciones en verlos, sí, hay muchos riesgos, pero es que si no nos arriesgáramos no avanzaríamos, estaríamos en la Edad de Piedra.

Debe haber mucho control ético, sobre todo del tema de manipulación genética.

b)¿Está a favor de la manipulación genética?

Yo, en principio, estoy a favor de cualquier innovación siempre y cuando haya un control ético, y por lo tanto un equilibrio en estos dos puntos.

Debe haber un equilibrio, es decir, manipular para evitar el rechazo muy bien!, pero manipular para hacerlo más parecido al hombre, no! Es muy difícil poner un margen.

Todo esto siempre respetando los animales, esto por encima de todo.

5. ¿Cree que existe Legislación actualizada sobre el tema?

De Xenotrasplantes no, seguro. De lo que si que hay es de Experimentación animal, y en Cataluña más que en el resto de España. Aquí se han de llevar todos los

protocolos de prácticas y éstos deben pasar por la Comisión Ética y sólo si ésta los acepta se podrán llevar a cabo.

En Estados Unidos quizá haya algo.

Entrevista con Armand Sánchez : profesor de Genética de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

1. ¿Está al corriente de las investigaciones que se están realizando sobre Xenotrasplantes? ¿Cuáles son sus fuentes?

Sí. Por publicaciones (revistas científicas) y congresos.

2. Como especialista en Genética ¿qué papel juega ésta en el campo de los Xenotrasplantes?

Fundamental. Para que no haya rechazo hacia el órgano animal debe haber manipulación genética y se han de “ver” y controlar los genes que se expresan. Además la parte de transgénicos se basa en la genética. Por ejemplo, en cerdo se controla que no existan ciertos Ag (lipopolisacáridos).

3. ¿Qué perspectivas de futuro le ve al tema?

A corto-medio plazo, le veo poco futuro, básicamente por el tema del rechazo y por el tema de los endovirus que aún no podemos controlar. Se ha de investigar mucho más.

Además de estos problemas existe otro de tipo ético-social que ya se plantea en Inglaterra y Estados Unidos: se tendrá que controlar la vida, incluso sexual, que lleve el paciente.

Pero creo que a largo plazo, aunque no antes de 10 años, funcionará.

4. ¿Qué riesgos plantea para la población humana?

Los riesgos son los que ya he mencionado en la anterior pregunta : rechazo y transmisión de patógenos.

5. ¿Cree que existe Legislación actualizada sobre el tema?

En Estados Unidos según la FDA hay regulación, pero no específica de Xenotrasplantes; sí de terapia génica, ensayos clínicos y modificación genética.

Entrevista con la Dra. Patri Vergara : docente de la Unidad de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. Representante de SECAL (Sociedad Española de la Ciencia de Animales de Laboratorio),

FELASA (Federation of European Lab. Animal Science Associations) y ICLAS (International Council for Laboratory Animal Science).

1. ¿Está al corriente de las investigaciones que se están realizando sobre Xenotrasplantes? ¿Cuáles son sus fuentes de información?

Sí. Mis fuentes son revistas, el trabajo (puesto que trabajo en el tema de animales de laboratorio) y el congreso Wide.

2. ¿Qué perspectivas de futuro le ve al tema?

Buenas perspectivas. Estas investigaciones, sobre todo las relacionadas con tejidos *in vitro*, se desarrollarán mucho más. Los problemas a nivel técnico si no están resueltos se resolverán y el problema ético existe porque no hay buena información.

Lo veo muy posible. Pero para ello se deberán humanizar animales; para eso se trabajará con el complejo de histocompatibilidad. Incluso creo que se llegará a crear un cerdo para cada persona, y que estos estarán en condiciones muy buenas.

3.a) ¿Qué riesgos plantea para la población humana?

Básicamente el riesgo de transmisiones de virus del cerdo a nosotros.

3.b) ¿Cómo se aseguraría para que esto no pasara?

Según el Congreso al que fui, se analizan todas las secuencias de virus del genoma del cerdo, sobre todo se utilizan PCR y se dedican sobre todo a hacer animales transgénicos (ya sea quitándoles genes o añadiéndoselos) para “adaptarlos” a humana.

4. ¿Cree que existe Legislación actualizada sobre el tema?

No hay legislación, pero sí sobre animales de experimentación.

Entrevista con Enric Mateu : docente del Departamento de Infecciosas de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

1. ¿Está al corriente sobre las investigaciones que se están realizando sobre Xenotrasplantes?

Sí, he leído algún artículo, pero no estoy demasiado informado.

2. ¿Cómo especialista en enfermedades infecciosas, ¿qué papel juegan éstas en el campo de los Xenotrasplantes?

Un papel bastante importante, sobretodo por la posibilidad de transmitir infecciones.

3. ¿Qué perspectivas de futuro le ve al tema?

Creo que aún tardarán bastantes años por el tema del rechazo. En cerdo se conoce muy poco la secuencia de histocompatibilidad, y además las únicas terapias inmunosupresoras que se utilizan son las Ciclosporinas. Como todos estos problemas ya se plantean en los trasplantes de humanos, aún más en los Xenotrasplantes.

