



# Ingeniería de tejidos: los xenotrasplantes

## Tissue engineering: the xenotransplants

Andrés Kleiman Abadi,<sup>\*,†</sup> José Antonio García Espinoza<sup>\*,§</sup>

**Citar como:** Kleiman AA, García EJA. Ingeniería de tejidos: los xenotrasplantes. Acta Med GA. 2026; 24 (4): 421-426. <https://dx.doi.org/10.35366/123505>

### Resumen

Los trasplantes de órganos son una intervención médica compleja que permite reemplazar órganos dañados a causa de enfermedades crónicas o traumáticas. Este proceso incluye la selección del donante, evaluación del receptor, extracción, preservación, cirugía y manejo postoperatorio. Los inmunosupresores son clave para prevenir el rechazo agudo o crónico. Sin embargo, a pesar de los avances, la demanda de órganos supera la oferta, con miles de pacientes en lista de espera. Los xenotrasplantes, como el uso de islotes pancreáticos porcinos, han surgido como una alternativa prometedora, especialmente para tratar la diabetes tipo 1 y así reducir la dependencia de insulina. Además, la ingeniería genética ha permitido modificar órganos de cerdos para evitar el rechazo inmunológico en humanos, como en el caso de riñones modificados con el sistema CRISPR (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas). En conclusión, la ingeniería de tejidos está permitiendo la creación de órganos funcionales a partir de células madre. Estas innovaciones ofrecen esperanza para superar la escasez de órganos y mejorar la calidad de vida de los pacientes que requieren de un trasplante.

**Palabras clave:** rechazo inmunológico, xenotrasplante, ingeniería de tejidos, CRISPR, inmunosupresión.

### Abstract

Organ transplants are a complex medical intervention that allows for the replacement of organs damaged due to chronic or traumatic diseases. This process includes donor selection, recipient evaluation, extraction, preservation, surgery, and post-operative care. Immunosuppressants are key to preventing acute or chronic rejection. However, despite medical advancements, the demand for organs exceeds the availability, with thousands of patients on waiting lists. Xenotransplants, such as porcine pancreatic islets, have emerged as a promising alternative, especially for treating type 1 diabetes and reducing insulin dependency. Additionally, genetic engineering has enabled the modification of pig organs to avoid immune rejection in humans, as seen with CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)-edited kidneys. In summary, tissue engineering has also advanced, allowing the creation of functional organs from stem cells. These innovations offer hope to overcome the increasing organ demand and improve the quality of life for patients in need of a transplant.

**Keywords:** immunological rejection, xenotransplantation, tissue engineering, CRISPR, immunosuppression.

### Abreviaturas:

CRISP = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas)

DMT1 = diabetes mellitus tipo 1

GMP = *Good Manufacturing Practices* (buenas prácticas de fabricación)

HLA = antígenos leucocitarios humanos

iPSC = *Induced pluripotent stem cells* (células madre pluripotentes inducidas)

## INTRODUCCIÓN

### Historia de los trasplantes

Derivado de la ferviente inmunología de principios del siglo XX, el tema del trasplante surgió con nuevas e intrigantes preguntas sobre lo propio y lo extraño. El dominio de los grupos sanguíneos trajo consigo una nueva perspectiva de

\* Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Campus Norte, Huixquilucan. Estado de México, México.

† Estudiante de Médico Cirujano.

§ ORCID: 0000-0001-6050-5471.

### Correspondencia:

José Antonio García Espinoza

Correo electrónico: [jgarcia58@anahuac.mx](mailto:jgarcia58@anahuac.mx)



