

Aspectos jurídicos del xenotrasplante*

Dña. Elena Letrado Camello

Graduada en Biotecnología en la Universitat Politècnica de València (Valencia, España)

Profa. Dra. Francisca Ramón Fernández

Profesora Titular de Derecho Civil en la Universitat Politècnica de València (Valencia, España)

Sumario / Summary: 1. Introducción. 2. El xenotrasplante: definición, tipos y características. 3. Normativa aplicable al xenotrasplante. 3.1. Normativa comunitaria. 3.2 Normativa nacional española. 4. Problemas jurídicos del xenotrasplante. 4.1. En relación al animal fuente. 4.2. En relación al paciente-receptor. 4.3. Implicaciones con la salud pública. 4.4. El principio de precaución: algunas consideraciones. 5. Perspectivas futuras del xenotrasplante y propuestas legislativas a considerar. 6. Conclusiones. 7. Bibliografía.

Resumen / Abstract: A través del presente trabajo se pretende contextualizar el xenotrasplante bajo el marco legislativo aplicable en la actualidad resaltando aquellos aspectos que no pueden regirse mediante la legislación vigente y valorando la necesidad de su actualización ante la aparición de nuevas opciones como el empleo de animales modificados genéticamente como fuente de obtención de órganos.

This paper aims to contextualize xenotransplantation under the current legislative framework, thus presenting the base upon which this approach is regulated, emphasizing those aspects that cannot be governed by the applicable law and assessing the need for an update because of the emergence of new options such as the use of genetically modified animals as a source for organ procurement.

* Artículo recibido el 9 de octubre de 2016 y aceptado para su publicación el 24 de octubre de 2016. DOI 10.14679/1078.

Palabras clave / Keywords:

Xenotrasplante / Legislación / Bioética / Experimentación animal /
Cerdos transgénicos / Salud pública.

Xenotransplantation / Legislation / Bioethics / Animal experimentation /
Transgenic pigs / Public health.

1. Introducción

Generalmente, el concepto de trasplante¹ se aplica al proceso de donación-recepción establecido entre dos seres humanos. Sin embargo, atendiendo a la relación existente entre receptor y donante, se distinguen cuatro tipologías o categorías de trasplante: autotrasplante; isotrasplante; alotrasplante y xenotrasplante.

El caso más sencillo es el autotrasplante, donde un injerto procedente de un individuo se trasplanta en ese mismo individuo, bien sea en una posición anatómica igual o distinta.

Por otro lado, el isotrasplante, consiste en la donación de tejido u órgano por parte de un individuo genéticamente idéntico al individuo receptor, como sería el caso de la donación entre gemelos univitelinos. No obstante, la estrategia habitual y más empleada es el alotrasplante, es decir, el trasplante de un tejido u órgano entre un individuo donante y un individuo receptor genéticamente distintos pero pertenecientes a la misma especie. Por último, existe otra estrategia menos conocida y sobre la que versará el presente trabajo: el xenotrasplante (XTP), donde el individuo del que procede el injerto y el individuo receptor que lo albergará pertenecen a especies diferentes.²

Durante las últimas décadas, el progreso científico ha permitido un gran avance en el campo de los alotrasplantes de órganos, tejidos y células.³

¹ Como indica BERMEO, S. / OSTOS, H. / CUBILLOS, J., "Transplantes de órganos: perspectiva histórica y alternativas futuras", *Revista Facultad de Salud-RFS*, Núm. 2, Vol. 1, 2009, p. 63, se entiende como "la utilización terapéutica de órganos o tejidos a fin de sustituir aquel órgano o tejido enfermo, o su función, por otro sano procedente de un donante vivo o de un donante fallecido".

² TAME, J.L.H. / PRIEGO BLANCAS, R. / RAMÍREZ HERNÁNDEZ, V., "Selección de candidatos para el alotrasplante de tejidos faciales", *Cirugía Plástica*, Núm. 1, Vol. 17, 2007, pp. 55-61. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cplast/cp-2007/cp071g.pdf> [Última consulta: 4 de octubre de 2016].

³ Cfr. MOSCOSO GALÁN, I., "Modelos animales para el análisis del xenotrasplante y la terapia celular como alternativas al alotrasplante de órganos", *Tesis doctoral*, DOMÉNECH GARCÍA, N. (Dir.), Universidade da Coruña, La Coruña, España, 2007.

No obstante, y a pesar de este aumento en el éxito de los procedimientos, la demanda mundial crece cada año, haciendo que exista una importante diferencia entre el número de órganos disponibles y el número de pacientes que requieren un trasplante.⁴

Esta desigualdad entre la cantidad de órganos disponibles y la requerida por el global de pacientes que necesita un trasplante, se ve aumentada debido fundamentalmente a dos razones: la primera de ellas reside en el perfeccionamiento de las técnicas y procedimientos médicos, que día a día mejoran y afianzan el trasplante como una opción exitosa, por lo que el rango de pacientes en el que aplicarla se ve aumentado⁵; la segunda, también se encuentra relacionada con el avance de la medicina, pero en este caso en términos generales, ya que los progresos logrados recaen en el aumento de la longevidad de la población, por lo que las probabilidades de padecer una enfermedad o patología que requiera para su subsanación un trasplante se elevan igualmente.⁶

Ante este hecho, han surgido diversas alternativas, tales como la creación de tejidos y órganos sintéticos a través de enfoques multidisciplinares

Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/1032> [Última consulta: 5 de octubre de 2016].

⁴ MARTORELL, J., "Xenotrasplante: obstáculos y perspectivas", *Medicina clínica*, Núm. 117, Vol. 10, 2001, pp. 392-396. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-xenotrasplante-obstaculos-perspectivas-13019297> [Última consulta: 20 de septiembre de 2016]. Prueba de ello son los datos registrados a lo largo de los últimos años: en el 2013, se realizaron 114.690 trasplantes de órgano sólido en todo el mundo. Véase: EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE OF THE COUNCIL OF EUROPE, *Newsletter Transplant: International figures on donation and transplantation 2013*, Núm. 19, 2014. De éstos, 31.165 se llevaron a cabo en la Unión Europea, suponiendo un aumento del 1.8% respecto a 2012. No obstante, 59.541 pacientes quedaron en lista de espera y 4.088 de ellos fallecieron durante la misma, suponiendo un 6.86% de defunciones.

En cuanto a la situación nacional, España continúa posicionándose como líder mundial en trasplantes según los datos estatales recogidos a través de la Organización Nacional de Trasplantes. Véase: MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, *El Registro Mundial de Trasplantes, que gestiona la ONT, eleva a 115.000 los trasplantes realizados en 2013, el 10% de los que se necesitarían en todo el mundo*, 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3388> [Última consulta: 3 de diciembre de 2015].

⁵ DWYER, K.M. / COWAN, P. / D'APICE, A.J.F., "Xenotransplantation: past achievements and future promise", *Heart Lung & Circulation*, Núm. 1, Vol. 11, 2002, pp. 32-41.

⁶ KLYMIUK, N. / AIGNER, B. / BREM, G. / WOLF, E., "Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation", *Molecular reproduction and development*, Núm. 77, Vol. 3, 2010, p. 209 y ss. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrd.21127/pdf> [Última consulta: 4 de octubre de 2016].

que combinan la medicina y la ingeniería, así como el reemplazo del órgano dañado por otro funcionalmente sano procedente de una fuente animal, es decir, un xenotrasplante.⁷

Los xenotrasplantes llevan presentes en el ámbito médico y científico desde principios del siglo XX⁸, no obstante, siempre han tenido detractores debido a tres factores principales: el primero de ellos relacionado con la incertidumbre acerca de las barreras inmunológicas y fisiológicas que deberían superarse para lograr una correcta adaptación en el organismo del receptor; el segundo de ellos, en referencia a la ética de emplear animales como fuente de obtención de órganos, considerando la experimentación necesaria en ellos y su modificación a favor del ser humano; y, por último, la legalidad en relación a la investigación y aplicación del xenotrasplante, debido a que en esta estrategia influyen una cantidad muy numerosa de factores como son los límites de la experimentación, los derechos animales o la salud pública, principalmente.⁹

A causa de estos motivos, no existe en la actualidad ninguna normativa que rija el xenotrasplante y sus distintos aspectos. Únicamente se han publicado a lo largo de los años diversas directrices y recomendaciones, tanto a nivel mundial, comunitario e incluso nacional, a fin de establecer buenas prácticas en la investigación¹⁰. Estas han sido interpretadas de distinta manera por cada organismo, país e incluso autor, planteando un ámbito realmente controvertido con una amplia variedad de opiniones por parte de médicos, investigadores y juristas. Asimismo, este debate se ha visto aumentado a raíz del desarrollo de las tecnologías de modificación

⁷ SAMDANI, T., "Xenotransplantation: Overview", *MedScape*, 2014, p. 1 y ss. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/432418-overview> [Última consulta: 3 de diciembre de 2015].

⁸ ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Aspectos jurídicos del xenotrasplante. La configuración de un marco jurídico para el xenotrasplante en el Derecho Español", *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Bilbao-Granada, España, 2002, p. 146.

⁹ RAMÍREZ, P. / RÍOS, A. / YELAMOS, J. / MUÑOZ, A. / PARRILLA, P., "Estado actual del xenotrasplante de órganos", *Cirugía Española - Asociación Española de Cirujanos*, Núm. 4, Vol. 72, 2002, pp. 222-231. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-estado-actual-del-xenotrasplante-organos-S0009739X02720459> [Última consulta: 5 de octubre de 2016]; ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, Declaración de la reunión consultiva de asesoramiento en materia de xenotrasplante". *Xenotrasplante: Esperanzas y preocupaciones*, 18 a 20 de abril de 2005, pp. 1-2. Disponible en: <http://www.who.int/transplantation/XenoSpanish.pdf> [Última consulta: 12 de enero de 2016].

¹⁰ COZZI, E. / COSIO, E. / SEVESO, M. / RUBELLO, D. / ANCONA, E., "Xenotransplantation as a model of integrated, multidisciplinary research", *Organogenesis*, Núm. 1, Vol. 5, 2009, p. 16. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/org.7578> [Última consulta: 5 de octubre de 2016].

genética, que podrían solventar los principales problemas del xenotrasplante. Esta nueva perspectiva surge a través de la opción de variar ciertas características en el genoma de los animales que se emplearían para la obtención del órgano, tejido o células necesarias para el trasplante. Si bien es cierto que a lo largo de los años se han estudiado diversos modelos animales, debido a sus características, anatómicas y de facilidad de cría, el cerdo¹¹ ha sido elegido como el animal idóneo para realizar un xenotrasplante. A través del empleo de las distintas herramientas de manipulación genética se podrían salvar las barreras existentes a causa de la distancia filogenética existente entre ser humano y cerdo, convirtiendo el xenotrasplante en una realidad clínica en un futuro cercano.¹²

2. El xenotrasplante: definición, tipos y características

El concepto de xenotrasplante hace referencia a aquel trasplante que se realiza entre un donante y un receptor que pertenecen a especies distintas¹³. No obstante, de forma general se emplea este término para referir el trasplante que recibe un ser humano por parte de animales pertenecientes a otras especies (no-humanos). En este caso, es necesario destacar que la denominación más adecuada a la hora de nombrar los animales empleados sería *animal fuente* en lugar de *animal donante*, debido a que dicho animal no posee la capacidad ni la opción de elegir donar un órgano, tejido o células, sino que es criado y modificado por parte del ser humano para ese fin.¹⁴

¹¹ BIGUES, J., "Corazón de cerdo para un humano: los xenotrasplantes pueden ser una realidad en el 2006", *Revistas Integral: Vive en un mundo mejor - RBA Revistas*, Núm. 241, 2000, pp. 18-19.

¹² BOKSA, M. / ZEYLAND, J. / SLOMSKI, R. / LIPÍŃSKI, D., "Immune Modulation in Xenotransplantation", *Archivum immunologiae et therapiiae experimentalis*, Núm. 3, Vol. 63, 2015, p. 185. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429136/> [Última consulta: 1 de octubre de 2016].

¹³ RAMÍREZ, P. / RÍOS, A. / YELAMOS, J. / MUÑOZ, A. / PARRILLA, P., "Estado actual...", *op. cit.*, p. 228.