4. ¿Qué riesgos plantea para la población humana?

El riesgo principal es la introducción de agentes infecciosos desconocidos.

5. ¿Cree que existe legislación actualizada sobre el tema?

En España está prohibida la realización pero no la investigación. En Inglaterra, el 1996 se pidió una moratoria a la investigación. En la UE no lo sé.

9c. CUESTIONARIO A FUNCIONARIOS DE LA ADMINISTRACIÓN

En respuesta a varias cuestiones referentes a las investigaciones en Xenotrasplantes que se están realizando en el Hospital Juan Canalejo de A Coruña

(Galicia), Alberto Centeno, Jefe de la Unidad de Cirugía Experimental de este hospital, nos contestó amablemente lo siguiente:

No tengo ningún problema en contestar a vuestras preguntas e intentaré responderlas lo más claras:

Mi función en las investigaciones:

En el proyecto de investigación en que estamos metidos intervengo en dos fases diferentes:

* Inicialmente fui la persona responsable de la tramitación oficial ante las autoridades competentes para la puesta en marcha del proyecto.

* En la actualidad como Jefe de la Unidad de Cirugía Experimental y Como miembro de la Comisión ética de uso y cuidado de animales de laboratorio (comisión interna del Complejo hospitalario "Juan Canalejo") soy el encargado de supervisar que el proyecto se realice según los protocolos establecidos así como de supervisar el estado de los animales durante el estudio teniendo la autoridad final de paralizar el estudio en función de criterios éticos y veterinarios de los animales en estudio. He de aclarar que existe otro Veterinario dentro del equipo investigador que es el responsable de todos los procesos invasivos que se realicen a los animales (anestésias, extracciones de sangre, tratamientos pre y post operatorios, laparoscopias exploratorias, eutanasias, etc.)

¿Qué les han exigido para iniciar dichos experimentos?

Inicialmente se nos exigió disponer de la infraestructura adecuada para poder trabajar con primates y cerdos transgénicos:

* La Conselleria de Agricultura (están transferidas las competencias a la Autonomía) a través de su delegación en La Coruña mandó a dos inspectores Veterinarios para controlar las instalaciones.

* El SOIVRE como responsable del control de animales que precisan CITES valoro las instalaciones para autorizarnos la importación de los animales.

* El Ministerio de Medio Ambiente, del cual depende lo concerniente a animales transgénicos (Ley 15/1994 BOE 133 del 3 de junio 1994) mandó dos inspectores de Madrid para registrar las instalaciones.

En segundo lugar los protocolos fueron valorados por la Comisión Nacional de Xenotrasplante así como fueron enviados a la Conselleria de Agricultura y al SOIVRE para la tramitación de las importaciones de animales.

¿Qué les han exigido durante la realización de los mismos?

Trimestralmente se mandan a Conselleria de Agricultura los declaraciones oficiales de los animales a utilizar durante ese periodo así como cada vez que es utilizado un primate se comunica al SOIVRE para que le den de bajo del certificado CITES

¿Qué Organismo es el encargado de darles la Autorización?

Creo que esta pregunta queda respondida en las anteriores.

¿Quién supervisa el cumplimiento de dichas exigencias y cómo lo revisa?

Por parte de los organismos oficiales, periódicamente y sin previo aviso la Conselleria de Agricultura manda a dos inspectores veterinarios a comprobar los libros de registro de la Unidad de Cirugía Experimental (entradas y salidas de animales,

estudios realizados, etc.) De igual manera en los tres últimos años el SOIVRE a realizado cuatro visitas a comprobar los animales existentes.

Espero que las respuestas os sean suficientes y de no ser así estoy a vuestra disposición para lo que necesitéis.

Atentamente:

Alberto M^a Centeno Cortés
Jefe de Unidad de Cirugía Experimental
Complejo Hospitalario " Juan Canalejo "
A Coruña - España
Tfno: 981-178242
Tfno: 629-826000

Hicimos una consulta al DARP acerca de qué normativas debería cumplir una hipotética granja de cerdos transgénicos para xenotrasplante, y ésta fue su respuesta:

En resposta a la seva consulta, la normativa aplicable és:

- Llei 5/1995 de Protecció dels Animals utilitzats per experimentació i altres finalitats científiques. DOGC 2073 de 10.07.1995

- Decret 214/1997 de 30.07.97 per la qual es regula l'utilització d'animals per experimentació i per altres finalitats científiques. DOGC 2450 de 7.08.1997

L'alta de les explotacions es farà a les Oficines Comarcals del DARP.

Les inspeccions també estaran a carrec del personal de la Generalitat especialitzat en aquest tema.

Atentament

Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca

<http://www.gencat.es/darp>

darp@correu.gencat.es

9d. ENTREVISTAS A INVESTIGADORES

Entrevista a la Dra. María Casado, profesora de “Filosofía del Derecho” y miembro del “Observatorio de Bioética y Derecho” de la Universidad Central de Barcelona.