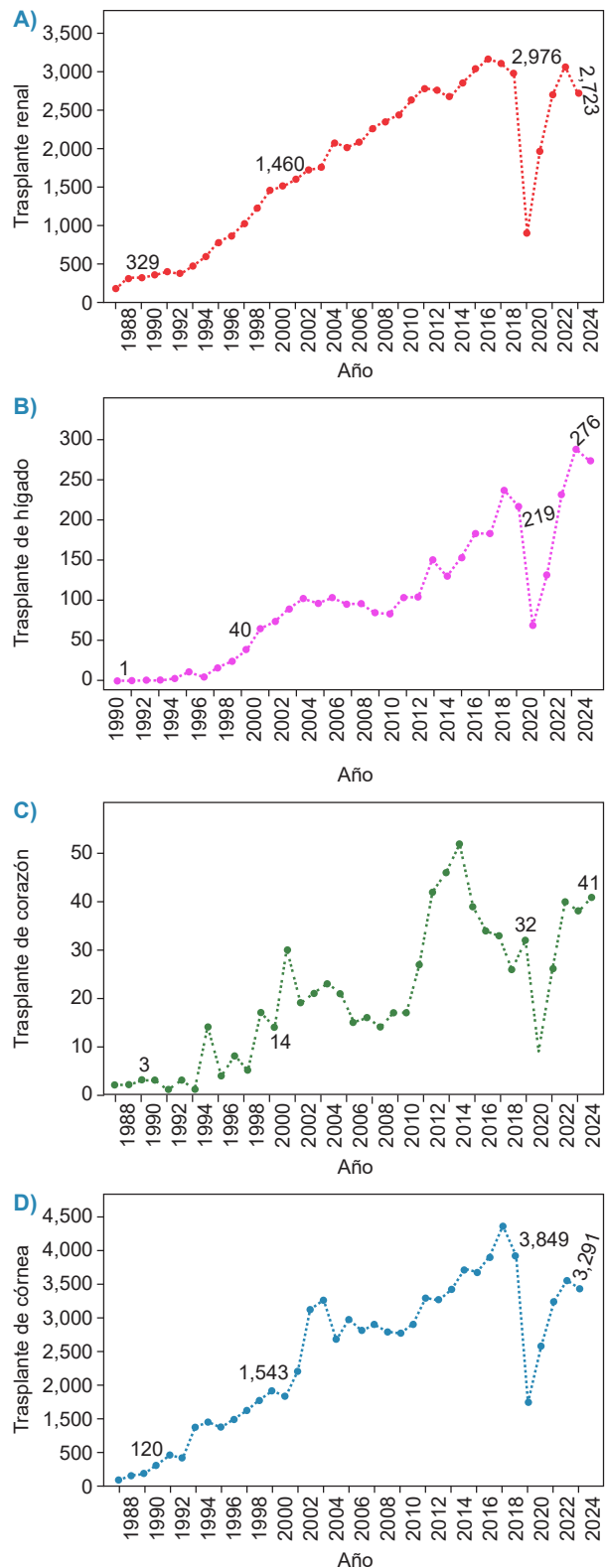
la donación de órganos sólidos que se extendió por todas partes, incluyendo a México.

En México, el desarrollo de los trasplantes de órganos sólidos se remonta a finales del siglo XIX, en donde la ceguera era una de las principales causas de incapacidad; se hicieron observaciones sobre la regeneración nerviosa en el trasplante de córnea, encontrando que en los autoinjertos la regeneración era rápida, mientras que en los homoinjertos era más lenta y en los heteroinjertos muy difícil.<sup>1</sup> Bisceglie, en la década de 1930, llevó a cabo una de las primeras demostraciones sobre la posibilidad de realizar trasplantes de células, en la que envolvió células tumorales de ratón en una membrana de polímero y las insertó en la cavidad abdominal de un cerdo. Estos estudios demostraron que las células podían sobrevivir y no ser destruidas por el sistema inmunológico.<sup>2</sup>

