UNIVERSIDAD NACIONAL
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMAS DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Facultad de Filosofía y Letras
Facultad de Medicina
Maestría Profesional en Bioética

Aspectos bioéticos y la aplicación del principio de precaución en xenotrasplantes, una mirada desde Una Salud

Trabajo Final de Investigación Aplicada sometido a la consideración de la Comisión de la Maestría en Bioética UNA-UCR para optar al grado y título de Magister en Bioética.

Sacha Trelles Zárate

Campus Omar Dengo, Heredia, Costa Rica
Junio, 2023

Dedicatoria y agradecimientos

A mi madre a quien le debo todo lo que soy. A mi familia que me ha apoyado en todo el proceso, mi esposo que me acercó a la bioética, me impulso a volver a estudiar y me estímulo para terminar. A mis hijos que me tuvieron paciencia y me apoyaron en todo momento.

Finalmente, agradezco al IICA por permitirme realizar la pasantía, especialmente al Dr. Pedro Rocha, quien dirigió el proceso, a la maestría en bioética por toda su formación y a los lectores y tutora por su guía y observaciones.

Miembros del Tribunal Examinador

Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión de la Maestría en Bioética de la Universidad Nacional y Universidad de Costa Rica, para optar al grado y título de Magister en Bioética.

LUIS DAVIS SANCHEZ (FIRMA)
Firmado digitalmente por LUIS DAVIS SANCHEZ (FIRMA)
Fecha: 2024.04.09 16:04:14 -06'00'

Luis Davis Sánchez
Coordinador
Maestría en Bioética, UCR

ESTEBAN ANDRES AGUILAR RAMIREZ (FIRMA)
PERSONA FISICA, CPF-04-0180-0770.
Fecha declarada: 10/04/2024 11:17:00 AM
Esta es una representación gráfica únicamente, verifique la validez de la firma.

Esteban Aguilar Ramírez
Representante Coordinación
Maestría en Bioética, UNA

UNA UNIVERSIDAD NACIONAL COSTA RICA
SARA MORA UGALDE (FIRMA)
PERSONA FISICA, CPF-01-1238-0110.
Fecha declarada: 10/04/2024 10:34:26 AM

Máster Sara Mora Ugalde
Maestría en Bioética
Tutor

RANDALL JIMENEZ RETANA (FIRMA)

Firmado digitalmente por RANDALL JIMENEZ RETANA (FIRMA)
Fecha: 2024.04.08 15:49:51 -06'00'

Máster Randall Jiménez

Miembro del Comité Asesor

José Joaquín Alvarado

Firmado digitalmente por José Joaquín Alvarado
Fecha: 2024.04.08 14:38:29 -06'00'

Máster José Joaquín Alvarado

Miembro del Comité Asesor

SACHA LEONOR TRELLES ZARATE (FIRMA)

Firmado digitalmente por SACHA LEONOR TRELLES ZARATE (FIRMA)
Fecha: 2024.04.11 09:01:17 -06'00'

Sacha Trelles Zárate

Sustentante

Tabla de Contenido

Dedicatoria y agradecimientos II
Miembros del Tribunal Examinador III
Lista de tablas VIII
Lista de figuras y gráficos IX
Descriptores X
Key words X
Resumen Ejecutivo XI
Abstract XIII
Introducción 1
CAPITULO PRIMERO. JUSTIFICACION, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL ABORDAJE 3
1.1 Justificación 3
1.2 Objetivos 7
1.2.1 Objetivo general 7
1.2.2 Objetivos específicos 7
1.3 Metodología 8
1.3.1 Tipo de estudio y enfoque 8
1.3.2 Espacio, población y unidades de análisis 9
1.3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos 9
1.3.4 Técnicas e instrumentos de análisis de datos 9
2.1 Generalidades de los Trasplantes 10
2.2 Clasificación de los trasplantes 13
2.2.1 Donantes vivos y fallecidos 13
2.3 Principales aspectos a considerar en la trasplantología 14
2.3.1 Definición de muerte 14
2.3.2 Detección y atracción de donadores 15
2.3.3 Consecución de órganos 17
2.3.4 Características del órgano para el trasplante 18
2.3.5 Asignación de órganos 18
2.3.6 Tecnologías para la obtención de órganos y tejidos 19
2.3.6.1 Ingeniería de tejidos 20

2.3.6.2 Técnica CRISPR 21
2.3.6.3 Nanotecnología y nanomedicina..... 22
2.3.6.4 Xenotrasplantes 23
CAPITULO TERCERO. MARCO TEORICO: GENERALIDADES SOBRE LOS XENOTRASPLANTES..... 24
3.1 Consideraciones relacionadas a los xenotrasplantes..... 26
3.1.1 Aspectos relacionados con la técnica quirúrgica 26
3.1.2 Aspectos inmunológicos..... 27
3.1.3 Aspectos fisiológicos 29
3.1.4 Aspectos dependientes del receptor y el donante 29
3.1.5 Aspectos Infecciosos..... 30
3.2 Tipo de animales utilizados para xenotrasplantes..... 30
3.2.1 Selección de los animales para xenotrasplantes..... 32
3.3 Alternativas a los rechazos en los xenotrasplantes..... 35
3.4 Xenozoonosis 39
CAPITULO CUARTO. MARCO TEORICO: GENERALIDADES DE "UNA SALUD" . 47
CAPITULO QUINTO. MARCO TEORICO: GENERALIDADES DEL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN..... 52
5.1 Directrices del principio de precaución..... 59
5.2 Componentes y aplicación del principio de precaución 61
5.3. Métodos precautorios 65
CAPITULO SEXTO. TRASPLANTES: CONTEXTO NACIONAL 68
CAPITULO SEPTIMO. RESULTADOS Y ESTADO DEL ARTE: ANALISIS BIOETICO DE LOS XENOTRASPLANTES...... 72
7.1 Consideraciones bioéticas del receptor humano..... 73
7.1.1 Aspectos generales..... 73
7.1.2 Análisis bioético..... 78
7.2 Bioética animal 79
7.2.1 Bienestar animal..... 79
7.2.2 Estatus moral, biotecnologías e investigación en animales 81
7.3 Bioética ambiental 88
7.4 Biotecnología y bioética..... 92
7.5 Abordaje bioético de los xenotrasplantes con base al principio de precaución... 98

7.5.2.1 Selección de los animales para xenotrasplantes y modificación genética 102
CAPITULO OCTAVO. DISCUSIÓN 113
8.1 Relación de los xenotrasplantes con “Una Salud” 114
8.1.1 Interfaz humana 115
8.1.2 Interfaz animal 118
8.1.3 Interfaz ambiental 119
8.1.4 Aspectos bioéticos de “Una Salud” y xenotrasplantes 121
8.1.5 riesgos potenciales para CR 124
8.2 Aplicación del principio de precaución para la gestión de riesgos con los xenotrasplantes en el marco de “Una Salud” 126
8.3 Situación en Costa Rica 134
CAPITULO NOVENO. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 139
Bibliografía 143

Lista de tablas

Tabla 1. Mecanismos presentes en los diferentes tipos de rechazo a los xenotrasplantes 27
Tabla 2. Ventajas y desventajas del cerdo como potencial fuente de órganos y células para humanos, en comparación con los babuinos 33
Tabla 3. Cerdos genéticamente modificados disponibles para la investigación en xenotrasplantes 37

Lista de figuras y gráficos

Figura 1. Estado de trasplantes 2021 en Estados Unidos 12
Figura 2. Diagrama de interacción entre las 3 dimensiones de Una Salud 51
Figura 3. Etapas del Análisis de Riesgos 64
Figura 4. Resumen de las etapas de los xenotrasplantes 101
Figura 5. Aplicación del principio de precaución en Costa Rica 138

Descriptores

XENOTRASPLANTES; XENOZOONOSIS; PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN; ÉTICA ANIMAL; JONAS.

.

Key words

XENOTRASPLANTS; XENOZOONOSIS; PRECAUTIONARY PRINCIPLE; ANIMAL ETHICS; JONAS.

Resumen Ejecutivo

El trabajo se centra en el análisis bioético de la aplicación del principio de precaución a los xenotrasplantes (trasplantes de animales a humanos), considerando el potencial riesgo de xenozoonosis, desde la perspectiva de “Una Salud”.

Para un mejor entendimiento de la problemática, se parte de una revisión de literatura y análisis conceptual sobre generalidades y riesgos asociados a los xenotrasplantes, los principales aspectos bioéticos a considerar con esta técnica, así como el estado de conocimiento sobre el traspaso de enfermedades a través de órganos trasplantados de animales a humanos. De esta manera, se abarca el principio de precaución, sus orígenes filosóficos y su aplicabilidad en ciencias médicas.

La metodología utilizada fue la revisión crítica de bibliografía de los últimos 30 años; posteriormente, se presenta el estado de los xenotrasplantes en Costa Rica como marco orientador, considerando el nivel actual de la técnica en el país y los aspectos normativos. Finalmente, se realiza el análisis de los xenotrasplantes bajo el principio de precaución con base en el riesgo de xenozoonosis, lo anterior ubicado en el marco de “Una Salud” como visión integral de los aspectos.

Si bien, el análisis inicial se realiza de manera general, considerando el contexto nacional, los resultados se presentan para enmarcar las concusiones para la realidad costarricense.

Otros aspectos bioéticos relativos a los xenotrasplantes, solo se abordan en la parte conceptual y no son tratados en el análisis final ni en las conclusiones. Se parte del hecho de que los xenotrasplantes son una técnica en proceso de investigación, por lo que no se está utilizando de manera generalizada en la práctica; por otro lado, se asume que la utilización de animales como fuente de órganos se realiza bajo los principios de bienestar animal.

Abstract

The work focuses on the bioethical analysis of the application of the precautionary principle to xenotransplants (transplants from animals to humans), considering the potential risk of xenozoonosis, from the One Health perspective.

For a better understanding of the problem, it is based on a literature review and conceptual analysis on generalities and risks associated with xenotransplantation, the main bioethical aspects to consider with this technique, as well as the state of knowledge on the transfer of diseases through of organs transplanted from animals to humans. In this way, the precautionary principle, its philosophical origins, and its applicability in medical sciences are covered. The methodology used was the critical review of the bibliography of the last 30 years. Subsequently, the status of xenotransplantation in Costa Rica is presented as a guiding framework, considering the current level of the technique in the country and regulatory aspects. Finally, the analysis of xenotransplants is carried out under the precautionary principle based on the risk of xenozoonosis, within the framework of One Health as an integral vision of the aspects.

