



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE
XENOTRASPLANTES. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GABRIEL FERNANDO GONZALEZ LITUMA

DIRECTOR: DRA. KARLA MARCELA CRESPO ARGUDO

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE
XENOTRASPLANTES. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GABRIEL FERNANDO GONZALEZ LITUMA

DIRECTOR: DRA. KARLA MARCELA CRESPO ARGUDO

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Gabriel Fernando Gonzalez Lituma portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0302565353**. Declaro ser el autor de la obra: “**Avances en la investigación de xenotrasplantes. Revisión Sistemática**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **05 de junio del 2025**

Gabriel Fernando Gonzalez Lituma

C.I. 0302565353



DR. CRISTOBAL ESPINOZA DIAZ, MGS

COORDINADOR DE DIRECCIÓN DE TITULACIÓN

De mi consideración:

Yo, Cristóbal Espinoza Díaz certifico que el presente trabajo, denominado "Avances en la Investigación de xenotrasplantes. Revisión Sistemática", realizado por Gabriel Fernando Gonzalez Lituma con documento de identificación: 0302565353 previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado durante su ejecución bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 05 de junio del 2025

F:
DR. CRISTOBAL ESPINOZA DIAZ, MGS



Escuela de Medicina
AZOGUES
MEDICINA
COORDINACIÓN
TITULACIÓN

AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi tutora de tesis, cuya guía experta y acompañamiento constante fueron pilares fundamentales para el desarrollo exitoso de esta investigación. Su dedicación y compromiso dejaron una marca indeleble en mi formación académica.

Extiendo también mi reconocimiento a los docentes que, a lo largo de mi trayectoria, han creído en mi capacidad y me han brindado su valioso apoyo. Sus enseñanzas no solo han sido claves en mi crecimiento profesional, sino que han nutrido mi vocación con principios sólidos y un profundo sentido de responsabilidad.

Mi gratitud se dirige igualmente al Centro de Estudios Ipsum Solutio, por brindarme la oportunidad de ejercer la docencia en un entorno comprometido con la excelencia académica. La experiencia vivida en este centro ha sido profundamente enriquecedora y ha dejado una huella imborrable en mi camino educativo y profesional.

También quiero dedicar un espacio especial de gratitud y respeto a todos los animales que, sin voz ni elección, han contribuido al avance del conocimiento científico y médico. Su participación, aunque silenciosa, ha sido crucial para salvar y mejorar vidas humanas. Reconozco con humildad el costo que ello implica y abrazo un compromiso renovado con una ciencia más compasiva, que promueva el respeto, la dignidad y el bienestar de cada ser vivo. Honro su existencia con la esperanza de que el futuro de la investigación avance hacia métodos más éticos, conscientes y responsables.

Este viaje académico y profesional ha sido posible gracias al apoyo y colaboración de personas e instituciones excepcionales. Llevo conmigo cada lección aprendida, los valores que me han sido inculcados como cimientos firmes para los desafíos del futuro.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento.

DEDICATORIA

Con gratitud y profundo reconocimiento, dirijo estas palabras a los pilares que han sostenido mi travesía académica y personal.

A Dios, mi guía constante, agradezco por ser fuente inagotable de fortaleza, esperanza y sabiduría en cada etapa de este camino.

A mi amada madre, por su amor incondicional, su paciencia infinita y su fe inquebrantable en mí. Has sido mi luz en los momentos más oscuros y mi refugio en cada desafío.

A mi padre, cuya ausencia física no ha disminuido su influencia en mi vida. Esta meta también es para ti, con amor eterno y la certeza de que tu ejemplo me acompaña a cada paso.

A mi valiente hermano, compañero de vida, de risas y de luchas, gracias por ser mi ancla emocional y por caminar a mi lado con lealtad y afecto sincero.

A esa persona que ha caminado a mi lado durante toda esta etapa, compartiendo silencios y celebraciones, tropiezos y avances, le agradezco por su presencia constante y generosa. En los días largos de estudio, en las noches de incertidumbre y en cada momento de esfuerzo, su compañía fue aliento, su escucha fue consuelo y su fe en mí, una fuerza que nunca dejó de impulsarme. Esta meta también lleva su huella, tejida en cada gesto de apoyo y en cada instante compartido con amor y entrega.

A mis queridos alumnos, cuyo entusiasmo, preguntas desafiantes y dedicación incansable han sido una fuente constante de inspiración. Ustedes han reafirmado mi vocación y han enriquecido profundamente mi camino.

A mis leales amigos, por su amistad sincera, su aliento en los días difíciles y su presencia constante en cada logro y tropiezo.

A todos quienes, de alguna manera, fueron parte de este viaje, les dedico este logro con agradecimiento profundo y cariño genuino. Cada uno ha dejado una huella imborrable en mi historia.

Avances en la investigación de xenotrasplantes. Revisión Sistemática

Gabriel Fernando Gonzalez Lituma, Karla Marcela Crespo Argudo

Universidad Católica de Cuenca, gabriel.gonzalez@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Introducción: Los xenotrasplantes consisten en trasplantar células, tejidos u órganos provenientes de animales genéticamente modificados a un receptor que es un ser humano. El aumento de la esperanza de vida de los seres humanos ha llevado a un número creciente de pacientes con enfermedades crónicas e insuficiencia orgánica en etapa terminal y la solución de la misma son los trasplantes sin embargo existe un limitado suministro de órganos en torno a la demanda y oferta, por lo mismo, se plantea el uso xenotrasplantes. **Objetivo:** Conocer los avances en la investigación de xenotrasplantes. **Metodología:** Revisión sistemática siguiendo la Guía PRISMA 2020, con información de los últimos 5 años y de las bases de datos: PubMed y Science Direct. **Resultados:** Se incluyeron 10 estudios en las revistas de mayor impacto mundial, enfocados en la supervivencia luego de los trasplantes mencionados, el uso de terapia inmunosupresora, la modificación genética en la especie donante y el rechazo inmunológico de sus ensayos clínicos. **Conclusiones:** Revela avances prometedores, destacando la mejora en la supervivencia de xenoinjertos renales porcinos. Gracias a las terapias inmunosupresoras avanzadas y la ingeniería genética que ayuda a mejorar la compatibilidad, desafíos persisten. La modificación genética de porcinos humanizados muestra potencial, a pesar de esto la supervivencia del receptor todavía es escasa. La heterogeneidad de estudios resalta la necesidad de futuras investigaciones bien estructuradas para avanzar significativamente en este campo médico emergente.

Palabras clave: xenotrasplante, barrera inmunológica, trasplante renal, ingeniería genética, salud pública

ABSTRACT

Introduction: Xenotransplantation involves the transplantation of genetically modified animal cells, tissues, or organs into human recipients. The increase in human life expectancy has led to a growing number of patients with chronic diseases and end-stage organ failure. Although transplantation remains the most effective treatment, there is a significant imbalance between organ supply and demand. As a potential solution, xenotransplantation has emerged as a promising alternative. **Objective:** To examine recent advances in xenotransplantation research. **Methodology:** A systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, using literature from the last five years retrieved from the PubMed and ScienceDirect databases.

Results: Ten high-impact studies were included, focusing on post-transplant survival, the use of immunosuppressive therapy, genetic modification of donor species, and immune rejection in clinical trials.

Conclusions: The review reveals promising advances, particularly in improving the survival of porcine renal xenografts. These advances are attributed to enhanced immunosuppressive therapies and genetic engineering, which improve compatibility. However, challenges remain. Although genetic modifications in humanized pigs show potential, recipient survival remains limited. The heterogeneity of studies underscores the need for well-structured future research to significantly advance this emerging medical field.

Keywords: xenotransplantation, immunological barrier, kidney transplantation, genetic engineering, public health

ÍNDICE

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad.....	II
AGRADECIMIENTO	IV
DEDICATORIA.....	V
Resumen	VI
ABSTRACT	VII
Índice	VIII
Introducción.....	1
OBJETIVOS.....	8
Objetivo General.....	8
Objetivos específicos	8
Metodología.....	8
Diseño General del estudio	8
Estrategia de búsqueda.....	8
Criterios de elegibilidad.....	9
Organización de la información.....	10
Resultados.....	10
Discusión.....	13
Conclusión.....	16
Referencias	18
Anexos	22
ANEXO 1: Tablas de resultados.....	22
Tabla 1. Caracterización De Los Artículos Con Su Respectiva Base De Datos, Año De Publicación, Autor, Revista e Idioma.	22
Tabla 2. Características específicas de los artículos incluidos.....	31
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL ..	41

INTRODUCCIÓN

Los xenotrasplantes consisten en trasplantar células, tejidos u órganos provenientes de animales genéticamente modificados a un receptor humano. El incremento en la esperanza de vida de la población ha dado lugar a un aumento significativo en el número de individuos que enfrentan enfermedades crónicas y fallos orgánicos en etapas terminales. En respuesta a este desafío, la búsqueda de soluciones se ha centrado cada vez más en la posibilidad de realizar trasplantes para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de estos pacientes, sin embargo, existe un limitado suministro de órganos en torno a la demanda y oferta, por lo mismo, se plantea como una solución los xenotrasplantes (1,2).

El estudio del Observatorio Mundial sobre Donación y Trasplante (GODT) revela que en 2022 se llevaron a cabo 157,494 trasplantes, lo que representa un aumento del 9.1% en comparación con 2021. A pesar de este progreso, apenas se cubre el 10% de las necesidades globales (3). Además, la Administración de Recursos y Servicios Sanitarios (HRSA), que proporciona datos de Estados Unidos, informa que en 2023 hubo una lista de espera de 103,327 personas, y se realizaron más de 46,000 trasplantes. Sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes no lograron recibir un órgano (4). En Ecuador, según el Instituto Nacional de Donación y Trasplantes de Órganos, Tejidos y Células (INDOT), se llevaron a cabo 793 trasplantes hasta noviembre de 2023, y hay una lista de espera de aproximadamente 2000 personas (5).

En el caso de los xenotrasplantes, estos buscan solventar el poco acceso a órganos humanos para trasplante y que así mejore la supervivencia de los pacientes. Esto está estrechamente relacionado con la meta 3.4 de los objetivos de desarrollo sostenible, el cual se enfoca en reducir la mortalidad prematura mediante la prevención y el tratamiento de enfermedades, así como en lograr un acceso universal a los servicios de salud. En las líneas de investigación los xenotrasplantes están en relación con salud y bienestar ciclos de vida, sublínea genética, biología molecular y biotecnología.