En nuestro país, se debe reconocer que el pionero y promotor de la cirugía de córnea fue el Dr. Juan Luis Torroella, del Hospital General de México, quien comprobó que los fracasos eran más frecuentes si existía incompatibilidad sanguínea entre el donador y receptor. En 1954, los cirujanos John Merrill y Joseph Murray efectuaron el primer trasplante de riñón en gemelos *homocigotos*. Influenciados por este evento, en 1963, en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), los cirujanos Federico Ortiz Quezada, Manuel Quijano Narezo y Rubén Arguero Sánchez realizaron el primer trasplante de riñón, quienes además estuvieron involucrados en el primer trasplante exitoso de corazón, en 1988. Un año antes (1987), en el Instituto Nacional de Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, el cirujano Arturo Dib Kuri realizó el primer trasplante de páncreas. Héctor Orozco y Héctor Diliz Pérez se encargaron de realizar el primer trasplante de hígado en 1989, en el mismo hospital. Por otro lado, el primer trasplante de pulmón se realizó en 1989, al año de haber iniciado el programa de recuperación de órganos sólidos, y fue realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por Jaime Caloca y Patricio Santillán. Lo anterior sugiere un gran desarrollo de trasplantes en México durante el decenio de 1980-89.<sup>3</sup>

Hoy en día, gracias a los datos del Centro Nacional de Trasplantes, podemos observar el desarrollo histórico que han tenido los trasplantes en México (Figura 1).<sup>4</sup> A pesar de los avances que se han visto en nuestro país, el número de procedimientos y de órganos disponibles sigue siendo insuficiente para cubrir la demanda existente. Actualmente hay listas de espera que reflejan la deficiencia crítica de órganos disponibles; por ejemplo, en el año 2024, los receptores en lista de espera por un riñón eran 16,675, mientras que de córnea eran 2,814 y de hígado eran 239.<sup>4</sup>

**Figura 1:** Historia de los trasplantes realizados en México. **A)** Riñón. **B)** Hígado. **C)** Corazón y **D)** Córnea.



En muchos casos, el trasplante suele ser la única opción para poder prolongar la vida del paciente. El proceso para realizar el trasplante incluye varias etapas: la selección del donante, la evaluación del receptor, la extracción y preservación del órgano, la cirugía del implante y el manejo postoperatorio.

Actualmente se han implementado avances en las pruebas de selección del donante en los trasplantes alogénicos, como las pruebas cruzadas de compatibilidad mediante métodos como la citotoxicidad dependiente del complemento y la citometría de flujo. Aunque estas pruebas han mejorado la detección de anticuerpos específicos y han contribuido a reducir el riesgo de rechazo agudo, los aloinjertos continúan enfrentando complicaciones a largo plazo, como el rechazo mediado por inflamación crónica debido a la respuesta inmune hacia los antígenos del donante (por ejemplo, los antígenos leucocitarios humanos [HLA]). Esto subraya la importancia de explorar alternativas innovadoras, como los xenotrasplantes y el uso de tecnologías avanzadas en ingeniería genética, para superar las limitaciones actuales y ofrecer soluciones a la creciente demanda de órganos.<sup>5</sup>

### Xenotrasplantes pancreáticos

Los xenotrasplantes consisten en la transferencia de órganos, tejidos o células de una especie a otra, particularmente de animales a humanos. Una de las primeras demostraciones de que el trasplante de células era posible por encapsulación celular fue realizada por Chick y colaboradores en 1970, en la que envolvió islotes pancreáticos de ratas en una membrana semipermeable de polímero, observando una liberación continua de glucosa.<sup>6</sup> En otro estudio, se colocaron células epiteliales corneales sobre hidrogeles de alcohol polivinílico y se trasplantaron a córneas de conejo. Los geles se adhirieron a la córnea y las células proliferaron hasta dos semanas.<sup>7</sup>

Se han hecho varios intentos para crear desde un páncreas artificial hasta líneas celulares.<sup>8</sup> El método más común ha sido encapsular las células de los islotes pancreáticos dentro de una membrana semipermeable con alginato o politetrafluoroetileno, del cual se han realizado implantes en perros pancreatectomizados.<sup>9</sup> Esto ha demostrado que se tiene cierto éxito en modelos animales, lo que ha motivado a realizar intentos en humanos.