1. ¿Cuál es su visión global sobre el tema de los xenotrasplantes?

Por una parte la de los implicados en alotrasplantes, que no quieren ni oír hablar del tema, lo ven como algo muy lejano y ahora que el alotrasplante está bien aceptado por la sociedad creen que es arriesgado introducir nuevos conceptos que podrían confundir a la población.

Por otra parte los investigadores de Ciencia Básica (genetistas, inmunólogos...) que se muestran muy optimistas y lo ven como posible en un futuro no muy lejano.

Considero que para avanzar en la ciencia hay que asumir un riesgo, pero un riesgo razonable

2. ¿Cree que la sociedad actual está preparada para afrontar el tema del Xenotrasplante?

La sociedad actual está preparada para todo lo que le “echen” siempre y cuando esté bien informada.

Educar a la sociedad con información real es fundamental para así poder suscitar el debate. El problema está en que algunos medios de comunicación se dedican a manipular debates con lo cual pueden confundir a la sociedad. No hay que olvidar que estos medios de comunicación son empresas privadas con ánimo de lucro...

3. ¿Cree que existen ciertos mitos en relación con el xenotrasplante que puedan confundir a la sociedad?

Si se refiere a creencias como “El hombre bestia” o quimeras considero que son cuestiones banales en todo este asunto. Una persona por el hecho de llevar un órgano animal sigue siendo igual de humana.

Lo realmente importante es hacer un balance de los riesgos-beneficios.

4. ¿Cuál cree que es el motivo de que no exista legislación al respecto, cuando desde principios de este siglo se están realizando xenotrasplantes?

Por desconocimiento. No se puede regular sobre lo que se desconoce. La ley no puede avanzar a igual velocidad que la ciencia.

5. Dentro del ámbito jurídico que usted conoce, ¿cómo cree que se regulará el tema del xenotrasplante en una futura ley?

La tendencia actual es a esperar. Como aún no hay la suficiente seguridad, debido a los riesgos que conlleva, se debería prohibir la fase clínica pero no la fase experimental, ya que la investigación es un derecho fundamental que recoge la Constitución y para limitarla habría que justificarla muy bien.

6.¿Se está trabajando actualmente para legislar el tema?

Se está preparando una actualización del Derecho sobre Trasplantes a base de consensuar diferentes propuestas científicas. Pero en esta actualización se excluye expresamente el tema de xenotrasplantes y el de manipulación de embriones. De este último existe regulación específica.

Por otra parte, el 20 de Octubre se publicó en el BOE el “Convenio sobre derechos Humanos y Biomedicina”, que entra en vigor el día 1 de Enero del 2000 y que abarca temas relacionados con el xenotrasplante (necesidad de informar a la población, de suscitar el debate,...) pero que tampoco lo trata específicamente porque se consideró que todavía era muy pronto para hacerlo y que no sería posible llegar a un consenso generalizado...

Entrevista con el Dr. Jaume Martorell (de la Unidad de Inmunología del Trasplante del Hospital Clínico de Barcelona):

1. ¿Qué trabajos ha realizado en el campo del Xenotrasplante?

Hace unos años iniciamos un estudio para observar cómo era la respuesta celular frente a los xenoantígenos del cerdo. Este y otros estudios han llevado a la conclusión de que el problema del xenorechazo no se solucionaría (como se creía) simplemente con dar mayores dosis de inmunosupresores que en el alotrasplante, puesto que la respuesta de rechazo en el xenotrasplante sigue un patrón diferente; por ejemplo, están implicadas las células NK y los linfocitos T y monocitos que reaccionan contra los antígenos del endotelio del xenoinjerto.

2. ¿Cómo está actualmente la investigación en el tema?

En la investigación en xenotrasplante ha habido dos fases: una inicial de optimismo generalizado, en la que se veían como posibles a corto plazo (5-10 años), y una segunda, en la que nos encontramos actualmente, de relativa desilusión, a raíz principalmente de que empezaran a discutirse los posibles riesgos de xenozoonosis (discusión que llegó en un momento coyuntural, no olvidemos el tema de “las vacas locas”...)

Hoy por hoy las becas y ayudas a la investigación se encuentran bastante estancadas. Un dicho que corre con respecto a los Xenotrasplantes y que ilustra un poco su situación actual es que “el Xenotrasplante tiene futuro y siempre lo tendrá”, en el sentido de que siempre serán algo futuro, nunca un presente.

3. ¿Y qué opina al respecto?

Nosotros aquí no descartamos seguir investigando en el tema, pero de forma muy puntual y porque creemos que es bueno trabajar con modelos animales nuevos; la investigación en alotrasplante se haya un poco estancada y el trabajo con estos modelos nuevos siempre puede aportar nuevas ideas...

4. ¿Qué obstáculos cree que faltan aún por superar para pasar a la fase clínica? ¿Lo ve como algo próximo o lejano?