El tema de los xenotrasplantes no es algo nuevo, existe datos desde 1667 sobre la transfusión de sangre de un cordero hacia un adolescente que tenía fiebre y sobrevivió, en 1778 el doctor John Hunter realizó un trasplante de diente humano hacia una zona altamente vascularizada como es la cresta del gallo (6,7). En 1838 el Dr. Kissam realizó

el primer trasplante de córnea a un varón de 35 años con un órgano proveniente de un cerdo (8), en el inicio del siglo XIX se empezó a trabajar con las pieles de gatos, gallinas, ranas, ovejas, etc., como injertos de piel (7), también existe evidencia que los primeros intentos de xenotrasplantes de órganos sólidos se realizaron en 1905 en Francia realizado por el Dr. Jaboulay, el cual trasplantó un riñón de cerdo en el codo de un paciente de 48 años, meses después lo volvió a intentar, ahora con un riñón de cabra en el codo de otra paciente, ambos trasplantes fallaron por trombosis vascular (6,7). El Dr. Unger en Berlín realizó exitosamente la colocación de un injerto de riñón de mono en el muslo de una mujer, quien logró sobrevivir durante 23 horas. En la autopsia posterior, se descubrió la presencia de trombosis vascular, hallazgo que fue posible gracias a la intervención del Dr. Unger. En 1912 el ganador del premio nobel de medicina Carrel Alexis innovo en técnicas de anastomosis vascular que permitió que los xenotrasplantes tengan mejor probabilidad de éxito pues la vascularización de órganos es fundamental en los trasplantes (6).

Después de todos estos experimentos se hizo una pausa a los mismos y no fue hasta la década de los sesenta, en la que gracias a la investigación en inmunosupresión se vuelve a experimentar con el uso de xenotrasplantes (6).

En 1963, el Dr. Reemtsma, de la Universidad de Tulane, llevó a cabo un histórico injerto al trasplantar un órgano de un mono a un paciente. A diferencia de los intentos previos, aproximadamente 60 años atrás, el enfoque del Dr. Reemtsma incorporó una estrategia novedosa. Consistía que antes de la cirugía, se implementara un régimen terapéutico que incluyera azatioprina, prednisona, radiación corporal total y actinomicina C; a pesar de estos esfuerzos pioneros, lamentablemente, el paciente falleció a los 63 días debido a complicaciones relacionadas con neumonía (6,7). Después de esto hizo 13 injertos más tuvieron una sobrevida entre los 11 días hasta 9 meses. En estos paciente al hacer un análisis post mortem, los riñones de chimpancé no mostraban señales de rechazo, y se planteó la hipótesis de que el fallecimiento repentino de los paciente se atribuía a un desorden electrolítico, posiblemente asociado a la elevada producción de orina generada por el xenoinjerto renal marcando un hito en la medicina y dando esperanza a la sociedad (6,7).

En 1964 el Dr. Hardy intentó realizar el primer xenotrasplante de corazón a un paciente de 68 años con miocardiopatía isquémica, shock cardiogénico y gangrena en la pierna

izquierda el cual se encontraba en estado de coma hace dos días, al momento de realizar el xenoinjerto se encontró que el corazón del chimpancé donador era muy pequeño en comparación del receptor por lo cual el corazón no era capaz de soportar el retorno venoso y falleció a las 2 horas. En la autopsia se descubrió el mecanismo principal por el cual existió la incompatibilidad, el cual fue rechazo mediado por anticuerpos (7).

El Dr. Bernard fue el pionero del trasplante autólogo de corazón también se interesó por el trasplante heterólogo y lo intento dos veces en 1977, la primera persona receptora fue una paciente femenina de 25 años la cual tuvo un shock poscardiotomía e incapacidad de separarse del bypass cardiopulmonar, debido a la necesidad y ausencia de donante humano se decidió usar como donante del corazón a un babuino, lamentablemente a las pocas horas el corazón no soporto y experimento una fibrilación ventricular y a pesar de las maniobras no se recuperó. El segundo receptor fue un paciente de 60 años masculino quien se encontraba en shock cardiogénico y era incapaz de tener asistencia propia y esta apegado al soporte mecánico, el donante fue un chimpancé, después de la cirugía este paciente se procedió a quitarle el bypass y llego a sobrevivir hasta 4 días, La función del corazón heterotópico disminuyó gradualmente durante el transcurso de esos cuatro días. La autopsia reveló indicios de un rechazo severo (7).

El 26 de octubre de 1984 el Dr. Bailey realizo un trasplante de corazón a un bebe conocida como “Baby Fae” que pesaba 2.5k kg y nació a las 36 semanas y la cual fue diagnosticada con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, antes y después de la cirugía recibió una infusión de ciclosporinas, finalmente la recibió por vía oral, no obstante, en el decimoquarto día después del trasplante, se registró un deterioro funcional del trasplante, seguido de un empeoramiento clínico y signos evidentes de rechazo agudo en el día 17 posterior al procedimiento. Se implementó un tratamiento antirrechazo que incluía globulina metilprednisolona, antitímocítica, azatioprina y azatioprina. Lamentablemente, a pesar de estos esfuerzos, el estado clínico del paciente continuó deteriorándose con una rápida disminución de la función del injerto y falleció a los 20 días (7).

Para escoger la especie donante se debe realizar un riguroso análisis ya que existen diversos factores que intervienen para tomar una decisión y especificar cual es la mejor, una de las características que se debe cumplir es que los órganos deben tener un tamaño similar a los órganos que tienen los humanos y su fisiología debe ser del mismo modo, deben tenerse en cuenta otros aspectos, como la facilidad de criar animales, el costo del

cuidado, el potencial reproductivo y la edad en la que el animal alcanza la madurez suficiente para la donación del injerto. Así mismo se deben considerar factores adicionales, como la propagación de enfermedades entre especies en relación a lo mencionado (1,7,8).

Los babuinos, junto con los primates, comparten similitudes anatómicas e inmunológicas con los humanos, y por estas razones, se utilizaron en los primeros intentos de xenotrasplante, pero debido a algunas limitaciones, como preocupaciones éticas y costos, la utilización de babuinos como fuente de órganos presenta problemas. Otros animales usados en xenotrasplantes son los cerdos pero tienen mayores barreras inmunológicas para la donación, respecto a la cría comercial con fines de donación de órganos sería más rentable y menos propensa a recibir criticados por el lado ético pues los cerdos se consumen habitualmente, además suelen tener camadas de 5 a 10 lechones, al utilizar ingeniería genética en 5 meses ya se utiliza como donantes (1,7,8).

El inconveniente principal asociado a los xenotrasplantes radica en la posibilidad de rechazo por diversas reacciones del organismo. Este fenómeno se manifiesta a través del rechazo inmunológico, que puede surgir de manera inmediata tras el procedimiento, conocido como rechazo hiperagudo; posteriormente, en días o semanas, puede presentarse el rechazo xenogénico retardado, que implica tanto el rechazo celular xenogénico como el xenoinjerto humoral. Además, existe el rechazo crónico, que se manifiesta meses o incluso años después del trasplante (9,10).

El rechazo hiperagudo representa una catástrofe en el xenoinjerto, manifestándose en las primeras 24 horas posteriores a la operación. Este fenómeno se desencadena por la unión de anticuerpos presentes en los tejidos humanos o provenientes de un animal, principalmente de clases IgM e IgG, contra antígenos presentes en el injerto. Estos anticuerpos reconocen la presencia de galactosa- α -1,3-galactosa (α -Gal) en los esfingoglucolípidos y glucoproteínas del injerto (10,11).

Paralelamente, el rechazo celular xenogénico se manifiesta cuando tanto el rechazo hiperagudo como el rechazo agudo humoral xenogénico persisten a pesar de la aplicación de terapia inmunosupresora (10,11).

Cuando el trasplante se realiza de órgano porcino a primate, los anticuerpos anti-Gal se anclan a los epítopes de α -Gal que se localiza en la capa endotelial del trasplante, lo que

provoca la activación del complemento y se forma un complejo de ataque a la membrana, esto va a tener como resultado una destrucción del endotelio, deformación de la vasculatura y al final el rechazo del injerto, esta alteración en la vasculatura endotelial provocara hemorragia, isquemia, necrosis, junto con la trombosis vascular de los capilares, necrosis fibrinosa de las arterias y la infiltración leucocitaria mediante la producción de óxido nítrico sintetasa y especies reactivas del oxígeno, sumado a radicales libres, todo esto contribuye al fallo del injerto (10,11).

El rechazo xenogénico retardado se presenta días o semanas después del trasplante, uno de las subdivisiones de este tipo de rechazo es el xenoinjerto humoral el cual es el segundo obstáculo a vencer, supone la respuesta de anticuerpos no Gal y anticuerpos α -Gal contra epítomos no Gal y α -Gal del trasplante, lo que conlleva a daño localizado por isquemia y coagulación intravascular diseminada inducida por factores celulares y humorales que estimulan la activación de las células endoteliales que generan una inflamación exacerbada (8,10). En caso de que el xenotrasplante supere las dos fases anteriores, existe una tercera que forma parte del rechazo xenogénico retardado la cual es el rechazo celular xenogénico, en el cual diversas células y mecanismos inmunológicos contribuyen al rechazo del xenotrasplante. Las células asesinas naturales pueden desencadenar citotoxicidad directa o dependiente de anticuerpos, mientras que macrófagos, neutrófilos y células dendríticas se activan en respuesta a ligandos presentes en las células del injerto, generando respuestas inflamatorias y citotóxicas. Además, tanto linfocitos T como células B pueden desempeñar un papel en el rechazo, siendo activados por antígenos presentados por células del donante o mediante la interacción con células T colaboradoras, respectivamente. Estos eventos convergen en una respuesta inmunológica que promueve el rechazo del injerto xenogénico mediada por el sistema inmunológico innato y/o adaptativo (8,12).

En el contexto de los xenotrasplantes, el sistema inmune innato desempeña un papel crucial en la respuesta inicial contra los injertos xenogénicos. Las diferencias genéticas entre especies pueden desencadenar respuestas inmunes innatas intensas que representan un desafío significativo para la supervivencia de los xenoinjertos. Las células fagocíticas, como los macrófagos y los neutrófilos, son activadas por la presencia de tejido o células de un donante animal en un receptor humano. Estas células pueden fagocitar y destruir el injerto xenogénico, desencadenando una respuesta inflamatoria y liberando citocinas proinflamatorias que contribuyen al rechazo del injerto. Además, las células asesinas

naturales (NK) son componentes esenciales del sistema inmune innato que pueden reconocer y atacar células que carecen de moléculas de histocompatibilidad con el receptor. En el caso de los xenotrasplantes, las diferencias en las moléculas de histocompatibilidad entre especies pueden activar las células NK y contribuir al rechazo del injerto. Otro aspecto importante es la activación del sistema del complemento, una vía efectora clave del sistema inmune innato. La activación del complemento puede resultar en la formación del complejo de ataque a la membrana, que perfora la membrana celular del injerto xenogénico y causa su destrucción (12).