¹⁴ JORQUI AZOFRA, M., "Marco ético-jurídico para la regulación de los xenotrasplantes", *Tratado de Derecho Sanitario*, LARIOS RISCO, D. / GONZÁLEZ GARCÍA, L. / DE MONTALVO JÄÄSKELÄMEN, F. (Coord.), PALOMAR OLMEDA, A. / CANTERO MARTÍNEZ, J. (Dir.) / PEMÁN GAVÍN, J.M. (Pr.), Vol. 2, Ed. Aranzadi, Cizur Menor, España, 2013, p. 903 y ss. Sobre el xenotrasplante, se puede consultar diversas aportaciones científicas. Sin ánimo exhaustivo: CASARES FERNÁNDEZ-ALVÉS, M., "Aspectos éticos de los xenotrasplantes", *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias*, Núm. 8, Vol. 8, 2000, pp. 81-98; ABEL I FABRE, F., "Reflexión en torno a los xenotrasplantes", *Bioética, un diálogo plural: homenaje a Javier Gafo Fernández*, FERRER, J. / MARTÍNEZ MARTÍNEZ, J.L. (Ed.), Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, España, 2002, pp. 309-322; HOERBELT, R. / MADSEN, J.C., "Factibilidad del xenotrasplante", *Clínicas quirúrgicas de Norteamérica*, Vol. 1, 2004, pp. 269-286;

De acuerdo a las definiciones otorgadas por la Organización Mundial de la Salud y la *Food and Drug Administration*, el concepto de xenotrasplante se aplicaría a “cualquier procedimiento que implique el trasplante, la implantación o la perfusión, en un receptor humano, de células, tejidos u órganos no humanos, o bien fluidos corporales, células, tejidos u órganos humanos que hayan tenido contacto *ex vivo* con células vivas, tejidos u órganos no humanos”.¹⁵ Atendiendo a esta definición y a lo expuesto por la doctrina¹⁶, se pueden establecer cuatro tipos de xenotrasplante de acuerdo al injerto a emplear: órgano sólido, células y tejido, perfusión extracorpórea e híbrido humano-animal.

Así mismo, además de esta clasificación, también se puede tipificar el xenotrasplante de acuerdo a la relación existente entre la especie de la que procede el injerto y la que lo albergará, parámetro que influirá a su vez en la respuesta inmunológica natural de rechazo desencadenada. En este sentido se puede distinguir entre xenotrasplantes concordantes y discordantes.¹⁷

Los primeros de ellos, concordantes, hacen referencia a aquellos trasplantes realizados entre especies filogenéticamente cercanas, como podrían ser el ratón y la rata, o los primates no humanos y el ser humano, de manera que la proximidad evolutiva existente provocaría una reacción de rechazo por parte del sistema inmune aproximadamente en varios días. No obstante, en el caso de los discordantes, aquellos trasplantes entre especies alejadas filogenéticamente, esta respuesta se desencadenaría en minutos o horas, de una forma mucho más agresiva y violenta, a causa de la mayor diferencia entre las distintas moléculas inmunitarias de los organismos.¹⁸

MAÑEZ MENDILUCE, R., “Xenotrasplante”, *Trasplante de órganos y células: dimensiones éticas regulatorias*, RODES TEIXIDOR, J. (Coord.), Ed. Fundación BBVA, Madrid, 2006, pp. 135-153; RAMIS VIDAL, M.G. / QUEREDA TORRES, J.J. / HERRERO MEDRANO, J.M. / MUÑOZ LUNA, A. / MARTÍNEZ ALARCÓN, L. / RAMÍREZ ROMERO, P., “Xenotrasplante: revisión del estado actual”, *Anaporc: revista de la Asociación de Porcinocultura Científica*, Núm. 53, Vol. 5, 2008, pp. 32-37; URRUELA MORA, A., “Nuevos desarrollos biotecnológicos y derecho: reflexiones en torno a la aplicación del principio de precaución en la esfera del xenotrasplante”, *DS: Derecho y salud*, Núm. Extra 1, Vol. 22, 2011, pp. 97-117.

¹⁵ MARTORRELL, J., “Xenotrasplante...”, *op. cit.*, p. 394.

¹⁶ ASIRA, E. / BISONG, P., “Xenotransplantation Procedure and its Potential Effect on Man”, *Advances in Social Sciences Research Journal*, Núm. 1, Vol. 2, 2015, pp. 202-210. Disponible en: http://scholarpublishing.org/index.php/ASSRJ/article/view/755/pdf_51 [Última consulta: 28 de septiembre de 2016].

¹⁷ DE FRANCISCO, A.L.M. / ARIAS, M., “Xenotrasplante”, *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica*, Núm. 2, 1996, p. 9. Disponible en: http://www.revistaseden.org/files/art572_1.pdf [Última consulta: 5 de octubre de 2016].

¹⁸ SAMDANI, T., “Xenotransplantation...”, *op. cit.*, pp.1-6.

Este hecho haría pensar que los candidatos idóneos para ser elegidos como animales fuente serían los primates no humanos, a causa de su parentesco evolutivo con el ser humano. No obstante, a pesar de las innegables similitudes encontradas, este grupo animal no supone a día de hoy la mejor opción para la obtención de órganos. Este lugar lo ocupa otro animal, distante filogenéticamente, pero cuyas características lo posicionan como la fuente de obtención de órganos preferida: el cerdo.¹⁹

De manera inicial, los primeros candidatos que fueron considerados como animal fuente para el xenotrasplante fueron los chimpancés, sin embargo, éstos fueron declarados especie en peligro de extinción en la década de los sesenta, por lo que fueron descartados como alternativa. Seguidamente, se pensó en la utilización de babuinos, ya que el parentesco era similar y había una mayor población, sin embargo, estos presentaban ciertas características desfavorables principalmente debidas al largo periodo de gestación y el bajo número de descendientes obtenido, así como ciertas desventajas para ser criados en cautividad.²⁰ Asimismo, el comité BRMAC de la FDA americana, estableció en 2001 que los babuinos presentaban un mayor riesgo para la salud pública si eran empleados en xenotrasplatación, debido a que su parentesco fisiológico y evolutivo con el hombre no sólo facilitaba la transmisión de órganos, sino también de enfermedades, como por ejemplo el herpes virus B.²¹

Por todo ello, desde la comunidad científica se centraron los esfuerzos en una perspectiva distinta, seleccionando un animal fuente discordante que presentara características fisiológicas favorables, así como un menor riesgo de transmisión de enfermedades. Debido a múltiples características como su fácil cría y el alto número de individuos en la descendencia, así como la larga relación con el ser humano que comportaba mayor seguridad ante el bajo riesgo de transmisión de patologías y favorecía la

¹⁹ COOPER, D.K. / SATYANANDA, V. / EKSER, B. / VAN DER WINDT, D.J. / HARA, H. / EZZELARAB, M.B. / SCHUURMAN, H.J., "Progress in pig to-non-human primate transplantation models (1998-2013): a comprehensive review of the literature", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 5, Vol. 21, 2014, pp. 397-419. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/xen.12127/full> [Última consulta: 3 de septiembre de 2016].

²⁰ Véase también: MUÑOZ LUNA, A. / PALLARÉS MARTÍNEZ, F.J. / RAMIS VIDAL, M.G. / MARTÍNEZ MARTÍNEZ, J.S. / BRETÓN SOBRADO, J. / SÁNCHEZ SORIANO, A., "Obtención y mantenimientos de lechones donantes S.P.F. (Specific Pathogen Free) para xenotrasplante", *Anales de veterinaria de Murcia*, Núms. 13-14, 1997-1998, pp. 71-78. Disponible en: [https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/666/1/AV13-14%20\(1997-1998\)%20p%2071-78.pdf](https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/666/1/AV13-14%20(1997-1998)%20p%2071-78.pdf) [Última consulta: 4 de octubre de 2016].

²¹ DWYER, K.M. / COWAN, P. / D'APICE, A.J.F., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 32 y ss.; ASIRA, E. / BISONG, P., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 206.

opinión por parte de la población, el cerdo fue considerado como la opción idónea.²²

Estas consideraciones y determinaciones se han ido estableciendo con el paso de los años y las distintas investigaciones, comparando la idoneidad como animal fuente de una variedad de ellos, realizando distintos progresos y hallazgos, todos ellos confluyentes en la opinión de que el cerdo es la mejor alternativa como animal fuente.

3. Normativa aplicable al xenotrasplante

En la actualidad, tal y como ha sido descrito anteriormente, no existe una normativa específica para la regulación del xenotrasplante. No obstante, parte de los aspectos generales que lo conciernen están influidos y/o pueden ser regidos a través de una serie de recomendaciones, reglamentos y leyes elaborados a nivel mundial, comunitario y nacional, respectivamente, que resultan de gran relevancia a la hora de hacer frente a ciertos aspectos problemáticos que atañen al xenotrasplante y que han sido mencionados a lo largo del presente trabajo.

Siguiendo esta línea de pensamiento, se expone a continuación el progreso de la normativa, así como aquella en relación a la regulación del xenotrasplante. De este modo se presenta la base jurídica, que permitirá considerar posteriormente la serie de problemáticas legales principales que afectan al xenotrasplante, concerniendo el empleo de animales y su modificación genética en la experimentación de esta opción terapéutica, los riesgos de transmisión de enfermedades y la posibilidad, por tanto, de afectar la salud pública, así como las limitaciones y riesgos a los que se expone el paciente y que deberían encontrarse protegidos bajo un marco legislativo apropiado.

3.1. Normativa comunitaria

A nivel europeo no existe una regulación específica que rija el xenotrasplante, no obstante, a lo largo de los años se han establecido

²² LEE, J.H. / MORAN, C., "Current status of xenotransplantation-A review", *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, Núm. 10, Vol. 14, 2001, pp. 1497-1504. Disponible en: <http://ajas.info/upload/pdf/14-222.pdf> [Última consulta: 4 de septiembre de 2016]; COZZI, E. / COSIO, E. / SEVESO, M. / RUBELLO, D. / ANCONA, E., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 16. El conjunto de características que favorecían la selección del cerdo frente al babuino, fue recogida por COOPER, D.K.C. / AYARES, D., "Potential benefits and risks of clinical xenotransplantation", *Transplant Research and Risk Management*, Núm. 4, 2012, pp. 7-17. Disponible en: <https://www.dovepress.com/potential-benefits-and-risks-of-clinical-xenotransplantation-peer-reviewed-article-TRRM> [Última consulta: 4 de octubre de 2016].

diferentes reglamentos y directrices que pueden aplicarse para dilucidar ciertos puntos conflictivos en su uso y desarrollo. Estos pueden ser clasificados de acuerdo a los tres elementos principales involucrados en las estrategias de xenotrasplatación que han sido comentados y empleados como hilo conductor del presente trabajo, siendo: los animales empleados como fuente de órganos, tejidos y células; los pacientes receptores del xenoinjerto; y la población general, velando principalmente por la protección de la salud pública.

3.1.1. DERECHOS DE LOS ANIMALES

En materia de protección de los animales, en primer lugar, cabe destacar una serie de convenios, tales como el Convenio relativo a la conservación de la vida silvestre y del medio natural de Europa (Convenio de Berna) de 3 de diciembre de 1981 o el Convenio sobre conservación de las especies migratorias de la fauna silvestre (Convención de Bonn) de 24 de junio de 1982.

En relación a la Normativa del Consejo de Europa, cabe destacar el Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos (Estrasburgo el 18 de marzo de 1986).

Por su parte, dentro de la Normativa de la Unión Europea, la Directiva 86/609/CEE de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Asimismo, cabe destacar la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. A través de la consideración de los preceptos establecidos en estas normativas puede ser entendido y aplicado un correcto uso de cualquier uso animal en xenotrasplatación, bien sea como animal fuente del órgano, tejido o célula, como sería el cerdo principalmente, o bien como receptor formando parte en la etapa de ensayo preclínico, como podrían ser los babuinos o los primates no humanos.

3.1.2. DERECHOS DEL PACIENTE

En relación a la protección de los derechos del paciente dentro de la estrategia de la xenotrasplatación, la norma más destacable y con una mayor repercusión en cuanto a la salud e integridad del individuo reside en el Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de

uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Esta, la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 albergaba la regulación relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

A través del Reglamento (UE) n° 536/2014 podrían extraerse las consideraciones necesarias para la información al paciente, el establecimiento de un consentimiento informado, así como protocolos y seguimiento éticos. Asimismo, cabe destacar la Directiva 2006/17/CE de la Comisión, de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos a través de la cual podrían extraerse ciertos preceptos y criterios para la aseveración de una buena práctica en el proceso donación-recepción.²³

3.1.3. PROTECCIÓN DE LA SALUD PÚBLICA

En relación a la protección de la salud pública no existe referencia expresa a ninguno de los aspectos que concierne al xenotrasplante, no obstante, en la Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano²⁴. En esta Directiva se hace referencia a la correcta identificación del origen de los productos o medicamentos xenogénicos.

Asimismo, cabe mencionar el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre de 2015, que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano, como parte de las directrices que podrían emplearse para una correcta identificación de aquellos productos xenogénicos existentes por parte de la población.

²³ Véase sobre este aspecto, más ampliamente, ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Aspectos jurídicos...", *op. cit.*, p. 150 y ss.

²⁴ El punto 4 de la Parte IV: Medicamentos de terapia avanzada, establece una declaración específica sobre medicamentos de xenotrasplante, en la que se recoge que se facilitará información pormenorizada en relación con el origen de los animales; cría y cuidados de los animales (animales modificados genéticamente [métodos de creación, caracterización de las células transgénicas, naturaleza del gen insertado o eliminado (*knocked out*)]; medidas para prevenir y controlar las infecciones en los animales fuente/donantes; pruebas relativas a agentes infecciosos; instalaciones; control de los materiales de partida y materias primas; trazabilidad.