Although the initial analysis is carried out in a general way, considering the national context, the results are presented to frame the concussions for the Costa Rican reality.

Other bioethical aspects related to xenotransplantation are only addressed in the conceptual part and are not dealt with in the final analysis or in the conclusions.

It is because xenotransplantation is a technique under investigation, which is why it is not being widely used in practice. Also, it is assumed that the use of

animals as a source of organs is carried out under the principles of animal welfare.

Introducción

El presente trabajo es el informe de la pasantía realizada en el área de Biotecnología y Bioseguridad del Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), en su sede central, ubicada en San José, Costa Rica. La pasantía tuvo como objetivo analizar la aplicación del principio de precaución a los xenotrasplantes desde la perspectiva de “Una Salud”, en la realidad actual de esta biotecnología en Costa Rica. Para mejor contextualización se consideró el avance de esta técnica a nivel global, junto a los análisis realizados en otros países y regiones.

El IICA es el organismo especializado de la Organización de Estados Americanos (OEA), el cual cuenta con 80 años de presencia en el hemisferio y tiene oficinas en 34 países de América y el Caribe, así como una oficina en España. El Instituto cuenta con diferentes áreas de cooperación, entre las cuales se encuentra la de Biotecnología y Bioseguridad, las cuales brindan cooperación a los países en el diseño de las estrategias, la formulación de políticas, inversiones y regulaciones específicas que les permitan aprovechar el potencial de la bioeconomía en un marco de inclusión y sostenibilidad en el sector agropecuario y rural. La cooperación del IICA incluye el apoyo para la participación efectiva de los países en los organismos de referencia en el tema de biotecnología, el intercambio de experiencias con centros de investigación y la generación de capacidades a nivel público, de manera que se facilite información actualizada.

El IICA apoya la participación de estudiantes de áreas relacionadas con su quehacer a través de pasantías y estancias profesionales, quienes llevan a cabo su labor bajo la supervisión de especialistas del Instituto.

Para el logro del objetivo propuesto se realizó una amplia revisión de literatura sobre los xenotrasplantes, sus riesgos y potencial, así como el estado de la técnica y la normativa nacional sobre trasplantes, todo ello tanto bajo un contexto tanto nacional como internacional; además, se revisaron alternativas a la

problemática de falta de órganos para trasplantes en humanos. Así mismo, se consideró la literatura sobre la transversalidad del concepto de “Una Salud” y los riesgos de este tipo de trasplantes de animales a humanos. Finalmente, se revisó la aplicación del principio de precaución en relación con las nuevas tecnologías.

Con base a la revisión realizada, se lleva a cabo el análisis de la aplicación del principio de precaución a los xenotrasplantes, como un aporte al abordaje bioético que se han llevado a cabo de esta técnica. Además, se presentan consideraciones para la potencial utilización de órganos de origen animal para trasplantes en humanos, tomando en cuenta la protección de la salud pública desde la perspectiva de “Una Salud”.

CAPITULO PRIMERO. JUSTIFICACION, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL ABORDAJE

1.1 Justificación

La pregunta básica de este trabajo es: ¿Cómo aplicar el principio de precaución como abordaje bioético a los xenotrasplantes, desde la mirada de “Una Salud” ?, con base en los posibles riesgos en las diferentes etapas del trasplante de órganos de animales a humanos, en el contexto de Costa Rica.

La técnica quirúrgica del trasplante de órganos ha evolucionado en los últimos dos siglos, pasando de una técnica experimental a una práctica instaurada, que ha avanzado en aspectos como los procedimientos de extracción, conservación e implantación de órganos, la disminución de los rechazos y los aspectos normativos y regulatorios, entre otros (Cantalejo, 2016). En la actualidad, se reconoce la importancia de los trasplantes para tratar enfermedades en pacientes que cursan con fallos crónicos de órganos, sin embargo, existe un desbalance entre las necesidades de órganos y la disponibilidad de estos, lo que resulta en listas de espera crecientes, con tiempos variables. Esta problemática es un desafío importante para la salud pública, por los impactos en los sistemas de salud, y por qué durante este período algunos de los pacientes pueden fallecer sin recibir un trasplante.

Existen otros factores que se deben considerar al abordar los trasplantes, como las debilidades en los procedimientos de asignación de órganos, costos de tratamientos, días de incapacidad sin remuneración, pérdida de capacidad laboral, impactos económicos a los sistemas de salud, entre otros. La OCDE (Organización de Cooperación y Desarrollo Económico), mencionado por Otchet (2000) indicó que para el año 2000 alrededor de 700.000 pacientes a nivel mundial dependían de un riñón artificial, lo que representaba un costo anual de 19.000 millones de dólares a los sistemas de salud, debido a los procesos de hemodiálisis a los que son sometidos los pacientes, señalando que un trasplante de riñón disminuiría en un 60% estos costos.

Para subsanar la deficiencia de órganos se realizan esfuerzos e investigaciones en varias líneas, una de las cuales es la de los xenotrasplantes, procedimientos que para el año 2000 podrían haber significado para las casas comerciales o las instituciones que generan las investigaciones un mercado de alrededor de 6.000 millones de dólares, así como 5.000 millones adicionales por los tratamientos farmacéuticos asociados (destinados a impedir el rechazo de los órganos por el sistema inmunitario), lo que sería menor a los costos estimados de tratamientos de por vida por falta de un trasplante (Otchet, 2000). A pesar de estos esfuerzos, en la actualidad no se cuenta con resultados definitorios respecto a la utilización de órganos de animales para trasplantes en humanos, por lo que ninguna de las intervenciones realizadas en el presente siglo ha tenido sobrevivencia significativa de los pacientes receptores.

Las investigaciones en xenotrasplantes avanzan debido a que se continúa considerando una alternativa viable por la falta de otras fuentes de órganos; sin embargo, se han realizado análisis y cuestionamientos, un ejemplo se da desde la bioética animal (estatuto moral y bienestar de los animales fuente de órganos) (Francione, 1999 y Charterina, 2012), con iniciativas relativas a los derechos de los animales y la elaboración de normativas dirigidas a asegurar el bienestar de estos, regular su instrumentalización y utilización en investigación, entre otros (Charterina, 2012). Los esfuerzos en xenotrasplantes se han enfocado en la producción de animales domésticos de granja, específicamente cerdos, los cuales funcionan como fuente de órganos, descartando para trasplantes, los PNH, animales silvestres y en peligro de extinción.

Los análisis desde la bioética deben comprender otros aspectos, como los relacionados a la técnica, a la asignación de órganos, al acceso a las innovaciones, a los riesgos relacionados con los xenotrasplantes, entre otros aspectos de igual importancia.

Respecto al impacto económico para fines de este trabajo se hará énfasis en los riesgos del proceso enmarcados en “Una Salud”, toda vez que se deben tener consideraciones respecto al tipo de animales a utilizar y los riesgos

asociados a su utilización, no sólo para la salud humana y animal, sino para la integridad de los ecosistemas. Si bien, este un abordaje integrador y amplio, al ser los xenotrasplantes una técnica aun en investigación, con vacíos, y consecuentemente incertidumbre respecto a su seguridad, el principio de precaución resulta útil para analizar los riesgos asociados. De acuerdo con la información revisada, se ha descrito ampliamente la aplicación de este principio en medicina y en bioética, con énfasis en biotecnologías; sin embargo, no se encontraron referencias de su utilización para el abordaje de las xenozoonosis.

El análisis propuesto en el trabajo resulta de fundamental interés para el IICA, que prioriza los enfoques integrales para el abordaje de los aspectos que involucran al sector pecuario de las Américas. Para realizar sus acciones el IICA cuenta con siete programas de cooperación técnicos: (i) Desarrollo Territorial y Agricultura Familiar, (ii) Equidad de Género y Juventudes, (iii) Comercio Internacional e Integración Regional, (iv) Digitalización Agroalimentaria, (v) Acción Climática y Sostenibilidad Agropecuaria, (vi) Innovación y Bioeconomía y (vii) Sanidad Agropecuaria e Inocuidad y Calidad de los Agroalimentos. En el marco de la pasantía y lo expuesto en el presente trabajo se consideran aspectos de los tres últimos programas, específicamente desde la biotecnología, la gestión integral de riesgos y el abordaje de “Una Salud”, los anteriores como elementos articuladores y transversales de la cooperación del IICA.

El presente trabajo aporta elementos nuevos y relevantes al debate bioético alrededor de los xenotrasplantes, al abordar el análisis de los riesgos del proceso con énfasis en las xenozoonosis desde el principio de precaución en el marco de “Una Salud”. Como parte del trabajo, se toman elementos que han sido analizados previamente en los xenotrasplantes, como parte del contexto y antecedentes, además de articular las visiones desde las tecnologías en biomedicina y las zoonosis. De esta manera, el enfoque de “Una Salud” sirve como elemento articulador en donde convergen las diferentes dimensiones bioéticas de los xenotrasplantes, junto al principio de precaución el cual aporta elementos nuevos para el análisis bioético y la toma de decisiones.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Analizar en Costa Rica la aplicación del principio de precaución para el abordaje bioético de los xenotrasplantes, considerando el concepto de “Una Salud”.

1.2.2 Objetivos específicos

a) Describir la situación actual de los xenotrasplantes en Costa Rica, a través de una revisión documental y de información disponible.

b) Analizar los riesgos de los xenotrasplantes y su relación con “Una Salud” en Costa Rica, con base a una revisión de literatura.

c) Analizar la aplicación del principio de precaución en los xenotrasplantes como una propuesta bioética para la gestión de riesgos.

1.3 Metodología

La bioética requiere un abordaje transdisciplinario, considerando aspectos médicos, jurídicos, éticos… entre otros; todo esto a través de una visión sistémica, lo cual aplica para el análisis del tema que se plantea, considerando el concepto de “Una Salud” como aspecto articulador. De esta manera, el presente trabajo pretende realizar un análisis bioético de la aplicación el principio de precaución en xenotrasplantes, desde la mirada de “Una Salud” considerando la tridimensionalidad de este concepto, a través del abordaje de biomedicina, la ética animal y la ambiental.

Para el cumplimiento de los objetivos planteados se realizó un análisis de contenido y un análisis crítico de literatura (libros, tesis y revistas) en medicina, bioderecho y bioética. Sobre el tema de precaución y bioética se revisó información de los últimos 30 años y sobre el tema de xenozoonosis, se analizó literatura de los últimos 20 años, a fin de conocer los avances y evoluciones que se han presentado en todos los aspectos abordados.