El sistema inmune adaptativo también desempeña un papel crucial en la respuesta inmunológica contra los injertos xenogénicos. Está compuesto principalmente por linfocitos B y T, que desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune específica y de memoria. Los linfocitos B son responsables de la respuesta humoral, produciendo anticuerpos específicos que pueden dirigirse contra antígenos presentes en el injerto xenogénico. Estos anticuerpos pueden desencadenar la destrucción del injerto al activar el sistema del complemento o al unirse a receptores en células efectoras, como los macrófagos. Por otro lado, los linfocitos T son células clave en la respuesta inmune adaptativa, ya que pueden reconocer y atacar específicamente células que presentan antígenos extraños, como las células del injerto xenogénico. Los linfocitos T pueden inducir la muerte de las células del injerto a través de mecanismos citotóxicos y liberación de citocinas proinflamatorias. Además, los linfocitos T también desempeñan un papel importante en la modulación de la respuesta inmune innata, a través de la producción de citocinas y la interacción con otras células del sistema inmune (12).

Otra forma de rechazo es el crónico como ya mencionamos se presenta en meses o años, en este periodo de tiempo los xenoantígenos son evaluados por células presentadoras de antígenos del huésped exhibidos ante las células T lo que provoca su activación y desata respuestas inflamatorias, esta situación a lo largo del tiempo se presenta con coagulopatía microvascular, multiplicación de células endoteliales vasculares en el trasplante, constricción vascular y cicatrización del tejido intersticial, además destaca la función de las células T CD4+ en este fenómeno, activadas por la interacción entre las moléculas de compatibilidad del hospedador y los antígenos xenoantigénicos, desencadenando respuestas inmunológicas que colaboran con el rechazo crónico (8,10,12).

En la búsqueda por prolongar la supervivencia de los injertos y prevenir el rechazo, muchos investigadores han explorado diversas estrategias. Entre ellas, se destaca el uso de la terapia inmunosupresora, que busca modular la respuesta del sistema inmune para favorecer la aceptación del injerto. Además, se ha investigado la aplicación de modificaciones genéticas en los donantes mediante CRISPR. Este enfoque implica la creación de moléculas de ARN guía específicas para dirigir la proteína Cas9 a ubicaciones precisas del ADN del donante. La Cas9, actuando como "tijeras moleculares", facilita la incisión del ADN en esos puntos específicos, desencadenando procesos naturales de reparación celular y posibilitando la introducción de modificaciones genéticas planificadas en el genoma del donante (13,14).

No obstante, la aplicación de este enfoque genético plantea importantes consideraciones éticas y prácticas que requieren una evaluación y regulación rigurosas. Adicionalmente, se han explorado otras estrategias, como terapias de tolerancia inducida inmunológicamente, entre las cuales se incluyen el trasplante de timo, el quimerismo hematopoyético mixto, así como la manipulación de la señalización inmunitaria y las terapias de acondicionamiento inmunológico (13,14).

Además de los desafíos asociados con los rechazos en los xenotrasplantes, otra inquietud es la posibilidad de transmisión de enfermedades zoonóticas derivadas de la utilización de órganos animales en seres humanos. Se debe prestar especial importancia a patógenos como los retrovirus endógenos del cerdo, los virus herpes linfotrópicos porcinos y el citomegalovirus porcino. Estos patógenos destacan por su capacidad para inducir el rechazo del órgano trasplantado y problemas de coagulación. Además, plantean un riesgo potencial al integrarse en el ADN humano del receptor, llevando consigo el riesgo de infección en el receptor humano y, posteriormente, la posibilidad de transmisión entre humanos (15,16).

Para disminuir el riesgo, se han establecido estándares de selección, programas de vacunación, protocolos de detección, administración de antivirales, cuarentena de especímenes, prácticas de cesáreas controladas, separación temprana de las crías y otros procedimientos. La clave radica en superar estos obstáculos para garantizar la seguridad y efectividad de los xenotrasplantes. Igualmente, se deben buscar alternativas, como el desarrollo de cruces selectivos de cerdos que no porten estos tipos de virus. Además, se destaca la importancia de la inmunización del receptor antes de recibir el trasplante y, en

caso de infección, se podría considerar el uso de tratamientos retrovirales para prevenir la propagación de estos virus (15,16).

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer los avances en la investigación de xenotrasplantes.

Objetivos específicos

- Describir los principales avances científicos y tecnológicos en el campo de los xenotrasplantes en los últimos años relacionado con la selección de especies donantes, el desarrollo de técnicas de modificación genética y la aplicación de terapias inmunosupresoras.
- Identificar los desafíos asociados con los xenotrasplantes, como el rechazo inmunológico agudo y crónico y el riesgo de transmisión de enfermedades.
- Sintetizar las principales tendencias y direcciones futuras en la investigación de xenotrasplantes.
- Evaluar la calidad de la evidencia disponible en los estudios revisados, incluyendo la metodología utilizada y el tamaño de la muestra, para determinar la robustez de los resultados.

METODOLOGÍA

Diseño General del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática con un enfoque cualitativo. A través de un diseño documental no experimental y descriptivo, con un enfoque transversal. Esto permitió la recopilación de datos a partir de diversas fuentes documentales. Se utilizó la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis), detallando los criterios de inclusión y exclusión, así como las estrategias de búsqueda y los métodos de extracción y síntesis de datos. Se prestó especial atención a los avances en la identificación, elección, valoración y ajuste de los estudios, garantizando la coherencia con los criterios preestablecidos.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de documentos en español, inglés y portugués, en el contexto internacional, publicados en bases de datos, bibliotecas virtuales y sociedades

profesionales como PUBMED (Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.), Elsevier, Scopus, Sciencedirect. La búsqueda de datos se diseñó utilizando Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), simultáneamente con operadores lógicos como "and", "not", "or". Para la traducción de documentos, se utilizó el traductor Deepl Translate.

Esta revisión estuvo basada en la siguiente pregunta. ¿Cuáles son los avances en la investigación de xenotrasplantes?.

Términos MeSH: Xenotransplantation, genetic engineering, immunology, humans.

Términos DeCS: Sistemas CRISPR-Cas, Trasplante Heterólogo, Salud pública, barreras inmunológicas.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Artículos originales.
- Páginas Web con datos importantes y actualizados de trasplantes.
- Artículos gratuitos y de paga.
- Idioma: inglés, español, portugués.
- Fecha de publicación: Últimos 5 años (2019-2024)
- Conexión entre xenotrasplantes y terapias inmunosupresoras
- Conexión entre xenotrasplante y supervivencia post trasplante.

Criterios de exclusión:

- Bibliografía que no se encuentre en idioma español, inglés y portugués.
- Documentos publicados fuera del rango de tiempo establecido (años: 2019-2024).
- Artículos tipo monografías, tesis o ensayos.
- Artículos sin datos: autor, año de publicación, lugar del estudio.
- Artículos que no proporcionen datos similares o de interés entre otros artículos.

Organización de la información

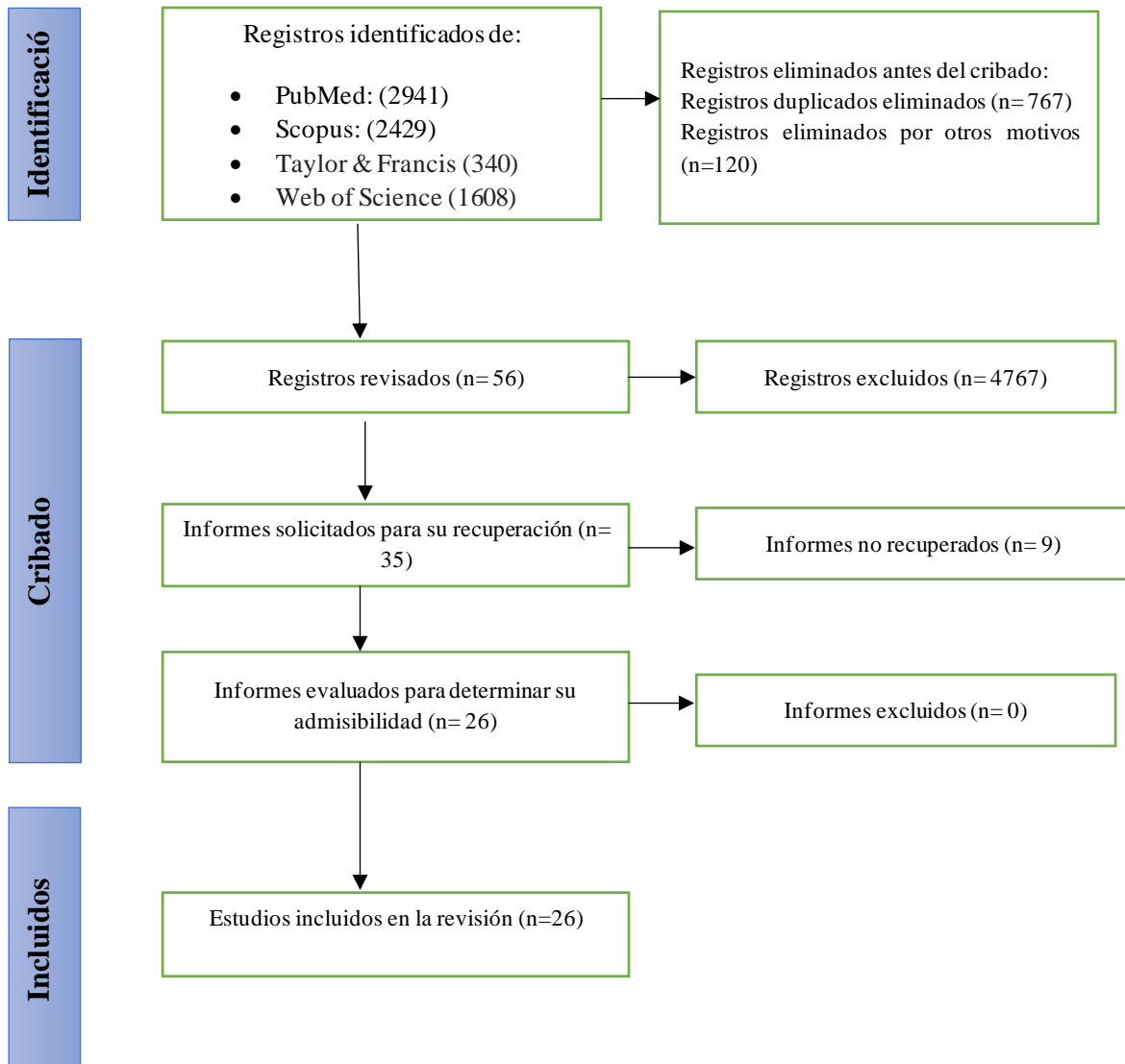
Realizada la búsqueda inicial y obtenida la información necesaria para la revisión, la se organizó en orden de relevancia y pertinencia, para esto se creó una base de almacenamiento de datos con ayuda del programa Zotero, mediante la cual se la categorizó y seleccionó variables de importancia como; título, tipo de investigación, autores, año de publicación, lugar de publicación. Luego se verificó la información obtenida, con la lectura de artículos. Para todo esto se utilizó la guía PRISMA 2020.