En México, en el Laboratorio de Xenotrasplantes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", el Dr. Rafael Valdés González inició un programa de xenotrasplantes orientado al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), de origen autoinmune, en niños, mediante el uso de islotes de Langerhans neonatales porcinos (productores de insulina) en combinación con células de Sertoli

porcinas. Estas células auxiliares fueron incluidas debido a sus propiedades inmunomoduladoras y protectoras, ya que, al no expresar el antígeno galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa ( $\alpha$ -Gal), pueden evadir parcialmente la respuesta inmune del receptor.

Posteriormente, el grupo de investigadores desarrolló un dispositivo subcutáneo autólogo generador de colágeno implantado en la pared abdominal anterior de los pacientes, proporcionando un microambiente vascularizado que favoreció la supervivencia de los islotes trasplantados sin necesidad de inmunosupresión sistémica. Este sistema evitó el contacto directo con la sangre circulante, reduciendo el riesgo de rechazo hiperagudo y respuestas inflamatorias sistémicas.<sup>9</sup>

Los resultados del estudio clínico en 12 pacientes pediátricos con DMT1 mostraron una reducción significativa en los requerimientos de insulina exógena, con algunos pacientes alcanzando periodos transitorios de independencia insulínica. Además, se detectó insulina porcina en el suero de los pacientes hasta cuatro años después del trasplante, confirmando la viabilidad y funcionalidad de los islotes injertados.<sup>9</sup> Estos hallazgos fueron un avance prometedor en la terapia celular para la diabetes tipo 1, con el potencial de reducir la dependencia a la insulina exógena sin los efectos adversos de la inmunosupresión crónica (Figura 2).

### Modificación genética de organismos

No es el único caso en el que se trasplantan células o tejidos de cerdo en el humano; recientemente se llevó a cabo un experimento en el que se realizó un trasplante de riñón modificando genéticamente a cerdos y usando los riñones del cerdo para trasplantarlos a dos pacientes con muerte cerebral. El procedimiento consistió en eliminar el gen que codifica para una enzima llamada alfa-1,3-galactosiltransferasa (Gal), que realiza modificaciones en los carbohidratos de membrana de los glóbulos rojos de los cerdos. Este gen no existe en los humanos ni en otros primates. Es decir, el humano, a lo largo de su evolución, ha desarrollado anticuerpos contra este carbohidrato, lo que provoca el rechazo del órgano del cerdo por parte del humano. Los científicos lograron eliminar este gen en el cerdo mediante herramientas de modificación genética (CRISPR/Cas9), y, al eliminarlo, fue posible trasplantar el riñón en los humanos sin que fuera reconocido por el sistema inmunológico como extraño. Además, el xenotrasplante con órganos modificados genéticamente fue exitoso puesto que el riñón, después del trasplante, presentó niveles normales de orina y creatinina, glomérulos con apariencia normal y baja producción de citocinas inflamatorias hasta 48 horas postreperfusión del órgano.<sup>10</sup>

El pasado 25 de enero del 2025 se realizó el segundo trasplante de un riñón de cerdo modificado genéticamente a un receptor vivo. El procedimiento fue realizado en el Hospital General de Massachusetts e incluyó un régimen de inmunosupresores<sup>11</sup> (Tabla 1).