Si el salto a la fase clínica llega algún día, creo que será a medio o largo plazo (20-30 años), y probablemente se empezaría con xenotrasplante de islotes pancreáticos.

Pero aún queda mucho por investigar, pues antes de dar el salto a la fase clínica habría que disponer de un modelo experimental que demostrase la supervivencia del receptor durante un mínimo de 6 meses y la no transmisión de enfermedades infecciosas a éste, sus familiares y al personal sanitario en contacto.

5. ¿Qué opina de los riesgos de Xenozoonosis?

No se pueden descartar, pero creo que se han exagerado. Así como en el caso de los primates están descritas algunas zoonosis, que han afectado al personal que trabajaba con ellos, en el caso del cerdo no se ha descrito ninguna, ni en sus cuidadores ni el personal de mataderos, y eso teniendo en cuenta que el hombre lleva conviviendo con el cerdo desde hace muchísimos años. Se dice que la situación sería distinta en el caso de un xenotrasplante, por el hecho de llevar el órgano del animal “integrado” dentro, o porque el individuo estaría inmunodeprimido por la medicación, pero también es cierto que llevamos muchos años comiendo jamón y más de una vez lo habremos comido teniendo heridas en la boca, o lo habrán comido algunos trasplantados, y hasta el momento no se ha descrito ninguna zoonosis... (a parte de la triquinelosis, claro).

Por supuesto sería necesario el seguimiento de los receptores, sus familiares y del personal sanitario implicado para controlar cualquier posible riesgo...

6. ¿Cree que se desarrollarán en un futuro alternativas al xenotrasplante?

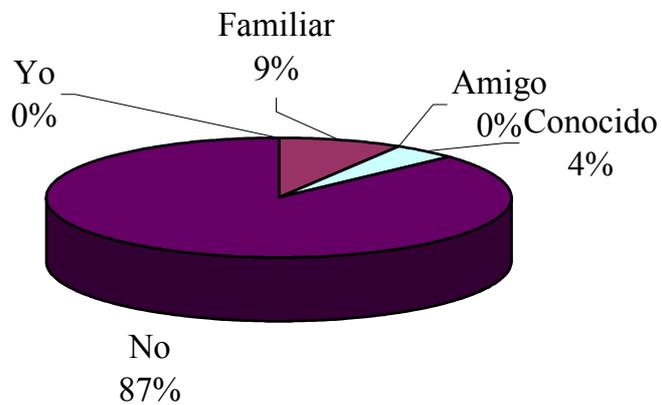
Ya se está trabajando en la obtención de tejidos a partir de cultivos de células pluripotenciales, y por ejemplo se han conseguido cultivos de células de miocardio. Pero es también muy difícil que prospere, por lo menos a corto plazo, porque regenerar un órgano entero en un laboratorio implica no sólo regenerar su parénquima; también hay que regenerar sus vasos sanguíneos, sus nervios... y esto actualmente no es viable.

7. ¿Cuáles cree que son las causas por las que no existe legislación del Xenotrasplante?

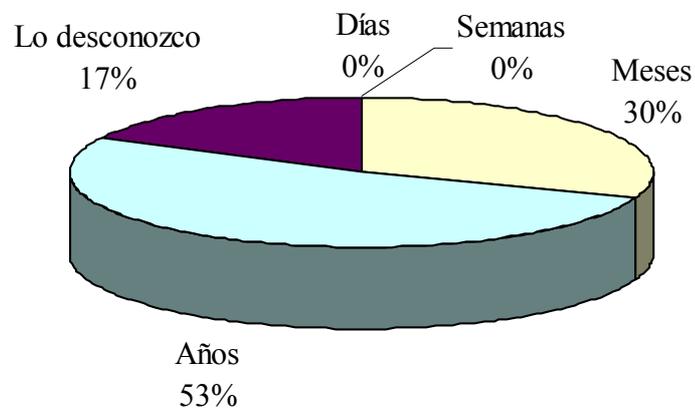
Porque legislar la medicina siempre es contraproducente; cada vez que surgiese un nuevo avance tendría que cambiarse la ley, y esto es impensable. Lo que sí debe hacer la Ley es dar normas generales para impedir que se corran riesgos innecesarios y, aunque no exista una ley de tales características para el xenotrasplante, contamos con las Recomendaciones de la Subcomisión del Xenotrasplante que a efectos prácticos tendrían casi el valor de ley...

