

**CARRERA DE ESPECIALISTA**

**RESIDENCIAS CARDIOLÓGICAS ASOCIADAS**

**FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

**TEMA: XENOTRASPLANTE CARDÍACO, ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN  
INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA.**

**NUMERO INSCRIPCIÓN: 111**

**AÑO 2025**

# INDICE

INTRODUCCIÓN .....	3
METODOLOGÍA. ....	5
HIPÓTESIS .....	5
OBJETIVOS .....	5
RESEÑA HISTÓRICA .....	6
INMUNOLOGÍA .....	9
ANATOMÍA .....	14
TÉCNICA QUIRURGICA .....	16
LEGISLACION VIGENTE .....	17
ORGANIZACIONES INTERVINIENTES EN LA DONACION DE ORGANOS EN ARGENTINA. ....	18
REQUISITOS PARA LA REALIZACIÓN DE TRASPLANTE .....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	21
DISCUSIÓN. ....	23
CONCLUSIÓN .....	24
BIBLIOGRAFÍA .....	27
ÍNDICE DE FIGURAS .....	31

## INTRODUCCIÓN.

Las cardiopatías se consideran una de las principales causas de mortalidad a escala mundial y afectan a un número considerable de personas. La insuficiencia cardíaca, una dolencia crónica compleja y polifacética, afecta a una vasta población, lo que conlleva importantes retos sanitarios y cargas económicas.

Para un número considerable de personas que padecen insuficiencia cardíaca avanzada, el trasplante se perfila como la alternativa terapéutica más eficaz y duradera disponible ya que ofrece las mejores perspectivas para alcanzar y mantener una elevada calidad de vida a largo plazo. Sin embargo, uno de los retos más importantes a los que se enfrentan estos pacientes no sólo es la prolongada espera del órgano, sino también la crítica escasez del mismo.

La cantidad de órganos humanos donados disponibles es significativamente inferior al número de personas que podrían beneficiarse de ellos, esto conlleva una mayor demanda de atención médica especializada ya que a medida que las terapias de soporte hemodinámico siguen evolucionando y llegan a más personas, crece también la necesidad de profesionales sanitarios calificados que presten una atención experta.

En la actualidad, los dispositivos de asistencia mecánica que proporcionan soporte a la función cardíaca biventricular o específicamente ventricular izquierda representan un puente al trasplante cardíaco. Lamentablemente, la incidencia de complicaciones asociadas sigue siendo elevada, incluso a la luz de los avances en el desarrollo, la elección y la supervisión de estos dispositivos (Reichart B, 2023).

A medida que las terapias de soporte hemodinámico no consiguen proporcionar la asistencia cardiovascular necesaria, es crucial considerar opciones de tratamiento e intervenciones alternativas para abordar el deterioro progresivo del estado del paciente a la espera del trasplante.

Esta problemática no es exclusiva del trasplante cardíaco. Según reportes del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), aproximadamente 7300 personas necesitan un trasplante para salvar su vida al momento de escribir este trabajo; por otra parte, sólo han sido realizados 254 en el transcurso del año; 121

personas donaron sus órganos, siendo la tasa anual para este año estimada en 2.57 donantes por millón de habitantes (INCUCAI, 2025).

Esta información oficial se basa en los requerimientos específicos para integrar la lista de espera cuando se cumplen los protocolos indicados.

Frente a la necesidad y su oferta finita, surge la idea de la obtención de órganos a partir de cerdos genéticamente modificados. Es decir, surge la idea del xenotrasplante cardíaco.

Los cerdos, por su tamaño y anatomía cardíaca que se asemeja a la de los seres humanos, son los animales más frecuentemente utilizados.

No obstante, es importante tener en cuenta que el xenotrasplante conlleva una serie de desafíos y riesgos que deben ser cuidadosamente evaluados.

El sistema inmunológico desempeña un papel crucial. La complejidad radica en la diversidad de mecanismos involucrados en la identificación, intensidad y duración de la respuesta inmunológica, siendo fundamental comprender a fondo estos procesos.

Uno de los principales riesgos es el del rechazo del órgano trasplantado, lo cual puede desencadenar complicaciones graves, incluso conducir al fallecimiento del paciente.

A pesar de los obstáculos el progreso es constante y se han perfeccionado diversos procedimientos para realizar modificaciones genéticas de manera controlada y precisa para así disminuir la respuesta inmunológica mejorando la compatibilidad entre especies.

Por otro lado, es importante tener en cuenta la transmisión de enfermedades zoonóticas, las cuales se pueden transmitir de animales a humanos siendo fundamental tomar medidas preventivas.

Este trabajo tiene como principal objetivo proporcionar una revisión detallada de la literatura existente. Se pretende analizar de manera minuciosa cada uno de los aspectos relevantes, con el fin de ofrecer una perspectiva amplia y completa que contribuya al avance del conocimiento en esta área específica.

## METODOLOGÍA.

Para el presente trabajo se realizará una revisión bibliográfica de la literatura y una búsqueda sistemática en las bases de datos médicas, como Pubmed, Elsevier, Science Direct, Scopus, Google Académico.

Se utilizará para esta búsqueda palabras claves y operadores boléanos “Or” y “AND”, de manera de conseguir la mayor cantidad de resultados posibles para realizar el desarrollo del trabajo.

Los artículos y documentos que serán seleccionados serán aquellos que traten específicamente sobre xenotrasplante cardiaco, al ser este un campo de investigación continua, el plazo de inclusión del material se establecerá con 10 años de antigüedad, siendo que, si existiera material relevante para el presente trabajo, podrá incluirse por contenido informativo.

Se filtró la búsqueda a FREE FULL TEXT y posteriormente a FULL TEXT para completar mayor información. Se delimitó idiomas a español e inglés y se efectuó una revisión de libros de textos de fisiología y cardiología clínica.

Luego del análisis del material referido y bajo lectura crítica, se seleccionaron los textos más apropiados, así como citas bibliográficas referidas a dichos trabajos.

## HIPÓTESIS.

La relevancia del presente trabajo radica en profundizar en el análisis de la problemática existente en torno a la escasez de órganos disponibles para satisfacer la necesidad imperiosa de los pacientes que se encuentran en la situación de requerir un trasplante.

Por consiguiente, surge el interrogante acerca de si podría ser factible que el xenotrasplante constituya un progreso médico que posibilite una resolución en esta temática particular.

## OBJETIVOS.

- Historia del xenotrasplante, su implicancia en la literatura médica.
- Conocer los avances científicos hasta el presente.

- Identificar los principales problemas que presenta el xenotrasplante cardiaco.
- Sobrevida de los pacientes receptores de xenotrasplante.

## RESEÑA HISTÓRICA.

En la isla de Creta, surgió un aterrador monstruo conocido como Minotauro. El monarca Minos se enfrentaba al desafío de expulsar a la criatura, por lo que decidió convocar a Dédalo, quien junto a su hijo Ícaro, construyeron un intrincado laberinto que una vez que se entraba en él, resultaba imposible salir. El monarca logró capturar al minotauro, pero también a Dédalo, ya que consideraba que su inteligencia sería valiosa para su reino.