De este modo, a pesar de no existir una regulación acerca de las consideraciones respecto a la salud global derivadas de la aplicación del xenotrasplante, sí que se tiene en cuenta a nivel comunitario la necesidad de identificar e informar del origen del que provienen los productos xenogénicos que puedan ser considerados como medicamentos.

Respecto a las Recomendaciones del Consejo de Europa²⁵ específicamente sobre xenotrasplante podemos indicar las siguientes:

- Recomendación Nº R (97) 15, Estrasburgo, sobre Xenotrasplante, aprobada por la Comisión de Ministros el 30 de septiembre de 1997, en el 602 reunión de los Diputados de los Ministerios²⁶. En la presente Recomendación se indicaba que, con la finalidad de evitar el riesgo de transmisión de enfermedades, se debía establecer por parte de los Estados miembros un mecanismo para el registro y regulación de algunos aspectos del xenotrasplante:

- i. investigación básica y ensayos clínicos
- ii. origen y cuidado de los animales utilizados para el xenotrasplante
- iii. programas de xenotrasplante
- iv. seguimiento y revisiones a largo plazo de los receptores de xenoinjertos y de los orígenes animales de los mismos”.

Se incide en la producción, mantenimiento de los animales, donantes de órganos, y la denominada *longtime-monitoring*, que es la monitorización a largo plazo de los receptores de órganos y los animales donantes.²⁷

- Recomendación 1399 de la Asamblea Parlamentaria (1999) en Xenotrasplante. Texto adoptado por la Asamblea el 29 de enero 1999 (8ª.

²⁵ VALIENTE, L.A., “Derecho civil y xenotrasplante”, *Anales*, Núm. 42, 2012, pp. 73-85. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/26998/07-Derecho+civil+y+xenotrasplante.pdf;jsessionid=8FBD0B8EC9AA5C9A500500978918D38C?sequence=1> [Última consulta: 30 de octubre de 2016].

²⁶ Council of Europe, Committee of Ministers. Recommendation R (97) 15 of the Committee of Ministers to Member States on Xenotransplantation (Adopted by the Committee of Ministers on 30 September 1997 at the 602nd meeting of the Ministers Deputies. Disponible en: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680507890#search=Recommendation%20Rec%2897%29%2015%20of%20the%20Committee%20of%20Ministers%20to%20Member%20States%20on%20Xenotransplantation> [Última consulta: 1 de noviembre de 2016]. También se puede consultar en el anexo de la monografía *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, Ed. Comares, Granada, 2002, p. 253.

²⁷ PEREIRA DE MELO, H. / SIMON, J., “Regulación del xenotrasplante a nivel internacional y supranacional”, *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, 2002, p. 110.

sesión).²⁸ Tras considerar lo indicado en la anterior Recomendación N° R (97) 15, se realizan las siguientes recomendaciones:

- i. trabaje para la rápida introducción en todos los Estados miembros de una moratoria legalmente vinculante sobre la fase clínica de los xenotrasplantes, y considere la posibilidad de elaborar un segundo protocolo al Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina: Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, sobre xenotrasplante;
- ii. tome medidas para lograr que esta moratoria se convierta en un acuerdo mundial;
- iii. solicite a su Comité de Salud Pública y a su Comité permanente de Bioética que desarrollen, en cooperación con la Organización Mundial de la Salud, una estrategia para evaluar los aspectos éticos, médicos, científicos, legales, sociales y de salud pública del xenotrasplante antes de que se autorice a los establecimientos científicos y médicos a comenzar los ensayos clínicos en humanos”.

Se establece en esta Recomendación una moratoria para las investigaciones indicadas, y la adopción de medidas para lograr un acuerdo internacional en relación a la misma. Los motivos son la reacción al rechazo, el peligro de transmisión de enfermedades, y se propone una sopesación de los riesgos respecto a las ventajas del xenotrasplante, además de medidas profilácticas para evitar un riesgo en la salud pública.²⁹

- Recomendación Rec (2003) 10 del Comité de Ministros de los estados miembros sobre xenotrasplante, adoptada por el Comité de Ministros del 19 de junio de 2003, en la reunión 844.³⁰ Se establece la protección, a

²⁸ Council of Europe. Parliamentary Assembly Recommendation 1399 (1999) on Xenotransplantation of 29 January 1999. Disponible en: <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=16677&lang=en> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016]. También se puede consultar en el anexo de la monografía *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, op. cit., p. 254.

²⁹ Seguimos la exposición de PEREIRA DE MELO, H. / SIMON, J., “Regulación del xenotrasplante...”, op. cit., p. 110. Resaltan los autores que “Esta recomendación subraya además que existen importantes cuestiones médicas, éticas, científicas, sociales y legales que tendrían que tener respuesta con carácter previo a la realización de xenotrasplantes utilizando seres humanos como receptores”, y que “ambos textos carecen de fuerza obligatoria para los estados miembros –los cuales a nivel del llamado «soft law» no quedan vinculados jurídicamente–, si bien despliegan una gran influencia sobre el desarrollo del Derecho internacional y nacional”.

³⁰ Council of Europe. Committee of Ministers. Recommendation Rec (2003) 10 of the Committee of Ministers to member states on xenotransplantation (Adopted by the

largo y corto plazo, de la salud pública, pacientes, familiares y profesionales que intervienen en los xenotrasplantes, así como la garantía de la adecuada protección de los animales que se utilicen en la intervención. Se precisa la autorización para el xenotrasplante por parte de organismo oficialmente reconocido, además de que los Estados miembros dispongan de un plan de protección de la salud pública. Se incorpora un protocolo de seguimiento de los beneficiarios del xenotrasplante.

En cuanto a la protección de los pacientes, se advierte de las condiciones de participación, información que se debe facilitar a pacientes, familiares y facultativos.

Se contempla la regulación de la prestación del consentimiento, así como la confidencialidad.

También se atiende a la protección de los animales, incluyendo el articulado el cumplimiento de la normativa sobre protección de los animales.

Por último, se recogen disposiciones referentes a la aceptabilidad ética, social y psicológica de los xenotrasplantes.

3.2. Normativa nacional española

A nivel nacional tampoco existe una regulación sobre el xenotrasplante, no obstante durante la década de los noventa, cuando esta estrategia volvió a ser un tema de interés, la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobó en 1997 la creación de una Subcomisión dedicada al xenotrasplante y sus aspectos relativos. De esta manera, el organismo tenía como objetivo ser un nexo de unión entre los diferentes especialistas en las distintas áreas de conocimiento que confluyen en el xenotrasplante, a fin de esclarecer y mantener una actualización continua acerca de la situación de su investigación y potenciales problemáticas asociadas. Así, en 1998 se publicaron una serie de directrices en relación a la necesidad de la obtención del consentimiento informado y los resultados preclínicos exitosos en animales antes del paso a la etapa de ensayos clínicos³¹.

Committee of Ministers on 19 June 2003 at the 844th meeting of the Ministers Deputies. Disponible en: [https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?p=&Ref=Rec\(2003\)10&Language=lanEnglish&Ver=original&direct=true](https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?p=&Ref=Rec(2003)10&Language=lanEnglish&Ver=original&direct=true) [Última consulta: 31 de octubre de 2016].

³¹ MONLEÓN PALLARÉS, M. / PÉREZ SÁNCHEZ, M. / TAPIA LÓPEZ, L., "Xenotrasplante: el desafío de trasplantar con órganos de otras especies", *Trabajo Deontología Veterinaria y Veterinaria Legal*, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España, 2000, p. 1-55. Disponible en: <http://ddd.uab.cat/record/80168> [Última consulta: 5 de octubre de 2016].

Podría pensarse que la legislación aplicable a la regulación de la investigación en biomedicina en nuestro país podría aportar alguna respuesta acerca de ciertos aspectos en el desarrollo del xenotrasplante. No obstante, la actual Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica hace referencia expresa en su Art. 1, apartado 4, a su no aplicabilidad en el ámbito de los trasplantes.³²

No obstante, más allá de los aspectos generales que le podrían ser aplicados al xenotrasplante, la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, no recoge en ninguno de sus apartados ni hace referencia expresa a la regulación de los trasplantes de origen animal.

Ante esta situación, la regulación del xenotrasplante queda supeditada a la aplicación de los aspectos generales recogidos en diferente normativa sobre los derechos animales, su uso en experimentación, la protección de los derechos del paciente y la protección de la salud pública.

3.2.1. DERECHOS DE LOS ANIMALES

En relación a la protección de la integridad del animal fuente, existe una amplia normativa que se ha ido incorporando al reglamento nacional con el fin de preservar los derechos de los animales, especialmente dentro del ámbito de la investigación y la experimentación.³³

Además, es necesario tener en cuenta que, la mayoría de xenotrasplantes serán extraídos a partir de animales fuente modificados genéticamente, por lo que para su regulación será necesario aplicar la normativa vigente en ese ámbito.³⁴

³² Establece: “quedan excluidas del ámbito de esta Ley las implantaciones de órganos, tejidos y células de cualquier origen que se regirán por lo establecido en la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y demás normativa aplicable.”

³³ Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio; Ley 6/2013, de 11 de junio, de modificación de la Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio; Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia y Orden ECC/566/2015, de 20 de marzo, por la que se establecen los requisitos de capacitación que debe cumplir el personal que maneje animales utilizados, criados o suministrados con fines de experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

³⁴ Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, y Real Decreto 191/2013, de 15 de marzo, por el que

Considerando esta normativa expuesta, es necesario destacar que los aspectos más generalistas en relación a la cría, cuidado, utilización y sacrificio de los animales en xenotrasplatación –pudiendo particularizar para el cerdo puesto que es el animal fuente idóneo para la aplicación de esta estrategia– podrían verse regidos, de acuerdo a los principios de mínimo sufrimiento y protección de la integridad animal. No obstante, los aspectos más concretos relacionados con la cría libre de patógenos o la adecuación de los estándares de calidad para el xenoinjerto, entre otros, no podrían regularse mediante ella.

Asimismo, cabe destacar que en su mayoría, esta normativa es de aplicación general a nivel nacional, ya que por parte de las Comunidades Autónomas se suele referenciar los aspectos en experimentación de investigación científica a la normativa estatal, a excepción de Cataluña (Ley 5/1995, de 21 de junio, de Protección de los Animales utilizados para experimentación y otras finalidades científicas) y La Rioja (Ley 2/2000, de 31 de mayo, de modificación de la Ley 5/1995, de 22 de marzo, de Protección de los Animales), que sí recogen en su legislación autonómica ciertas consideraciones.³⁵

3.2.2. DERECHOS DEL PACIENTE

Para velar por los derechos del paciente, indiferentemente del proceso al que sea sometido, se puede aplicar la normativa general recogida en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad por lo que el caso del xenotrasplante no sería una excepción, de forma que el cuidado básico y la práctica ética general podría extrapolarse a través de esta normativa.

Asimismo, para proteger sus derechos fundamentales y, en relación con la problemática de la necesidad de un consentimiento informado más preciso, podría aplicarse de manera inicial lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. La Ley 14/2007, a la que hemos hecho referencia anteriormente,

se modifica el Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003. Véase sobre esta problemática: VELAYOS CASTELO, C., “Animales genéticamente modificados, primates no humanos: (La visión europea)”, *Arbor: Ciencia, pensamiento y cultura*, Núm. 730, 2008, p. 293 y ss. Disponible en: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/180/181> [Última consulta: 4 de octubre de 2016].

³⁵ ROMEO CASABONA, C.M., “Xenotrasplante: ¿alternativa de futuro?: aspectos jurídicos”, *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica*, Núm. 17, 2002, p. 18 y ss. Disponible en: http://www.revistasden.org/files/art164_1.pdf [Última consulta: 5 de octubre de 2016]. También sobre el particular: ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., “Aspectos jurídicos...”, *op. cit.*, p. 155 y ss.

establece que las personas participantes en una investigación biomédica deberán prestar consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información.

Por último, en relación a la preservación del derecho a la obtención de un tratamiento de calidad la aplicación del xenotrasplante podría estar sujeta al Instrumento de Ratificación del Protocolo adicional al Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina sobre el trasplante de órganos y de tejidos de origen humano, hecho en Estrasburgo el 24 de enero de 2002 así como a la Orden SSI/2396/2014, de 17 de diciembre, por la que se establecen las bases del Programa marco de calidad y seguridad para la obtención y trasplante de órganos humanos y se establecen los procedimientos de información para su intercambio con otros países (la cual podría ser aplicada también ante la protección de la salud pública para la consideración de medidas que previniesen el xenoturismo).