RESULTADOS SEGÚN ESTUDIOS SUPERIORES (23 personas)

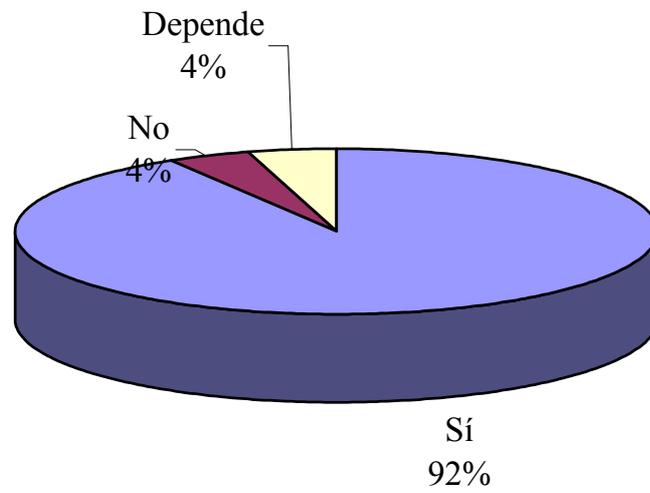
1. ¿Conoce a alguien que esté esperando la donación de un órgano?



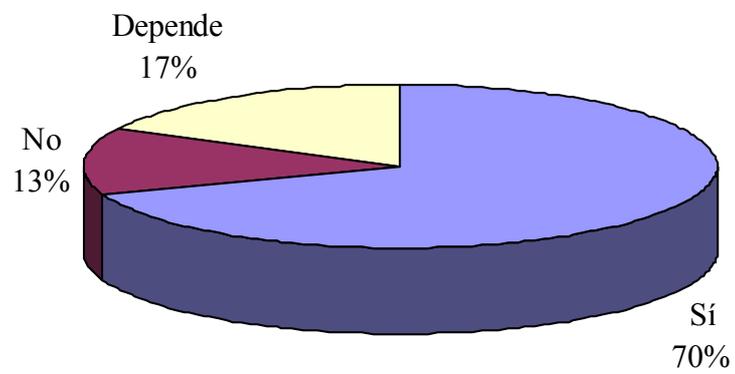
2. ¿Cuál cree que es el tiempo medio de espera para recibir un trasplante actualmente?



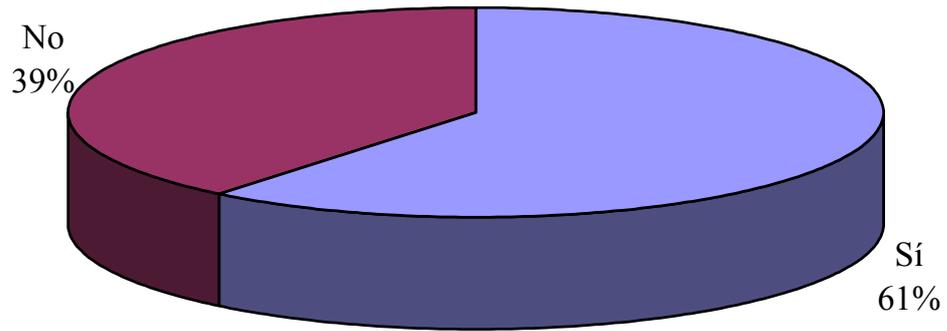
3.¿Estaría dispuesto/a a donar sus órganos?



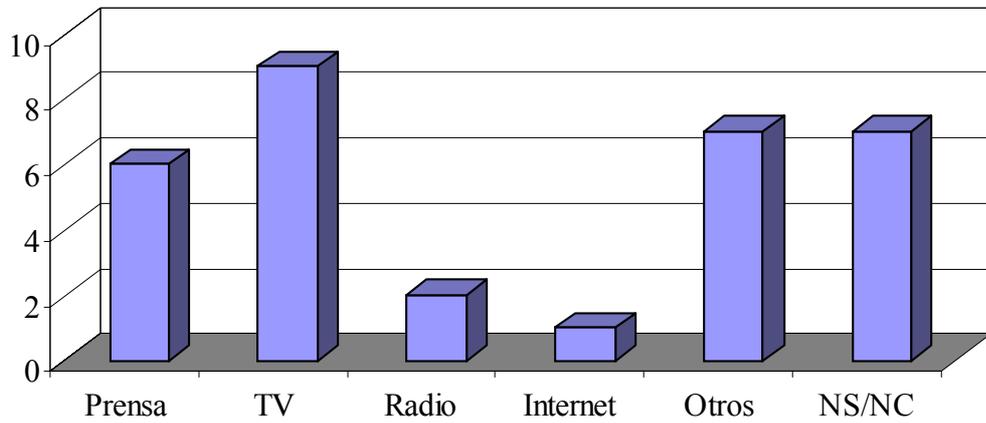
4.¿Autorizaría la donación de órganos de algún familiar si no le constase cuáles eran sus deseos al respecto?



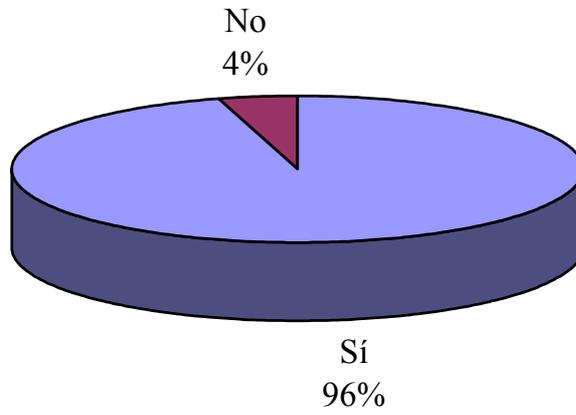
5.¿Sabía que un xenotrasplante es el trasplante de órganos de animales al hombre?