Dédalo, en su intento de escapar concibió la idea de fabricar unas alas artificiales. Pidió al rey un gran número de plumas y cera.

Solo ten presente, le dijo a Ícaro de no volar cerca del sol, ya que este derretiría la cera, perdiendo así el injerto de plumas. A pesar del consejo, Ícaro ascendió hacia el brillo cegador del sol y las plumas se desprendieron una a una. Dédalo se apresuró para salvarlo, pero lo único que encontró fue miles de plumas flotando en el mar (ntionalgeographic, s.f.).

El concepto del xenoinjerto no es nuevo y ha habido numerosos intentos desde tiempos mitológicos.

Entre los siglos XVII y XX, se llevaron a cabo numerosos experimentos en los que se transfundió sangre de diferentes especies animales a pacientes que padecían una amplia variedad de enfermedades y afecciones (Francoise A. Roux, 2007).

Durante el transcurso del siglo XIX, se llevaron a cabo procedimientos de injertos de piel utilizando tejidos provenientes de animales, siendo las ranas consideradas como las especies más comúnmente empleadas en dichas prácticas médicas (Gibson, 1955).

En el año 1963, en una época en la que los órganos humanos escaseaban y la diálisis no era una opción viable, el doctor Reemtsma llevó a cabo con éxito trasplantes de riñones de chimpancé en un total de trece pacientes. Uno de ellos logró sobrevivir nueve meses, hasta que falleció aparentemente por causa de un desequilibrio electrolítico (Reemtsma K, 1964).

James Hardy, reconocido por haber realizado trasplante alogénico de pulmón en seres humanos en el año 1963, tuvo la oportunidad de encontrarse con el cirujano Reemtsma,

quedando profundamente impactado por la notable mejoría en la condición de salud que presentaban varios de los pacientes que habían sido sometidos a trasplantes de riñón provenientes de chimpancés (JD Hardy, 1964).

En el año 1964, Hardy se encontraba firmemente decidido a realizar el primer procedimiento de xenotrasplante cardíaco. Tenía un paciente menos que ideal debido a su enfermedad vascular generalizada. En la actualidad no cumpliría con los criterios de elegibilidad para someterse a un trasplante. Además, se encontraba en un estado comatoso en el momento en que se llevó a cabo la intervención.

Sin embargo, a pesar de estas circunstancias, Hardy toma la decisión de llevar a cabo un trasplante de corazón de chimpancé a humano. El órgano vital no contó con la capacidad necesaria para mantener la adecuada circulación sanguínea, lo cual desencadenó su colapso de manera irremediable en un corto lapso de tiempo (Cooper, 2015).

En contraposición a la reacción inicial ante el intento de trasplante alogénico de pulmón, la respuesta de la audiencia y de especialistas resultó ser desfavorable y desalentó a Hardy y a sus colaboradores de continuar con futuros intentos en este campo (Barnard, 1967).

El procedimiento innovador del trasplante alogénico de corazón fue meticulosamente desarrollado y perfeccionado más adelante por el renombrado cirujano Christiaan Barnard y su destacado equipo de colaboradores en el año 1967.

Posteriormente, estos pioneros de la medicina llevaron a cabo con éxito dos trasplantes xenógenos de corazón heterotópicos, utilizando a un chimpancé y a un babuino (Cooper, 2015).

Quizás el xenotrasplante cardíaco clínico más ampliamente reconocido desde el intento pionero de Hardy fue llevado a cabo por Leonard Bailey, quien realizó exitosamente la operación de trasplante de un corazón de babuino a una niña, la cual se hizo famosa bajo el nombre de Baby Faye, en el año 1983. En esa época, resultaba prácticamente imposible acceder a órganos humanos provenientes de recién nacidos, en especial de aquellos diagnosticados con anencefalia, con el propósito de realizar trasplantes en bebés que padecían cardiopatías congénitas con un alto riesgo de mortalidad (Bailey, 1985).

El procedimiento quirúrgico realizado en Baby Faye fue considerado técnicamente exitoso por el equipo médico especializado. Sin embargo, lamentablemente, el injerto de tejido

experimentó un rechazo agudo por parte del sistema inmunológico de la paciente, y tras una lucha de 20 días falleció dado la incompatibilidad ABO con el receptor.

Este procedimiento logró llamar la atención tanto del público en general como de la comunidad médica hacia la crítica escasez de órganos humanos disponibles para los bebés que requerían urgentemente un trasplante. Dada la difusión mediática que recibió, la situación en relación con la donación de órganos de bebés experimentó una notable mejoría, y Bailey implementó un programa de trasplantes alogénicos cardíacos en bebés y niños en la Universidad de Loma Linda, el cual obtuvo un rotundo éxito (Cooper, 2015).

El doctor Starzl llevó a cabo el histórico trasplante de hígado de chimpancé a humano en el año 1966. Y en el año 1992, logró exitosamente que un paciente lograra sobrevivir durante un total de 70 días (Starzl, 1993).

Por otra parte, el primer trasplante clínico de islotes de páncreas porcinos fue llevado a cabo por el doctor Groth en el año 1993 (Groth CG, 1994).

El primer hombre en recibir un trasplante de corazón porcino genéticamente modificado fue David Bennett (figura 1), el 7 de enero de 2022, en el Centro Médico de la Universidad de Maryland.

Este hito marcó un avance significativo en la historia de la medicina moderna. El corazón porcino fue sometido a una serie de alteraciones a nivel molecular con el fin de mejorar sus propiedades y características. Sin embargo, Bennett, fallece el 8 de marzo tras vivir durante un período de 2 meses con un corazón de cerdo implantado, bajo circunstancias no bien conocidas, debido a un estado inmunológico alterado secundario a un retrovirus porcino con el consiguiente agrandamiento cardíaco dado la respuesta inflamatoria (Zalaquett, 2022).

Lawrence Faucette (figura 2) fue el segundo paciente en el mundo en recibir un trasplante de corazón de cerdo modificado genéticamente. El procedimiento se llevó a cabo nuevamente en el Centro Médico de la Universidad de Maryland en septiembre de 2023. Faucette sufría de insuficiencia cardíaca y no era elegible, al igual que Bennett, para un trasplante de corazón humano tradicional. Desafortunadamente, falleció seis semanas después de la operación. Su caso, junto con el de David Bennett ha sido fundamental



para avanzar en la investigación y el desarrollo de los xenotrasplantes (Zalaquett, 2022).

## INMUNOLOGÍA.

La inducción de tolerancia inmune, tanto en el sistema innato como en el adaptativo, es fundamental para prevenir la activación excesiva del sistema inmunológico. Este proceso biológico complejo implica una serie de mecanismos regulatorios que permiten al organismo reconocer y tolerar sus propias células y tejidos, evitando así reacciones autoinmunes no deseadas. El conocimiento de las interacciones que se producen entre el receptor y el injerto es fundamental. Siendo crucial para el éxito del tratamiento, seguir manteniendo la capacidad del sistema inmune para protegerlo frente a patógenos.