RESULTADOS

La información fue recopilada a partir de diversas fuentes, como PubMed, Scopus, Taylor & Francis, y Web of Science, revelando la siguiente relación inicial de registros sobre el tema: en PubMed se identificaron 2941 registros, en Scopus 2429 registros, en Taylor & Francis 340 registros y en Web of Science 1608 registros. En el primer proceso de cribado, se eliminaron registros duplicados (n=767) y otros registros (n=120) no relacionados con xenotrasplantes. Después del segundo cribado, se excluyeron 5925 registros según criterios de inclusión y exclusión, resultando en la selección de 56 artículos para su revisión. Luego, se solicitó información adicional para la recuperación de 35 casos, de los cuales 17 informes no fueron obtenidos. A continuación, se evaluaron 18 informes para determinar su idoneidad, excluyendo 8 de ellos. Finalmente, 10 estudios cumplían con los criterios de inclusión y fueron considerados para la revisión, ya que cumplen con los objetivos del trabajo y se ajustan a los criterios de inclusión previamente mencionados.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

Identificación de estudios a través de bases de datos y registros



Elaborado por: González Gabriel.

De los artículos usados el 80% de los artículos usados se encuentran en el repositorio PubMed y el 20% a Science Direct. De los cuales el 100% se encuentran publicadas en revistas internacionales, de estos el 20% esta publicado en el The New England Journal of Medicine que posee un cuartil Q1, otro 20% en Nature que de igual manera se encuentra en el cuartil Q1, otro 20% en la revista American Journal of Trasplantation que ostenta también un cuartil Q1, otro 20% fue publicado en la revista Xenotransplantation cual se ubica en el campo de los xenotrasplante en el cuartil Q1 sin embargo en el campo de inmunología se encuentra en el cuartil Q2, el 10% en Frontiers in Immunology que se encuentra en el cuartil Q1 y el 10% restante en The Journal of Clinical Investigation de igual forma que las anteriores se encuentra en el cuartil Q1. En el 2019 existieron un 20%

de las publicaciones, el 10% en el 2021, en el 2022 el 40% de las publicaciones, en el 2023 el 20%, en el 2023 y el 10% en el 2024. Además de las bases de datos, revistas y el año de publicación, los artículos También se caracterizaron por los autores, título del artículo y objetivos, tal como se Muestra en la Tabla 1. (Anexo 1)

DISCUSIÓN

La investigación en xenotrasplantes ha revelado avances significativos en los campos de la medicina, la genética y la ingeniería genética, especialmente en respuesta a la creciente escasez de órganos humanos disponibles para trasplantes. Actualmente, se vislumbran tanto amplias oportunidades como limitaciones en el ámbito de los xenotrasplantes, siendo los tejidos de interés principal por los investigadores órganos como riñones, corazones, médula ósea, pulmones y córneas. Varios estudios revisados, destacan el xenotrasplante renal de porcino a humano. Para evitar el rechazo, se emplean estrategias que incluyen Anti-Timocito Globulina, Rituximab, Tacrolimus y Micofenolato de Mofetilo, demostrando eficacia en la mitigación de respuestas inmunes adversas. Además, dentro de los estudios de revisión, se resaltan investigaciones relacionadas con la ingeniería genética y su aplicación en medicina mediante la introducción de genes humanos en cerdos o la eliminación de antígenos inmunogénicos. Este enfoque busca lograr la compatibilidad entre especies, aunque la falta de estandarización plantea desafíos significativos. A pesar de estos avances, la variabilidad en la supervivencia de los injertos de porcinos a humanos sugiere la influencia de factores específicos entre la especie receptora y las modificaciones genéticas realizadas. Entre las complicaciones asociadas al uso de xenotrasplantes se encuentran la trombosis microangiopática y las reacciones mediadas por anticuerpos, las cuales señalan desafíos persistentes en la gestión de respuestas inmunológicas complejas.

Al revisar estudios específicos, el xenotrasplante renal porcino en un modelo humano fallecido muestra poca eficacia y seguridad, mientras que los trasplantes de riñones de cerdos genéticamente modificados en receptores humanos con muerte cerebral ofrecen resultados más prometedores. Los desafíos asociados con el xenotrasplante cardíaco, a pesar de la ausencia de rechazo agudo, subrayan la complejidad de esta intervención. En el ámbito del xenotrasplante corneal, se exploran biomarcadores y vías asociadas con el rechazo en un estudio publicado en *Frontiers in Immunology*, proporcionando información valiosa sobre los mecanismos inmunológicos.

En relación con la prevención de complicaciones post trasplante, varios estudios mencionan el uso de eculizumab para inhibir el C5. Este fármaco bloquea la cascada de activación del sistema del complemento en el nivel de C5, evitando la formación del complejo de ataque a membrana (CAM), crítico en la destrucción celular mediada por el complemento. El eculizumab, al unirse al C5, impide la conversión de C5 en C5a y C5b,

evitando así la formación del complejo de ataque a membrana. Esto reduce la respuesta inflamatoria y la lisis celular, contribuyendo a prevenir el rechazo del injerto y minimizando el daño en el tejido trasplantado. El diseño de donantes porcinos humanizados emerge como una estrategia prometedora para abordar la compatibilidad inmunológica, aunque la variabilidad en la supervivencia destaca la complejidad de esta intervención. El modelo de trasplante renal xenogénico a macaco Rhesus con estrategias de depleción de células T ofrece una supervivencia mayor, pero la variabilidad según los títulos de anticuerpos anti-pig destaca la importancia de respuestas inmunológicas individuales.

En los trasplantes de riñón porcino a receptores humanos con muerte cerebral, se han observado avances prometedores en la prolongación de la supervivencia del injerto. Estudios como los realizados por Porrett et al. y Montgomery et al. destacan resultados positivos, que incluyen la producción inmediata de orina, la reducción de la creatinina y mejoras en la función renal post-trasplante. Además, se aborda la posible transmisión de retrovirus endógenos porcinos. Los órganos receptores demostraron una supervivencia de 74 horas sin rechazo hiperagudo en el caso del primer xenotrasplante renal porcino de grado clínico, utilizando un modelo de fallecido humano. En otro escenario, en los resultados de dos casos de xenotrasplante de riñón de cerdo a humano, se registró una supervivencia de 54 horas sin presencia de rechazo hiperagudo.

En el ámbito de los trasplantes cardíacos, a pesar de los desafíos, se han obtenido resultados notables. El estudio realizado por Griffith et al. señala complicaciones como la necrosis de miocitos y la presencia de anticuerpos en capilares, pero destaca aspectos alentadores como la ausencia de rechazo agudo y la no detección de retrovirus endógenos porcinos en células periféricas del receptor. Este estudio, al ser llevado a cabo en un receptor vivo, es especialmente alentador y ha brindado esperanza a la comunidad científica. La supervivencia de este receptor fue de 60 días, lo cual representa un avance significativo en la búsqueda de soluciones en el campo de los trasplantes cardíacos. A pesar de las complicaciones señaladas, la falta de rechazo agudo y la ausencia de retrovirus endógenos porcinos detectados en células periféricas del receptor son resultados prometedores.

En la exploración de las funciones secundarias de xenoinjertos renales, Firl et al. exponen desafíos persistentes en la eficiencia de los riñones porcinos en ciertas vías fisiológicas,

como la del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Destacan la necesidad de abordar complicaciones a largo plazo que se presentaron, particularmente con el objetivo de lograr una supervivencia que sea mayor a los 60 días. Simultáneamente, los avances en la creación de donantes porcinos humanizados, como los demostrados por Anand et al., han mejorado la compatibilidad inmunológica mediante la aplicación de edición genética en los órganos donantes. Esta intervención ha llevado a una extensión significativa en la supervivencia del injerto, alcanzando hasta 176 días. Estos resultados subrayan la importancia de superar los desafíos identificados por Firl et al. en la eficiencia fisiológica de los xenoinjertos renales. La edición genética de órganos porcinos, como mostrado por Anand et al., se presenta como una estrategia prometedora para mejorar la compatibilidad inmunológica y, por ende, extender la supervivencia de los injertos.

En el artículo el “trasplante intraóseo de médula ósea de cerdos transgénicos hCD47 a babuinos prolonga el quimerismo a >60 días y promueve una mayor supervivencia del trasplante pulmonar porcino”, investigado por Watanabe et al, destaca por la prolongada supervivencia de los injertos pulmonares xenogénicos en babuinos debido al trasplante de médula ósea que se efectúa. Entre los factores determinantes del éxito del trasplante, se resalta la expresión de hCD47 en el endotelio vascular y la combinación de donantes de médula ósea y pulmón. Los trasplantes de pulmón procedentes de cerdos con expresión de hCD47 exhibieron una notoria supervivencia extendida, alcanzando hasta 13 y 14 días en babuinos, en contraste, los trasplantes de pulmón de cerdos sin expresión de hCD47 no demostraron una supervivencia prolongada, presentando un promedio de 1 a 4 días de sobrevida. Este estudio subraya la importancia de la expresión de hCD47 y la combinación de médula ósea en el éxito de los trasplantes pulmonares xenogénicos, ofreciendo perspectivas valiosas para futuros avances en este campo.

En cuanto a la prevención de complicaciones como el rechazo la inhibición de C5 con eculizumab, la expresión de CD47 humano y la depleción selectiva de células T CD4+ emergen como estrategias prometedoras que mejoran la supervivencia del injerto en xenotrasplantes.