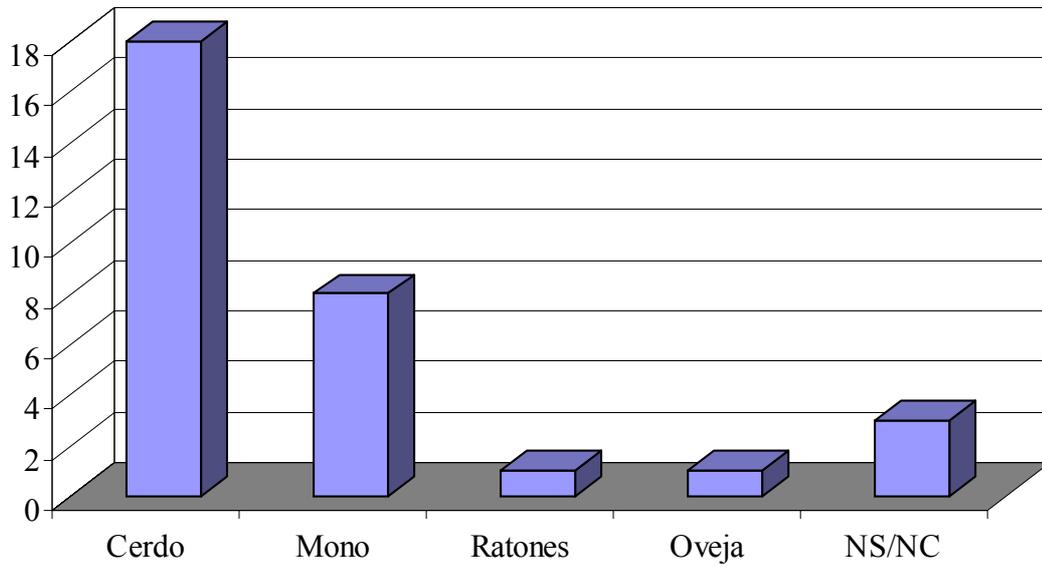
6.¿A través de qué medio de comunicación lo ha sabido?



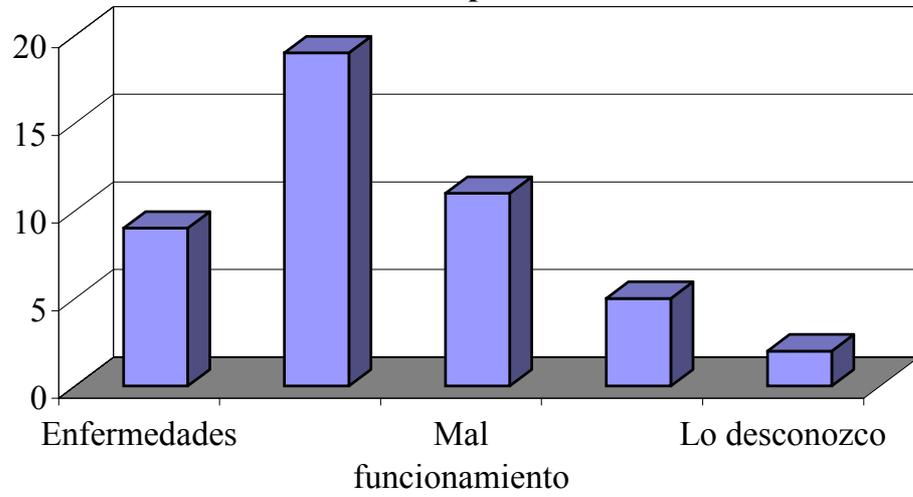
7.¿Le consta que se está investigando para poder realizar xenotrasplantes?



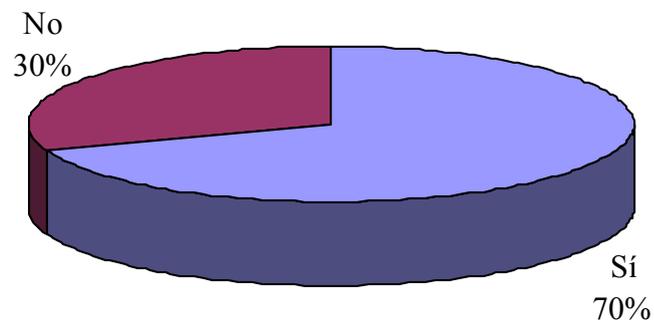
En caso afirmativo, ¿Con qué especies animales se realiza?