Los macrófagos desempeñan una función fisiológica valiosa en el proceso de eliminación de células dañadas o envejecidas dentro del organismo. Las células dendríticas, conocidas por su papel en la presentación de antígenos, se han identificado no solo como responsables de la activación de respuestas inmunitarias dañinas, sino que también se ha demostrado su participación en el proceso de rechazo de xenoinjertos (Sykes, 2022).

Los monocitos, un tipo de glóbulos blancos, se ven implicados en el proceso de rechazo de órganos sólidos. Esto se debe a su capacidad para secretar diversas citocinas inflamatorias, las cuales desencadenan una respuesta inmunitaria intensa. Además, los monocitos también tienen la capacidad de activar las células endoteliales, lo que contribuye aún más a la inflamación y al rechazo del órgano trasplantado (Sykes, 2022).

Los glóbulos rojos, son fundamentales para el transporte de oxígeno a través del cuerpo. Estas células, que carecen de núcleo y tienen una forma característica de disco, presentan en su membrana celular una proteína llamada CD47, la cual tiene la función de enviar señales de inhibición a otras células del sistema inmunológico. Esta interacción la hace a través del receptor SIRP $\alpha$ , siendo importante a la hora de regular la fagocitosis de manera eficiente (Sykes, 2022).

Los linfocitos asesinos naturales (NK), son un componente notorio de los infiltrados inflamatorios en diferentes tejidos y órganos. Estas células desempeñan un papel crucial en la respuesta inmunitaria innata, participando en la eliminación de células infectadas o

transformadas de manera anormal, jugando así un papel fundamental a la hora del rechazo de xenoinjertos.

Presentan, además, receptores inhibidores que desencadenan una respuesta celular de supresión de la actividad de las células inmunitarias, reconociendo específicamente las moléculas de histocompatibilidad mayor (MHC) de clase I, lo cual es de suma importancia para evitar la muerte de las células autólogas sanas en el organismo.

La respuesta inmune de las células NK hacia las células porcinas puede ser reducida mediante la modulación de la expresión de ciertos genes, entre ellos, la exteriorización de las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA). La interacción de receptores inhibidores con las moléculas MHC xenogénicas es fundamental para regular la respuesta inmune y prevenir la activación no deseada de las células del sistema inmunológico. La unión de estos receptores a las moléculas MHC contribuye significativamente a la tolerancia inmunológica y al mantenimiento de la homeostasis en el organismo, evitando la destrucción mediada por las células NK. Este fenómeno demuestra la eficacia del sistema inmunológico en la defensa contra agentes invasores (Sykes, 2022).

El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que desempeña un importante papel en la potenciación y regulación de la respuesta inmune. Esto lo hace a través de las vías clásica, activada por anticuerpos, alternativa y de lectina, respondiendo de manera eficaz ante la presencia de agentes patógenos.

Estas vías representan mecanismos fundamentales para la defensa del organismo contra infecciones y enfermedades, desencadenando una serie de respuestas que culminan en la eliminación de los invasores y la restauración del equilibrio interno.

La microcirculación, que permite el intercambio de nutrientes y desechos a nivel celular, forma un complejo entramado vascular, siendo fundamental para el correcto funcionamiento de los tejidos.

Esta, en la microangiopatía trombótica, se ve claramente afectada, caracterizándose por la formación de coágulos sanguíneos en los pequeños vasos, produciendo isquemia, lo cual puede comprometer la viabilidad del injerto, afectando negativamente su función a largo plazo, hecho que se conoce como rechazo hiperagudo.

Diversas proteínas están involucradas en la regulación del sistema del complemento (PCR) que se expresan de manera significativa en las membranas celulares, entre ellas las moléculas CD46, CD55 y CD59, que regulan la activación continua del sistema de complemento, papel crucial en la modulación de la respuesta inmune en la microvasculatura (Sykes, 2022).

La interacción del sistema inmunológico con antígenos presentes en el entorno, desencadena una respuesta específica y adaptativa del organismo para combatir posibles amenazas externas.

Si bien las inmunoglobulinas naturales son producidas por células especializadas del sistema inmune, como los linfocitos B, siendo determinante en la defensa del cuerpo contra agentes patógenos, virus y bacterias, también está implicado en el rechazo retardado del trasplante.

Alfa Gal, un disacárido que está presente en la superficie celular de los cerdos, pero no en humanos, es un factor a considerar, ya que una mutación en el gen que regula la actividad de la enzima  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferasa (GGTA1) impediría su síntesis, hecho que evitaría el rechazo por parte del sistema de reconocimiento por anticuerpos (Sykes, 2022).

Cabe mencionar que las células T CD4 positivas y T CD 8 positivas desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria. A través de la vía de señalización Fas, estas células pueden inducir la apoptosis en células lesionadas. Las moléculas B7 presentes en los cerdos, tienen la capacidad de coestimular de manera efectiva las células T humanas.

Las células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) humanas CD4 positiva CD25 positiva FOXP3 positiva, tendrían la capacidad de suprimir esta respuesta ante el xenoinjerto (Sykes, 2022).

A partir del entendimiento de ciertos mecanismos relacionados con la inmunología, como se comentó anteriormente, el xenotrasplante se ha transformado, desde la última década, en una promesa palpable para aquellos pacientes que se encuentran en lista de espera de un órgano, y que, a pesar de necesitarlo, ese órgano no llega, producto de la escasez de donantes humanos a nivel mundial.

En el trabajo de Aristizabal, A. et al (2017), en su artículo titulado “Xenotrasplantes, una realidad cercana en la práctica clínica: revisión de la literatura”, bien refieren los autores

que el suministro de órganos humanos es limitado, con una escasez clara, que no permite equiparar la oferta y la demanda de los mismos (Aristizabal, A. et al (2017).

El cerdo se ha convertido en un potencial donante, siempre y cuando se cumplan con ciertas condiciones.

La compatibilidad entre cerdos y humanos, se basa tanto en la fisiología, siendo similar en ambas especies, como así el metabolismo de los órganos que pueden ser trasplantados (Butler, J. et al (2015).

Pese a la compatibilidad, ya mencionada, no debe dejarse de lado que las complicaciones y limitaciones que se presentan entre ambas especies, hacen que la recepción de un órgano porcino por parte del ser humano genere un reto a nivel científico. (Tolosa A, 2023).

Potencialmente, la utilización de los órganos de origen porcino, especialmente el corazón, “xenotrasplante cardiaco”, se ha registrado en el año 2022, a un paciente con una insuficiencia cardiaca avanzada, que requería un trasplante cardiaco urgente.

El mismo, fue sometido a la práctica, aceptando la recepción del órgano, que había sido modificado genéticamente con anterioridad.