El presente documento es el informe de una pasantía realizada en el área de Biotecnología que se encuentra dentro del Programa de Innovación y Bioeconomía del IICA, organización con alcance hemisférico y presencia en 34 países de las Américas. La pasantía tuvo como objetivo hacer un análisis de la aplicación de precaución en los xenostrasplantes en Costa Rica, como punto de partida para análisis en otros países del hemisferio; se incluyó la revisión de información acerca del avance de las biotecnologías abordadas y su relación con diferentes áreas analizadas. Con base en esta información, se realizó una revisión de literatura sobre los xenotrasplantes como alternativa para solventar el requerimiento de órganos para trasplantes en humanos desde la biomedicina.

1.3.1 Tipo de estudio y enfoque

El estudio se trata de un análisis crítico con base a una revisión de contenido de la literatura disponible y sobre la experiencia de la pasantía. Se realizó una revisión de literatura sobre los xenotrasplantes, “Una Salud” y la

aplicación del principio de precaución en bioética, con especial énfasis en las biotecnologías.

1.3.2 Espacio, población y unidades de análisis

El análisis realizado no se circunscribe a una población o espacio determinados, es un análisis transversal de las implicaciones bioéticas, aplicando el principio de precaución a los xenotrasplantes desde “Una Salud”. El análisis puede ser extrapoladas a otras realidades, considerando particularidades y avances específicos; del mismo modo, no se consideran unidades de análisis, sino una revisión de literatura, unida al criterio experto de las personas consultadas. En cuánto el período de búsqueda de información, se priorizaron artículos de los últimos 20 años, aunque se revisó información de un periodo mayor.

1.3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica fue documental–argumentativa, realizando una revisión bibliográfica basada en publicaciones de artículos relacionados con los temas centrales del análisis (bioética, principio de precaución, xenotrasplantes y “Una Salud”).

1.3.4 Técnicas e instrumentos de análisis de datos

Para el análisis bioético del principio de precaución en xenotrasplantes y “Una Salud”, se utilizó la información disponible y el método de análisis del documento, considerando diversas perspectivas, centrando el abordaje en las xenozoonosis; se consideró el principialismo, así como el enfoque de diversos autores sobre tecnobioética y ética animal. Con base en el análisis de contenido se definió como base el estado actual del tema, para posteriormente presentar conclusiones y recomendaciones, derivadas de los análisis realizados.

CAPITULO SEGUNDO. MARCO TERIORICO: ACERCA DE LOS TRASPLANTES: CONCEPTOS BÁSICOS

Esta sección tiene como objetivo brindar un marco sobre los trasplantes, sus generalidades, principales aspectos a tomar en cuenta y un resumen de las aproximaciones bioéticas más importantes, de manera que se facilite la comprensión de los aspectos que se abordarán en esta investigación.

2.1 Generalidades de los Trasplantes

El término trasplante hace referencia a sustituir o reemplazar órganos, tejidos o células que sufren procesos degenerativos o que no pueden cumplir adecuadamente sus funciones por enfermedades o lesiones, por otros sanos que funcionen adecuadamente. En el proceso hay un receptor y un donante o explantado de lo que se trasplantará, siendo en la actualidad una técnica ampliamente utilizada en medicina; respecto a lo anterior, Quesada (2013) señala que los trasplantes de órganos, incluyendo la experimentación o investigación para trasplantar, constituyen una técnica médica profesional de tipo quirúrgica, que se puede denominar con el neologismo: trasplantología. Además, indica que la complejidad anatómica y fisiológica de los órganos, cuyo metabolismo particular varía de un organismo a otro, sea animal o humano, muestra que la técnica quirúrgica puede ser considerada como una ciencia médica en constante cambio y en estado de investigación permanente.

En términos generales el trasplante de órganos es un procedimiento rutinario, probadamente útil, altamente aceptado y demandado para mejorar las condiciones de vida de las personas que lo requiere o en algunos casos, incluso para asegurar su sobrevivencia, cuando no existen tratamientos alternativos. Sin embargo, de manera general, los requerimientos de órganos para trasplantes son mayores que su disponibilidad, lo que genera listas crecientes de espera, compuestas por pacientes con diferentes necesidades y condiciones, así como

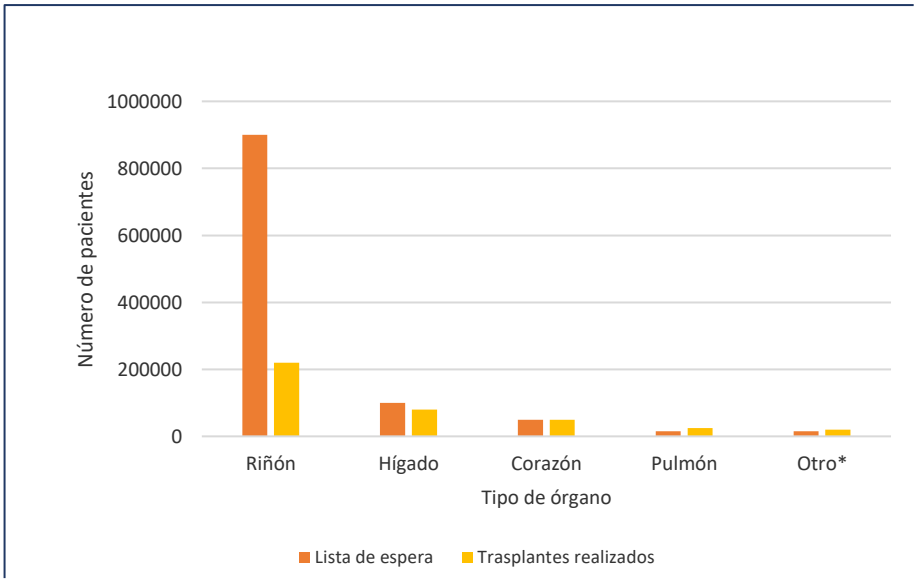
provenientes de diferentes grupos etarios; algunos de estos pacientes pueden fallecer el proceso de espera.

Por ejemplo, en España, el país con mayor tasa de donación del mundo (40,2 por millón de habitantes al 2021) de acuerdo con los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), aproximadamente el 10% de los receptores fallecen mientras esperan recibir un órgano, a diciembre del 2021 la lista era de 4.762 pacientes, de los cuales 66 eran niños, esperando diferente tipo de órganos, la mayor parte, el 82,84% (3945) estaban a la espera de un trasplante de riñón.

De acuerdo con la Red de Procuración y Trasplante de Órganos (OPTN, por sus siglas en inglés), en Estados Unidos la tasa de donación es de 38 por millón de habitantes. En abril del 2021, 105.741 personas, entre niños y adultos, formaban parte de la lista de espera para recibir un trasplante y cada 9 minutos otra persona se sumaba a esta lista. Estos datos contrastan con las cifras de trasplantes realizados, en el 2021 se llevaron a cabo más o menos 40.000 trasplantes y en este mismo año, en promedio 17 personas murieron al día esperando un trasplante de órganos. Es de anotar que las listas de espera varían de acuerdo con el requerimiento de órganos, como se aprecia en la Figura 1, donde se presentan los datos del estado de los trasplantes, considerando las listas de espera y los trasplantes realizados por órgano en Estados Unidos para el año 2021.

De esta manera, un aspecto fundamental en la trasplantología es la disponibilidad de los órganos y tejidos necesarios para subsanar las demandas. Sin embargo, en la práctica esta disponibilidad es menor a los requerimientos, lo que puede ocasionar una crisis de salud cuando existe una desproporción en las listas de espera.

Figura 1. Estado de trasplantes 2021 en Estados Unidos



*Otro: incluye trasplantes de aloinjertos como rostro, manos y pared abdominal

El abordaje del avance de la trasplantología debe ser multifactorial, de manera que se consideren aspectos como los morales, bioéticos, religiosos, espirituales, jurídicos, económicos y sociales (Reyes, 2005, Burdiles y Rojas 2010, y Frutos, 2015). Esta complejidad ha tenido como consecuencia que el desarrollo en los diferentes países sea desigual, de esta manera en las sociedades occidentales, la trasplantología ha avanzado atendiendo estándares elevados de justicia social y distributiva, con asistencia sanitaria, situaciones de enfermedad o desempleo compensadas económicamente, facilidades para los tratamientos de sostén requeridos, apoyo a investigaciones para generación de nuevas alternativas, marcos normativos amplios… entre otros; sin embargo, en otras regiones o en países en vías de desarrollo la realidad es diferente y los avances son más lentos, generando un problema de salud pública.

2.2 Clasificación de los trasplantes

2.2.1 Donantes vivos y fallecidos

Los trasplantes se pueden clasificar de varias formas, una primera aproximación en donaciones entre humanos hace referencia a dos grandes categorías: donación proveniente de pacientes vivos y donación proveniente de pacientes fallecidos.

El primer tipo se refiere a la situación en la que una persona sana dona un órgano par (como los riñones) o cuando la persona sana dona un órgano o parte de él, de forma tal que no compromete su supervivencia. Lay Ley 9222, *Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos*, de Costa Rica, define el donante vivo como la "persona que, cumpliendo los requisitos establecidos en la ley, efectúe la donación en vida de órganos y tejidos o parte de estos, cuya extracción sea compatible con la vida y cuya función pueda ser compensada por el organismo del donante de forma adecuada y suficientemente segura" (SCIJ-Sistema Costarricense de Información Jurídica, s.f.). Además, la Ley 9222 señala varios tipos de donantes vivos:

- **Donante vivo relacionado por consanguinidad:** donante relacionado genéticamente con el receptor en primer, segundo, tercer o cuarto grado de consanguinidad.
- **Donante vivo emocionalmente relacionado:** donantes que no tienen consanguinidad o relación genética, pero tienen un vínculo fuerte de tipo emocional que es discernible y obvio, y que debe ser objetivo y evidente.
- **Donante altruista:** persona que se ofrece a donar un órgano a cualquier persona enferma por motivos puramente humanitarios. Es aceptado siempre y cuando la donación no sea dirigida

En el segundo tipo, la donación proviene de un donante fallecido del que pueden extraerse uno o más órganos. De acuerdo, con la Ley 9222, el donante fallecido se refiere a un "cadáver del que se pretende extraer órganos y tejidos, cumpliendo los requisitos establecidos en la ley. Existen: cadáver ventilado

(muerte encefálica), cadáver en paro cardíaco.” (SCIJ- Sistema Costarricense de Información Jurídica, s.f.)