3.2.3. PROTECCIÓN DE LA SALUD PÚBLICA

De acuerdo a la Directiva 2003/63/CE de la Comisión, el Ministerio de Sanidad y Consumo incorporó al ordenamiento jurídico nacional la disposición sobre medicamentos de xenotrasplante a través de la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el Anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Por su parte, cabe destacar también el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, así como el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, a través de los cuales podría regirse la administración y empleo de aquellos tratamientos xenogénicos de una forma correcta y vigilada, de forma que se controlara de manera estricta su administración por parte de los pacientes potenciales a fin de establecer unos límites para la protección de la salud global.

Asimismo, cabe mencionar el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, recoge en el Anexo II, Punto 1.1 los criterios generales de exclusión en la selección de donantes potenciales, estableciendo el punto m) Receptores de xenotrasplante, en el que se establece que los receptores

de xenotrasplante no serán donantes válidos de órganos, quedando por tanto excluidos de los programas de donación.

Por último, a partir de la Orden de 4 de febrero de 1998 por la que se modifica el anexo III del Real Decreto 2491/1994, de 23 de diciembre, por el que se establecen medidas de protección contra determinadas zoonosis y determinados agentes productores de zoonosis, procedentes de los animales y productos de origen animal, a fin de evitar las infecciones e intoxicaciones procedentes de los alimentos, podrían extraerse y aplicarse algunas de las recomendaciones establecidas para disminuir el riesgo de xenozoonosis.

Se aprecia, pues, cómo la mayoría de aspectos generales concernientes al xenotrasplante podrían ser regulados y supervisados a través de las distintas directivas, reglamentos o leyes, aunque más allá de estas consideraciones genéricas, las mayores problemáticas concernientes al xenotrasplante no tendrían cabida bajo el marco regulativo actual.

4. Problemas jurídicos del xenotrasplante

A raíz de la no existencia de una legislación específica para el xenotrasplante, todos los aspectos relacionados con éste presentan ciertas características que plantean un dilema o problemática a la hora de tomar decisiones en el ámbito de su investigación, desarrollo, y aplicación clínica futura. A pesar de que existe cierta normativa que le puede ser aplicada, como se ha indicado en el apartado anterior, es necesario destacar que existen numerosos aspectos del xenotrasplante que resultan conflictivos y que requerirían de una especial consideración bajo una normativa propia.

Es necesario considerar que en la estrategia de la xenotrasplatación y los posibles beneficios y problemas que puede acarrear, existen tres factores principales sobre los que centrar la atención y que requerirían de esta legislación específica para la protección y defensa de sus derechos e intereses, siendo: el animal fuente, el paciente receptor del xenoinjerto y la población global. A continuación, se exponen los principales problemas jurídicos del xenotrasplante que atañen a estas tres figuras involucradas.

4.1. En relación al animal fuente

En primer lugar, se deben analizar los puntos críticos y conflictivos que surgen al examinar la estrategia del xenotrasplante desde el punto de vista de la protección jurídica de los animales. Si bien es cierto que a nivel legislativo los animales no están igualmente protegidos que las personas, no por ello debe obviarse el hecho de que necesitan protección.

A lo largo del presente trabajo se ha destacado de manera especial el papel del cerdo en el ámbito de la xenotrasplante, debido a que durante el transcurso de los años se ha posicionado como el animal fuente idóneo. No obstante, es necesario considerar que el cerdo no es el único animal implicado en este proceso si se tiene en cuenta que el testado inicial del xenotrasplante debe realizarse de forma preclínica en primates no humanos con resultados exitosos antes de poder pasar a la fase de ensayo clínico con humanos. Dentro de este punto, entra en conflicto la necesidad de nuevas alternativas para aquellos pacientes que requieren de un órgano o tejido para reemplazar al no funcional o enfermo que poseen, y los límites en la experimentación animal. Si bien existen diversas normativas para proteger la integridad y bienestar animal, el ensayo preclínico con primates no humanos supone un punto clave para los detractores del xenotrasplante, ya que aunque las prácticas se realicen de forma que se le inflija el menor daño posible (siempre atendiendo a los principios éticos de beneficencia y no maleficencia), el reemplazo de células, tejidos u órganos ajenos y la consecuente respuesta inmune desencadenada, puede verse como una crueldad hacia el animal, incluso aunque el fin terapéutico que se persigue pudiera resultar en un aumento de la calidad de vida de un gran número de pacientes.

No obstante, la principal problemática en relación al uso de animales en el xenotrasplante y su regulación, reside en su empleo como fuente para la extracción de órganos, así como su manipulación genética necesaria para lograr la disminución del rechazo que conlleva la pertenencia a especies distintas. En este sentido, el principal problema jurídico reside en los límites existentes en la investigación, ya que toda alteración en el material genético del animal no debe alterar su fenotipo, de manera que su esencia como especie permanezca intacta a pesar de contener ciertas modificaciones genotípicas. Asimismo, todas las acciones realizadas deben estar siempre enfocadas a no causar sufrimiento innecesario al animal, bien a través de su modificación o bien en su uso como fuente de órganos.

A fin de alcanzar una estrategia clínica válida y segura, aquellos aspectos relacionados con la cría de animales fuente libres de patógenos y enfermedades, resulta un punto clave a regular. Es necesario considerar que, para que el xenotrasplante se instaurara como una alternativa terapéutica, un gran número de acciones se deberían llevar a cabo en este aspecto, ya que se debería regular la existencia de granjas de cría que se dedicaran exclusivamente a la producción de cerdos fuente de manera aislada y controlada, de forma que se asegurara la no patogenicidad de los órganos, tejidos y células extraídos. Asimismo, sería necesario establecer unos valores mínimos y máximos que permitieran asegurar la calidad del xenoinjerto, así como una serie de protocolos reglamentados para el sacrificio del animal, extracción del injerto y traslado, de forma que se estableciera un procedimiento base para la aplicación del xenotrasplante.

4.2. *En relación al paciente-receptor*

Dentro de los tres elementos que la normativa sobre xenotrasplante debe atender, la protección de los derechos del paciente resulta sin duda la más compleja, ya que existe un elevado número de problemas que deberían ser abordados a través de una normativa precisa³⁶. Ello se debe fundamentalmente al conflicto que se plantea entre la necesidad de validar e instaurar el xenotrasplante como una alternativa al alotrasplante y, por tanto, la consiguiente necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos en pacientes.

El primer problema que se plantea es el riesgo que supone para un paciente someterse a una terapia experimental, variando la gravedad según el tipo de xenoinjerto del que se tratase. Para aceptar la participación en el ensayo clínico, el paciente debe conocer todas sus alternativas y los riesgos/beneficios que puede acarrear para su salud e incluso su vida, de forma que cualquier normativa sobre xenotrasplante debería reflejar claramente los puntos a incluir en el consentimiento informado que habría de ser proporcionado al paciente. Asimismo, el establecimiento de criterios de elegibilidad deberían favorecer a aquellos pacientes que no son aceptables para el alotrasplante o que sí lo son pero es imposible que sobrevivan hasta que exista disponibilidad de órgano.

Una vez realizado el procedimiento de xenotrasplante, existe el riesgo de sufrir una infección por parte de un patógeno intrínseco que se encontrara presente en el animal y que haya sido transferido a través del xenoinjerto, de forma que podría afectar a aquellas personas cercanas al paciente receptor, así como a la población en general. Ante este hecho, se deben primar dos derechos fundamentales del individuo receptor: el principio de autonomía y su derecho a la intimidad. Es necesario remarcar ambos, ya que dentro de las opciones de regulación del xenotrasplante se podría pensar en la vigilancia de esta posible xeno-zoonosis a través de controles periódicos del paciente, no obstante, este hecho iría en contra del principio de autonomía, ya que la supeditación del receptor a acudir a revisiones de por vida como control del ensayo clínico invalidaría la alternativa de abandonar el estudio, derecho fundamental de cualquier paciente que por voluntad propia decide participar en uno. Asimismo, a pesar de que el círculo cercano y entorno del paciente estarían expuestos a un mayor riesgo de xeno-zoonosis, se debe primar el derecho a la intimidad del paciente, ya que si este decide no comunicar su sometimiento a este procedimiento, nadie, a excepción del equipo médico, debería conocer esta información. Este punto entra en conflicto con la siguiente figura involucrada en los resultados de la investigación y aplicación del xenotrasplante, la salud pública.

³⁶ Véase la aportación que realizan sobre los derechos fundamentales ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Aspectos jurídicos...", *op. cit.*, p. 156 y ss.

4.3. Implicaciones con la salud pública

De acuerdo a los riesgos que plantea el ensayo clínico de xenotrasplantes con pacientes humanos y, más aún, su posible incorporación futura como una estrategia válida en trasplatación, es necesario destacar que no solo puede observarse la problemática desde el punto de vista individual del paciente, si no que un análisis global de riesgo/beneficio debe llevarse a cabo a fin de tomar decisiones racionales que permitan desarrollar las medidas de actuación y regulación más apropiadas.

En relación con el principal riesgo para la salud pública que atañe al xenotrasplante –la posibilidad de propagación de nuevas enfermedades a través de la transmisión de agentes infecciosos como retrovirus endógenos porcinos³⁷ (PERVs) desde el animal fuente al individuo receptor– existen diferentes puntos de vista para regular esta situación. Un aspecto fundamental sería el establecimiento por parte de los expertos en materia de xenotrasplatación de unos criterios mínimos de éxito en la fase preclínica que aseguraran la validez y necesidad de comenzar con el testado en pacientes humanos a través del ensayo clínico, de forma que dichos criterios pudieran ser incorporados como elementos reguladores en la práctica del xenotrasplante.³⁸

Para proteger de una manera adecuada la salud pública, se necesitaría desarrollar un sistema de control y seguimiento de las investigaciones preclínicas y, más aún de los ensayos clínicos en pacientes, a nivel internacional, de forma que existiese un flujo continuo de información. Esto permitiría un buen control de los xenotrasplantes llevados a cabo, de manera que se pudiese prestar una especial atención a aquellos países en los que se realizara la técnica para establecer una vigilancia ante el posible desarrollo de xeno-zoonosis. Asimismo, ello permitiría la elaboración de informes periódicos y recomendaciones para el correcto manejo del xenotrasplante, de forma que se ampliase el conocimiento científico y este pudiese ser trasladado a la población, logrando así una conciencia global que facilitara la integración de los receptores de xenoinjerto y disminuyera

³⁷ BUEÑO CAÑIGRAL, F.J. / NÁJERA MORRONGO, R., “La epidemia como construcción social. Enfermedades emergentes. Origen de la pandemia. Retrovirus humanos. Retrovirus y xenotrasplantes”, *Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA*, Núm. 4, Vol. 13, 2002, pp. 201-306.

³⁸ A este respecto, hoy en día existen recomendaciones como que un ensayo clínico podría ser considerado si se alcanzara aproximadamente una supervivencia del 60% en el receptor del xenoinjerto porcino (babuinos, primates no humanos) durante un mínimo de 3 meses con al menos 10 animales supervivientes para este periodo mínimo. Asimismo, algunos animales deberían lograr una supervivencia más larga (> 6 meses) y los resultados deberían obtenerse en ausencia de complicaciones. Véase: DWYER, K.M. / COWAN, P. / D’APICE, A.J.F., “Xenotransplantation...”, *op. cit.*, p. 32 y ss.

la alarma social ante una posible infección por nuevas enfermedades. Además, disponer de información actualizada serviría para el asesoramiento de organismos tanto sanitarios como no sanitarios en el avance del xenotrasplante, proporcionando datos objetivos para la valoración de su avance y las medidas necesarias a considerar en cada una de sus etapas.

4.4. *El principio de precaución: algunas consideraciones*

Al denominado principio de precaución o cautela se refiere el art. 191 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, en el sentido de la gestión de los riesgos, aplicado a los casos en que una medida pudiera generar un riesgo a las personas o al medio ambiente y siempre que no haya un acuerdo entre los diferentes comités científicos, se deberá prescindir de la medida.³⁹

Este principio se guía por tres directrices⁴⁰:

- una determinación científica lo más completa posible y la determinación, en la medida de lo posible, del grado de incertidumbre científica;
- una determinación del riesgo y de las consecuencias potenciales de la inacción;
- la participación de todas las partes interesadas en el estudio de medidas de precaución, tan pronto como se disponga de los

³⁹ Véase más ampliamente sobre este principio: ROMEO CASABONA, C.M., "Principio de precaución, bioseguridad y derecho europeo", *Estudios de derecho judicial*, Núm. 40, 2002, pp. 153-186; "El principio de precaución en las actividades de riesgo", *Cuadernos de derecho judicial*, Núm. 3, 2002, pp. 13-60; "Salud humana, biotecnología y principio de precaución", *Manuales de formación continuada*, Núm. 26, 2004, pp. 215-256; "Salud humana, biotecnología y principio de precaución", *El principio de precaución y su proyección en el Derecho Administrativo Español*, Ed. Lerdo Print, Madrid, España, 2004, pp. 215-256. LUIZ BONAMIGO, E., "El principio de precaución: un nuevo principio bioético y biojurídico", *Tesis doctoral*, ABELLÁN SALORT, J.C. (Dir.), Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España, 2010. Disponible en: http://www.estsp.ipp.pt/fileManager/editor/Documentos_Publicos/Comissao%20de%20Etica/Acervo%20C.E./Principios_bioeticos/7.pdf [Última consulta: 31 de octubre de 2016]; MESA GARCÍA, O. / RAMÓN FERNÁNDEZ, F., "La trazabilidad como instrumento de garantía para la seguridad alimentaria", *Revista de Derecho civil*, Núm. 3, Vol. 3, 2016, p. 119. Disponible en: <http://www.nreg.es/ojs/index.php/RDC/article/view/219/173> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016].