El paciente posterior a la recepción del corazón porcino, logro una supervivencia de 60 días, sin embargo, las condiciones que motivaron en primer lugar la necesidad de un xenotrasplante, no mejoraron (Tolosa A, 2023).

Los resultados de los pacientes que recibieron un xenoinjerto, no han sido positivos. Se han trasplantado, riñones, corneas, corazón, pero sin lograr el resultado esperado, debido al rechazo inmunológico.

Se observó hemorragia, destrucción de tejido, lesiones en la microvasculatura y trombosis, que causaron la muerte de los pacientes.

Por otro lado, diferentes infecciones en los receptores humanos fueron causa de deceso debido a la transmisión de patógenos animales (Fernández Rubilar. T & Vilches Hernández. J. (2003).

Mascaró, J. (2022), en su artículo publicado “Trasplante cardiaco: estado actual”, refiere que, si bien se ha realizado un avance en el último siglo, el trasplante con órgano humano

a humano, continúa siendo la elección más confiable para evitar un rechazo en el receptor. (Mascaró, J. (2022).

No obstante, pese a esto, la ciencia no ha abandonado la investigación, intentando lograr un órgano de origen porcino que posea las características necesarias para que sea posible la supervivencia a largo plazo del individuo receptor.

A medida que la ciencia avanza, se registran las modificaciones genéticas necesarias para lograr un órgano compatible con el ser humano de manera eficaz. (Tolosa A, 2023).

Dentro de las modificaciones genéticas que se realizan a los órganos porcinos, se pueden distribuir en 3 tipos, a saber:

- Inactivación de genes porcino. En esta intervención genómica, se trata de reducir el rechazo que el receptor tendría a los diferentes genes porcinos, los cuales son "GGTA1, CMAH y B4GALNT2". Esta delección de genes reduciría drásticamente la respuesta inmune del paciente receptor del órgano (Reichart B, 2023).
- Introducción de genoma humano: en este caso la biotecnología inserta genética humana, principalmente proteínas que se relacionan a los genes "CD46" y "CD52", además de introducir una cascada complementaria de las proteínas reguladoras para la prevención de la conformación de trombosis, las cuales son "THBD" y "PROCR", la proteína "CD47" que está relacionada a las características inmunitarias con características innatas, y otras dos proteínas relacionadas a la inflamación y apoptosis o muerte celular prematura, "TNFAIP3" y "HMOX1". Estas conforman siete proteínas que inhibirían el rechazo del órgano (Reichart B, 2023).
- Cambios genómicos: dentro de estos cambios, tal como refiere la autora Tolosa, A. (2023), se han introducido 59 cambios, con la capacidad de realizar una inactivación de "retrovirus endógenos", estos se encuentran principalmente en la especie porcina, lo que ocasiona un rechazo agudo en el huésped humano.

Uno de los obstáculos en xenotransplante ha sido la presencia de retrovirus endógenos porcinos (PERV). Estos virus, presentes en el genoma de los cerdos, podrían transmitirse a los humanos y causar enfermedades.

Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR-Cas9) se encuentran de forma natural en bacterias y arqueas, actuando sobre el sistema

inmunitario. Se ha adaptado este sistema para utilizarlo como herramienta para la edición genética en cualquier tipo de célula.

Se compone de dos elementos principales. CRISPR, secuencia de ácido ribonucleico (ARN) que actúa como guía y se dirige a una secuencia específica de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se desea modificar y Cas9, enzima que actúa como tijeras moleculares que corta el ADN en el lugar indicado por CRISPR. Una vez que el ADN ha sido cortado, la célula pone en marcha mecanismos de reparación que pueden ser aprovechados para introducir cambios específicos en el genoma permitiendo eliminar o modificar genes en embriones de cerdo, generando animales libres de estos virus, cuyos órganos serían más seguros para el trasplante en humanos. (Reichart B, 2023).

Los autores, Infante-López, y colaboradores, en su trabajo “CRISPR-CAS9: el debate Bioético más allá de la línea germinal” reseñan que este avance, ha dado una ampliación en las investigaciones genéticas. (Infante-López, 2022).

El estudio de los primates también genera el interés científico, pues esta, sería otra de las especies que se encuentra en estudio como posible donante potencial de órganos.

Tal es el caso, que particularmente un xenotrasplante renal, de cerdo a macaco, logro una supervivencia de “758 días”. (Tolosa A, 2023).

La nueva tecnología en genética, se ha convertido en la última década en una herramienta fundamental.

Se necesita de un conocimiento en profundidad del sistema inmunitario, siendo importante el entendimiento vasto en el campo de la ingeniería genética, ya que esto, se traduciría en una reducción en la probabilidad de rechazo en el trasplante de un órgano no humano a un organismo humano. (Infante-López, 2022).

## ANATOMÍA.

La comprensión de la anatomía, fisiología, así como la compleja red de vías de conducción eléctrica de la estructura cardíaca es de suma importancia tanto para dominar la obtención de donantes como así la implantación del xenoinjerto.

El corazón porcino, con su característica forma clásica de "corazón de San Valentín", en contraste con el corazón humano que se caracteriza por su forma trapezoidal, es un órgano vital que desempeña funciones esenciales.

Las venas cavas superior e inferior desembocan en la aurícula derecha en ángulos rectos, permitiendo así un flujo sanguíneo eficiente hacia el corazón, mientras que, en los corazones humanos, los orificios están perfectamente alineados (Simon J Crick, 1998).

A la vez, la aurícula derecha del cerdo tiene un apéndice auricular tal y como se puede observar en la cavidad auricular izquierda humana. Ambas aurículas se caracterizan por ser más prominente en el cerdo debido a una mayor cantidad de músculo en su estructura. Por otro lado, la aurícula izquierda porcina recibe únicamente dos venas pulmonares, en contraste con los humanos, donde se observa la presencia de cuatro venas pulmonares que drenan la sangre oxigenada desde los pulmones hacia el corazón, permitiendo la circulación sanguínea adecuada a lo largo del sistema cardiovascular.

Es importante mencionar que la circulación coronaria en el corazón porcino se distingue por presentar un predominio coronario derecho, destacando que, en los cerdos, la orientación de la válvula pulmonar está más directamente alineada con la arteria aorta dada una adaptación ergonómica a la postura natural del cerdo (Simon J Crick, 1998).

Ya en el interior del órgano cardíaco porcino, específicamente en la aurícula derecha, se localiza el nódulo sinoatrial, conocido como marcapasos natural del corazón, sobre la unión anatómica de la vena cava superior y su respectiva orejuela. Este marcapaso está ubicado más abajo en el tabique de la cresta terminal en comparación con su posición en los seres humanos. A su vez el nódulo auriculoventricular se delimita en la región derecha del tabique ventricular, semejante a lo que ocurre en los corazones humanos, aunque este se sitúa ligeramente más hacia la base del corazón presentando, además, una inervación más densa (Simon J Crick, 1998).