Clasificación con base a relación biológica

Otra forma de clasificar a los trasplantes es con base en la relación biológica entre el receptor y el explantado u origen del órgano, de la siguiente manera[1]:

- Alotrasplante u homotrasplante: Son los realizados entre individuos de la misma especie que no son genéticamente idénticos.
- Autotrasplante, autoinjerto o trasplante autólogo: Son los realizados entre el mismo individuo.
- Singénico o isotrasplante; Realizados entre gemelos idénticos o univitelinos, es decir genéticamente idénticos.
- Xenotrasplantes o heterotrasplante xenogénico: Realizados entre individuos de especies diferentes filogenéticamente.
- Artificial: Es cuando se provee el órgano por medio de un procedimiento tecnológico médico distinto a los anteriores descritos.

2.3 Principales aspectos a considerar en la trasplantología

2.3.1 Definición de muerte

Cuando se aborda la donación de un órgano proveniente de un paciente fallecido, cobra relevancia la definición de muerte, aspecto que se ha venido analizado más profundamente desde mediados del siglo pasado. La definición de los criterios para determinar “muerte” y “muerte encefálica” de un paciente, es

[1] Estas categorías se encuentran diversas fuentes, entre las que se pueden mencionar: Organización A Todo Pulmón, Aznar Lucea J. et al. 2015, Díaz Sánchez R. 2013, Reyes Acevedo R. 2005

importante a fin de brindar tranquilidad y confianza a cerca del momento en que se puede realizar la extracción de un órgano de un paciente fallecido, así como de los procedimientos requeridos para asegurar la viabilidad de los órganos a ser trasplantados. Estos criterios han sido fundamentales para generar las bases para la elaboración e implementación de legislación al respecto (Reyes, 2005). Por ejemplo, la Ley 9222, define (SCIJ- Sistema Costarricense de Información Jurídica, s.f.):

> Diagnóstico de muerte: cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias, cese irreversible de las funciones del cerebro completo, incluyendo las del tronco del encéfalo. Por lo tanto, la muerte puede ser determinada por criterios cardiopulmonares (ausencia de latido cardíaco, ausencia de movimientos respiratorios, ausencia de actividad eléctrica cardíaca efectiva) o por criterios neurológicos (muerte encefálica). (SCIJ- Sistema Costarricense de Información Jurídica, s.f.)

Debido a que es posible que pacientes con muerte encefálica tengan signos vitales, pueden dar la impresión de que están vivos y generar controversias en familiares y allegados, por lo que las precisiones en las definiciones y en el marco legal son importantes.

La introducción de la muerte cerebral como sinónimo de la muerte del individuo y equivalente a todos los efectos científicos, legales y éticos a la muerte cardiaca tradicional, se considera el factor fundamental para el desarrollo de la trasplantología (Burdiles y Rojas, 2010). Si bien, el diagnóstico de muerte se debe valorar desde el punto de vista científico, se ha atendido desde el marco legal, debido a que existen otras consideraciones, como, por ejemplo, las religiosas, las conceptuales y las filosóficas (Frutos, 2015).

2.3.2 Detección y atracción de donadores

Como se ha mencionado, el contar con los órganos y tejidos necesarios para responder a los requerimientos, resulta fundamental en la trasplantología, sin

embargo, en la mayoría de los países existen listas de espera crecientes de pacientes que necesitan un trasplante para mejorar su calidad de vida o asegurar su sobrevivencia. Si bien, en muchos casos la primera opción de donadores son los familiares o allegados de estos pacientes, no siempre es posible contar con los órganos requeridos o no son compatibles ni suficientes, por lo que hay que recurrir a los “donantes altruistas” vivos o fallecidos. A pesar de que esta sería una opción viable, muchas personas no están de acuerdo o no conocen las opciones para dar su consentimiento acerca de la donación de órganos, por lo que las tasas de donación se mantienen bajas.

A este respecto, Padilla *et al.,* (2015) analizaron varios estudios y concluyeron que la mayor parte de la población estaría dispuesta a donar sus órganos (63-90%, dependiendo del estudio); sin embargo, este porcentaje disminuye, cuando se refieren a la donación de los órganos de un familiar. Entre las negativas a donar señaladas sobresalen los aspectos religiosos y los aspectos relacionados al respeto y preservación de la integridad del cuerpo del paciente fallecido. Sin embargo, existe otro factor significativo, la falta de conocimiento e información sobre el tema, aspecto que fue indicado por la población general y por los profesionales en ciencias de la salud; respecto a este último grupo, resulta particularmente preocupante, ya que deberían ser el principal promotor de la donación.

De forma consecuente, los estudios enfocados en aumentar las tasas de donación señalan como uno de los factores más relevantes la sensibilización y educación de la población general y del personal de salud, todo ello en aspectos como la importancia de la donación de órganos y las opciones para ser donador (vivo y fallecido), considerando los requisitos, requerimientos y documentación necesaria, así como la definición de muerte cerebral. En el personal de salud, es importante reforzar el entendimiento del tema, incluyendo en su formación la legislación existente.

Otro aspecto fundamental en los programas de trasplantes es la identificación activa de potenciales donantes por parte de los programas de trasplantes. Las conclusiones de Padilla *et al*., (2015) indican que, si bien la actitud

es importante, para que las personas accedan a la donación se debe incidir a nivel de conocimiento sobre el proceso y contar con la participación del personal de salud en brindar tranquilidad a las personas.

Al respecto de la promoción de los trasplantes y a las campañas de sensibilización, difusión y capacitación, también existen aspectos que se deben normar. La ley 9222, indica en su artículo 12 *"*Se prohíbe solicitar públicamente o hacer cualquier publicidad sobre la necesidad de un órgano o tejido, o sobre su disponibilidad, ofreciendo o solicitando algún tipo de gratificación, remuneración, dádiva en efectivo o en especie, condicionamiento social, sicológico o de cualquier otra naturaleza*".* (SCIJ- Sistema Costarricense de Información Jurídica, s.f.)

2.3.3 Consecución de órganos

De acuerdo con Segura (2018), en el proceso de trasplante de órganos se pueden presentar diversas situaciones respecto a lo obtención de los órganos y a la situación de los donadores, que se pueden definir de la siguiente manera:

- *Donación:* el explantado no es remunerado, lo hace por razones meramente altruistas y está consiente la intervención quirúrgica.
- *Remuneración:* situación donde la persona explantada es remunerada, en dinero o especie, por consentir a la extracción de su órgano. Esta situación se puede presentar libremente en un país cuando existe un marco legal que lo reglamenta, como es el caso de Irán, que regula la remuneración en casos de explantación de riñón, o el de otros países que cuentan con esquemas con reglas claras brindadas previamente por el Estado. En muchos países está situación se considera ilegal, de manera que, si se da la transacción con conocimiento del donador, sería sin controles, poniendo en riesgo la integridad física y el interés económico que este pueda tener. La Ley 9222 de Costa Rica, en su capítulo III, determina que la "Prohibición para recibir gratificación,

remuneración, dádiva en efectivo o en especie, condicionamiento social, sicológico o de cualquier otra naturaleza*".*

- *Trata de personas:* es una situación sin control y en contra de la voluntad del donador, violentando los derechos del explantado, relativos a libertad, autonomía, vida, salud individual y dignidad humana. En estos casos se obtienen los órganos humanos mediante amenaza, uso de la fuerza o coacción, secuestro, fraude o engaño a la persona donadora o remunerando a quien tiene control sobre el extraído.
- *Tráfico ilegal de órganos:* referente a la promoción, favorecimiento, facilitación, transporte, mantenimiento, almacenamiento o publicidad de la obtención de órganos humanos ajenos, propios o de cadáver (según de la legislación), donde puede mediar remuneración o no (según la legislación), sea para implante en otro ser humano o cualquier otra finalidad; por ejemplo: rituales, estudios científicos o docencia, sin cumplir las reglas dadas por el ordenamiento jurídico para dichas actividades. (SCIJ- Sistema Costarricense de Información Jurídica, s.f.)

2.3.4 Características del órgano para el trasplante

Otro aspecto importante hace referencia a las características de los órganos de donantes, de manera que los aceptados para ser explantados cuenten con los criterios de "órganos procedentes de donantes con riesgo no estándar", considerando que no todos los donantes son iguales y cada órgano puede presentar circunstancias especiales, por lo que se debe asegurar que cumpla con las condiciones requeridas y que se minimicen los riesgos (Frutos, 2015).

2.3.5 Asignación de órganos

Como se ha mencionado, existen listas de espera para recibir un órgano, por lo que los pacientes, en algunos casos tienen que esperar años por un trasplante, pudiendo perder su vida o manteniendo su salud o sobreviviendo con

tratamientos, que en muchas ocasiones no están disponibles para toda la población y cuyo acceso pueden depender de muchos factores, como son la disponibilidad en los sistemas de salud, los recursos o situación de la persona que requiere el procedimiento. Además, se han señalado las diferentes situaciones que se pueden presentar para la obtención de órganos, muchas de las cuales conllevan la remuneración o coacción de posibles donantes.

Debido a lo anterior, el proceso de asignación de los órganos disponibles debe estar establecido, considerando las listas de espera para trasplantes y las variaciones en el tiempo. Los criterios para la distribución de órganos tienen que ser objetivos, exclusivamente médicos (teniendo en cuenta el mayor beneficio del receptor), de carácter público, buscando el consenso y basados en normas que tengan como fin elegir al mejor receptor posible. Además, estos procedimientos deben ser verificables y revisables, para justificar los criterios de selección de receptores para la asignación de los órganos disponibles (Frutos, 2015; Burdiles y Rojas, 2010; Reyes, 2005).

2.3.6 Tecnologías para la obtención de órganos y tejidos

Como se ha mencionado existen listas de espera de pacientes por un trasplante debido a la poca disponibilidad de donadores, a este respecto hay varias consideraciones que pueden hacer más compleja la problemática y por lo tanto, de las posibles soluciones, razón por la cual se han evaluado otras opciones para solventar los requerimientos. Márquez (2020) señala que existen tecnologías disruptivas e innovadoras para el trasplante de órganos; en este sentido, el autor menciona la ingeniería de tejidos, técnica CRISP, nanotecnología y nanomedicina y xenotrasplantes. A continuación, se describen de manera resumida estas tecnologías.

2.3.6.1 Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos (IT) utiliza los principios que rigen el trasplante de células, las ciencias aplicadas y la ingeniería, todo ello orientado hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que permitan restablecer o mantener la función normal de un órgano o tejido (Fabres, 2010). De esta manera, la IT aplica los principios y métodos de la ingeniería junto a los de las ciencias de la vida, todo ello con el fin de llegar a la comprensión fundamental de las relaciones estructura-función en mamíferos, además del desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren esa función; por lo que la IT está relacionada con la cirugía reconstructiva, trasplantes, microcirugía, biología celular, bioquímica, genética… entre otros (Morales-Sánchez *et al.,* 2019).