### Ingeniería de tejidos

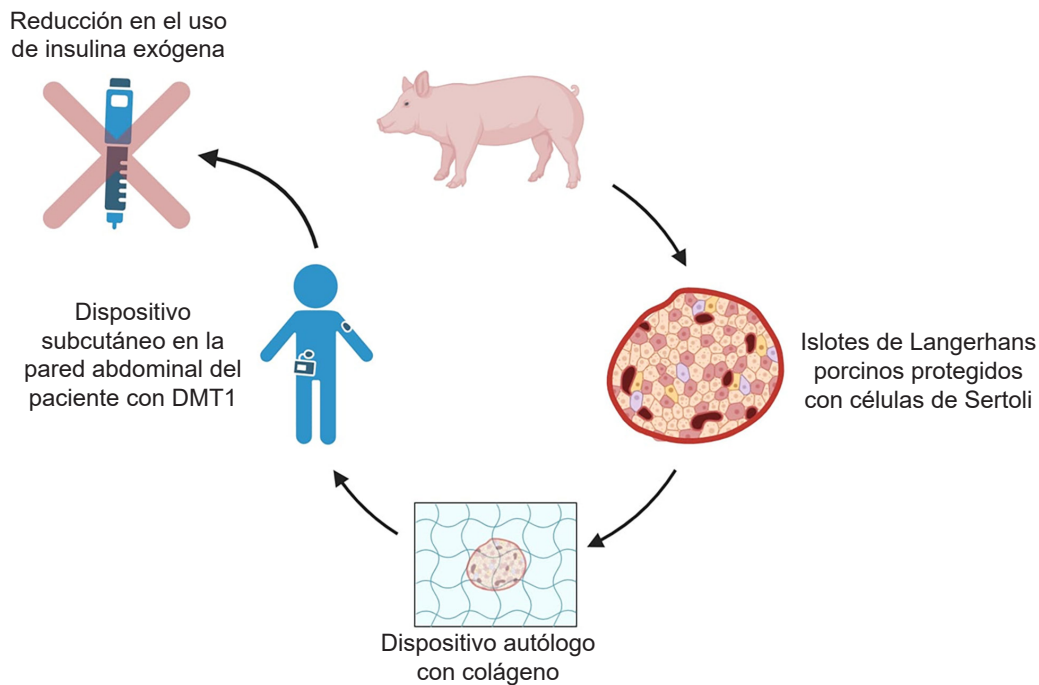
Actualmente, la ingeniería de tejidos es un campo interdisciplinario que aplica los principios de la ingeniería para el desarrollo de sustitutos biológicos con el fin de restaurar, mantener o mejorar la función tisular. Hay avances en la creación de vasos sanguíneos, tendones, piel e intestino; además, se ha estudiado el hígado bajo la óptica de injertos parciales o formación *de novo*.<sup>12</sup> Un estudio demostró que se podría hacer una repoblación parcial (15%) del hígado de ratones con hepatocitos humanos, y que éstos eran funcionales en el hígado al menos dos meses después del trasplante.<sup>13</sup>

El hígado tiene una gran capacidad regenerativa; sin embargo, el cáncer de hígado presenta un reto para el trasplante, ya que la resección quirúrgica del tumor puede eliminar un gran porcentaje del hígado. Estudios han demostrado que se pueden reprogramar fibroblastos directamente de humano y convertirlos en hepatocitos con un vector viral

que sobreexpresa tres factores de transcripción (FOXA3, HNF1A y HNF4A). Después, se colocan en un biorreactor artificial de grado clínico, en condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés), para mantenerlos funcionales y así trasplantarlos en cerdos como modelo experimental o humanos con hepatectomía.<sup>14</sup> Además, los hígados modificados mediante ingeniería tisular se han estudiado no sólo como implantes, sino también como unidades extracorpóreas. Se han desarrollado hepatocitos porcinos en membranas de fibra hueca en un biorreactor *ex vivo* por el que pasa el plasma del paciente con falla hepática severa, mostrando mejoría.<sup>15</sup>

### Órganos desde cero

Por otro lado, una investigación alterna exploró cómo crear órganos humanos a partir de células madre. En este caso, un equipo de científicos y científicas utilizaron la tecnología CRISPR (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas) para eliminar los genes (SIX1/SALL1) de cerdo relacionados con la generación de los riñones, impidiendo que éstos se desarrollen de forma natural. Esto permitió que se pudieran “sembrar” células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) de humano en el cerdo para que pudieran crecer y formar



**Figura 2:** Xenotrasplantes pancreáticos. Mediante el trasplante de islotes de Langerhans porcinos protegidos con células de Sertoli en un dispositivo autólogo cubierto con colágeno, se coloca un dispositivo subcutáneo en la pared abdominal de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), lo que permite una reducción en el uso de insulina exógena.

riñones humanos en el interior de los cerdos, funcionando como una especie de “incubadora biológica” y para la organogénesis del riñón, a fin de poder usarlo en el trasplante. Este *microquimerismo* fue exitoso<sup>16</sup> (Figura 3).