⁴⁰ Según precisa la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución [COM (2000) 1 final de 2.2.2000]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=URISERV%3A132042> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016].

resultados de la evaluación científica o de la determinación del riesgo”.

La gestión de los riesgos en relación con el principio de precaución se rige por los siguientes principios⁴¹:

- “- la proporcionalidad entre las medidas adoptadas y el nivel de protección elegido;
- la no discriminación en la aplicación de las medidas;
- la coherencia de las medidas con las ya adoptadas en situaciones similares o utilizando planteamientos similares;
- el análisis de las ventajas y los inconvenientes que se derivan de la acción o de la inacción;
- la revisión de las medidas a la luz de la evolución científica”.

La evaluación del riesgo como posible daño o perjuicio de futuro tiene un componente científico-descriptivo en el que se identifica y determina en términos cuantificables; y un componente normativo, que incluye una evaluación de tipo individual y social en una escala que va desde la insoportabilidad a la aceptación.⁴²

Se debe aplicar el denominado principio de proporcionalidad en el sentido de que las medidas deben adecuarse al riesgo y no sobre o infradimensionadas.

En relación con el xenotrasplante el principio de precaución se plantea por el riesgo que el anterior pueda producir a la comunidad en la posible difusión de patologías (caso de infecciones del xenoinjerto)⁴³, siendo el

⁴¹ Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución [COM (2000) 1 final de 2.2.2000]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=URISERV%3A132042> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016].

⁴² ENGELS, E.M., “El estatuto moral de los animales en la discusión sobre el xenotrasplante”, *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, España, 2002, p. 89.

⁴³ TALLACCHINI, M., “Los xenotrasplantes y el principio de precaución. Tendencia normativa europea e italiana”, *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, España, 2002, p. 124 y ss. considera que “el referido principio de *soft law*, que se establece en el tema de los xenotrasplantes, exige una atención particular el principio de precaución. De hecho, el temor a la constatación científica de un riesgo de infección xenogénica en relación con la posibilidad de producción de un daño a la salud pública, probabilidad puesta de manifiesto en algún documento sobre los xenotrasplantes (...), ha confirmado que el principio de precaución (...) es el criterio epistemológico y ético más apropiado para decidir en una situación de incertidumbre científica. De acuerdo con este principio, la ausencia de una plena evidencia científica respecto a la posible verificación de un grave daño para el medio ambiente o la salud humana no puede justificar la aplicación diferida de la intervención tutelar”.

balance de riesgo y beneficios que comporta, uno de los temas más controvertidos (Tabla 1). A medida que se ha avanzado en el conocimiento acerca de los mecanismos fisiológicos e inmunes implicados en la respuesta al xenoinjerto por parte del organismo receptor, se han establecido una serie de puntos críticos que deben superarse para lograr que el xenotrasplante constituya una opción de tratamiento segura. De este modo, se pueden distinguir tres riesgos principales derivados de la aplicación del xenotrasplante según la OMS: funcionamiento fisiológico inadecuado, rechazo del injerto y riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas graves.⁴⁴

En relación al primero de ellos, el funcionamiento fisiológico, es necesario considerar que el órgano, tejido o células que constituyan el xenotrasplante estarán sometidos a un cambio en el ambiente que los rodea, al pasar de su organismo natural al organismo receptor. Dentro de estos cambios se puede considerar la temperatura, por ejemplo, ya que en el caso de los cerdos su temperatura corporal ronda los 39 grados celsius, mientras que el cuerpo humano se mantiene en torno a los 37.⁴⁵ Asimismo, es necesario considerar el tamaño del injerto, ya que en relación al tamaño y masa corporal del organismo receptor, éste tendrá que poseer una serie de características que lo hagan viable. Por ejemplo, en el caso de los xenotrasplantes cardiacos es necesario considerar que el corazón debe tener un tamaño tal que le permita bombear adecuadamente y mantener la hemodinámica pero, a su vez, que no le impida caber en la cavidad torácica de manera correcta.⁴⁶ Por último, es necesario considerar que la vida media de los cerdos se sitúa en torno a quince años, lo que provoca grandes incertidumbres sobre la viabilidad de los xenotrasplantes de órganos porcinos, ya que una duración ideal de quince años sería demasiado corta comparada con la longevidad media del ser humano.

En cuanto al rechazo del injerto por parte del organismo receptor, se podría distinguir entre cinco tipos de acuerdo a lo propuesto por la doctrina⁴⁷: rechazo hiperagudo, rechazo retardado, rechazo desencadenado por linfocitos T (equivalente al rechazo celular agudo alogénico), incompatibilidad metabólica, coagulación intravascular y rechazo crónico (este último

⁴⁴ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, *Declaración...* *op. cit.*, pp. 1-2.

⁴⁵ ASIRA, E. / BISSON, P., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 206 y ss.

⁴⁶ DWYER, K.M. / COWAN, P. / D'APICE, A.J.F., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 32 y ss.

⁴⁷ PIERSON, R.N. / DORLING, A. / AYARES, D. / REES, M.A. / SEEBACH, J.D. / FISHMAN, J.A. / HERING, B.J. / COOPER, D.K.C., "Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 5, Vol. 16, 2009, p. 263 y ss. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866107/> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016]. MARTORELL, J., "Xenotrasplante...", *op. cit.*, p. 394 y ss.; DWYER, K.M. / COWAN, P. / D'APICE, A.J.F., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 32 y ss.

aún no ha sido descrito, debido a que no se ha conseguido una supervivencia tan prolongada, aunque su existencia es posible). Cada uno de ellos se describe y caracteriza por:

- Rechazo hiperagudo: También denominado HAR (hyper-acute rejection). Causado por la reacción desencadenada entre los anticuerpos que poseen todos los seres humanos contra el epítipo Gal α 1-3Gal que se encuentra presente en el tejido endotelial porcino. Para su realización se han propuesto distintas metodologías a través de herramientas de modificación genética, como la inhibición del complemento a través de la expresión de factores inhibidores humanos, el enmascaramiento del epítipo antigénico Gal α 1-3Gal, así como la actuación sobre los anticuerpos a través de su inhabilitación *ex vivo* e *in vivo*.

- Rechazo retardado: También denominado DXR (*delayed xenograft rejection*). Causado por el ataque de células del sistema inmune como los monocitos y NK al infiltrarse en el injerto. La interacción entre el tejido del endotelio de éste, y las células inmunes desencadena una “batalla” entre ambos. Este fenómeno es debido al reconocimiento del epítipo glucídico Gal α 1-3Gal, el factor de necrosis tumoral (TNF α) y los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)-I porcinos.

- Incompatibilidad metabólica: Es necesario considerar que esta característica, está presente dependiendo del órgano o tejido que constituya el xenoinjerto y presentará, por tanto, riesgos particulares. A modo de ejemplo cabe destacar la incompatibilidad en la eritropoyetina en el xenotrasplante renal o en relación a la disposición de las distintas formas de las proteínas que constituyen las bombas de sodio en el caso del cardíaco.

- Coagulación intravascular: Este efecto se encuentra presente en todos los tipos de rechazo, no obstante puede no ser el más grave de ellos. De forma general, las reacciones que se provocan en los procesos de rechazo contribuyen a la formación incontrolada de estructuras de fibrina que taponan los vasos y pueden causar el necrosamiento del xenoinjerto.

Por último, en relación al riesgo de transmisión de enfermedades o xenozoonosis han sido numerosos los mitos y temores infundados que se han vertido sobre el xenotrasplante, como el miedo a la creación de una nueva raza mitad animal y mitad humana. No obstante, a pesar de ciertos rumores, es cierto que la introducción de órganos, tejidos o células exógenas al organismo receptor puede comportar un riesgo de transmisión de patógenos, parásitos y/o enfermedades⁴⁸, pero este riesgo siempre está

⁴⁸ FISHMAN, J. / SCOBIE, L. / TAKEUCHI, Y., “Xenotransplantation-associated infectious risk: a WHO consultation”, *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 2, Vol. 19, 2012, p. 72 ss. Dis-

presente cuando se realiza un trasplante, no solo de tipo xenogénico, en el caso del alotrasplante el paciente también se encuentra expuesto a contraer una enfermedad que el donante tuviera.⁴⁹

El concepto de zoonosis hace referencia a la posible infección humana por parte de bacterias, virus y hongos procedentes del animal del que proviene el xenoinjerto. Esta posibilidad se encuentra presente, principalmente por los agentes infecciosos que el injerto pueda contener a nivel celular, es decir, endógeno, ya que la eliminación de aquellos patógenos que se encuentren en la superficie del xenoinjerto pueden ser eliminados una vez éstos se han separado del organismo del animal fuente a través de tratamientos y controles microbiológicos, que puedan asegurar la no patogenicidad del órgano o tejido.

En cuanto a aquellos agentes infecciosos contenidos de manera endógena, es sabido que al igual que en los humanos, ciertos patógenos pueden infectar las especies animales causando enfermedades. De forma general se sabe que la mayoría de ellas no afectan al ser humano, no obstante, la preocupación surge al pensar en aquellas que sí lograron propagarse como fue el caso de la gripe, que pasó de pájaros a cerdos y de éstos a seres humanos, o el VIH causante de la enfermedad del SIDA que se originó en el chimpancé.⁵⁰ Para prevenir este tipo de contaminación no servirían las estrategias empleadas en la eliminación de patógenos extracelulares, ya que en este caso se necesitaría la destrucción del agente infeccioso que reside de manera latente o en estado intracelular como es el caso de los retrovirus endógenos porcinos (PERVS), circovirus y otros. Estos, de acuerdo a los estudios llevado a cabo⁵¹ los tendrían po-

ponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768267/> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016].

⁴⁹ COZZI, E. / COSIO, E. / SEVESO, M. / RUBELLO, D. / ANCONA, E., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 18 y ss.

⁵⁰ ASIRA, E. / BISONG, P., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 207 y ss.

⁵¹ PATIENCE, C. / TAKEUCHI, Y. / WEISS, R.A., "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs", *Nature medicine*, Núm. 3, Vol. 3, 1997, p. 282 y ss.; MARTIN, U. / KIESSIG, V. / BLUSCH, J.H. / HAVERICH, A. / VON DER HELM, K. / HERDEN, T. / STEINHOFF, G., "Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells", *The Lancet*, Núm. 9129, Vol. 352, 1998, pp. 692-694. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(98\)07144-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(98)07144-X.pdf) [Última consulta: 2 de noviembre de 2016]; MARTIN, U. / WINKLER, M.E. / ID, M. / RADEKE, H. / ARSENIIEV, L. / TAKEUCHI, Y. / SIMON, A.R. / PATIENCE, C. / HAVERICH, A. / STEINHOFF, G., "Productive infection of primary human endothelial cells by pig endogenous retrovirus (PERV)", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 2, Vol. 7, 2000, pp. 138-142 y ss. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1399-3089.2000.00052.x/full> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016].

tencial de transmisión, ya que en cultivo *in vitro* lograron la infección de líneas de cultivo celular humanas.⁵²

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, a pesar de la preocupación que acarrea este tema, no se ha registrado ningún PERV en los pacientes que han recibido un xenotrasplante y muchos de los antivirales que se emplean en la actualidad como medicamentos también pueden afectarlos y eliminarlos.⁵³

No obstante, no todas las consideraciones a realizar en base a la aplicación del xenotrasplante son negativas. De hecho, existe un amplio rango de beneficios que se obtendrían si se llegara a la etapa de aplicación clínica y esta se consolidara como una práctica de tratamiento habitual. El primero de ellos y más relevante es la ventaja que supondría disponer de una cantidad de órganos ilimitada para realizar trasplantes, de modo que todos aquellos pacientes incluidos en las listas de espera podrían disfrutar de un tratamiento, reduciendo el estrés y deterioro que esta espera provoca y proporcionándoles una mejor calidad de vida. Asimismo, no todas las personas que requieren un trasplante se encuentran en lista de espera, ya que determinados pacientes pueden no cumplir los criterios de elegibilidad existentes en la actualidad a causa de la falta de órganos, lo que hace que determinados sectores de la población no tengan acceso al tratamiento necesario para abordar la enfermedad que padecen. A través de la implantación del xenotrasplante se resolvería este problema, ya que todos los pacientes serían susceptibles de recibir un órgano. Este hecho, además, redundaría en una mejora de la situación social, ya que el mercado negro y el tráfico de órganos dejarían de ser un problema.⁵⁴

Por otro lado, la obtención del injerto a partir de una fuente disponible constantemente ofrecería la posibilidad de planificar la opción de tratamiento de cada paciente de manera individualizada y organizada, pudiendo administrar al paciente un tratamiento inmunosupresivo para la mejor adaptación del injerto, así como la vigilancia de la calidad de los órganos y tejidos empleados, ya que en la estrategia del alotrasplante existe tanta prisa por realizar el trasplante para que el injerto no pierda su calidad que muchas veces no pueden realizarse todas las comprobaciones que podrían hacerse si el tiempo no fuese un inconveniente, o se aceptan

⁵² MARTORELL, J., "Xenotrasplante...", *op. cit.*, p. 394 y ss.; SCHUURMAN, H.J., "Regulatory...", *op. cit.*, p. 312 y ss.