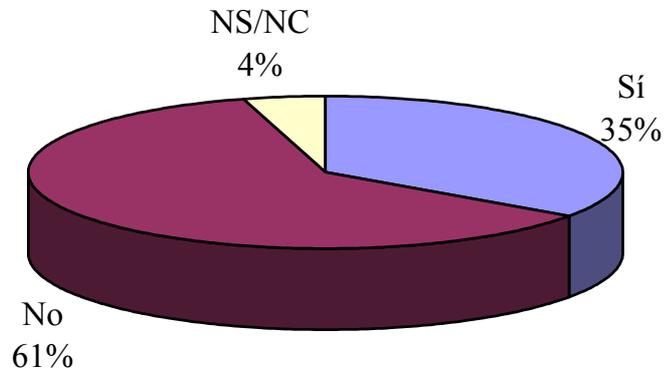
8.¿Qué problemas cree que puede comportar un xenotrasplante?



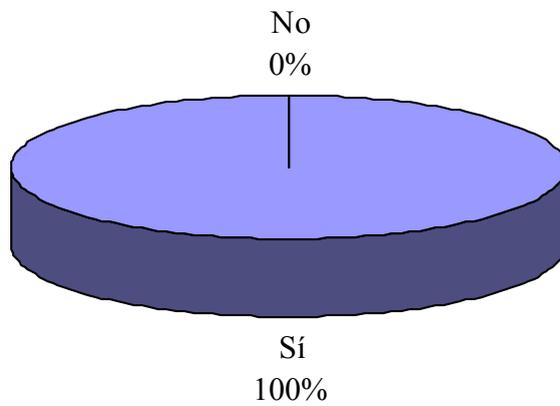
9.¿Considera ético modificar genéticamente a un animal con el objetivo de poder utilizarlo como donante de órganos para personas?



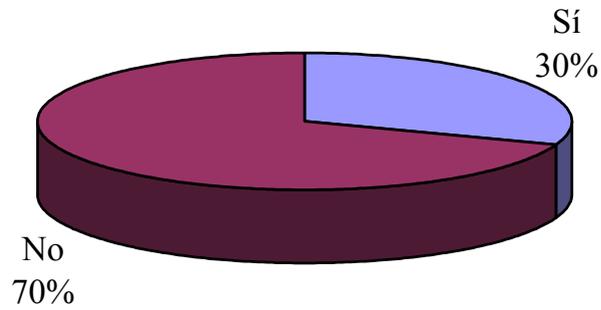
10. ¿Cree que la sociedad actual está preparada para afrontar con normalidad estos nuevos avances en medicina?



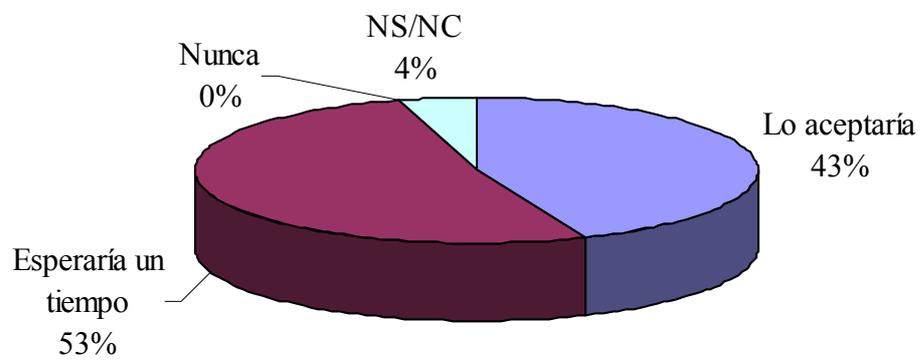
11. ¿Es consciente de que los avances en medicina han sido posibles gracias a la experimentación animal?



12.¿Sabe si existe legislación Europea o Española que lo regule?



13.Si llevara un tiempo esperando un trasplante (hígado, riñón) y le ofrecen la posibilidad de recibir el órgano de un animal al momento, ¿Qué haría?



10. RESUMEN Y CONCLUSIONES PROPIAS

Cualquier avance en Medicina genera siempre grandes expectativas pero también nuevas dudas. Este es el caso que se ha planteado en los últimos cuatro años con el tema de los **Xenotrasplantes** y así queda reflejado en el gran debate suscitado en los círculos científicos y en el hecho de que haya llegado al público en general mediante los diferentes medios de comunicación: Televisión (“Línea 900”, “Marató de TV3”), prensa, radio e Internet.

El xenotrasplante se plantea como una alternativa a la escasez de órganos para trasplantes, pero dadas las numerosas incertidumbres y la falta de debate público sobre el tema sería un acto “irresponsable” permitir la realización de ensayos clínicos. Es necesario pues, mucha más investigación para conocer fundadamente sus riesgos y beneficios y hacer balance sobre estos.

De hecho, aunque no exista una legislación al respecto, sí existen **Recomendaciones** (que en la práctica serían casi tan válidas como una ley) en las que ya se reflejan los **riesgos y beneficios asumibles** en el momento de pasar a la fase clínica y que son:

- Disponer de un modelo experimental que asegure una supervivencia mínima de seis meses en el receptor.