A través de los cultivos celulares, se han producido *in vitro* esófagos, dientes, orejas, válvulas cardiacas y fragmentos de órganos… entre otros. Con esta tecnología ya se están desarrollando y comercializando tejidos con resultados seguros y satisfactorios para los pacientes, por lo que se proyecta poder generar en un futuro extremidades y órganos completos, así como sustitutos biológicos y nanocompuestos que permitirán reemplazar o restaurar partes del cuerpo que estén dañadas, hasta alcanzar técnicas y tecnologías con costos que sean accesibles a la mayor parte de la población (Márquez, 2020).

La IT no utiliza animales sino biorreactores, los cuales permiten mantener las condiciones específicas e ideales del cultivo celular; por lo que se minimiza el problema bioético en el uso de animales y de los posibles efectos sobre la transferencia de enfermedades interespecie, al igual que las controversias alrededor de las donaciones con paciente fallecido. Está técnica es prometedora y podría solventar la deficiencia de órganos para trasplantes; sin embargo, aún se tienen limitantes relacionadas a la técnica, ya que por el momento no permite crear un órgano completo, trasplantable y por el que circule la sangre. Además, las condiciones y conocimientos para su implementación no están disponibles en todos los países, por lo que influye en los costos y el acceso equitativo, dando

como resultado un cuestionamiento bioético en el marco de la justicia (Márquez, 2020).

2.3.6.2 Técnica CRISPR

Se basa en el sistema de defensa inmunitario de las bacterias, que tienen un complejo formado por una proteína *Cas* unida al ARN producido a partir de las secuencias CRISPR (por sus siglas en inglés - *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, en español repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas). Este sistema defiende a las bacterias de ataques de virus, ya que permite una inmunización contra los virus al cortar segmentos de ADN de los virus invasores e incorporándolos a su propia secuencia de ADN, además, es posible que lo transfieran, por lo que las nuevas bacterias tendrían ya la defensa para el ataque (Bellver, 2016, Hinojar, 2017). Con base a esta capacidad, se aprendió a crear versiones sintéticas del ARN guía, para ser programado a fin de que pudiera cumplir su misión de guía en prácticamente cualquier célula. La precisión, la sencillez en el manejo y el bajo costo de esta técnica ha desencadenado mayores investigaciones para su aplicación en diversos campos, de manera que se ha ido perfeccionando para aprovechar mejor su potencial (Bellver, 2016).

De esta manera, se ha conseguido manipular el genoma de células vegetales y animales para conseguir nuevas variedades en cuestión de meses, a diferencia de los métodos tradicionales que tardaban años; además, permite entre otras cosas, alterar genes humanos para crear terapias génicas para enfermedades específicas y también obtener órganos completamente funcionales. En xenotrasplantes, se utiliza para generar terapias y disminuir el rechazo por parte del receptor (Márquez, 2020).

Desde el punto de vista técnico, se debe perfeccionar la técnica para ser más específica, descartar el riesgo de provocar alteraciones no deseadas, irreversible y no identificadas del ADN (Bellver, 2016, Hinojar, 2017 y Márquez 2020). Las investigaciones tendientes a mejorar estos aspectos se retrasaron por

la Pandemia de la COVID-19, se espera que en un futuro cercano se cuenten con avances que permitan optimizar su uso (Márquez, 2020).

Bióticamente existen aspectos a analizar que no tienen que ver con el tema de esta investigación, uno de los ejemplos respecta a la edición genética de la línea germinal humana (EGLGH), debido a los riesgos de eugenesia (edición genética para seleccionar características de los seres humanos); la inseguridad de esta práctica (debido a que aun hace falta mejorar algunos aspectos, por desconocimiento de los efectos no deseados que pudieran derivarse de ella y por el uso maligno que se haga con ella) (Bellver, 2016).

2.3.6.3 Nanotecnología y nanomedicina

A través de la nanotecnología y nanomedicina se están realizando esfuerzos para el diseño, construcción, crecimiento, modificación y mantenimiento de tejido artificial con el fin de crear órganos artificiales completamente funcionales, con un rango mínimo de complicaciones al ser trasplantados, e incluso para recomponer de forma molecular y celular *in vivo* e *in situ* un órgano o tejido dañado. La IT está relacionada con la nanotecnología; pero esta última no descarta la posibilidad de obtener *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* tejidos u órganos, con un grado de compatibilidad con el receptor total, así los costos y tiempo de los procesos serían menores en contraposición al de los xenotrasplantes.

Además, a diferencia de los xenostrasplantes, no se sacrificaría en el proceso ningún animal y se garantizaría la seguridad del paciente con un tiempo de recuperación muy corto. Si bien ya hay avances prometedores, uno de ellos es con nanotecnología, dado a que se han generado alcances en la técnica de prototipado rápido o de impresión tridimensional y en 4D; aún faltan investigaciones para lograr un órgano o tejido a partir de las células del paciente (Márquez, 2020).

2.3.6.4 Xenotrasplantes

Como ya se mencionó, se refiere al trasplante de órganos entre especies diferentes filogenéticamente. El término xenotrasplante viene del griego ξένος, xenos, que significa extraño, extranjero, ajeno. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, institución pública que tiene por objetivo proteger la salud pública mediante la regulación de los medicamentos, dispositivos médicos y el abastecimiento de alimentos, define como “xenotrasplante” a cualquier procedimiento que implique el trasplante, implante o infusión en receptores humanos de células, tejidos u órganos procedentes de animales no humanos, en el siguiente capítulo se profundizará más sobre los xenotrasplantes.

CAPITULO TERCERO. MARCO TEORICO: GENERALIDADES SOBRE LOS XENOTRASPLANTES

Si bien, existen varias opciones e investigaciones para subsanar los requerimientos de órganos para trasplantes, aún no hay resultados concluyentes respecto a las tecnologías descritas en el capítulo anterior, lo que ha contribuido a continuar la investigación y experimentación en diversos campos como es el caso de los xenotrasplantes.

La posibilidad de trasplantar órganos o tejidos animales a humanos no es reciente, ya que ha sido planteada a lo largo de la historia. La primera descripción documentada se refiere a una xenotransfusión realizada en 1667 por Jean Baptiste Denis, que transfundió sangre de un cordero a un hombre joven, con este procedimiento lo curó de una fiebre alta. Realizó más xenotransfusiones con las cuales obtuvo resultados mixtos que llevaron a que la xenotransfusión fuera prohibida en Francia por varios años, por temor a que causara muertes (Aristizábal *et al.,* 2017). Después se presentaron otros intentos similares con xenotrasplantes de tejidos de animales a humanos, pero es a principios del siglo XX cuando se realizan intervenciones que contemplan xenotrasplantes de órganos. Aristizábal *et al.* (2017) hace un recuento de los hitos en el siglo pasado, algunos de los cuales son:

- Entre 1904 – 1930, se realizaron xenotrasplantes de tejidos renales de conejos, cerdos, cabras y primates no humanos a humanos, procedimientos que resultaron en la muerte de los pacientes en las siguientes semanas.
- En 1920, Serge Voronoff realizó varios trasplantes de testículos de chimpancés a hombres, con pocas complicaciones, pero sin efectos benéficos documentados, aunque muchos de los hombres reportaban un “notable rejuvenecimiento”.
- Entre 1963 y 1964 se realizaron 13 trasplantes renales de primates no humanos a humanos. La mayoría de los pacientes fallecieron en las siguientes semanas debido a rechazo o a complicaciones infecciosas.

- En 1964, James Hardy realizó el primer xenotrasplante cardiaco de un chimpancé a un paciente moribundo al que no se le logró identificar un donante humano fallecido. El corazón no resultó ser suficiente para apoyar la circulación y el paciente falleció a las pocas horas.
- En 1969, se llevan a cabo xenotrasplantes hepáticos entre babuinos y pacientes humanos jóvenes sin lograr supervivencias a largo plazo.
- En 1977, Barnard *et al.* llevaron a cabo dos xenotrasplantes cardiacos heterotópicos de un chimpancé y un babuino.
- En 1984 se produce el más conocido de los xenotrasplantes cardiacos, cuando Leonard Bailey trasplantó el corazón de un babuino en una lactante. El procedimiento fue técnicamente exitoso, sin embargo, hubo rechazo del injerto y la paciente murió 20 días después.
- En 1993, Carl Gustav Groth trasplantó islotes de cerdo en un paciente diabético. Sin embargo, a pesar de que se documentó péptido C en la sangre del paciente, lo que indica que algunos islotes sobrevivieron, no se obtuvo ningún beneficio clínico.
- En el 2001, Rafael Valdes y David White realizaron trasplantes de islotes de cerdos combinados con células de Sertoli testiculares en niños con diabetes mellitus. Durante el seguimiento de más de un año, una niña de 17 años no requirió insulina ni otros medicamentos

De manera general, las primeras intervenciones realizadas tuvieron resultados poco alentadores y generalmente provocaban la muerte de los pacientes humanos, especialmente durante la cirugía (Deschamps, 2005), lo que desestimuló el avance de los xenotrasplantes, pasando décadas para que se reiniciaran las investigaciones en este campo. Como se señaló, entre las décadas 1970 y 1990 se llevaron a cabo varios intentos, la mayoría trasplantes de riñón y algunos de corazón e hígado, provenientes de diferentes animales; sin embargo, los pacientes sólo sobrevivían un corto período, lo que generó debates y rechazos respecto a esta práctica (Deschamps, 2005).

Actualmente, se realizan investigaciones alrededor de los xenotrasplantes, considerando dos posibles opciones: el trasplante temporal, mientras se tiene disponible un órgano humano y el trasplante definitivo del órgano. Sin embargo, si bien se realizan trasplantes de tejidos y células para algunas afecciones médicas o en odontología, aún no son una realidad los trasplantes de órganos de animales a humanos, aunque se han realizado algunas intervenciones en este siglo.

3.1 Consideraciones relacionadas a los xenotrasplantes

Si bien, los trasplantes de órganos provenientes de animales pueden ser una alternativa viable para permitirle a un paciente humano ganar tiempo hasta que se tenga un órgano humano disponible o como una solución definitiva. Sin embargo, los resultados de las investigaciones y de los procedimientos realizados, indican que aún existen aspectos clínicos y bioéticos que no han sido superados y que limitan el avance de los xenotrasplantes. Estos aspectos han sido descritos desde finales del siglo pasado (Miranda, González y Matesanz, 1999), Aristizábal *et al*. (2017) señalan como los más relevantes las técnicas quirúrgicas, las barreras inmunológicas y fisiológicas, además del riesgo de xenozoonosis[2].