⁵³ COZZI, E. / COSIO, E. / SEVESO, M. / RUBELLO, D. / ANCONA, E., "Xenotransplantation...", *op. cit.*, p. 16 y ss.

⁵⁴ GROTH, C.G., "The potential advantages of transplanting organs from pig to man: A transplant Surgeon's view", *Indian journal of urology*, Núm. 3, Vol. 23, 2007, pp. 305-309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721611/> [Última consulta: 2 de noviembre de 2016].

órganos que no son de calidad máxima ante la necesidad inminente del paciente de recibir el trasplante.⁵⁵

Por último, no se puede obviar que la opción de tener “granjas de trasplantes” facilitaría la elección del órgano adecuado para cada paciente, haciendo por ejemplo, mucho más sencillo aquellos trasplantes que requieren recién nacidos e infantes.⁵⁶

Asimismo, la posibilidad de modificar genéticamente el animal fuente, podría suponer la creación de injertos no sólo libres de patógenos, sino resistentes a ciertas infecciones y enfermedades, de forma que fueran más seguros y duraderos, así como inocuos en el organismo del receptor.

Tabla 1: Principales riesgos y beneficios del xenotrasplante. Fuente: Elaboración propia.

RIESGOS	
Funcionamiento fisiológico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambio de temperatura ▪ Tamaño del xenoinjerto ▪ Vida media del xenoinjerto
Rechazo del injerto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechazo hiperagudo ▪ Rechazo retardado ▪ Incompatibilidad metabólica ▪ Coagulación intravascular ▪ Rechazo crónico
Transmisión de enfermedades	También llamada xenozoonosis, donde el animal fuente puede contener y transmitir ciertos patógenos y/o enfermedades (PERVs) al receptor
BENEFICIOS	
Mejora de los tratamientos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Planificación de la intervención y tratamientos complementarios necesarios ▪ Injertos de máxima calidad
Acceso global al trasplante	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disponibilidad ilimitada de órganos, tejidos y células ▪ Disminución de tiempos espera ▪ Aumento de la calidad de vida del paciente ▪ Eliminación del tráfico de órganos y mercado negro
Adaptabilidad del órgano	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disponibilidad de tamaños diferentes (Ej.: trasplantes en bebés o niños) ▪ Modificación a través de ingeniería genética de las características necesarias

⁵⁵ ASIRA, E. / BISSONG, P., “Xenotransplantation...”, *op. cit.*, p. 208 y ss.

⁵⁶ SAMDANI, T., “Xenotransplantation...”, *op. cit.*, p. 1 y ss.

5. Perspectivas futuras del xenotrasplantes y propuestas legislativas a considerar

De acuerdo con lo expuesto anteriormente en relación a las problemáticas que conciernen al xenotrasplante, la normativa que le puede ser aplicada y los distintos problemas subyacentes, se aprecia como existen aspectos y temáticas sobre las que es necesario prestar una especial atención, ya que el desarrollo de las técnicas de xenotrasplatación y sus resultados requieren de una regulación específica capaz de dar respuesta a todos los dilemas éticos y técnicos que puedan surgir.

Es necesario resaltar que, gracias al avance en las técnicas de modificación genética, los progresos logrados en xenotrasplatación avanzan día a día en su ámbito preclínico, a través de buenos resultados en la supervivencia obtenida en babuinos en los que se han testado ciertos xenotrasplantes porcinos como el de hígado o el de corazón, por ejemplo. Asimismo, los progresos desarrollados en el ámbito del control del rechazo inmune también son numerosos, pudiendo destacar las aproximaciones en la reducción de la expresión de α Gal, control de proteínas reguladoras de la activación del complemento, la ingeniería genética aplicada a la regulación de la cascada de coagulación o el control de la expresión de PERVs a través del empleo de ARN interferente.⁵⁷ Todo ello redundará en la obtención de animales fuente, concretamente los cerdos, cada día más seguros y aptos para su testado clínico, por lo que la fase de ensayos y prueba en humanos se encuentra cada vez más próxima. Esto es así especialmente para ciertos tipos de xenotrasplantes celulares como son el xenotrasplante de isletas pancreáticas productoras de insulina, el xenotrasplante de córnea o el xenotrasplante neuronal ante enfermedades tan graves como el Parkinson, entre otras⁵⁸ cuyo testado clínico se plantea en un futuro próximo para la doctrina, como es el caso de COOPER, AYARES y EKSER⁵⁹ que establecen una previsión en el orden de realización de ensayos clínicos en xenotrasplante. Asimismo, es necesario tener en cuenta que al hablar de ensayo clínico se ha de matizar la referencia a un

⁵⁷ LE BAS-BERNADET, S. / ANEGON, I. / BLANCHO, G., "Progress and prospects genetic engineering in xenotransplantation", *Gene Therapy*, Núm. 18, Vol. 15, 2008, pp. 1247-1256. Disponible en: <http://www.nature.com/gt/journal/v15/n18/pdf/gt2008119a.pdf> [Última consulta: 8 de octubre de 2016].

⁵⁸ EKSER, B. / EXXELARAB, M. / HARA, H. / VAN DER WINDT, D.J. / WIJSTROM, M. / BOTTINO, R. / TRUCCO, M. / COOPER, D.K.C., "Clinical xenotransplantation: the next medical revolution?", *The Lancet*, Núm. 9816, Vol. 379, 2012, pp. 672-683. Disponible en: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(11\)61091-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(11)61091-X.pdf) [Última consulta: 9 de octubre de 2016].

⁵⁹ COOPER, D.K.C. / AYARES, D., "Potential...", *op. cit.*, p. 7 y ss.; EKSER, B. / EXXELARAB, M. / HARA, H. / VAN DER WINDT, D.J. / WIJSTROM, M. / BOTTINO, R. / TRUCCO, M. / COOPER, D.K.C., "Clinical..." *op. cit.*, p. 683.

ensayo realizado con pacientes que decidan su participación voluntaria, para la mejora de su salud y con la esperanza de paliar la enfermedad y lograr una supervivencia continuada ante los buenos resultados preclínicos obtenidos, ya que existen algunos ensayos clínicos realizados en años anteriores con pacientes moribundos como es el caso del último de ellos, llevado a cabo por MORSIANI⁶⁰ mediante una perfusión extracorpórea con hepatocitos porcinos en 7 pacientes con fallo hepático en coma, de acuerdo a los datos registrados en la base de datos del GKT.

Estas aproximaciones irán acercándose cada día más a través de la mejora de las técnicas de ingeniería genética, que en un futuro cercano conseguirán solventar los distintos inconvenientes presentes para la modificación de características simultáneas. Es decir, conseguirán que en un único animal fuente, cerdo transgénico, se encuentren todas aquellas modificaciones genéticas susceptibles de convertirlo en un reservorio de órganos idóneo con una compatibilidad con el ser humano altamente eficaz que lo propongan como inocuo para la salud humana.⁶¹

De este modo, se puede apreciar cómo el xenotrasplante ha sufrido un importante desarrollo en los últimos años, aunque aún queda mucho trabajo por hacer para poder situarlo como una estrategia segura. No obstante, se ha de considerar que todo desarrollo en el ámbito médico-científico requiere de tiempos largos de investigación; si se compara con la evolución del alotrasplante, el cual empezó en la década de 1950, han pasado más de sesenta años hasta que los trasplantes entre humanos han alcanzado un elevado nivel técnico y sanitario, aunque siguen existiendo problemas como el rechazo crónico y la administración de por vida de tratamiento inmunosupresor a los pacientes.⁶² Por ello, se puede establecer que el xenotrasplante avanza de forma pausada, aunque debido a sus características y la complejidad de la investigación biomédica es altamente comprensible.

Existen diversos retos a abordar de manera futura, pudiendo destacar la invalidación o modificación de genes relacionados con la expresión

⁶⁰ MORSIANI, E. / PAZZI, P. / PUVIANI, A.C. / BROGLI, M. / VALIERI, L. / GORINI, P. / SCOLETTA, P. / MARAGON, E. / RAGAZZI, L.D. / CASSAI, E. / LOMBARDI, G. / CAVALLARI, A. / FAENZA, S. / PASSETO, A. / GIRARDIS, M. / JOVINE, E. / PINNA, A.D., "Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients", *The International journal of artificial organs (IJA)*, Official Journal of the European Society for Artificial Organs (ESAO), Núm. 3, Vol. 5, 2002, pp. 192-202.

⁶¹ D'APICE, A.J.F. / COWAN, P.J., "Xenotransplantation: the next generation of engineered animals", *Transplant Immunology*, Núm. 2, Vol. 21, 2009, p. 111 y ss.

⁶² COOPER, D.K.C. / AYARES, D., "Potential...", *op. cit.*, p. 10.

antigénica, la respuesta celular y la humoral, la activación del complemento o la regulación de la cascada de coagulación.⁶³

Para conseguir que estas estrategias den el salto a la práctica y, considerando todo lo expuesto anteriormente, se analizan las diversas propuestas de actuación a considerar ante la creación de una legislación propia para el xenotrasplante, presentadas durante los últimos tiempos.⁶⁴ Ante la posibilidad de utilizar el xenotrasplante como una alternativa prometedora a los trasplantes de órganos humanos convencionales, que podría evitar las limitaciones a las que se enfrenta esta técnica en la actualidad, es necesario resaltar la necesidad de ciertas consideraciones de carácter ético y jurídico que sería conveniente tener en cuenta para facilitar los trámites legales relacionados con el xenoinjerto.

Dado que la investigación es el primer paso para convertir esta terapia en una realidad clínica, resultaría fundamental fomentar las líneas de investigación y revisar tanto las objeciones éticas⁶⁵ como las exigencias regulativas que giran en torno a este sector. En este sentido, las autorizaciones para los ensayos clínicos deberían ser expresas y con la comprobación previa de que no existen potenciales riesgos de transmisión de enfermedades entre especies.

Asimismo, debería evaluarse si para la autorización del primer ensayo clínico sería suficiente con la experiencia previa de supervivencia del modelo animal durante un periodo de tiempo determinado o sería necesario endurecer los criterios a fin de velar por la seguridad del paciente y la de la población en general. Para conseguir el paso a la fase clínica, también

⁶³ Tal y como establecen LE BAS-BERNADET, S. / ANEGON, I. / BLANCHO, G., "Progress...", *op. cit.*, p. 1250 y ss.

⁶⁴ Y basadas en lo planteado MELO, H. / BRANDAO, C. / REGO, G. / NUNES, R., "Ethical and legal issues in xenotransplantation", *Bioethics*, Núms. 5-6, Vol. 15, 2001, p. 427 y ss.; ROMEO CASABONA, C.M., "Xenotrasplante...", *op. cit.*, p. 18 y ss.; SCHUURMAN, H.J., "Regulatory aspects of clinical xenotransplantation", *International Journal of Surgery*, Núm. 23, 2015, p. 312 y ss.

⁶⁵ Cfr. FAGGIONI, M.P., "Fuga del laberinto. El debate moral sobre la transgénesis", *Medicina y ética: Revista internacional de bioética, deontología y ética médica*, Núm. 2, Vol. 20, 2009, p. 183 y ss. Como ponen de relieve ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas sobre el régimen normativo del xenotrasplante en el Derecho Español", *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, España, 2002, p. 243 y ss., como propuestas generales señalan las siguientes: "1. Apoyo a una línea de investigación como tratamiento prometedor; 2. Moratoria condicionada frente a una prohibición formal; 3. Necesidad de autorización expresa para los primeros ensayos clínicos; 4. Oportunidad de una regulación internacional uniforme; 5. Normativa interna aplicable y necesidad de desarrollo jurídico específico".

sería conveniente tener en cuenta el conocimiento científico sobre la prevención del rechazo a cada xenoinjerto concreto y la capacidad de control ante ello.

A nivel internacional, sería útil adoptar estándares uniformes que permitiesen la aprobación de una regulación global del xenotrasplante, bajo la que considerar la protección de los animales, el respeto de los derechos humanos y la protección global de la población, que estableciese una serie de pautas a fin de lograr un control certero para poder evitar posibles inconvenientes de la aplicación clínica del xenotrasplante, como podría ser el xenoturismo, el maltrato animal o la propagación de nuevas enfermedades.