- Haber demostrado ausencia de transmisión de agentes infecciosos durante seis meses al animal receptor.

- Si se demuestra transmisión de agentes infecciosos será preciso un seguimiento mínimo de un año para evaluar las consecuencias de dicha transmisión, tanto en el animal receptor como en su entorno.

- Haber demostrado ausencia de transmisión no accidental de agentes infecciosos a los cuidadores y personal implicado en la experimentación.

Aunque la moratoria propuesta por la UE no haya sido aceptada, estas premisas exigidas implican ya una petición de moratoria.

El problema está en que estas Recomendaciones se han elaborado en España, Reino Unido y otros países pero siempre a nivel nacional, no han sido reconocidas internacionalmente y lo ideal sería que se llegase a un **consenso internacional** al respecto.

Como es evidente, aún es necesaria **mucha más investigación** en fase preclínica para así, una vez minimizados los riesgos, dar “el gran salto” a la fase clínica. Entendemos que este “salto” será arriesgado, pero todos los avances científicos han sido posibles tras asumir ciertos riesgos razonables.

Asimismo, creemos que es preciso suscitar un **debate público**, tal y como establece el Convenio de Bioética (ver apartado de Legislación), con la participación de los diferentes sectores implicados y en el que se traten las cuestiones de Salud Pública (por el riesgo de zoonosis), legales, ético-sociales, etc.

No hay que olvidar que en el xenotrasplante existen **intereses económicos** implicados (empresas de animales transgénicos, empresas farmacéuticas, algunos equipos de investigación,...) y que si sólo dependiese de estos podría producirse el paso a la fase clínica de forma precipitada...

Tampoco olvidemos que se están abriendo nuevas líneas de trabajo (basadas en el cultivo de células pluripotenciales para generar cualquier tipo de tejido humano) dirigidas también a la obtención de órganos y tejidos y que podrían contribuir en un futuro a combatir la escasez de órganos al igual que el xenotrasplante.

Por último, durante la realización de este trabajo (en especial por la entrevista con el Dr. Centeno) nos hemos percatado del **importante papel que desempeña el veterinario** en la realización del xenotrasplante, puesto que él es el que debe velar por la salud de los animales donantes, dar el consentimiento final para destinarlos a xenotrasplante, vigilar el cumplimiento de las Normas de Bienestar Animal y... ¿por qué no? también creemos que, en la medida de sus posibilidades, debería asumir la responsabilidad de educar a la sociedad en ciertos aspectos del xenotrasplante que no son del todo entendidos (creación de quimeras, riesgos de xenozoonosis, creación de animales transgénicos...).

11. BIBLIOGRAFÍA

- **Revista española de Trasplantes.** Vol. 7, N. 4. Ed. ONT
- Ets: Arias, M., Gómez Fleitas, M., De Francisco, A.L.M., Sánchez Pharma, S.A.E. “**Xenotrasplante**”. Barcelona, 1996. ISBN: 84-89045-59-3.
- Casado, María. “**Materiales de Bioética y Derecho**”. Ed. Cedecs. Barcelona, 1996.
- **Archivos CD-ROM** de la Facultad de Veterinaria de la U.A.B.
 - MEDLINE
 - ARANZADI LEGISLACIÓN
- **Legislación B.O.E:**
 - REAL DECRETO 426/1980, de 22-2-1980
 - REAL DECRETO 951/1997, de 20-6-1997
 - LEY 5/1995, de 21-6-1995
 - INSTRUMENTO RELATIVO A LOS DERECHOS HUMANOS Y LA BIOMEDICINA. BOE núm.251, de 20-10-99
- **Recomendaciones:**
 - DOCUMENTO 8166 DEL CONSEJO DE EUROPA
 - DOCUMENTO 8264 DEL CONSEJO DE EUROPA
 - RECOMEND. DE LA SUBCOMISIÓN DE XENOTRASPLANTE DE LA ONT
- **Artículos de diarios:** “El Mundo” (Internet), “El País”, “El Periódico” y “Vet Plus”
- **Artículos de revistas científicas:** “Nature”, “Nature Medicine”, “Porci”, “American Association for Laboratory Animal Science” y “Noticias Médicas”
- Martorell, J. “**Xenotrasplante. Obstáculos y Perspectivas**”. 1998

FUENTES DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIAS

- **Dr. DAVID PAREDES**
Nefrólogo de la “Coordinadora de Trasplantes” del Hospital Clínico de Barcelona.
- **Dr. JAUME MARTORELL**
Inmunólogo de la “Unidad de Inmunología del Trasplante” del Hospital Clínico de Barcelona.
- **Dr. ALBERTO CENTENO**
Jefe de la “Unidad de Cirugía Experimental” del Hospital Juan Canalejo de A Coruña.

- **Dra. MARÍA CASADO**

Profesora de “Filosofía del Derecho” y miembro del “Observatori de Bioètica i Dret” de la Universidad Central de Barcelona.

- **Departament d' Agricultura, Ramaderia i Pesca**