3.1.1 Aspectos relacionados con la técnica quirúrgica

Estos aspectos se deben a las diferencias que pueden presentarse con las técnicas quirúrgicas tradicionales (de humano a humano), considerando que se trata de especies diferentes (por ejemplo, los animales utilizados son cuadrúpedos y los humanos bípedos). El tipo de órgano trasplantado es un factor determinante en las potenciales complicaciones en cualquier trasplante, pero más aún en los xenotrasplantes, por lo que hay que tener consideraciones especiales, lo anterior debido a las diferencias anatómicas y posturales de los animales con relación al paciente humano, que influyen en las técnicas quirúrgicas (Bazan *et al*., 2004). Sin embargo y de acuerdo con Casares (2000), los aspectos quirúrgicos han sido

[2] El término viene de zoonosis. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) una zoonosis es una enfermedad infecciosa que ha pasado de un animal a humanos.

prácticamente superados debido a la similitud de las técnicas utilizadas de manera rutinaria para trasplantes entre pacientes humanos y las utilizadas en xenotrasplantes.

3.1.2 Aspectos inmunológicos

Son los relacionados a las reacciones de rechazo a los órganos, tejidos o células trasplantadas presentadas por los pacientes receptores, a través de reacciones antígeno/anticuerpo mediadas por el sistema inmunológico, presentes en todo tipo de trasplantes. De manera general, se tienen varias consideraciones en los trasplantes entre humanos para contrarrestar los diferentes tipos de rechazo y facilitar el éxito de la intervención: se busca la mayor compatibilidad inmunológica entre pacientes (por ejemplo, que estén relacionados genéticamente) y se utilizan medicamentos inmunosupresores para disminuir los efectos de un posible rechazo. En los xenotrasplantes se avanza en aspectos como la modificación genética de los animales donadores; de acuerdo con Casares (2000) se han identificado cuatro tipos de rechazo: hiperagudo, retardado, agudo y crónico; los anteriores están mediados por diferentes tipos de células inmunes del receptor. Bazan *et al.* (2004) resume estos mecanismos para los xenotrasplantes en el siguiente cuadro:

Tabla 1. Mecanismos presentes en los diferentes tipos de rechazo a los xenotrasplantes

Tipo de rechazo	Mecanismos
Hiperagudo	Anticuerpos naturales anti-Gal α 1-3 + Complemento
Retardado	Monocitos, células killer Anticuerpos (por definir)
Agudo	Linfocitos T
Crónico	Linfocitos T (en estudio)

(Bazan, 2004)

El hiperagudo, provocado por el rechazo del órgano al ser completamente incompatible, se presenta pocas horas después de la cirugía y desencadena una reacción que puede terminar en la muerte del paciente (Gómez *et al.,* 2006). En xenotrasplantes ocurren por la interacción de los xenoanticuerpos naturales del receptor con los xenoantígenos del endotelio vascular del donante, lo que induce la activación del complemento, responsable del daño endotelial al inducir su activación y retracción, provocando la exposición del subendotelio y generando fenómenos de trombosis y hemorragia que pueden necrosar en minutos el órgano xenotrasplantado, al provocarse una disminución de la trombomodulina y un aumento del factor tisular (Bazan *et al.* 2004).

Aunque el rechazo hiperagudo se puede presentar en trasplantes entre pacientes humanos, es más intenso en la medida de que las dos especies son más distantes filogenéticamente, por lo que en xenotrasplantes son más frecuentes, ya que se trata de diferentes especies, siendo este aspecto el que más ha limitado el uso de órganos de origen animal (Gómez, 1998).

A través de la modificación genética de los animales donadores se ha resuelto el rechazo hiperagudo, mejorando los resultados para la aceptación de órganos con origen en animales no humanos. El rechazo agudo se manifiesta pocos días después del trasplante; además, su origen no está totalmente determinado. Adicionalmente, se ha determinado un tipo de rechazo, denominado xenorechazo retardado (DXR) o rechazo vascular agudo retardado, cuyos mecanismos siguen en estudio. Bazan *et al.* 2004, señala que tiene componentes humorales y celulares (macrófagos, células naturales killer).

Finalmente, el rechazo crónico se presenta meses después de la intervención y aún se desconocen los mecanismos inmunológicos exactos que están implicados; este tipo de rechazo se ha estudiado en monos trasplantados con riñones transgénicos que han sobrevivido hasta 100 días, observándose mecanismos similares a los que ocurren en los rechazos agudos.

3.1.3 Aspectos fisiológicos

Están relacionados con la posibilidad de que los órganos trasplantados no cumplan con todas sus funciones fisiológicas o no lo hagan de manera sostenida. En los xenotrasplantes estos aspectos dependen del órgano a ser trasplantado; en este sentido, se presentan mayores problemas cuando se utilizan órganos de animales con diferencias importantes con los órganos humanos o con diferencias en cuanto a la relación postural (Ej.: animales cuadrúpedos, como el cerdo), es por esto, que la selección de los animales donadores es importante.

De acuerdo con Bazan *et al.* (2004) en relación a los órganos provenientes de animales, otro factor a considerar es la vida media de las diferentes especies, ya que la media de vida de un ser humano es de alrededor de 80 años, mientras que la un cerdo es de 15 años; en este sentido, si se llegará a tener xenotrasplantes de órganos exitosos en personas con gran sobrevivencia, se tendría que considerar la evolución de los órganos de los animales en el ser humano, tomando en cuenta el potencial deterioro determinado por la media de vida del animal donador.

Aun se requieren mayores estudios en xenotrasplantes entre especies de animales no humanos, para poder definir que otros aspectos pueden influir, además del verdadero impacto de la media de vida de las diferentes especies sobre el comportamiento fisiológico de los órganos.

3.1.4 Aspectos dependientes del receptor y el donante

En cualquier trasplante, es necesario conocer la situación clínica e inmunitaria de los receptores y los donantes antes de realizar las intervenciones, con el fin de minimizar las complicaciones, principalmente por infecciones. Para los xenotrasplantes se crían los animales en condiciones libres de patógenos (SPF) y se han desarrollado protocolos para la valoración y prevención de enfermedades infecciosas y su gestión en el caso de animales donadores; sin embargo, no se han eliminado totalmente los riesgos (Bazan *et al.,* 2004).

3.1.5 Aspectos Infecciosos

Relativos a las complicaciones infecciosas de los trasplantes. En un trasplante tradicional (humano a humano) estas complicaciones son una causa importante de morbimortalidad; con los xenotrasplantes, adicionalmente se debe considerar el riesgo de que patógenos presentes en los donantes puedan cruzar la barrera interespecie, sean estos nuevos patógenos o patógenos ya conocidamente zoonóticos. De acuerdo con la Organización Mundial de Salud Animal (OMSA), el 60% de los patógenos humanos son originados en animales y se pueden transmitir por diversas vías, de manera directa entre animales y humanos, a través de los alimentos de origen animal, por vectores… entre otros.

El riesgo de transmisión de enfermedades a partir de xenotrasplantes ha acuñado un nuevo término, xenozoonosis. Si bien, estas zoonosis afectarían de manera directa e inicialmente a los pacientes trasplantados, podrían saltar a la población general dado el potencial de adaptación de varios patógenos, el posible cruce entre especies y la viabilidad de la transmisión de patógenos de animales a humanos por esta vía (Casares, 2000, OMS, 2005), en un apartado posterior se va a realizar una revisión más profunda del tema de las xenozoonosis.

3.2 Tipo de animales utilizados para xenotrasplantes

Existen diversas consideraciones al momento de seleccionar los animales fuente de órganos para trasplantes; a este respecto, los grandes primates no humanos (PHN) son considerados como el animal idóneo y la mejor fuente de órganos para los xenotrasplantes por tener un tamaño similar y ser filogenética, anatómica, fisiológica y posturalmente más cercanos al humano, por lo que utilizar estos animales contribuiría a inhibir el rechazo inmunológico y mejorar la adaptación de los órganos a sus funciones en el paciente trasplantado. Los primeros casos exitosos de xenotrasplantes, en cuanto a la supervivencia del paciente trasplantado, con periodos de hasta de 9 meses, se presentaron cuando se utilizaron órganos provenientes de PHN (De Francisco y Arias, 1995). Sin

embargo, a pesar de estas consideraciones, estos animales han sido descartados como fuentes de órganos, aunque algunos PNH se utilizan en investigaciones para xenotrasplantes, debido a los siguientes aspectos:

a. Aspectos ecológicos y de ciclos de vida

Los PNH son animales con ciclos de vida largos, embarazos prolongados y camadas únicas de crecimiento lento, que se reproducen lenta e ineficazmente en cautiverio. Estos aspectos afectan la investigación y se convierte en limitante para su cría en masa, lo que podría afectar su utilización de manera generalizada. Además, en función del bienestar animal se requieren de condiciones especiales para mantenerlos en cautiverio, espacios con zonas verdes y áreas de ejercicio; todo esto redunda en más dificultades para su crianza y mantenimiento como animales de investigación. Otros PHH, que pueden ser más fáciles de reproducir y mantener, son demasiado pequeños para proporcionar órganos adecuados para humanos (Aristizábal *et al*., 2017).

b. Costos de mantenimiento

La crianza, reproducción y mantenimiento de PNH implica costos, debido a que son animales grandes con necesidades especiales, tales como la alimentación diversa y espacio físico amplio. Además, presentan problemas de adaptación a condiciones de producción intensiva, requiriendo ajustes a los espacios y mayores atenciones por parte de los cuidadores, lo que aumenta los costos de su reproducción.

c. Rechazo social y cuestionamientos éticos

La mayoría de los PNH están en peligro de extinción y protegidos por legislaciones ambientales, por lo que naturalmente se tienen restricciones para su

utilización en investigación. Además, las investigaciones o manipulación genética de estas especies generan rechazos por gran parte de la comunidad, en parte por ser animales en vías de extensión; además de ello, porque son animales con los que las personas sienten empatía y se identifican más fácilmente.

d. Mayor riesgo de traspaso de enfermedades

La Organización Mundial de la Salud (OMS), indica que los patógenos zoonóticos pueden ser bacterias, virus, parásitos o agentes no convencionales (por ejemplo, los priones). Existen varios factores que influyen en las zoonosis, entre los que se encuentran las características específicas de los agentes biológicos causantes de la zoonosis y el salto de la barrera de especie, con la adaptación de un patógeno desde un hospedero a otro nuevo, que se acompaña por una alta mortalidad y rápida difusión en el nuevo hospedero (Cobos *et al.,* 2014). Debido a que existen patógenos que son específicos de una especie, el hecho de que los PNH sean animales con alta cercanía filogenética con el ser humano, puede facilitar el salto de estos patógenos especie específicos (Ramírez *et al.,* 2002). Si se diera el salto de un patógeno nuevo, que no se ha identificado en el ser humano, el impacto podría ser grave e inclusive convertirse en una pandemia.