A pesar de que las legislaciones particulares de los Estados ofrecen cierta cobertura jurídica a las actividades relacionadas con el xenotrasplante, como se ha expuesto a lo largo del presente trabajo, todavía existen determinados aspectos jurídicos específicos que deberían estar sujetos a revisión. En este contexto se requiere la focalización de las distintas propuestas de acuerdo a los tres elementos influyentes en el xenotrasplante, y que han sido comentados y expuestos: animal fuente, paciente receptor y población general.

En relación a aquellos aspectos a considerar en torno a la protección del animal fuente empleado en xenotrasplante, la legislación debería asegurar una práctica ética, basada en los principios de beneficencia y no-maleficencia, en la que la experimentación con el animal estuviese altamente regulada y bajo la que se pudiera asegurar el menor daño posible, intentando evitar en todo momento el sufrimiento animal. Asimismo, los procedimientos de transgénesis necesarios de ser aplicados, deberían seguir estas pautas, realizando únicamente aquellas modificaciones estrictamente necesarias para la mejora de la adaptación del xenoinjerto pero intentando alterar mínimamente el genotipo del animal.

Siguiendo esta línea de pensamiento, sería preciso establecer la regulación de los procesos e instalaciones requeridos para la cría de los animales fuente, así como su control para la determinación de la ausencia de organismos patógenos o enfermedades con potencial de transmisión a la especie humana, además de los métodos para el sacrificio de los animales previo al uso de los órganos, siempre siguiendo la pauta de infligir el menor daño y sufrimiento posible.

Por su parte, la determinación de protocolos de actuación en relación a la solicitud de un órgano, los tiempos de obtención, traslado, así como de aplicación de la estrategia a nivel clínico deberían ser adaptados y actualizados para un correcto control y desarrollo de la xenotrasplante.

En torno al paciente receptor, existen ciertos asuntos que deben ser considerados, siendo el primero de ellos el rechazo a todo tipo de prácticas

que pudieran vulnerar el valor fundamental de la dignidad del ser humano⁶⁶. No obstante, tras alcanzar ciertos niveles de excelencia en esta práctica, así como en su regulación, el xenotrasplante debería ser considerado como una posible terapia disponible y eficaz.

Para ello, sería necesario el establecimiento de criterios de elegibilidad para la recepción de un xenotrasplante, asegurando siempre que la no aceptación no interviniese en la recepción de un alotrasplante. Un elemento indispensable en esta línea, es la completa información del paciente tanto de objetivos, protocolo a seguir, así como de posibles riesgos asociados. Es igualmente imprescindible el consentimiento del paciente⁶⁷, y la voluntariedad de éste, tanto para la aceptación como para el rechazo de dicho tratamiento, innegable a fin de proteger los derechos fundamentales del individuo. En este sentido, se requiere considerar que, a pesar de que el ser portador de un xenotrasplante obligaría al paciente a someterse a revisiones médicas periódicas, no podría establecerse un control obligatorio dentro del ensayo clínico, ya que este hecho iría en contra del principio de autonomía que poseen todos los seres humanos.

Asimismo, es una necesidad y un derecho básico, el mantenimiento de la privacidad e intimidad del paciente⁶⁸, ya que a pesar de tener que realizar controles seriados para la comprobación de la no infección por parte de nuevos agentes patógenos para el hombre y el correcto estado de salud, la condición de xenoportador no debe ser de dominio público, teniendo en cuenta la curiosidad o posibles repercusiones que puedan derivarse tras el sometimiento a este tipo de tratamientos. Si bien es cierto, esto no debería eximir al círculo más próximo de recibir información acerca de los riesgos de zoonosis, siempre con garantía del mantenimiento de la confidencialidad y solo en aquellos casos en que se contemplase un riesgo real. No obstante, otro de los aspectos importantes que han de contemplarse en una futura legislación, es la situación de terceras personas cercanas al paciente que podrían verse afectas indirectamente por esta terapia. Los familiares del paciente tendrían que ser informados con detalle de los posibles riesgos derivados del xenotrasplante pero, a no ser que la persona

⁶⁶ Además del respeto a la dignidad, ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas...", *op. cit.*, p. 245 y ss., señalan el rechazo de prácticas de cobayismo, así como que el xenotrasplante sea una prestación sanitaria accesible; información completa al paciente, a través de protocolos de información.

⁶⁷ ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas...", *op. cit.*, p. 245 y ss., la adaptación del modelo de consentimiento informado y el respeto a la voluntariedad de la participación en el xenotrasplante.

⁶⁸ ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas...", *op. cit.*, p. 245 y ss., así como la garantía de confidencialidad, no discriminación e igualdad en el acceso.

en cuestión no estuviese capacitada legalmente, el consentimiento informado debería ser exclusivamente prestado por el paciente.⁶⁹

En lo que refiere a los costes y beneficios, estos deberían ser considerados en un análisis exhaustivo previo a la aplicación y establecimiento de nuevas medidas de manera particular en cada uno de los casos. Pese a los múltiples beneficios que puede suponer el xenotrasplante en un futuro para la salud humana, desafortunadamente a día de hoy aún son elevados los riesgos que este tratamiento comporta para la sociedad y el medio ambiente. Es por ello que para conseguir una adecuada protección, las legislaciones futuras deberían recoger los controles a los que deben someterse tanto los equipos científicos implicados en esta terapia como los animales, transgénicos o no, utilizados.⁷⁰

A través de una buena práctica clínica y seguimiento adecuado del paciente, podría vigilarse de una manera correcta la posibilidad y riesgo de xenozoonosis, evitando y protegiendo así la salud de la población global. Asimismo, sería fundamental disponer de suficiente información para el conocimiento por parte de la población de las vías de transmisión de las posibles infecciones y/o enfermedades, así como la existencia de un compromiso para suspender, modificar e incluso si fuera necesario, interrumpir los procedimientos en xenotrasplatación ante cualquier signo de una nueva enfermedad infecciosa emergente.

Para ello, los centros médico-sanitarios y los equipos científicos que pretendan el desarrollo de prácticas y xenotrasplantes a cualquier nivel, deberían disponer de las autorizaciones correspondientes por parte de las autoridades competentes, específicamente para cada una de las fases experimentales así como para la propia aplicación clínica de la terapia, estableciendo de manera clara qué centros podrían llevar a cabo esta estrategia capaz de salvar miles de vidas que se encuentran a la espera de un trasplante.⁷¹

Este punto requiere además una especial atención, ya que, si el xenotrasplante pasara a ser una realidad clínica en algunos países, podría surgir un problema de xenoturismo, es decir, pacientes que requirieran de

⁶⁹ ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas...", *op. cit.*, p. 248 y ss., añaden el derecho de las personas que conviven con el paciente a ser informadas, y que no deben estar facultadas para prestar su consentimiento decisorio.

⁷⁰ ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas...", *op. cit.*, p. 250 precisa la exigencia de una adecuada protección de la salud pública y la seguridad y control de los animales modificados genéticamente.

⁷¹ ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., "Propuestas...", *op. cit.*, p. 251 y ss., indica que los centros de trasplante deberán estar acreditados y autorizados para dicha práctica, y realizar un seguimiento de las acreditaciones de los mismos.

un trasplante y viajaran a ese país para poder obtenerlo. Para poder llevar un control preciso de las intervenciones realizadas, sería interesante disponer de una base de datos donde registrar aquella información relevante para preservar la salud pública, como la procedencia de cada receptor para llevar así un control adecuado de los posibles riesgos asociados de xenozoonosis.

De manera global, se aprecia cómo el desarrollo de una futura legislación para la regulación del xenotrasplante se perfila como un proceso complejo, debido al elevado número de consideraciones a valorar. No obstante, se podría decir que las actuaciones principales que se requieren involucran la protección animal, la aseveración del principio de autonomía, la privacidad y la seguridad para el paciente receptor del xenoinjerto y, por último, el control y vigilancia estricta de posibles riesgos contraproducentes como la xenozoonosis en la población global. A través de todas ellas se acercaría la etapa de ensayo clínico en pacientes, que constituye una realidad cercana para ciertos tipos de xenotrasplante en los que se han conseguido grandes avances, como son los xenotrasplantes celulares de islas pancreáticas, neuronales o de células de la córnea.

6. Conclusiones

Considerando la larga trayectoria del xenotrasplante, resulta bastante sorprendente que hasta la fecha no exista ninguna normativa específica que describa y regule todos aquellos aspectos relevantes e influyentes. Hasta finales del siglo XX, las estrategias y técnicas desarrolladas en el ámbito de la xenotrasplatación habían logrado una tasa de éxito limitada. A raíz de esta situación, diversos organismos tanto internacionales como comunitarios (FDA, OMS), publicaron una serie de indicaciones⁷² a seguir, a fin de mantener unos límites en la experimentación del xenotrasplante pero sin instar con demasiada vehemencia la creación de una legislación particular por parte de los gobiernos.

Los potenciales riesgos que aún no habían sido resueltos en materia de seguridad para el paciente y la población en general, así como las distintas cuestiones éticas⁷³ en relación a la experimentación con animales y la baja receptividad social, posicionaban la balanza coste-beneficio en contra del xenotrasplante.

⁷² Véase: ABEL I FABRE, F., "Xenotrasplantes: más investigación preclínica mejor que moratoria", *Bioética & debat: Tribuna abierta del Institut Borja de Bioètica*, Núm. 16, 1999, pp. 6-7. Disponible en: http://www.raco.cat/index.php/BioeticaDebat_es/article/view/260230/347408 [Última consulta: 4 de octubre de 2016].

⁷³ DORDINI, P. / SANTOS BENITO, D., "Opinión pública y debate ético-social sobre un reto de la biotecnología: los xenotrasplantes", *Sistema: Revista de ciencias sociales*, Núms. 179-180, 2004, pp. 187-205.

Sin embargo, durante las dos últimas décadas, el desarrollo e implementación de las técnicas de manipulación genética y los buenos resultados obtenidos a partir de cerdos transgénicos, han conseguido que se lleven a cabo grandes avances que han vuelto a situar al xenotrasplante en el punto de mira, reabriendo aquellos debates que surgieron años atrás y popularizando su concepto entre la población. Considerando las prometedoras líneas de investigación que se están llevando a cabo en la actualidad, se aprecia la necesidad de crear unas directrices concretas por parte de los organismos internacionales y comunitarios, de forma que se establezca un marco regulador común para el xenotrasplante, donde queden plasmados todos los aspectos conflictivos recogidos y mencionados en este trabajo, tanto médicos, éticos como jurídicos, a fin de establecer una normativa que rijan los límites en la investigación y aplicación clínica, regule el uso y manipulación de los animales fuente y, por supuesto, vele por los intereses de los pacientes potenciales y, por consiguiente, proteja la salud pública global.

En cuanto al principio de precaución o cautela hay que ponderarlo en relación con el principio de proporcionalidad, teniendo en cuenta las directrices de la Comisión Europea.

No obstante, a día de hoy el xenotrasplante sigue constituyendo una prometedora alternativa pero no una realidad clínica en muchas de las opciones, exceptuando los xenotrasplantes celulares de islas pancreáticas, células neuronales o de córnea, que se encuentran más avanzados. Este hecho, unido a todos los aspectos críticos para su regulación, hace que el desarrollo de una legislación propia no constituya una meta a lograr en un futuro cercano.

En el caso de España, nuestro país ha sido líder y pionero en trasplantes desde hace 24 años, por lo que para mantener esta posición y la calidad de tratamiento se han enfocado los recursos al desarrollo y mejora de la alotrasplatación fundamentalmente. No obstante, resultaría ampliamente favorecedor el desarrollo de una legislación propia para el xenotrasplante, o la modificación de la actual Ley 30/1979 para la inclusión de los aspectos concernientes al xenotrasplante, ya que serviría para reforzar la posición de liderazgo en el ámbito de los trasplantes y, asimismo, favorecería el afianzamiento del xenotrasplante de forma internacional, ya que el modelo de servicio de trasplantes español es un referente a nivel mundial.

De forma global, se observa cómo la regulación de la ciencia es un ámbito altamente complejo y cambiante debido al rápido progreso, no obstante, ante alternativas tan prometedoras y de alto impacto en la salud de un gran número de pacientes como es el caso de la xenotrasplatación, se debe hacer un esfuerzo global por adaptar la normativa existente a fin de regular de una manera eficaz esta opción terapéutica.