La utilización de técnicas de modificación genética en los donantes porcinos, como se observa en estudios como "Primer xenotrasplante de riñón porcino de calidad clínica utilizando un modelo de fallecido humano" y "Diseño y ensayo de un donante porcino humanizado para xenotrasplantes", ha surgido como un componente esencial para

mejorar la compatibilidad y reducir las respuestas inmunológicas adversas. No obstante, la presencia de casos de rechazo mediado por anticuerpos subraya la necesidad de seguir mejorando estas técnicas. El estudio "Xenotrasplante cardíaco porcino-humano modificado genéticamente" resalta la complejidad del proceso, con diez ediciones genéticas realizadas en el cerdo donante para mejorar la compatibilidad. Aunque no se especifican todas las técnicas exactas, se evidencia la importancia de la expresión de factores humanos para evitar respuestas inmunes no deseadas.

El artículo "La expresión de CD47 humano en glomérulos porcinos previene la proteinuria y prolonga la supervivencia del injerto tras el xenotrasplante de cerdo a babuino" introduce la expresión de hCD47 como una estrategia para prevenir el síndrome nefrótico y prolongar la supervivencia del injerto renal en algunos casos. Sin embargo, el estudio también revela la complejidad y la variabilidad de las respuestas inmunológicas, evidenciando casos de rechazo.

El abordaje inmunosupresor es variado, como se ilustra en "la correlación clínica y molecular define la actividad de las vías fisiológicas en el xenotrasplante renal de mantenimiento de vida " y "el trasplante intraóseo de médula ósea de cerdos transgénicos hCD47 a babuinos prolonga el quimerismo hasta >60 días y promueve una mayor supervivencia del trasplante pulmonar porcino". Ambos estudios emplean diferentes combinaciones de terapias, destacando la necesidad de personalizar los regímenes según el tipo de xenotrasplante. Estos estudios tienen limitaciones, la heterogeneidad de los estudios dificulta la generalización de los hallazgos. La falta de uniformidad en la presentación de datos, especialmente en las dosis exactas y los momentos de administración de los medicamentos inmunosupresores, limita la comparación directa entre los estudios.

CONCLUSIÓN

Es crucial reconocer las limitaciones intrínsecas presentes en los estudios de xenotrasplantes. Las variaciones en metodologías, duraciones de seguimiento y condiciones experimentales pueden influir significativamente en los resultados obtenidos. La mayoría de estos estudios se basa en modelos animales, lo cual plantea cuestionamientos sobre la extrapolación directa de los hallazgos a entornos clínicos humanos razón por la que la ética está muy relacionado dichas pruebas. La generalización de estos descubrimientos hacia la práctica clínica debe abordar las diferencias

interindividuales y las complejidades inherentes a los xenotrasplantes. La heterogeneidad en la respuesta inmune y la variabilidad genética entre los receptores humanos son factores determinantes que pueden impactar los resultados clínicos. Al examinar minuciosamente los resultados de distintos estudios en xenotrasplantes entre porcinos y primates, se derivan importantes implicaciones tanto teóricas como prácticas que contribuyen a una comprensión más profunda de este campo.

Es esencial destacar que cada investigación, si bien aporta aspectos valiosos, también presenta limitaciones que deben ser reconocidas y consideradas. La heterogeneidad de los estudios dificulta la generalización de los hallazgos, y la falta de uniformidad en la presentación de datos, especialmente en las dosis exactas y los momentos de administración de los medicamentos inmunosupresores, limita la comparación directa entre los diferentes estudios. En términos de extrapolación de resultados, surge la necesidad apremiante de abordar cuestiones más generales vinculadas a la variabilidad de las respuestas inmunológicas. La optimización de las terapias inmunosupresoras y la identificación de biomarcadores predictivos de rechazo son áreas cruciales que requieren atención y desarrollo en el ámbito de los xenotrasplantes.

La síntesis de tendencias y direcciones futuras en la investigación de xenotrasplantes destaca la prometedora exploración de donantes porcinos humanizados. Aunque esta estrategia muestra avances, la variabilidad en la supervivencia subraya la complejidad intrínseca de esta intervención.

La evaluación crítica de la calidad de la evidencia disponible en los estudios revisados subraya la necesidad de futuras investigaciones bien estructuradas. La heterogeneidad de los estudios y la falta de uniformidad en la presentación de datos resaltan la importancia de abordar estas limitaciones para avanzar de manera significativa en el campo de los xenotrasplantes.

REFERENCIAS

1. Lu T, Yang B, Wang R, Qin C. Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 17 de junio de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.03060>
2. Zhai X. Xenotransplantation—reflections on the bioethics. *Health Care Sci* [Internet]. 2022 [citado 8 de febrero de 2024];1(2):86-92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hcs2.18>
3. Global Observatory On Donation and Trasplantation, Organización Nacional de Trasplantes. International report on Organ Donation and Transplantation Activities 2022 [Internet]. España: Global Observatory On Donation and Trasplantation; 2023 p. 67. Disponible en: https://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2023/11/2022-data-global-report_VF_2.pdf
4. Health Resources and Services Administration [Internet]. 2024 [citado 28 de enero de 2024]. Estadísticas sobre la donación de órganos | donaciondeorganos.gov. Disponible en: <https://donaciondeorganos.gov/conocer/2n8u/estadisticas-sobre-la-donacion-de-organos>
5. INDOT. TRASPLANTES ENERO - NOVIEMBRE 2023 [Internet]. Ecuador: INDOT; 2023 p. 1. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/2023/12/TRASPLANTES-NOVIEMBRE-2023.pdf>
6. Siems C, Huddleston S, John R. A Brief History of Xenotransplantation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 29 de enero de 2024];113(3):706-10. Disponible en: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(22\)00071-6/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(22)00071-6/fulltext)
7. Hess NR, Kaczorowski DJ. The history of cardiac xenotransplantation: early attempts, major advances, and current progress. *Front Transplant* [Internet]. 2023 [citado 29 de enero de 2024];2. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frtra.2023.1125047>
8. Arabi TZ, Sabbah BN, Lerman A, Zhu XY, Lerman LO. Xenotransplantation: Current Challenges and Emerging Solutions. *Cell Transplant* [Internet]. 1 de enero de

2023 [citado 18 de junio de 2023];32:09636897221148771. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/09636897221148771>

9. Lu TY, Xu XL, Du XG, Wei JH, Yu JN, Deng SL, et al. Advances in Innate Immunity to Overcome Immune Rejection during Xenotransplantation. *Cells* [Internet]. enero de 2022 [citado 28 de junio de 2023];11(23):3865. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/23/3865>

10. Zhou Q, Li T, Wang K, Zhang Q, Geng Z, Deng S, et al. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. *Front Immunol* [Internet]. 28 de julio de 2022 [citado 29 de octubre de 2023];13:928173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9367636/>

11. Deng J, Yang L, Wang Z, Ouyang H, Yu H, Yuan H, et al. Advance of genetically modified pigs in xeno-transplantation. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 10 de octubre de 2022 [citado 29 de octubre de 2023];10:1033197. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9590650/>

12. Carvalho-Oliveira M, Valdivia E, Blasczyk R, Figueiredo C. Immunogenetics of xenotransplantation. *Int J Immunogenet* [Internet]. 2021 [citado 8 de febrero de 2024];48(2):120-34. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/iji.12526>

13. Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. *Nat Rev Nephrol*. diciembre de 2022;18(12):745-61.

14. Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, Pascual M, Muller YD, Longchamp A, et al. Xenotransplantation: A New Era. *Front Immunol* [Internet]. 9 de junio de 2022 [citado 20 de junio de 2023];13:900594. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218200/>

15. Schoenrath F, Falk V, Emmert MY. Xenotransplantation in the era of a zoonotic pandemic. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de abril de 2021 [citado 8 de febrero de 2024];42(14):1283-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1101>

16. Fishman JA. Infection in Xenotransplantation: Opportunities and challenges. *Curr Opin Organ Transplant* [Internet]. octubre de 2019 [citado 27 de junio de

- 2023];24(5):527-34. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004277/>
17. Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Cozette Killian A, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant* [Internet]. 2022 [citado 20 de junio de 2023];22(4):1037-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.16930>
18. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 19 de mayo de 2022 [citado 20 de junio de 2023];386(20):1889-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2120238>
19. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de julio de 2022 [citado 8 de febrero de 2024];387(1):35-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201422>
20. Firl DJ, Lassiter G, Hirose T, Policastro R, D'Attilio A, Markmann JF, et al. Clinical and molecular correlation defines activity of physiological pathways in life-sustaining kidney xenotransplantation. *Nat Commun* [Internet]. 13 de junio de 2023 [citado 8 de febrero de 2024];14(1):3022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-38465-x>
21. Anand RP, Layer JV, Heja D, Hirose T, Lassiter G, Firl DJ, et al. Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature* [Internet]. octubre de 2023 [citado 8 de febrero de 2024];622(7982):393-401. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06594-4>
22. Watanabe H, Ariyoshi Y, Pomposelli T, Takeuchi K, Ekanayake-Alper DK, Boyd LK, et al. Intra-bone bone marrow transplantation from hCD47 transgenic pigs to baboons prolongs chimerism to >60 days and promotes increased porcine lung transplant survival. *Xenotransplantation* [Internet]. 2020 [citado 9 de febrero de 2024];27(1):e12552. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/xen.12552>

23. Kim S, Mathews D, Breeden C, Higginbotham L, Ladowski J, Martens G, et al. Long-Term Survival of Pig-to-Rhesus Macaque Renal Xenografts is Dependent on CD4 T cell Depletion. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* [Internet]. agosto de 2019 [citado 9 de febrero de 2024];19(8):2174-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658347/>
24. Oh JW, Yoon CH, Ryu JS, Kim KP, Kim MK. Proteomics Analysis of Aqueous Humor and Rejected Graft in Pig-to-Non-Human Primate Corneal Xenotransplantation. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [citado 9 de febrero de 2024];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.859929>
25. Jones-Carr ME, Fatima H, Kumar V, Anderson DJ, Houp J, Perry JC, et al. C5 inhibition with eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in a case series of pig-to-human kidney xenotransplantation. *J Clin Invest*. 25 de enero de 2024;e175996.
26. Takeuchi K, Ariyoshi Y, Shimizu A, Okumura Y, Cara-Fuentes G, Garcia GE, et al. Expression of human CD47 in pig glomeruli prevents proteinuria and prolongs graft survival following pig-to-baboon xenotransplantation. *Xenotransplantation* [Internet]. 2021 [citado 9 de febrero de 2024];28(6):e12708. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/xen.12708>

ANEXOS

ANEXO 1: Tablas de resultados

Tabla 1. Caracterización De Los Artículos Con Su Respectiva Base De Datos, Año De Publicación, Autor, Revista e Idioma.