3.2.1 Selección de los animales para xenotrasplantes

Existen diversos factores que afectan la selección de animales para los xenotrasplantes, como se revisó con los PNH. Debido a las dificultades y limitaciones para el uso de PNH, se han evaluado otras opciones de animales. Aristizábal *et al.* (2017) resume en la siguiente tabla los aspectos a considerar entre los animales que mayormente se han considerado para los xenotrasplantes.

Tabla 2. Ventajas y desventajas del cerdo como potencial fuente de órganos y células para humanos, en comparación con los babuinos

Característica	Cerdo	Babuino
Disponibilidad	Ilimitada	Limitada
Potencial de reproducción	Buena	Pobre
Madurez sexual	4-8 meses	3-5 años
Duración del embarazo (días)	114±2	173-193
Numero de crías	5-12	1-2
Crecimiento	Rápido (Alcanzan el tamaño de un humano adulto en 6 meses. Este factor depende de la raza)	Lento (9 años en alcanzar el tamaño máximo)
Tamaño de órganos adultos	Adecuado	Inadecuado [b]
Costos de mantenimiento	Significativamente más bajo	Alto
Similitudes anatómicas con los humanos	Moderadamente cercanos	Cercanos
Similitudes fisiológicas con los humanos	Moderadamente cercanos	Cercanos
Relación del sistema inmune con los humanos	Lejano	Cercano
Conocimiento en la tipificación de tejidos	Considerable	Limitada
Necesidad de compatibilidad del tipo sanguíneo con los humanos	Probablemente innecesaria	Importante
Experiencia con ingeniería genética	Considerable	Ninguna
Riesgo de xenozoonosis	Bajo	Alto
Capacidad de producir animales libres de patógenos	Sí	No
Opinión pública	Más a favor	Mixta

[a] Alcanzan el tamaño de un humano adulto en 6 meses Este factor depende de la raza.

[b] El tamaño de ciertos órganos, por ejemplo, el corazón, podría ser inadecuado para el trasplante en un humano adulto.

Debido a lo expuesto para los PNH y el resumen de la tabla anterior, se han dirigido los esfuerzos e investigaciones a la utilización de cerdos, especie con la

que se tiene experiencia productiva y que se ha sido utilizado para otros fines (producción de alimentos), lo que genera menor rechazo en la población (Valente, 2012). Los cerdos tienen una fisiología y algunos órganos y tejidos similares a los humanos; además, el uso de estos animales se facilita porque ya se crían en los sistemas pecuarios, no son costosos, son de fácil acceso y producción (crecimiento rápido, camadas múltiples); además de ello, la población en general muestra menor rechazo a su utilización en investigaciones. Sin embargo, hay que tener consideraciones adicionales:

- Diferencias posturales de los órganos, ya que los cerdos son animales cuadrúpedos, por lo que apoyan su cuerpo en las cuatro patas y los humanos son bípedos, lo que puede generar diferencias en la conformación de los órganos y su situación anatómica, aspectos que se deben tener en cuenta en la técnica quirúrgica. Por ejemplo, la postura erecta de los humanos, a diferencia de los cerdos, tiene un impacto evolutivo en la estructura de las válvulas del corazón; sin embargo, se ha demostrado que es un problema insignificante en estudios entre porcinos y PNH.
- Limitaciones en el desempeño fisiológico del xenotrasplante, lo que se ha contrarrestado con el aseguramiento de que los órganos trasplantados puedan cumplir adecuadamente con todas sus funciones fisiológicas en el organismo humano receptor (Miranda *et al.,* 1999). Por ejemplo, anatómicamente el corazón de un cerdo, aunque no es idéntico, es similar al de un humano, fisiológicamente, el gasto cardiaco y el volumen sistólico son comparables entre las dos especies. La presión arterial media, la frecuencia cardiaca y el flujo sanguíneo son casi idénticos.
- Son más frecuentemente los rechazos, debido a que son animales más alejados filogenéticamente de los humanos, lo que se ha contrarrestado con la modificación genética, desde finales del siglo XX, de animales donadores a fin de que expresen proteínas humanas.

- Promedio de vida de los animales con relación a los humanos: considerando que los cerdos tienen un promedio de vida menor (15 años), se tendría que valorar la evolución de los órganos porcinos en el hombre conforme se alcance supervivencias de años en los individuos trasplantados, pues la vida media del ser humano es de 70 a 80 años y cada vez se incrementa más (Bazan *et al*., 2004).

3.3 Alternativas a los rechazos en los xenotrasplantes

El origen de los órganos en los xenotrasplantes, es decir, los aspectos relacionados al tipo de animal utilizado como fuente de órganos, se han vinculado con rechazos en los receptores humanos, especialmente rechazos hiperagudos a los órganos trasplantados. Sin embargo, los avances en las ciencias médicas, biotecnología e inmunología han abierto nuevas posibilidades, que han permitido avanzar hacia la resolución del rechazo con la implementación de técnicas como la modificación genética de los animales donadores, acompañadas de terapias inmunosupresoras en los receptores (OMS, 2005).

De acuerdo con Aristizábal *et al.,* (2017), debido a que los factores asociados con el rechazo hiperagudo de un xenoinjerto son similares a los del rechazo de los aloinjertos ABO-incompatibles, es decir los que se presentan por incompatibilidad a los diferentes grupos sanguíneos de los humanos, inicialmente se utilizaron mecanismos similares como la plasmaféresis[3] para agotar el receptor de anticuerpos anticerdo, o como las columnas de inmunoafinidad para agotar específicamente los anticuerpos. Sin embargo, estos esfuerzos retrasaron parcialmente el rechazo, pero los injertos se perdían cuando se recuperaban los niveles de anticuerpos; también se intentó administrar un agente que inhibiera el

[3] La plasmaféresis terapéutica o recambio plasmático terapéutico, es una técnica o procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea que consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma (de 2 a 5 litros), para eliminar o remover partículas de gran peso molecular, patógenos o disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros componentes en el plasma que intervienen la respuesta inmune patológica y que son considerados responsables de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas (Molina 2018).

complemento tal como el factor del veneno de cobra, que igualmente aumentaba la supervivencia del injerto, pero con efecto temporal.

Posteriormente, cuando la modificación genética de los animales avanzó se presentaron mayores progresos relacionados con la producción de cerdos transgénicos, con la introducción de nuevos genes de origen humano y la inactivación de otros que favorecen el rechazo (Correa *et al*., 2016). De esta manera, se propuso un enfoque diferente para evitar el rechazo por medio de proteínas reguladoras del complemento, como el factor de aceleración de decaimiento del complemento (CD55 o DAF) o la proteína cofactor de membrana (MCP o CD46). Además, con el establecimiento de la importancia de los antígenos Gal en el rechazo, se apuntó a atacar al gen que produce la enzima que une el Gal a las terminales de las cadenas de oligosacáridos, llamada α1,3-galactosiltransferasa. En el 2001, cuando se produjo el primer cerdo con supresión de este gen (GTKO) y hasta ahora, los estudios muestran protección del rechazo hiperagudo (Aristizábal *et al.,* 2017).

Otras investigaciones han incursionado sobre nuevas terapias génicas y trasplantes, dirigiendo esfuerzos a la inhibición de uno de los componentes básicos del sistema de complemento, parte del sistema inmune, para proteger a los condrocitos (células del cartílago) de porcinos, del rechazo del xenotrasplante en humanos cuando se las ha trasplantado este tipo de tejido a pacientes con lesiones traumáticas (Islas, 2010). De esta manera, se han utilizado algunos tipos de xenotrasplantes de tejido de forma exitosa, como los tratamientos de quemaduras graves con co-cultivos de células cutáneas humanas y de ratones; además del tratamiento de enfermedades como la diabetes tipo 1 con la utilización de células como islotes pancreáticos (OMS, 2005, Copper *et al.,* 2014).

Aristizábal *et al.,* (2017), señalan que con base en las biotecnologías disponibles se ha realizado avances en la modificación genética de los animales que se utilizarán como fuente de órganos, de manera que la actualidad existe alrededor de 40 tipos diferentes de cerdos genéticamente modificados a nivel mundial, con algunos que expresan hasta 5 o 6 modificaciones (Tabla 3).

Tabla 3. Cerdos genéticamente modificados disponibles para la investigación en xenotrasplantes

Regulación del complemento por medio de la expresión de un gen regulador del complemento humano
CD46 (proteína cofactor de membrana)
CD55 (factor acelerador de la degradación)
CD59 (protectina)
Deleción o supresión de antígenos Gal o noGal
Expresión del gen de la H-transferasa humana (expresión del antígeno del grupo sanguíneo O)
Endobetagalactosidasa C (reducción de la expresión del antígeno Gal)
Inactivación del gen de la α1,3-galactosiltransferasa (GTKO)
Inactivación del gen del ácido N-acetilneuramínico citidina monofosfato (NeuGcKo)
Inactivación del gen del β1,4 N-acetilglucosaminiltransferasa
Expresión del gen de la N-glucosalminiltranferasa III (GnT-III)
Expresión del receptor 1 de factor de necrosis tumoral α
Supresión de la respuesta inmune celular por la expresión o regulación de genes
CIITA-DN (supresión del CMH de clase II lo que resulta en supresión de los antígenos leucocitarios de clase II)
Supresión del CMH de clase I
HLA-E/microglobulina humana- β2 (inhibición de las células natural killer humanas y la citotoxicidad por macrófagos)
Ligandos FAS humanos (CD95L)
CTLA4-Ig porcino (antígeno 4 del linfocito T citotóxico o CD152)
TRAIL humano (ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral)
Expresión o deleción de genes anticoagulantes o antiinflamatorios
Deficiencia del factor de von Willebrand (mutación natural)
Inhibidor humano del factor tisular (TFPI)
Trombomodulina humana
Receptor humano endotelial de proteína C (EPCR)
CD39 humano (ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa-1)
Expresión de genes anticoagulantes, antiinflamatorios y antiapoptosis
A20 humano (factor de necrosis tumoral α inductor de proteína 3)
CD47 humano (interacción especie-específica con SIRP α inhibiendo la fagocitosis)
Supresión del gen del receptor porcino de asialoglicoproteína 1 (ASGR1-KOO) (disminución de la fagocitosis de plaquetas)
Proteína humana reguladora de señal-α (SIRPα) (Disminución de la fagocitosis plaquetaria por autorreconocimiento)
Prevención de la activación de retrovirus endógenos porcinos (PERV) PERV siRNA