7. Bibliografía

- ABEL I FABRE, F., "Reflexión en torno a los xenotrasplantes", *Bioética, un diálogo plural: homenaje a Javier Gafo Fernández*, FERRER, J. / MARTÍNEZ MARTÍNEZ, J.L. (Ed.), Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, 2002.
- ABEL I FABRE, F., "Xenotrasplantes: más investigación preclínica mejor que moratoria", *Bioética & debat: Tribuna abierta del Institut Borja de Bioètica*, Núm. 16, 1999.
- ASIRA, E. / BISONG, P., "Xenotransplantation Procedure and its Potential Effect on Man", *Advances in Social Sciences Research Journal*, Núm. 1, Vol. 2, 2015.
- BERMEO, S. / OSTOS, H. / CUBILLOS, J., "Transplantes de órganos: perspectiva histórica y alternativas futuras", *Revista Facultad de Salud-RFS*, Núm. 2, Vol. 1, 2009.
- BIGUES, J., "Corazón de cerdo para un humano: los xenotrasplantes pueden ser una realidad en el 2006", *Revistas Integral: Vive en un mundo mejor - RBA Revistas*, Núm. 241, 2000.
- BOKSA, M. / ZEYLAND, J. / SLOMSKI, R. / LIPÍŃSKI, D., "Immune Modulation in Xenotransplantation", *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, Núm. 3, Vol. 63, 2015.
- BUEÑO CAÑIGRAL, F.J. / NÁJERA MORRONGO, R., "La epidemia como construcción social. Enfermedades emergentes. Origen de la pandemia. Retrovirus humanos. Retrovirus y xenotrasplantes", *Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA*, Núm. 4, Vol. 13, 2002.
- CASARES FERNÁNDEZ-ALVÉS, M., "Aspectos éticos de los xenotrasplantes", *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias*, Núm. 8, Vol. 8, 2000.
- COOPER, D.K.C. / AYARES, D., "Potential benefits and risks of clinical xenotransplantation", *Transplant Research and Risk Management*, Núm. 4, 2012.
- COOPER, D.K. / SATYANANDA, V. / EKSER, B. / VAN DER WINDT, D.J. / HARA, H. / EZZELARAB, M.B. / SCHUURMAN, H.J., "Progress in pig to-non-human primate transplantation models (1998-2013): a comprehensive review of the literature", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 5, Vol. 21, 2014.
- COZZI, E. / COSIO, E. / SEVESO, M. / RUBELLO, D. / ANCONA, E., "Xenotransplantation as a model of integrated, multidisciplinary research", *Organogenesis*, Núm. 1, Vol. 5, 2009.
- D'APICE, A.J.F. / COWAN, P.J., "Xenotransplantation: the next generation of engineered animals", *Transplant Immunology*, Núm. 2, Vol. 21, 2009.
- DE FRANCISCO, A.L.M. / ARIAS, M., "Xenotrasplante", *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica*, Núm. 2, 1996.
- EKSER, B. / EXXELARAB, M. / HARA, H. / VAN DER WINDT, D.J. / WIJSTROM, M. / BOTTINO, R. / TRUCCO, M. / COOPER, D.K.C., "Clinical xenotransplantation: the next medical revolution?", *The Lancet*, Núm. 9816, Vol. 379, 2012.
- FAGGIONI, M.P., "Fuga del laberinto. El debate moral sobre la transgénesis", *Medicina y ética: Revista internacional de bioética, deontología y ética médica*, Núm. 2, Vol. 20, 2009.

ASPECTOS JURÍDICOS DEL XENOTRASPLANTE

- DORDINI, P. / SANTOS BENITO, D., "Opinión pública y debate ético-social sobre un reto de la biotecnología: los xenotrasplantes", *Sistema: Revista de ciencias sociales*, Núms. 179-180, 2004.
- DWYER, K.M. / COWAN, P. / D'APICE, A.J.F., "Xenotransplantation: past achievements and future promise", *Heart Lung & Circulation*, Núm. 1, Vol. 11, 2002.
- ENGELS, E.M., "El estatuto moral de los animales en la discusión sobre el xenotrasplante", *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, 2002.
- EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE OF THE COUNCIL OF EUROPE, *Newsletter Transplant: International figures on donation and transplantation 2013*, Núm. 19, 2014.
- FISHMAN, J. / SCOBIE, L. / TAKEUCHI, Y., "Xenotransplantation-associated infectious risk: a WHO consultation", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 2, Vol. 19, 2012.
- GROTH, C.G., "The potential advantages of transplanting organs from pig to man: A transplant Surgeon's view", *Indian journal of urology*, Núm. 3, Vol. 23, 2007.
- KLYMIUK, N. / AIGNER, B. / BREM, G. / WOLF, E., "Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation", *Molecular reproduction and development*, Núm. 77, Vol. 3, 2010.
- HOERBELT, R. / MADSEN, J.C., "Factibilidad del xenotrasplante", *Clínicas quirúrgicas de Norteamérica*, Vol. 1, 2004.
- JORQUÍ AZOFRA, M., "Marco ético-jurídico para la regulación de los xenotrasplantes", *Tratado de Derecho Sanitario*, LARIOS RISCO, D. / GONZÁLEZ GARCÍA, L. / DE MONTALVO JÄÄSKELÄMEN, F. (Coord.), PALOMAR OLMEDA, A. / CANTERO MARTÍNEZ, J. (Dir.) / PEMÁN GAVÍN, J.M. (Pr.), Vol. 2, Ed. Aranzadi, Cizur Menor, Navarra, España, 2013.
- LE BAS-BERNARDET, S. / ANEGON, I. / BLANCHO, G., "Progress and prospects genetic engineering in xenotransplantation", *Gene Therapy*, Núm. 18, Vol. 15, 2008.
- LEE, J.H. / MORAN, C., "Current status of xenotransplantation-A review", *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, Núm. 10, Vol. 14, 2001.
- LUIZ BONAMIGO, E., "El principio de precaución: un nuevo principio bioético y biojurídico", *Tesis doctoral*, ABELLÁN SALORT, J.C. (Dir.), Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España, 2010.
- MAÑEZ MENDILUCE, R., "Xenotrasplante", *Trasplante de órganos y células: dimensiones éticas regulatorias*, RODES TEIXIDOR, J. (Coord.), Ed. Fundación BBVA, Madrid, 2006.
- MARTIN, U. / KIESSIG, V. / BLUSCH, J.H. / HAVERICH, A. / VON DER HELM, K. / HERDEN, T. / STEINHOFF, G., "Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells", *The Lancet*, Núm. 9129, Vol. 352, 1998.
- MARTIN, U. / WINKLER, M.E. / ID, M. / RADEKE, H. / ARSENIYEV, L. / TAKEUCHI, Y. / SIMON, A.R. / PATIENCE, C. / HAVERICH, A. / STEINHOFF, G., "Productive infection of primary human endothelial cells by pig endogenous retrovirus (PERV)", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 2, Vol. 7, 2000.

- MARTORELL, J., "Xenotrasplante: obstáculos y perspectivas", *Medicina clínica*, Núm. 117, Vol. 10, 2001.
- MELO, H. / BRANDAO, C. / REGO, G. / NUNES, R., "Ethical and legal issues in xenotransplantation", *Bioethics*, Núms. 5-6, Vol. 15, 2001.
- MESA GARCÍA, O. / RAMÓN FERNÁNDEZ, F., "La trazabilidad como instrumento de garantía para la seguridad alimentaria", *Revista de Derecho civil*, Núm. 3, Vol. 3, 2016.
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, *El Registro Mundial de Trasplantes, que gestiona la ONT, eleva a 115.000 los trasplantes realizados en 2013, el 10% de los que se necesitarían en todo el mundo*, 2014.
- MONLEÓN PALLARÉS, M. / PÉREZ SÁNCHEZ, M. / TAPIA LÓPEZ, L., "Xenotrasplante: el desafío de trasplantar con órganos de otras especies", *Trabajo Deontología Veterinaria y Veterinaria Legal*, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España, 2000.
- MORSIANI, E. / PAZZI, P. / PUVIANI, A.C. / BROGLI, M. / VALIERI, L. / GORINI, P. / SCOLETTA, P. / MARAGON, E. / RAGAZZI, L.D. / CASSAI, E. / LOMBARDI, G. / CAVALLARI, A. / FAENZA, S. / PASSETO, A. / GIRARDIS, M. / JOVINE, E. / PINNA, A.D., "Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients", *The International journal of artificial organs (IJA)*, *Official Journal of the European Society for Artificial Organs (ESAO)*, Núm. 3, Vol. 5, 2002.
- MOSCOSO GALÁN, I., "Modelos animales para el análisis del xenotrasplante y la terapia celular como alternativas al alotrasplante de órganos", *Tesis doctoral*, DOMÉNECH GARCÍA, N. (Dir.), Universidade da Coruña, La Coruña, España, 2007.
- MUÑOZ LUNA, A. / PALLARÉS MARTÍNEZ, F.J. / RAMIS VIDAL, M.G. / MARTÍNEZ MARTÍNEZ, J.S. / BRETÓN SOBRADO, J. / SÁNCHEZ SORIANO, A., "Obtención y mantenimientos de lechones donantes S.P.F. (Specific Pathogen Free) para xenotrasplante", *Anales de veterinaria de Murcia*, Núms. 13-14, 1997-1998.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, Declaración de la reunión consultiva de asesoramiento en materia de xenotrasplante". *Xenotrasplante: Esperanzas y preocupaciones*, 18 a 20 de abril de 2005.
- PEREIRA DE MELO, H. / SIMON, J., "Regulación del xenotrasplante a nivel internacional y supranacional", *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, 2002.
- PATIENCE, C. / TAKEUCHI, Y. / WEISS, R.A., "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs", *Nature medicine*, Núm. 3, Vol. 3, 1997.
- PIERSON, R.N. / DORLING, A. / AYARES, D. / REES, M.A. / SEEBACH, J.D. / FISHMAN, J.A. / HERING, B.J. / COOPER, D.K.C., "Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application", *Xenotransplantation, Official Journal of the International Xenotransplantation Association*, Núm. 5, Vol. 16, 2009.
- RAMÍREZ, P. / RÍOS, A. / YELAMOS, J. / MUÑOZ, A. / PARRILLA, P., "Estado actual del xenotrasplante de órganos", *Cirugía Española - Asociación Española de Cirujanos*, Núm. 4, Vol. 72, 2002.
- RAMIS VIDAL, M.G. / QUEREDA TORRES, J.J. / HERRERO MEDRANO, J.M. / MUÑOZ LUNA, A. / MARTÍNEZ ALARCÓN, L. / RAMÍREZ ROMERO, P., "Xenotrasplante: revisión"

ASPECTOS JURÍDICOS DEL XENOTRASPLANTE

- sión del estado actual”, *Anaporc: revista de la Asociación de Porcinocultura Científica*, Núm. 53, Vol. 5, 2008.
- ROMEO CASABONA, C.M., “Xenotrasplante: ¿alternativa de futuro?: aspectos jurídicos”, *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica*, Núm. 17, 2002.
- ROMEO CASABONA, C.M., “Principio de precaución, bioseguridad y derecho europeo”, *Estudios de derecho judicial*, Núm. 40, 2002.
- ROMEO CASABONA, C.M., “El principio de precaución en las actividades de riesgo”, *Cuadernos de derecho judicial*, Núm. 3, 2002.
- ROMEO CASABONA, C.M., “Salud humana, biotecnología y principio de precaución”, *Manuales de formación continuada*, Núm. 26, 2004.
- ROMEO CASABONA, C.M., “Salud humana, biotecnología y principio de precaución”, *El principio de precaución y su proyección en el Derecho Administrativo Español*, Ed. Lerdo Print, Madrid, España, 2004.
- ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., “Aspectos jurídicos del xenotrasplante. La configuración de un marco jurídico para el xenotrasplante en el Derecho Español”, *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Bilbao-Granada, 2002.
- ROMEO CASABONA, C.M. / URRUELA MORA, A., “Propuestas sobre el régimen normativo del xenotrasplante en el Derecho Español”, *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, 2002.
- SAMDANI, T., “Xenotransplantation: Overview”, *MedScape*, 2014.
- SCHUURMAN, H.J., “Regulatory aspects of clinical xenotransplantation”, *International Journal of Surgery*, Núm. 23, 2015.
- TALLACCHINI, M., “Los xenotrasplantes y el principio de precaución. Tendencia normativa europea e italiana”, *Los xenotrasplantes. Aspectos científicos, éticos y jurídicos*, ROMEO CASABONA, C.M. (Coord.), Ed. Comares, Granada, 2002.
- TAME, J.L.H. / PRIEGO BLANCAS, R. / RAMÍREZ HERNÁNDEZ, V., “Selección de candidatos para el alotrasplante de tejidos faciales”, *Cirugía Plástica*, Núm. 1, Vol. 17, 2007.
- URRUELA MORA, A., “Nuevos desarrollos biotecnológicos y derecho: reflexiones en torno a la aplicación del principio de precaución en la esfera del xenotrasplante”, *DS: Derecho y salud*, Núm. Extra 1, Vol. 22, 2011.
- VALIENTE, L.A., “Derecho civil y xenotrasplante”, *Anales*, Núm. 42, 2012.
- VELAYOS CASTELO, C., “Animales genéticamente modificados, primates no humanos: (La visión europea)”, *Arbor: Ciencia, pensamiento y cultura*, Núm. 730, 2008.