La capacidad para bombear sangre de manera eficiente y constante a través del sistema circulatorio, asegurando así un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes a todos los tejidos y órganos del cuerpo se logra a partir de una sincronización adecuada entre ambos ventrículos.

La trabécula septo marginal, desempeña un papel crucial en la conducción eléctrica del corazón al conectar la pared septal del ventrículo derecho con la cavidad izquierda.

Además, cumple la función de guiar las fibras de Purkinje desde el haz auriculoventricular derecho, contribuyendo así al correcto funcionamiento del sistema de conducción.

En comparación con los corazones humanos, en el cerdo, esta trabécula es notablemente más prominente y está situada proximalmente en relación con la base del corazón lo que lleva a una activación más veloz del ventrículo derecho dando lugar a diferencias en la conductividad y contractilidad.

La diferente secuencia de activación de sus ventrículos junto al intervalo PR más corto, contribuyen a que el corazón porcino sea altamente excitable, susceptible a variaciones en su ritmo cardíaco y propenso a experimentar episodios de fibrilación ventricular (Laske TG S. M., 2009).

#### TÉCNICA QUIRURGICA.

En la técnica descrita a continuación, la extracción del corazón de cerdo presenta ciertas similitudes con la técnica utilizada en el corazón humano, aunque también se observan algunas variaciones significativas en el proceso.

En el cuerpo humano, durante la cirugía, se realiza la oclusión de la vena cava superior, se identifica y secciona el surco interauricular, y se procede a la extirpación de una porción de la pared anterior de la vena cava inferior.

Durante el momento en que se produce el arresto cardíaco, se lleva a cabo la sección completa de la pared posterior de la vena cava inferior. Luego, se realiza la extirpación completa de la aurícula izquierda, seguida de la sección de la aorta en el punto donde se conecta con la arteria innominada. Finalmente, se procede a seccionar la vena cava superior y se lleva a cabo la extracción completa del órgano (Syed T Hussain, 2024).

En el cerdo, se parte de condiciones algo diferentes, siendo fundamental adquirir un conocimiento detallado acerca de su anatomía y fisiología, además, la cardiomegalia observada en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada conduce a una expansión torácica asimétrica y un agrandamiento significativo de todas las cámaras y vasos principales presentándose una disparidad de tamaño entre el receptor humano con insuficiencia cardíaca crónica y el corazón de cerdo donante estándar (Casper F. Zijderhand BSc, 2020).



Durante la cirugía, cuando se lleva a cabo la esternotomía para abrir el tórax y acceder al corazón, se evita cualquier manipulación que pueda afectar las suturas pericárdicas ya que el cerdo, por sus características anatómicas en el sistema de conducción, es predisponente a desarrollar fibrilación ventricular, complicación que podría comprometer el éxito de la intervención (Syed T Hussain, 2024).

A través de la ventana aortopulmonar, mediante el uso de herramientas y técnicas, se introduce una cinta umbilical entre la arteria pulmonar y la arteria aorta rodeando el arco aórtico, lo que permite pinzarlo.

Cabe mencionar que tanto la aorta como la arteria pulmonar en los cerdos, presentan una rotación significativa en su disposición anatómica en relación con la de los seres humanos. Este hecho, es otra diferencia a saber, puesto que, la aplicación de la técnica estándar de pinzamiento aórtico puede verse afectada (Syed T Hussain, 2024).

La vena cava superior, que transporta sangre desoxigenada desde la parte superior del cuerpo hasta el corazón, es ligada quirúrgicamente durante la intervención. Por otro lado, la vena cava inferior, encargada de llevar sangre desoxigenada desde la parte inferior del cuerpo hasta el corazón, es dividida cuidadosamente por debajo del diafragma. La aurícula izquierda se ventila cuidadosamente haciendo una incisión en la vena pulmonar derecha. Posteriormente, el corazón se preserva con solución especial de conservación en frío y el mediastino se llena con una mezcla de agua y nieve, garantizando así un entorno óptimo (Syed T Hussain, 2024).

Finalmente, dadas las marcadas diferencias anatómicas y las orientaciones notablemente diferentes de las venas cavas en el corazón de cerdo en comparación con las de los seres humanos, se opta por realizar la anastomosis biauricular clásica, en contraposición a la técnica bicava comúnmente utilizada en pacientes humanos (Casper F. Zijderhand BSc, 2020).

#### LEGISLACION VIGENTE.

La legislación vigente en Argentina se encuentra regulada por la Ley 27.447, promulgada en el año 2018. Esta ley deroga la N° 24.193 “Ley de Trasplantes de Órganos y Materiales anatómicos” de abril de 1993.

La Ley 27.447, “Ley de Trasplante de Órganos, tejidos y Células”, también conocida como “Ley Justina”, estableció que toda persona mayor de 18 años puede de manera expresa decir la voluntad de donar. También establece que aquellos individuos mayores de 18 años que no han manifestado su voluntad de donar, serán voluntarios de manera tacita, salvo que un familiar o representante emita su voluntad en contrario, dada esta información en vida del individuo (Michetti M G, 2018).

## ORGANIZACIONES INTERVINIENTES EN LA DONACION DE ORGANOS EN ARGENTINA.

En Argentina, el proceso de donación y trasplante, involucra a una serie de organismos y profesionales que trabajan de manera coordinada para garantizar la transparencia, seguridad y eficacia del sistema.

A continuación, se describen los principales órganos intervinientes.

-INCUCAI “Instituto Nacional Central Único Coordinado de Ablación e Implante”, dicho organismo es el único que puede coordinar, y dar el impulso, lo mismo que la fiscalización de cada uno de los órganos, tejidos y células. También es el organismo encargado de controlar la distribución y donde se realizará el implante del órgano (Michetti M, 2018).

-RENADON: “Registro Nacional de Donantes de Órganos y Tejidos”, este es el registro único de individuos que han expresado en forma positiva la donación de órganos y tejidos.

-SINTRA: “Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina”. En este sistema se registra y gestiona además de fiscalizar toda la actividad relacionada a la donación y al trasplante.

-Organismos Jurisdiccionales: son dependencias que se establecen en cada jurisdicción con la finalidad de organizar de manera efectiva la coordinación y logística de la operativa de donación y trasplante.

-CUDAIO: “Centros Únicos de Donación, Ablación e Implante”, estos centros, están relacionados directamente con el Ministerio de Salud, de cada una de las provincias del país, de manera que trabajan según la normativa vigente en cuanto a la donación y el trasplante.

## REQUISITOS PARA LA REALIZACIÓN DE TRASPLANTE.

Cierta cantidad de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica progresara, invariablemente, a una enfermedad avanzada, más allá de las terapias médicas y de dispositivos aplicados.