N°	Base de Datos	Publicado en	Autores y año de la Publicación	Idioma	Título	Objetivos	Resultados
1	Science direct	American Journal of Transplantation	Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Cozette Killian A, et al. (2022) (17).	Ingles	Primer xenotrasplante renal porcino de grado clínico utilizando un modelo de fallecido humano.	Evaluar la viabilidad y seguridad del xenotrasplante de riñón porcino en un modelo humano fallecido, así como probar la infraestructura del programa de xenotrasplante.	Los riñones se mantuvieron viables hasta por 72 horas en el momento que se decidió terminar. Se observó que la creatinina sérica no experimentó disminución y ninguno de los riñones mostró una excreción significativa de creatinina en la orina. Además, no se encontró evidencia de transmisión de retrovirus endógeno porcino ni de quimerismo periférico.
2	PubMed	The new England journal of medicine	Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. (2022)(18).	Ingles	Resultados de dos casos de xenotrasplante de riñón de cerdo a humano	Evaluar la viabilidad y seguridad del trasplante de riñones de cerdos genéticamente modificados en receptores humanos en estado de muerte cerebral	Tras el trasplante y la reperusión, se observó una respuesta positiva en los riñones xenotrasplantado, manifestada por la producción inmediata de orina. Además, se evidenció una disminución en los niveles de creatinina en

							ambos receptores, indicando mejoría en la función renal. La producción horaria de orina con el xenoinjerto fue más del doble en comparación con los riñones nativos de los receptores, Asimismo, la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) calculada experimentó un aumento significativo. Las biopsias realizadas a las 54 horas después de la reperusión no revelaron características sugestivas de rechazo mediado por células T. No se encontró evidencia que respaldara la transmisión de retrovirus endógenos porcinos (PERV) en ninguno de los receptores, ni la presencia de microquimerismo.
3	PubMed	The new England journal of medicine	Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. (2022) (19).	Inglés	Xenotrasplante cardíaco porcino-humano modificado genéticamente	El objetivo de este estudio fue realizar un trasplante experimental de corazón xenotrasplantado de un animal porcino genéticamente modificado en un paciente con miocardiopatía no isquémica. El propósito era	Se realizaron biopsias endomiocárdicas que, de acuerdo con los criterios de la ISHLT, no evidenciaron rechazo agudo celular o mediado por anticuerpos. Posteriormente, las pruebas de PCR, realizadas 60 días después del xenotrasplante, no

						evaluar la viabilidad y los desafíos asociados con este tipo de trasplante.	detectaron presencia de PERV-A, PERV-B o PERV-C en las células mononucleares de sangre periférica del receptor. No obstante, la prueba de mcfDNA reveló niveles bajos de pCMV el día 20, los cuales experimentaron un aumento en las semanas subsiguientes. En la autopsia, se observaron varios hallazgos significativos, como un aumento del peso del xenoinjerto, necrosis dispersa de los miocitos, presencia de IgG e IgM en los capilares, y extravasación de eritrocitos en el espacio intersticial.
4	PubMed	Nature	Firl DJ, Lassiter G, Hirose T, Policastro R, D'Attilio A, Markmann JF, et al. (2023) (20)	Inglés	La correlación clínica y molecular define la actividad de las vías fisiológicas en el xenotrasplante renal para mantener la vida.	Evaluar las funciones secundarias de los xenoinjertos renales porcinos en primates no humanos.	Durante el seguimiento de los receptores, se observaron medidas de filtración renal en niveles generalmente normales, acompañadas de un crecimiento moderado de los xenoinjertos a largo plazo. Sin embargo, se destacó la participación ineficiente de los riñones porcinos en la vía del sistema renina-angiotensina-aldosterona de los receptores. Además, se identificó una

							hipercalcemia e hipofosfatemia reproducibles e independientes de la hormona paratiroidea, revelando cambios específicos del donante a nivel transcriptómica. Estos hallazgos proporcionan una visión integral de las complejidades y desafíos asociados con los xenoinjertos renales a largo plazo.
5	PubMed	Nature	Anand RP, Layer JV, Heja D, Hirose T, Lassiter G, Firl DJ, et al. (2023) (21).	Inglés	Diseño y ensayo de un donante porcino humanizado para xenotrasplantes.	Diseñar y probar un donante porcino humanizado para xenotrasplante, además desarrollar una estrategia que permita la compatibilidad inmunológica entre los órganos porcinos y los receptores humano.	En el estudio, se logró la creación de un donante porcino genéticamente modificado mediante la introducción de 69 ediciones genómicas específicas. Estas modificaciones posibilitaron la eliminación de antígenos de glucanos, la sobreexpresión de transgenes humanos y la inactivación de retrovirus endógenos porcinos. Las células endoteliales renales editadas exhibieron, en análisis in vitro, una capacidad para modular la inflamación de manera similar a las células endoteliales humanas, sugiriendo una alta

							<p>compatibilidad inmunológica con el sistema humano.</p> <p>Durante los trasplantes de riñones provenientes de donantes porcinos editados realizados en monos cynomolgus, se observó que los riñones que presentaban tanto la eliminación de antígenos de glucanos como la sobreexpresión de transgenes humanos mostraron una supervivencia significativamente más prolongada en comparación con aquellos que solo tenían la eliminación de antígenos de glucanos.</p>
6	PubMed	Xenotransplantation	Watanabe H, Ariyoshi Y, Pomposelli T, Takeuchi K, Ekanayake-Alper DK, Boyd LK, et al. (2019) (22).	Inglés	El trasplante intraóseo de médula ósea de cerdos transgénicos hCD47 a babuinos prolonga el quimerismo a >60 días y promueve una mayor supervivencia del trasplante pulmonar porcino.	Investigar si el uso de cerdos transgénicos con hCD47 en la médula ósea podría prolongar la duración de la macroquimerismo después de la IBBMTx y si esta prolongación de la quimerismo tendría un impacto positivo en la supervivencia de los xenoinjertos pulmonares en	A pesar de la pérdida de los injertos pulmonares, no se observó respuesta celular anti-donante de pulmón en receptores. En receptores de babuinos con trasplante de médula ósea intraósea de cerdos hCD47 transgénicos, se logró una prolongada supervivencia del injerto pulmonar xenogénico. La expresión de hCD47 en el

						<p>babuinos. Se buscaba evaluar la respuesta inmunológica de los receptores a los cerdos donantes y determinar si la expresión de hCD47 en el endotelio vascular del injerto pulmonar era crucial para la supervivencia del mismo.</p>	<p>endotelio vascular y la combinación de donantes de IBBMTx y pulmón resultaron cruciales para el éxito del trasplante. No se desarrollaron complicaciones clínicas letales, como anemia severa o trombocitopenia, y los receptores se mantuvieron clínicamente estables tras la IBBMTx. La falta de respuesta anti-cerdo en receptores de IBBMTx sugiere tolerancia inmunológica al injerto pulmonar xenogénico.</p>
7	Science direct	American Journal of transplantation	Kim S, Mathews D, Breeden C, Higginbotham L, Ladowski J, Martens G, et al (2019) (23).	Inglés	<p>La supervivencia a largo plazo de xenoinjertos renales de cerdo a macaco Rhesus depende de la depleción de células TCD4.</p>	<p>Establecer un modelo de trasplante renal xenogénico porcino a macaco Rhesus que lograra una supervivencia a largo plazo, superando el hito de un año, mediante el uso de estrategias de depleción de células T y regímenes de inmunosupresión específicos.</p>	<p>La mejora significativa en la supervivencia de xenoinjertos renales se logró al seleccionar receptores con bajos títulos de anticuerpos anti-pig, alcanzando una mediana de supervivencia de 235 días, en contraste con los receptores de altos títulos que solo tenían una mediana de supervivencia de 6 días. La estrategia de depleción transitoria de células T pan-T en el momento del trasplante, mediante anticuerpos</p>

							monoclonales α CD8 y α CD4, junto con un régimen de inmunosupresión de mantenimiento, incluyendo anti-CD154, MMF, y solumedrol, favoreció la supervivencia a largo plazo de xenoinjertos renales porcinos en receptores de bajo título. Además, la depleción selectiva de células T CD4+ pero no de células T CD8+ resultó en una notable supervivencia a largo plazo en el modelo de trasplante de riñón porcino a macaco Rhesus, alcanzando una supervivencia máxima de 499 días en el grupo de depleción de CD4+.
8	PubMed	Frontiers in Immunology	Oh JW, Yoon CH, Ryu JS, Kim KP, Kim MK (2022) (24).	Inglés	Análisis proteómico del humor acuoso y del injerto rechazado en el xenotrasplante de córnea de cerdo a primate no humano.	Identificar biomarcadores en el humor acuoso para predecir el rechazo e investigar las vías relacionadas con el rechazo en los injertos de NHPs trasplantados con córneas porcinas, luego de la administración de	Se identificaron 66 proteínas diferencialmente expresadas en el humor acuoso durante el rechazo, incluyendo proteínas del sistema del complemento y metabólicas del colesterol. Además, se encontraron 416 proteínas diferencialmente expresadas en los tejidos corneales asociados con el rechazo xenogénico. La

						esteroides combinados con tacrolimus/rituximab	activación del sistema del complemento en el humor acuoso después del xenotrasplante corneal se asoció con el rechazo del injerto, y se observó un aumento de proteínas del complemento y del inhibidor de la activación del complemento vitronectina en los grupos de rechazo. Las proteínas clave identificadas estaban involucradas en vías de fosforilación oxidativa y activación de leucocitos durante el rechazo del injerto.
9	PubMed	The Journal of Clinical Investigation	Jones-Carr ME, Fatima H, Kumar V, Anderson DJ, Houp J, Perry JC, et al. (2024) (25).	Inglés	La inhibición de C5 con eculizumab previene la microangiopatía trombótica en una serie de casos de xenotrasplante de riñón de cerdo a humano.	Investigar la eficacia de la inhibición de C5 en la prevención de la trombocitopenia trombótica microangiopática (TMA) en xenotrasplantes renales porcinos a humanos.	se observó una rápida progresión de la deposición de complejo de ataque a membrana (MAC) y trombocitopenia trombótica microangiopática (TMA) post-trasplante, indicando una respuesta inmune al xenoinjerto. La activación de la cascada complementaria alternativa se consideró esencial, y la inhibición de C5 se mostró beneficiosa para controlar la respuesta inmune innata. A pesar de la presencia

							de MAC en biopsias de riñón nativo, no se observó TMA en un caso durante el período de estudio de 7 días.
10	PubMed	Xenotransplantation	Takeuchi K, Ariyoshi Y, Shimizu A, Okumura Y, Carafuentes G, Garcia GE, et al. (2021) (26).	Inglés	La expresión de CD47 humano en glomérulos porcinos previene la proteinuria y prolonga la supervivencia del injerto tras un xenotrasplante de cerdo a babuino	Investigar el impacto de la expresión de CD47 humano en células glomerulares de injertos renales porcinos en la prevención de la proteinuria en xenotrasplante de riñón de cerdo a babuino.	En el estudio, se encontró que la expresión de CD47 humano en células glomerulares de injertos renales porcinos GalT-KO tuvo un impacto significativo en la prevención de la proteinuria en xenotrasplante de riñón de cerdo a babuino. La alta expresión de CD47 humano en estas células demostró reducir la fagocitosis por macrófagos babuinos y humanos, lo que sugiere un mecanismo potencial para prevenir la activación de células endoteliales y podocitos que podría conducir al desarrollo de proteinuria. Estos hallazgos resaltan la importancia de la vía SIRPα-CD47 en la patogénesis de la proteinuria en xenotrasplante