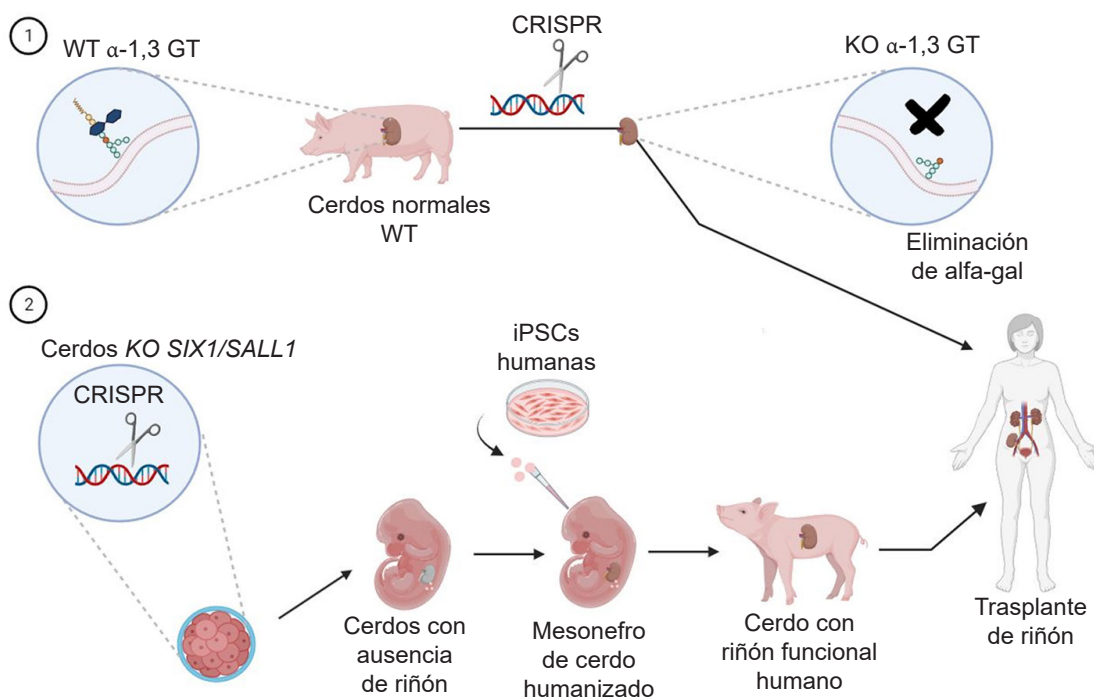
### CONCLUSIONES

Recientemente se han realizado al menos dos xenotrasplantes modificados genéticamente en el mundo; el primer

**Tabla 1:** Inmunosupresores representativos.

Inducción	Dosis
Globulina anti-timocito (ATG) Anti-CD20 (rituximab) Inhibidor de C1 esterasa (C1-INH)	5 mg/kg IV en el día -2 antes del trasplante 10 mg/kg IV en el día -1 antes del trasplante 17.5 U/kg IV en el día 0 y 2 del trasplante
Mantenimiento	
Anti-CD154 Rapamicina Micofenolato y tacrolimus Metilprednisolona Anti-IL-6 (tocilizumab)	Variable dependiente del monoclonal IV Vía IM para mantener el nivel 6-12 ng/mL c/día  10 mg/kg IV primera semana, y luego 0.25 mg/kg IM diariamente 8 mg/kg IV c/mes por seis meses

IM = intramuscular. IV = intravenosa.



**Figura 3:** Estrategias para el trasplante de riñón. 1) Utilizando el sistema CRISPR (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas), se elimina el gen que codifica para alfa-1,3-galactosiltransferasa (Gal) y otros genes para aceptar el riñón proveniente de cerdo. 2) Se eliminan los genes relacionados con la diferenciación del riñón en cerdo y se trasplantan células madre pluripotenciales inducidas (iPSCs) personalizadas del paciente en espera, con lo que comienza la organogénesis del riñón, hasta ser totalmente funcional y listo para ser trasplantado.