Las indicaciones más comunes para el trasplante cardíaco son, precisamente, la insuficiencia cardíaca altamente sintomática, el shock cardiogénico o arritmias ventriculares no controladas, siendo menos común, otras etiologías como las asociadas a las miocardiopatías restrictivas en las cuales se encuentran la miocardiopatía hipertrófica y la cardiopatía congénita compleja después del fracaso del tratamiento quirúrgico paliativo (Peled, 2024).

Es menester, por lo tanto, determinar la limitación del paciente que acontece con dicha patología, para justificar la consideración del trasplante, siendo necesario agotar previamente la terapia médica óptima, la terapia de resincronización cardíaca y la reparación de válvula mitral trascateter si tuviera indicación.

Siendo sustancial, por otro lado, el aporte de ciertos indicadores clínicos como la prueba de ejercicio cardiopulmonar, el cateterismo cardíaco derecho y puntuaciones de pronóstico de insuficiencia cardíaca (Peled, 2024).

Si bien las indicaciones para la realización de un trasplante cardíaco están bien determinadas, cabe destacar que con la misma rigurosidad se escoge el candidato más óptimo para ser receptor del aloinjerto (Martin Hertl, 2022).

Entre los determinantes a la hora de poder acceder a la lista de trasplante cardíaco se encuentran:

- Edad. En los pacientes se considera que una supervivencia posterior a la recepción del órgano trasplantado debe ser de más de 5 años, en casos de pacientes añosos, se descartará la posibilidad de recepción de trasplante, por la poca expectativa de vida que posee naturalmente el paciente.
- Infecciones activas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (V.I.H), virus de hepatitis B, y C. Se podrán volver pacientes candidatos cuando el tratamiento sea completo, y donde se demuestre por medios diagnósticos adecuados que la infección no compromete al nuevo órgano que se recibe.

- Enfermedades circulatorias, enfermedad vascular periférica, que comprometa al órgano con trombosis. Mediante tratamiento adecuado de la patología puede ser considerado una vez que sea estabilizada la situación.
- Presencia de enfermedad de características inmunológicas, como la diabetes mellitus tipo I (DBT tipo I), donde la misma provoca una deficiencia orgánica sistémica que resulta a largo plazo en la destrucción de los tejidos. En este caso los pacientes deben tener un adecuado manejo de la patología de base para ser considerado potencial receptor, sin embargo, a prima facie, no sería factible de ser receptor del órgano, si el mismo no puede controlar su patología de base.
- Presencia de neoplasia de cualquier tipo, con tratamiento reciente, es decir, menor a 5 años, ya que la presencia potencial de un nuevo foco o presencia de neoplasia, coloca en riesgo de rechazo, y potencial pérdida del órgano recibido. En estos casos el paciente debe tener un tiempo de espera, y siempre será primordial, la diagnosis oncológica, previa a la recepción de un órgano humano.
- Enfermedad Pulmonar Crónica, en estos pacientes, la deficiencia del volumen respiratorio, pone en juego la capacidad cardiaca y pulmonar que conlleva oxigenar el organismo, por tanto, el esfuerzo realizado a nivel pulmonar, provocado por la enfermedad pulmonar crónica, resultaría en un paciente no viable para la recepción de órgano.
- Enfermedad renal crónica, en estos pacientes, tanto como los que padecen de enfermedad pulmonar crónica, el esfuerzo que demandaría el trasplante cardiaco, además de la patología de base, colocaría al paciente en una situación de vulnerabilidad total, con posible falla sistémica, por tanto, este tipo de pacientes, no sería factible para considerar ser candidato a trasplante.
- Enfermedad Hepática, dentro de esta la “disfunción hepática irreversible”, se convierte en uno de los escollos que el paciente con esta patología debe enfrentar, al ser de características irreversibles, la posibilidad de ser candidato a un trasplante cardiaco, se vuelve imposible, ya que el organismo puede presentar una toxicidad generalizada, que afecte al órgano trasplantado.

- La hipertensión arterial sumada a la hipertensión pulmonar, no controlable farmacológicamente, son contraindicaciones a la hora de la recepcionar un órgano.
- Las condiciones de obesidad, tabaquismo, abuso de sustancias ilícitas, alcohol, también se traducen como incompatibles. En cuanto a la obesidad, debe ser un índice de masa corporal (IMC) superior a 35, para que el paciente sea descartado para la recepción del órgano, no obstante, si el paciente logra remediar el IMC con un adecuado control nutricional y no presenta otra dificultad, puede ser candidato a la recepción llegado el momento adecuado.
- Otro tipo de enfermedades de condiciones sistémicas, que afecten la supervivencia del paciente con o sin trasplante, resultan ser contraindicadas para la recepción del órgano.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS.

En el debate sobre la protección de los derechos de los animales, es fundamental considerar las diversas perspectivas aportadas por teólogos, científicos, filósofos y miembros comprometidos de la comunidad.

Cada uno de estos actores aporta un enfoque único y valioso que enriquece la discusión y promueve un mayor entendimiento de la importancia de respetar la vida y el bienestar de todas las especies animales.

Es importante destacar que el documento de consentimiento informado para la cirugía de Hardy en 1964, en su intento de realizar el primer xenotrasplante cardíaco, el cual, dada la condición del paciente, fue firmado por un familiar cercano. Especificaba que nunca se había llevado a cabo un procedimiento de trasplante cardíaco, pero no hacía referencia a la posibilidad de utilizar un corazón de origen animal en la operación.

Dado el marco legal en ese momento, este consentimiento informado no se consideró en modo alguno inadecuado.

Uno de los momentos conflictivos que generó una firme oposición fue la intervención médica, que tuvo lugar en el año 1983, donde el renombrado cirujano Leonard Bailey llevó a cabo un innovador trasplante de corazón de babuino en un bebe conocido como Baby Fae (Cooper, 2015).

Estos acontecimientos, ilustran claramente la relevancia y trascendencia de la preparación exhaustiva y completa para abordar de manera adecuada las diversas cuestiones médicas, creencias personales y actitudes.

La insuficiencia de órganos de donantes disponibles para llevar a cabo procedimientos de trasplante es una cuestión de gran relevancia a nivel global.

Sin embargo, a pesar de los avances científicos, todavía existen interrogantes sin resolver en relación con el xenotrasplante siendo fundamental que se resuelvan todas las dudas y preguntas planteadas antes de avanzar con la realización de los ensayos clínicos.

En un metaanálisis de diversos artículos publicados en el período comprendido entre los años 1985 y 2019, se llevó a cabo un minucioso análisis con el objetivo de examinar detalladamente los factores más significativamente relacionados con el acuerdo y la oposición hacia el tema discutido.

Los resultados obtenidos arrojaron que aproximadamente el 80% de los estudios publicados estaban relacionados con la opinión de los pacientes y únicamente tres, del total, proveniente de opiniones de profesionales en la salud, personal del hospital, estudiantes y partes interesadas, facilitaron información detallada y cuantitativamente adecuada para llevar a cabo un análisis exhaustivo (Mitchell C, 2019).