Tabla 2. Características específicas de los artículos incluidos

Título	Donantes y Receptor	Órgano, tejido o injerto	Muestra	Terapias inmunosupresoras	Técnicas de modificación genética	Rechazo inmunológico	Supervivencia
“Primer xenotrasplante de riñón porcino de grado clínico utilizando un modelo de difunto humano”	El donante es Porcino y el receptor humano con muerte cerebral.	Riñones.	1	<p>Anti-Timocito Globulina (conejo): 175 mg en el día 0, 175 mg en el día 1, y 175 mg en el día 2.</p> <p>Rituximab: 1800 mg en el día 0.</p> <p>Tacrolimus: Día 0: 1 mg por la tarde. Día 1: 1 mg por la mañana y 1 mg por la tarde. Día 2: 2 mg por la mañana y 2 mg por la tarde.</p> <p>Micofenolato de mofetilo: Día 0: 2000 mg por la tarde y 1000 mg por la mañana. Día 1: 1000 mg por la mañana y 1000 mg por la tarde. Día 2: 1000 mg por la mañana y 1000 mg por la tarde.</p> <p>Metilprednisolona: Se administró en las siguientes dosis: Día 0: 500 mg. Día 1: 250 mg. Día 2: 125 mg. Día 3: 90 mg.</p>	Ingeniería genética para introducir genes humanos en los cerdos, como DAF, CD46, TBM, EPCR, CD47 y HO1, con el objetivo de mejorar la compatibilidad y reducir la respuesta inmune contra el injerto. Knockout de genes específicos en los cerdos, como el gen GGTA1 responsable de la síntesis de Gal, el gen B4GALNT2 relacionado con la síntesis de SDA, el gen CMAH implicado en la síntesis de Neu5Gc, y el gen del receptor de la hormona del crecimiento (GHR), para eliminar ciertos antígenos que podrían desencadenar respuestas inmunes no deseadas.	No se observó rechazo hiperagudo.	74 horas se decidió por cuenta propia terminarlo.
“Resultados de dos casos de	El donante es Porcino y el receptor humano con	Riñones	2	Los receptores recibieron inmunosupresión, que consistió en 1000 mg de metilprednisolona diariamente y 1000 mg de	Se utilizaron técnicas de modificación genética para crear cerdos modificados genéticamente que carecen del	No experimentaron un rechazo hiperagudo o mediado por anticuerpos. Los	54 horas.

xenotrasplante renal”	muerte cerebral.			micofenolato de mofetilo intravenoso dos veces al día hasta que los riñones fueron explantados de los receptores.	epítopo alfa-gal. En particular, se eliminó el gen de la alfa-1,3-galactosiltransferasa, lo cual reduce la respuesta de anticuerpos preformados de los receptores humanos hacia los órganos trasplantados. Además, se implantó tejido tímico autólogo de cerdo en los riñones de los cerdos, lo que ayuda a mitigar el riesgo de activación del sistema inmunológico del receptor.	riñones trasplantados permanecieron bien perfundidos y no mostraron signos.	
“Xenotrasplante cardíaco porcino-humano modificado genéticamente”	El donante es porcino y el receptor es un humano vivo.	Corazón	1	Se registra la siguiente terapia: Rituximab: 375 mg/m ² . Globulina antitímocítica: No especificada. Inhibidor del complemento C1 esterasa (Berinert): No especificada. Anticuerpo monoclonal humanizado (KPL-404): No especificada. Metilprednisolona: Pulso de 1000 mg el día del trasplante, con descenso posterior de la dosis de mantenimiento desde 125 mg diarios a 30 mg diarios. Micofenolato de mofetilo: No especificado. Tacrolimus: Niveles plasmáticos de 3 a 5 ng/ml.	El cerdo había sido sometido a 10 ediciones genéticas para hacer que el xenoinjerto cardíaco fuera más compatible para su trasplante en humanos. Entre las modificaciones genéticas realizadas se incluyen la eliminación de tres xenoantígenos inmunodominantes (galactosa-alfa-1,3-galactosa, antígeno del grupo sanguíneo Sda y ácido N-glicolilneuramínico), la eliminación del receptor de la hormona del crecimiento para reducir el crecimiento del xenoinjerto, y la expresión de factores humanos como	Las biopsias endomiocárdicas del xenoinjerto no mostraron signos de rechazo celular agudo o rechazo mediado por anticuerpos. Sin embargo, se detectaron niveles elevados de IgG e IgM anti-cerdo en el paciente después de la administración de inmunoglobulina intravenosa, lo que pudo indicar una posible reacción mediada por anticuerpos.	60 días.

				<p>Inmunoglobulina intravenosa: Dos dosis en el curso postoperatorio, una en el día 43 después del trasplante y otra en el día 50, ambas de 1 g por kilogramo de peso corporal.</p>	<p>CD46, factor de aceleración de la decadencia, trombomodulina, receptor de proteína C en células endoteliales, CD47 y hemo oxigenasa 1, entre otros. Sin embargo, no se mencionan específicamente las técnicas exactas utilizadas para llevar a cabo estas modificaciones genéticas en el documento.</p>	<p>Se encontró una manifestación atípica de rechazo mediado por anticuerpos.</p>	
<p>“La correlación clínica y molecular define la actividad de las vías fisiológicas en el xenotrasplante renal vital”</p>	<p>La especie donante fue el porcino y la especie receptora fue el macaco cangrejero.</p>	<p>Riñones.</p>	<p>17.</p>	<p>Terapia de inducción: Anti-CD20 Afucosilado (20 mg/kg) en el día -5. Antitimocito Rhesus (rhATG, 5 mg/kg) en los días -1 y 0. Anticuerpo monoclonal anti-CD154 (TNX-1500, 25 mg/kg en dos dosis en el día 0, seguido de una dosis de 20 mg/kg en los días 2, 5, 7 y 12). Solumedrol diariamente durante los primeros 30 días post-trasplante. Tacrolimus intramuscularmente diariamente durante 60 días con el objetivo de alcanzar niveles séricos de 8-13 ng/mL.</p>	<p>Se empleó la tecnología CRISPR-mediated non-homologous end joining para desactivar en los donantes porcinos tres antígenos xenoantigénicos conocidos (GGTA1, CMAH, B4GALNT2), eliminando así la expresión de estos antígenos en los riñones xenotrasplantados. Además, se llevó a cabo la inactivación retroviral de elementos retrovirales endógenos porcinos utilizando CRISPR/Cas9 en el caso de la genética candidata EGEN-2784, como parte del proceso de producción de los donantes porcinos genéticamente modificados</p>	<p>No se reportó rechazo hiperagudo.</p>	<p>Mas de 60 días</p>

<p>“Diseño y ensayo de un donante porcino humanizado para xenotrasplantes ”</p>	<p>La especie donante fue el porcino y la receptora fue el macaco.</p>	<p>Riñones.</p>	<p>NR.</p>	<p>En el estudio, se menciona que los receptores fueron tratados con un régimen de inmunosupresión que incluía terapia de inducción con depleción de linfocitos B y T, terapia de mantenimiento con anticuerpo anti-CD154 y micofenolato mofetilo, y un breve curso post-trasplante de tacrolimus y esteroides. Sin embargo, no se proporcionan detalles específicos sobre las dosis exactas y los tiempos de administración de cada medicamento.</p>	<p>En el estudio, se utilizó la técnica de recombinación mediada por recombinasa para insertar el constructo transgénico PL15S en el sitio de anclaje genómico AAVS1 en las células porcinas editadas. Este constructo transgénico contenía siete genes humanos, incluyendo CD46, CD55, THBD, PROCR, CD47, TNFAIP3 y HMOX1, dispuestos en un diseño policistrónico. Además, se empleó la transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) para producir cerdos portadores de estas ediciones genéticas.</p>	<p>Se menciona que cinco de los seis riñones con la edición genética rechazo mediado por anticuerpos, microangiopatía trombótica y rechazo mediado por células T en algunos receptores. Sin embargo, se destaca que el rechazo mediado por células T no fue una patología principal en la xenotrasplatación.</p>	<p>176 días para los trasplantes de 3KO.7TG y 3KO.7TG.RI, en contraste con 24 días para los trasplantes de 3KO ± RI.</p>
<p>“El trasplante intraóseo de médula ósea de cerdos transgénicos hCD47 a babuinos prolonga el quimerismo</p>	<p>La especie donante fue el porcino y la receptora fue el babuino.</p>	<p>Médula ósea y pulmón.</p>	<p>7</p>	<p>Régimen Inmunosupresor: Todos los animales recibieron un régimen de acondicionamiento no mielo ablativo modificado, que incluyó: Radiación corporal total: 100cGy el día -7. Irradiación tímica: 700 cGy el día -2. Rituximab: 20 mg/kg el día -14 Globulina antitimocítica: 10 mg/kg los días -3 y -2</p>	<p>En el estudio se utilizó la técnica de modificación genética para crear cerdos transgénicos con la expresión de hCD47. Específicamente, se utilizaron cerdos GalTKO (con la eliminación del gen Gal), a los que se les añadió el gen hCD47 y otros genes como hCD55, hCD46, HLA-E y β4GalNT2.</p>	<p>Se menciona que el injerto de pulmón fue rechazado en el día 2 después del trasplante en el babuino 14P84, que recibió trasplante de células madre de hueso de cerdos hCD47Tg, pero sin expresión de hCD47 en los pulmones donantes. Además, otro babuino,</p>	<p>Los trasplantes de pulmón procedentes de cerdos con expresión de hCD47 tuvieron una supervivencia extendida de hasta 13 y 14 días en babuinos. En contraste, los trasplantes de</p>