GT = enzima alfa-1,3 galactosiltransferasa. KO = gen KO (knockout o inactivado). WT = fenotipo silvestre o “wild-type”.

receptor de riñón de cerdo murió dos meses después del trasplante por causas no relacionadas con el rechazo inmunológico. En la actualidad, el xenotrasplante ofrece una nueva oportunidad para seguir con las actividades habituales, sin necesidad de formar parte de una gran lista de espera. Además del creciente desarrollo de células madre capaces de formar órganos desde cero, permite un nuevo enfoque terapéutico. Así, podemos concluir que los xenotrasplantes y la ingeniería tisular son avances significativos en la medicina, necesarios para solventar la demanda de órganos sólidos en el área de trasplantes de México y el mundo.

## REFERENCIAS

- González-Pérez MK, Neri-Vela R, Quintero-Castañón R. El trasplante de córnea en México. Antecedentes históricos. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2012; 86 (4): 187-190.
- Langer R. Tissue engineering. *Mol Ther*. 2000; 1 (1): 12-15.
- Careaga RG, Zetina THJ. *Trasplante de órganos torácicos en México*, Ed. El Manual Moderno. 2014.
- Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). (2024). Estadísticas anuales 2024. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/967152/ESTADISTICAS\\_ANUAL\\_2024.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/967152/ESTADISTICAS_ANUAL_2024.pdf)
- Arrunátegui AM, Ramón DS, Viola LM, Olsen LG, Jaramillo A. Aspectos técnicos y clínicos de la prueba cruzada de histocompatibilidad en el trasplante de órganos sólidos. *Biomed*. 2022; 42 (2): 391-413.
- Chick WL, Like AA, Lauris V. Beta cell culture on synthetic capillaries: an artificial endocrine pancreas. *Science*. 1975; 187 (4179): 847-849.
- Kobayashi H, Ikada Y, Moritera T, Ogura Y, Honda Y. Collagen-immobilized hydrogel as a material for lamellar keratoplasty. *J Appl Biomater*. 1991; 2 (4): 261-267.
- Narushima M, Kobayashi N, Okitsu T, Tanaka Y, Li SA, Chen Y et al. A human beta-cell line for transplantation therapy to control type 1 diabetes. *Nat Biotechnol*. 2005; 23 (10): 1274-1282.
- Sullivan SJ, Maki T, Borland KM, Mahoney MD, Solomon BA, Muller TE et al. Biohybrid artificial pancreas: long-term implantation studies in diabetic, pancreatectomized dogs. *Science*. 1991; 252 (5006): 718-721.
- Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022; 387 (1): 35-44.
- Cooper DKC, Riella LV, Kawai T, Fishman JA, Williams WW, Elias N et al. The time has come: the case for initiating pilot clinical trials of pig kidney xenotransplantation. *Ann Surg*. 2024; 281 (2): 204-209.
- Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering--current challenges and expanding opportunities. *Science*. 2002; 295 (5557): 1009-1014.
- Dandri M, Burda MR, Torok E, Pollok JM, Iwanska A, Sommer G et al. Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and *in vivo* infection with hepatitis B virus. *Hepatology*. 2001; 33 (4): 981-988.
- Wang Y, Zheng Q, Sun Z, Wang C, Cen J, Zhang X et al. Reversal of liver failure using a bioartificial liver device implanted with clinical-grade human-induced hepatocytes. *Cell Stem Cell*. 2023; 30 (5): 617-631.e8.
- Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S et al. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg*. 1997; 225 (5): 484-491; discussion 491-494.
- Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N et al. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. 2023; 30 (9): 1235-1245.e6.

**Financiamiento:** los autores declaran que no recibieron ningún financiamiento o incentivo económico para la realización de este trabajo.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Si desea consultar los datos complementarios de este artículo, favor de dirigirse a [editorial.actamedica@saludangeles.mx](mailto:editorial.actamedica@saludangeles.mx)