## DISCUSIÓN.

Durante el presente trabajo se encontró material bibliográfico de varios autores que han profundizado sus investigaciones en el área de xenotrasplante, no solo cardíaco, sino también renal y hepático entre otros.

Si bien se reconocen coincidencias, también existen ciertas discrepancias dentro de las mismas investigaciones.

En algunos estudios que a priori resultaron prometedores, en otros demostraron que el resultado último se da en el marco de la muerte del paciente.

La autora Tolosa A. (2023), en su investigación genética, ha estudiado la supervivencia de los humanos al xenotrasplante, logrando un promedio de 2 años en aquellos pacientes que recibieron un órgano no cardíaco de origen porcino.

Si bien esto puede traducirse en un éxito de la ciencia gracias a los avances tecnológicos en el campo de la medicina molecular, todavía nos encontramos frente a la escasez de órganos para trasplante de humano a humano, siendo esto la gran problemática a sortear para la población mundial.

La genética aplicada a los porcinos, para mejorar la inmunidad, tal como lo refiere Tolosa, A (2023), es un paso gigante, así mismo sortear el desafío inmunológico representa un reto aun no resuelto.

Sin embargo, como se mencionó, en el año 2022, en el paciente que recibió un xenotrasplante cardíaco, pese a su deceso, se pudo observar que la muerte del mismo no se relacionó en su totalidad por causas puramente inmunológicas compatibles con rechazo agudo.

Las modificaciones genéticas del xenoinjerto lograron una compatibilidad adecuada, sin embargo, la infección por vectores jugó un rol poco esclarecido y hasta la fecha, no se han reportado casos nuevos de este tipo de práctica como para acceder a mayores datos.

Ahora bien, el autor Mascaró, J. (2022), plantea que existen inconvenientes que se encuentran en el perioperatorio, como lo referencia Tolosa, A. (2023), ambos autores coinciden en la inmunología, como punto neurálgico en el proceso.

Estos inconvenientes incrementan la mortalidad de los pacientes. Es por ello que la información genética, y el estudio de las modificaciones que puedan realizarse, son prometedoras.

Luego del análisis de la literatura, el xenotrasplante emerge como una alternativa llena de potencialidades para revolucionar el ámbito de los trasplantes de órganos.

La ciencia ha alcanzado la modificación de cerca de 10 genes que pueden realizarse antes de la cirugía, además de la instauración del tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo total del órgano.

Sin embargo, tal como lo refieren los autores Aristizabal, A. et al (2017), en el rechazo agudo del órgano xenotrasplantado, por el sistema inmunitario del paciente, es un dilema a resolver y que aun con toda la manipulación genética, no logra darse adecuadamente en cuáles son las modificaciones que deben hacerse para evitar dicho rechazo.

## CONCLUSIÓN.

El xenotrasplante resultaría una opción prometedora en pacientes que no pueden acceder a un trasplante convencional, o, que estando en lista de espera, experimenten un deterioro progresivo e irreversible de su estado de salud mientras aguardan por un donante humano.

Aunque se han utilizado las válvulas cardíacas porcinas en humanos desde hace tiempo, el xenotrasplante cardíaco completo representa un desafío considerable.

Si bien el cerdo a nivel fisiológico y anatómico es similar al humano, la incompatibilidad inmunológica aún persiste a pesar del progreso de la ciencia en el ámbito genético.

El xenotrasplante constituye un área compleja en el campo de la medicina. Si bien proporcionaría la posibilidad de salvar vidas, por otra parte, plantea consideraciones éticas y sociales que requieren un examen meticuloso. Al respecto el uso de animales genera interrogantes como el bienestar animal, y sus derechos inherentes como seres vivos.

Cuando Hardy en 1964 realiza el xenotrasplante en un paciente comatoso, este carecía de un consentimiento informado detallado planteándose la necesidad de que los



pacientes deban estar plenamente comunicados acerca de los riesgos y beneficios y en caso de no poder hacerlo, sus familiares, siendo el consentimiento informado voluntario, garantizando así el adecuado cuidado y protección de todas las partes intervinientes.

En la Argentina, al igual que en otras partes del mundo, se encuentran una gran cantidad de normativas legales y entidades acordes a lo concerniente en la donación de órganos entre seres humanos, pero no existe legislación al respecto del xenotrasplante.

En vistas de lo observado es imprescindible tomar medidas concretas y efectivas para abordar los desafíos que se presentan siendo necesario analizar detenidamente cada aspecto.

La planificación estratégica y la colaboración interdisciplinaria son clave, así mismo, tanto la legislación como su regulación son de suma importancia para que se aborde de manera exhaustiva la temática planteada, ya que, gracias al continuo avance de la ciencia y la tecnología, el xenotrasplante, en un presente y en un futuro no muy lejano, emerge como una alternativa prometedora en el campo de la medicina siendo de gran impacto en la sociedad.

Factores como el continuo mejoramiento de la calidad de vida, el envejecimiento de la población, así como la situación de pacientes que, debido a patologías subyacentes, no tienen la opción de recibir órganos de donantes humanos generan un creciente número de enfermos que requieren de un trasplante para sobrevivir, siendo numéricamente imposible suplir ante la carencia de órganos disponibles.

Es por lo tanto esencial intensificar la campaña publicitaria en apoyo a la donación de órganos.

Sin embargo, también es fundamental llevar a cabo investigaciones adicionales en simultáneo con el fin de explorar otras posibles alternativas y soluciones siendo el xenotrasplante una posibilidad a la hora de prolongar la esperanza de vida de los pacientes.

Por lo cual al objetivo planteado de

- Implicancia que posee el xenotrasplante en la sobrevivencia de los pacientes.

Se concluye que el xenotrasplante cardiaco, colaborará en la supervivencia, siendo esencial que la ciencia se encuentre en condiciones de solucionar las problemáticas que tienen en la actualidad con el sistema inmunológico de los pacientes receptores.

En cuanto a

- Identificar los principales problemas que presenta el xenotrasplante cardiaco.

La incompatibilidad entre donante y receptor, es la principal problemática, la segunda es la capacidad de la genética en otorgar mayor bioseguridad a los pacientes receptores, y como último, pero no por ello menos importante, la legislación de cada uno de los países que este en el plan de xenotrasplante y mejoramiento genético de los órganos animales para trasplantes en humanos.

En relación a

- Sobrevida de los pacientes receptores de xenotrasplante.

El avance de la tecnología, la ciencia y la medicina ha permitido la supervivencia de un babuino por dos años con el corazón de un cerdo. Si bien en humanos se ha logrado poco tiempo de supervivencia en relación a lo comentado anteriormente, la causa del deceso no fue ocasionada per se por la recepción del órgano. Los estudios que se puedan realizar y las investigaciones científicas que logren arrojar resultados sobre el porqué del desenlace de estos pacientes, pueden marcar la diferencia en el próximo xenotrasplante que se realice.