<p>hasta >60 días y promueve una mayor supervivencia del trasplante pulmonar porcino”</p>			<p>Tacrolimus: De 0.05 a 0.15 mg/kg/día, con el objetivo de alcanzar un nivel en sangre de 5-15 ng/mL, discontinuado antes del trasplante de pulmón.</p> <p>Micofenolato de mofetilo: 70 mg/kg/día (administrado desde el día -6).</p> <p>Anti-CD154 mAb0: 20 mg/kg/día IV, tres veces por semana desde el día 2, discontinuado antes del trasplante de pulmón.</p> <p>Factor Veneno de Cobra: Administrado diariamente para la inhibición del complemento desde el día -1 hasta el final del estudio.</p> <p>Heparina: 10 U/kg/h IV (administrada antes del inicio de IBBMTx para mantener un tiempo de coagulación activado objetivo de 130-150 segundos).</p> <p>Prostaciclina: Administrada diariamente desde el día 0 durante 14 días para prevenir la microangiopatía trombótica.</p> <p>Ganciclovir: 10 mg/kg/día (administrado intravenosamente una vez al día desde el día 0).</p> <p>Metilprednisolona: 5 mg/kg (administrada intravenosamente)</p>		<p>el 17 214, recibió un trasplante de pulmón de un cerdo GalTKO sin expresión de hCD47, y también experimentó el rechazo del injerto en el día 1. Sin embargo, también se menciona que los babuinos que recibieron trasplante de médula ósea de cerdos hCD47Tg mostraron una disminución en los niveles de anticuerpos contra el cerdo y una falta de respuesta celular contra el donante de cerdo, a pesar de que finalmente perdieron los injertos de pulmón.</p>	<p>pulmón de cerdos sin expresión de hCD47 no mostraron una supervivencia prolongada, con un promedio de 1 a 4 días de supervivencia.</p>
--	--	--	---	--	--	---

				<p>Tocilizumab: 10 mg/kg una vez a la semana desde el día del trasplante de pulmón.</p> <p>Anti-CD40 mAb: Administrado tres veces por semana desde 2 días después del trasplante de pulmón.</p>			
<p>“Análisis proteómico del humor acuoso y del injerto rechazado en el xenotrasplante de córnea de cerdo a primate no humano”</p>	<p>La especie donante fue el porcino y la especie receptora fue el primate.</p>	<p>Córneas.</p>	<p>25.</p>	<p>Inmunosupresión Tópica: Los primates no humanos fueron tratados con acetato de prednisolona tópica al 1% diariamente durante 3 meses, junto con inyecciones subconjuntivales de dexametasona a una dosis de 1.5 mg/0.3 mL cada semana.</p> <p>Tratamiento Sistémico: Anti-CD20 (Rituximab): Administrado por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/kg en los días 0 y 7, y posteriormente cada 2 o 3 meses.</p> <p>Tacrolimus (Prograf): Administrado por vía intramuscular dos veces al día, con una dosis de 0.05c o 0.035e mg/kg, o 0.05 mg/kg durante las primeras 4 semanas, seguido de 0.035 mg/kgd.</p> <p>Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG): Administrada por vía intravenosa en el día preoperatorio 1 y en el día postoperatorio 14 a una dosis de 1 g/kg.</p>	<p>Fueron modificados las córneas de cerdos de tipo salvaje (WT) o con gen knockout de α-1,3-galactosiltransferasa (GTKO).</p>	<p>Se observó rechazo en algunos casos, incluso bajo inmunosupresión. El análisis proteómico reveló proteínas diferencialmente expresadas (DEPs) relacionadas con el rechazo xenogénico tanto en los tejidos corneales como en el humor acuoso. En el humor acuoso, se identificaron proteínas del sistema del complemento (C3, C5 y C9) y proteínas metabólicas del colesterol (APOA1 y APOA2) como biomarcadores del rechazo xenogénico.</p>	<p>Injertos con rechazo fueron sacrificados a las 2 semanas, y paciente que no tuvieron rechazo fueron monitorizados hasta los 6 meses.</p>

				<p>Basiliximab: Administrado por vía intravenosa a una dosis de 0.3 mg/kg en los días postoperatorios 0 y 4</p> <p>Metilprednisolona: Administrada por vía intramuscular con una dosis inicial de 2 mg/kg/día, con un descenso gradual durante 5 semanas.</p>			
<p>“La inhibición de C5 con eculizumab previene la microangiopatía trombótica en una serie de casos de xenotrasplante de riñón de cerdo a humano”</p>	<p>Especie donante es el porcino y la especie receptora es el ser humano con muerte cerebral.</p>	<p>Riñones.</p>	<p>3.</p>	<p>Inmunosupresión estándar en el paciente uno, pero en el paciente 2 y 3 se agregaron anticuerpos monoclonales anti-C5 (eculizumab). Estos pacientes recibieron eculizumab 24 horas antes del xenotrasplante (1200 mg) y 24 horas después del xenotrasplante (900 mg).</p>	<p>se utilizaron riñones de cerdos editados genéticamente (10GE) que expresaban dos transgenes humanos responsables de la inhibición de la cascada de complemento clásica (CD46, DAF).</p>	<p>No se observó evidencia de rechazo hiperagudo en ninguno de los tres pacientes. Sin embargo, se observaron complicaciones como trombosis microangiopática (TMA) y deposición de complejo de ataque a membrana (MAC) en los xenoinjertos en los días posteriores a la cirugía.</p>	<p>NR</p>
<p>"La expresión de CD47 humano en glomerulos porcinos previene la</p>	<p>La especie donante fue el porcino y el receptor fue el babuino</p>	<p>Riñones, tejido Tímico, medula ósea.</p>	<p>10.</p>	<p>Todos los animales recibieron un "régimen de inducción básico" antes de K+VTXTx. Se administró ATG de conejo el día -3 a 20 mg/kg y el día -2 a 10 mg/kg.</p>	<p>La expresión transgénica de genes específicos en los riñones de cerdos. En particular, se utilizó la expresión transgénica del gen humano CD47 (hCD47) en los</p>	<p>Sí, hubo rechazo en este estudio. En el Grupo B, los babuinos que recibieron trasplantes de riñón de</p>	<p>El promedio de tiempo de supervivencia para los babuinos que desarrollaron</p>

<p>proteinuria y prolonga la supervivencia del injerto tras un xenotrasplante de cerdo a babuino"</p>				<p>Rituximab a 20 mg/kg se administró 1-2 semanas antes del trasplante.</p> <p>Después del trasplante, se inició el tratamiento con anti-CD40L o anti-CD40 mAb el día 2 después del trasplante a 50 mg/kg/día para las dos primeras dosis (días 2 y 4), y luego se redujo a 20 mg/kg/día, tres veces por semana en el primer mes, seguido de dos veces por semana a partir del segundo mes, con programación para disminuir a una vez por semana más allá del día 120 después del trasplante.</p> <p>Ocho de los 10 recibieron anti-CD40 mAb y 2 babuinos recibieron anti-CD40L mAb</p> <p>Micofenolato de mofetilo (MMF) el día -6 a 110 mg/kg, excepto para los receptores de KTx diferido, que recibieron MMF a 70 mg/kg/día, reducido a 10 mg/kg semanal y finalmente mantenido en 30 mg/kg/día.</p> <p>Rapamicina se administró por vía intramuscular a partir de la cuarta semana postoperatoria a una dosis de 0.1 mg/kg/día.</p> <p>Se administró la segunda dosis de rituximab a 10 mg/kg durante la anastomosis venosa/arterial del</p>	<p>riñones de cerdos para prevenir el síndrome nefrótico en los trasplantes de riñón de cerdo a babuino. Además, se menciona que se utilizaron otras modificaciones genéticas, como la eliminación de los genes CMAH y B4, entre otros, en algunos cerdos donantes.</p>	<p>cerdo con expresión de hCD47 en todas las células renales, incluidas las células tubulares renales, experimentaron problemas de salud, en el grupo A no experimentaron rechazo ni complicaciones significativas, excepto un babuino (14P9) que desarrolló proteinuria y dificultad respiratoria.</p>	<p>síndrome nefrótico fue de 60.2 ± 17.67 días, mientras que para los babuinos sin síndrome nefrótico fue de 156.33 ± 29.57 días. Además, se menciona que mediante la administración de un anticuerpo anti-IL6R, se logró prolongar la supervivencia sin proteinuria a un promedio de 170.5 días.</p>
---	--	--	--	---	---	---	---

			<p>injerto renal para enmascarar SMPDL-3b en los xenoinjertos renales en todos los animales.</p> <p>CTLA4-Ig a 10 mg/kg se inició una vez a la semana para disminuir la regulación al alza de CD80 en los podocitos cuando se desarrolló proteinuria de 2+ en el primer mes postoperatorio.</p> <p>Anti-IL6R a 10 mg/kg una vez a la semana a partir del día 15 y dosis bajas de esteroides a 2 mg/kg/día en las primeras 2 semanas y luego 1 mg/kg/día.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

Elaborado por: González Gabriel.

Tabla 3. Calidad de las revistas donde fueron publicados los artículos incluidos.

N°	Revista	País	Cuartil (2023-2024)	Factor H (2022-2023)	Ranking
1	The New England Journal of Medicine	Estados Unidos	Q1	1030.0	2 en medicina general
2	Nature	Reino Unido	Q1	69.504	1 en multidisciplinario
3	Nature communication	Reino Unido	Q1	365.0	6 en Bioquímica, Genética y Biología Molecular
4	American Journal of Trasplantation	Reino Unido	Q1	188.0	1 en trasplantes
5	Frontiers in Immunology	Suiza	Q1	124.0	46 en Inmunología
6	The Journal of Clinical Investigation	Estados Unidos	Q1	488.0	9 en medicina general
7	Xenotransplantation	Reino Unido	Q2 en inmunología Q1 en trasplante	61.0	10 en trasplante 98 en inmunología

Elaborado por: González Gabriel

Fuente: Journal Citation Reports



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Gabriel Fernando Gonzalez Lituma portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0302565353**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “**Avances en la investigación de xenotrasplantes. Revisión Sistemática.**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **05 de junio de 2025**

Gabriel Fernando Gonzalez Lituma

C.I. 0302565353