La carencia de órganos a nivel global representa un desafío de gran envergadura que requiere ser abordado con prontitud. Es por esta razón que la implementación de métodos alternativos brinda una nueva perspectiva que en el pasado resultaba prácticamente inimaginable.

## BIBLIOGRAFÍA.

- Aristizabal, A. M., Caicedo, L. A., Martínez, J. M., Moreno, M., & Echeverri, G. J. (2017). Xenotrasplantes, una realidad cercana en la práctica clínica: revisión de la literatura. *Cirugía española*, 95(2), 62-72. doi:10.1016/j.ciresp.2016.12.008
- Bailey, L. L., Nehlsen-Cannarella, S. L., Concepcion, W., & Jolley, W. B. (1985). Baboon-to human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 254(23), 3321-3329. <https://doi.org/10.1001/jama.1985.03360230053022>
- Barnard, C. N. (1967). The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal*, 41(48), 1271-1274.
- Bartley P Griffith, D. B. (9 de marzo de 2022). *El cirujano Bartley P Griffith con su paciente David Bennett poco después del trasplante de corazón de cerdo*. Obtenido de [Imagen]: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-60676613>
- Butler, J. R., Ladowski, J. M., Martens, G. R., Tector, M., & Tector, A. J. (2015). Recent advances in genome editing and creation of genetically modified pigs. *International Journal of Surgery (London, England)*, 23, 217-222. doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.684 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919115010523>
- Casper F. Zijderhand BSc, K. M. (agosto de 2020). *ScienceDirect*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000349752030103X>
- Cooper, D. K. (2015). A brief history of clinical xenotransplantation. *International journal of surgery*, 23. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26118617/>

Faucette, L. (1 de Noviembre de 2023). *University of Maryland School of Medicine* . Obtenido de [Imagen]: [https://www.upi.com/Top\\_News/US/2023/11/01/Experimental-Pig-heart-transplant-recipient-patient-dead-at-58/8481698825611/](https://www.upi.com/Top_News/US/2023/11/01/Experimental-Pig-heart-transplant-recipient-patient-dead-at-58/8481698825611/)

Gibson, T. (1955). Zoografting: a curious chapter in the history of plastic surgery. *British Journal of Plastic Surgery*, 8(3), 234-242. [https://doi.org/10.1016/s0007-1226\(55\)80040-9](https://doi.org/10.1016/s0007-1226(55)80040-9)

Groth, C. G., Korsgren, O., Tibell, A., Tollemar, J., Möller, E., Bolinder, J., Ostman, J., Reinholt, F. P., Hellerström, C., & Andersson, A. (1994). Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet*, 344(8934), 1402-1404. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90570-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90570-3)

Hardy, J. D., Kurrus, F. D., Chavez, C. M., Neely, W. A., Eraslan, S., Turner, M. D., Fabian, L. W., & Labecki, T. D. (1964). Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 188, 1132-1140.

INCUCAI. (2025). *INCUCAI*. Obtenido de Argentina.gob.ar: <https://www.argentina.gob.ar/salud/incuca>

Infante-López, D. V., Céspedes-Galvis, M. F., & Wilches-Flórez, Á. M. (2022). CRISPR-Cas9: el debate bioético más allá de la línea germinal. *Persona y bioetica*, 25(2), 1-18. <https://doi.org/10.5294/pebi.2021.25.2.9>

Laske TG, S. M. (2009). *Google Académico*. Obtenido de [https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=tfiQ8H0JoP4C&oi=fnd&pg=PR16&ots=J0WrAshRi&sig=P\\_LNu8nrSrBfAdO8shHwbHVHMCw&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=tfiQ8H0JoP4C&oi=fnd&pg=PR16&ots=J0WrAshRi&sig=P_LNu8nrSrBfAdO8shHwbHVHMCw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

Michetti, Marta G. E. M. (julio de 2018). *Argentina.gob.ar*. Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ley-27447.pdf>

Martin Hertl, M. P. (Agosto de 2022). *MANUAL MSD*. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/trasplante/generalidades-sobre-el-trasplante>

Mascaro, J. (2022). Trasplante cardíaco: estado actual. *Revista médica Clínica Las Condes*, 33(3), 263-274. doi:10.1016/j.rmcl.2022.05.003

Mitchell C, L. A. (Diciembre de 2019). *Wiley Online Library*. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/xen.12583>

*nationalgeographic*. (s.f.). Obtenido de [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/la-leyenda-del-minotauro-el-terrorifico-monstruo-mitad-hombre-y-mitad-toro-\\_19205](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/la-leyenda-del-minotauro-el-terrorifico-monstruo-mitad-hombre-y-mitad-toro-_19205)

Peled, Y. e. (Octubre de 2024). Directrices de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón para la Evaluación y Atención de Candidatos a Trasplante Cardíaco (2024). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 43(10). Obtenido de [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(24\)01679-6/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(24)01679-6/fulltext)

Reemtsma, K., Mccracken, B. H., Schlegel, J. U., Pearl, M. A., Pearce, C. W., Dewitt, C. W., Smith, P. E., Hewitt, R. L., Flinner, R. L., & Creech, O., Jr. (1964). Renal heterotransplantation in man. *Annals of Surgery*, 160, 384-410. <https://doi.org/10.1097/00000658-196409000-00006>

Reichart B, C. D. (2023). Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. *Cardiovasc Res*, 118(18). Obtenido de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9897693/>

Roux, F. A., Sai, P., & Deschamps, J.-Y. (2007). Xenotransfusions, past and present. *Xenotransplantation*, 14(3), 208-216. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2007.00404.x>

Simon J Crick, M. N. (julio de 1998). *pubmed*. Obtenido de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1467827/>

Starzl, T. E., Fung, J., Tzakis, A., Todo, S., Demetris, A. J., Marino, I. R., Doyle, H., Zeevi, A., Warty, V., & Michaels, M. (1993). Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet*, 341(8837), 65-71. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92553-6](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92553-6)

Syed T Hussain, A. K. (Abril de 2024). *National Library of Medicine*. Obtenido de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11184667/>

Sykes, M. &. (2022). Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nature reviews. Nephrology*, 18(12). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36198911/>

Zalaquett, R. (2022). David Bennett Sr.: Camino de Esperanza. El xenotrasplante, ahora sí, a la “vuelta de la esquina”. *Revista chilena de cardiología*, 41(1). Obtenido de [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602022000100008](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602022000100008)

69 cambios genómicos para trasplantes de cerdo a humanos. (2023, octubre 11). Recuperado el 27 de noviembre de 2024, de Genotipia website: [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/edicion-genomica-xenotrasplante/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/edicion-genomica-xenotrasplante/)

## ÍNDICE DE FIGURAS.



Figura 1. David Bennett con el cirujano Bartley P Griffith luego del xenotrasplante cardíaco. Bennett, University of Maryland School of Medicine (2022)



Figura 2. Lawrence Faucette muere a los 58 años tras ser la segunda persona trasplantada con un corazón de cerdo genéticamente modificado. Faucette, University of Maryland School of Medicine (2023)