Otras investigaciones se han dirigido a la utilización de sustancias inhibitorias. El Proyecto de Investigación en Xenotrasplante del Hospital de Juan Canalejo de La Coruña, España, adelantó estudios sobre trasplantes de corazones de cerdos transgénicos a PNH (babuinos), con el uso de sustancias inmunosupresoras, que muestran avances para el control del rechazo hiperagudo, pero con una supervivencia menor a 3 meses de los babuinos trasplantados y una alta mortalidad en el primer mes. El fracaso de estos procedimientos puede deberse en parte, a que se están utilizando corazones de cerdos transgénicos con genes humanos y no con genes de babuino, lo que hace necesario realizar ensayos con corazones con genes babuinos o bien, realizar trasplantes de cerdos modificados a humanos; sin embargo, existen dificultades para realizar investigaciones en humanos. Esta limitante ha sido señalada por los investigadores, haciendo la referencia que su abordaje implica la necesidad de proceder con “cautela” (Casabiona, 2012).

De acuerdo con Aristizábal *et al*. (2017), a pesar de que altas dosis de inmunosupresión convencional han retrasado el rechazo, esta inhibición del sistema inmune se ha asociado con una alta incidencia de complicaciones infecciosas. Se cuenta con mejores resultados con la ingeniería genética de los cerdos transgénicos para el agente estimulador de células T (CTLA4-Ig), pero debido a los altos niveles de inmunosupresión que produce, impide la supervivencia a largo plazo. En la actualidad los esfuerzos se han dirigido a expresar CTLA4-Ig en tejidos seleccionados.

Si bien, los avances en las investigaciones han demostrado que las respuestas innata y adaptativa son controladas gracias a la combinación de ingeniería genética con un régimen inmunosupresor adecuado, aún se presenta un bajo grado la activación de células endoteliales vasculares debido a la unión de anticuerpos con otros antígenos porcinos. Así los seres humanos tienen al menos otros dos anticuerpos naturales, llamados ácido N-glicolilneuramínico (NeuGc) y el b1,4N-acetilgalactosaminiltransferasa; la reciente producción de cerdos en los que se ha eliminado el gen que codifica para el NeuGc ha permitido el inicio de estudios *in vitro*, que se encuentran en proceso (Aristizábal *et al.,* 2017).

Otra de las complicaciones que se presentan está asociada a las disfunciones de la coagulación, para lo que se administran anticoagulantes o agentes antitrombóticos al receptor con resultados intermedios; se han producido mejores resultados con aumento de los agentes inmunosupresores. Adicionalmente, se está avanzando por medio de la manipulación genética para desarrollar cerdos que expresen proteínas reguladoras de la coagulación como la trombomodulina (TBM), el receptor endotelial de proteína C (CD39) o el inhibidor del factor tisular; esto generaría un equilibrio procoagulante y anticoagulante con aumento en la supervivencia del tejido (Aristizábal *et al*., 2017).

Aunque no existen aún protocolos establecidos, de forma excepcional ya se han llevado a cabo en Estados Unidos xenotrasplantes de órganos de cerdo modificados genéticamente a humanos. Los primeros fueron xenotrasplantes de riñón que se realizaron a personas en situación de muerte cerebral a finales del 2021. Se han trasplantado riñones GTKO a dos personas y riñones de un cerdo con 10 modificaciones genéticas (una persona dos riñones). En ninguna de las intervenciones hubo signos de rechazo hiperagudo. Más recientemente, en enero de 2022, se trasplantó por primera vez un corazón con 10 modificaciones genéticas a un paciente vivo, que falleció a los dos meses (Morán, 2022).

Si bien se cuenta con importantes avances, aun no hay resultados definitivos que controlen las limitantes en cuanto a los rechazos a los xenotrasplantes por parte de los pacientes receptores. Además, se tienen otras limitantes relacionadas con la presencia de patógenos capaces de producir enfermedades a través de los xenotrasplantes, las cuales se revisarán en la siguiente sección.

3.4 Xenozoonosis

El término xenozoonosis se refiere a la posibilidad de la aparición de nuevos agentes patógenos en los xenotrasplantes, como resultado del paso de estos agentes de los animales no humanos donadores a los receptores humanos. Estas

enfermedades pueden afectar directamente al individuo trasplantado, pero también puede ser un riesgo para la población en general (Valente, 2012). De acuerdo con la OMSA, el 60% de los patógenos humanos son zoonóticos, existe evidencia acerca del origen animal de enfermedades importantes en salud pública como la enfermedad de Creutzfeldt – Jacob y el Ébola, entre otras (Valente, 2012). Más recientemente, la pandemia de la COVID-19, evidenció el riesgo de que una enfermedad no reportada de origen animal se adapte rápidamente a los humanos y se convierta en epidemia o pandemia, teniendo una afectación sobre la salud pública y la calidad de vida de la población.

El paso de enfermedades entre especies se puede presentar, ya que patógenos que dependen de una especie animal específica, como los virus especie-específicos, estos se relacionan con ella por características genéticas y pueden saltar a otras especies animales, incluyendo el humano. Además, existen patógenos benignos para una especie pero que pueden causar enfermedad en otra (López de la Vieja y Velayos, 2008); de igual forma, pueden existir patógenos que pueden mutar o aún no han sido descritos, por lo que no se cuenta con una cuantificación exacta de estos riesgos de las potenciales zoonosis. Hay evidencia que cuando los patógenos como los virus, cruzan la barrera entre especies, pueden generarse enfermedades graves, como en el caso del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), del que se sabe que al menos una de sus variantes, paso a los humanos a través del contagio de un mono al hombre, o epidemias como la gripe de 1918/1919 (Otchet, 2000)

En xenotrasplantes de PNH a humanos se han presentado antecedentes de enfermedades transmitidas entre especies (OMS, 2005). Otchet (2000) hace referencia al caso mediático del trasplante de corazón de un babuino a una niña recién nacida en 1984, realizado en Estados Unidos, este terminó en la muerte de la paciente 20 días después de la cirugía, por un proceso infeccioso, en esa época no se mencionaba las xenozoonosis. Esta situación generó cuestionamientos de la madre de la niña, por no haber sido informada adecuadamente de los riesgos de la cirugía; como resultado de esta experiencia la comunidad científica empieza a evaluar los posibles riesgos en otros intentos de xenostrasplantes, considerando

que la mayor parte de los pacientes fallecían pocas semanas después del procedimiento.

Existen dos tipos de infecciones relacionadas con los xenotrasplantes: las vehiculizadas por el animal que es fuente del trasplante, es decir en las que los patógenos pasan directamente de los animales donadores al humano y las que utilizan este animal como vector, es decir que los trasplantes podrían facilitar que algunos patógenos que tradicionalmente infectan especies animales “salten” a los humanos (Ramírez *et al.,* 2001).

Respecto al tipo de animal utilizado en los xenotrasplantes, en los cerdos, animal que se ha identificado como el más apto, se han identificado más de 60 agentes infecciosos con capacidad potencial para afectar a los humanos (Correa *et al*., 2016) y algunas enfermedades zoonóticas reconocidas están relacionadas con estos animales, entre las que se pueden mencionar algunas como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y la influenza porcina. Sin embargo, esto no descarta que existan otras enfermedades de las que no se tiene conocimiento en la actualidad.

El riesgo de transmisión de enfermedades porcinas a pacientes humanos sanos es bajo, debido a la barrera interespecie; sin embargo, hay patógenos que lo hacen. Adicionalmente, se debe considerar que para tener éxito en el procedimiento, para minimizar el rechazo se utilizan terapias inmunosupresoras, por lo que los pacientes estarían más vulnerables a potenciales infecciones (Fernández y Vilches, 2003, Zhang y Ling, 2022). Además, los sistemas inmunitarios de los animales no pueden reconstituirse de manera efectiva en órganos animales implantados dentro de los huéspedes humanos, lo que puede aumentar aún más los riesgos potenciales de enfermedades animales.

Los patógenos de origen animal pueden establecer infecciones productivas en órganos o tejidos animales implantados dentro del cuerpo humano, ya que esos tejidos son sus huéspedes naturales. Luego, los patógenos animales pueden mutar y adaptarse gradualmente para cruzar la barrera de las especies e infectar los tejidos humanos dentro del huésped; esos patógenos derivados de animales

pueden eventualmente propagarse entre otros miembros de la comunidad, después de acumular suficientes mutaciones (Zhang y Ling, 2022).

Sumado a lo anterior, es más probable por la patogenia de algunas enfermedades que algunos órganos trasplantados se conviertan en objetivos de patógenos de origen animal. Por ejemplo, el pulmón es un órgano diana importante para muchas enfermedades infecciosas como la gripe, el SARS y la COVID-19. Los virus de la influenza humana y aviar pueden establecer infecciones en el pulmón de cerdo al mismo tiempo, por lo que pueden generar virus de influenza recombinantes más virulentos y transmisibles que contienen materiales genéticos de virus de influenza humana y aviar. Además, los pulmones están conectados directamente con el medio ambiente a través del tracto respiratorio, por lo que es más fácil exponerse a la fuente de patógenos infecciosos; por ende, se debería tener esta consideración al elegir órganos animales para trasplante (Zhang y Ling, 2022).

El riesgo total de las xenozoonosis no ha sido determinado y hacen falta más investigaciones y ensayos clínicos; adicionalmente, con base en la experiencia con los alotrasplantes humanos, se asume el potencial riesgo de infección a través de los xenoinjertos. El riesgo se amplifica ante la posible transmisión de infecciones zoonóticas de los animales (porcinos) a los receptores humanos, para las cuales no se cuenta con herramientas de diagnóstico y cuyo comportamiento en el receptor inmunosuprimido es impredecible.

Por otro lado, algunos ensayos clínicos indican que los episodios de transmisión podrían ser infrecuentes, además de ser irreconocibles entre las infecciones que se prevé puedan producirse en los receptores inmunosuprimidos. Un progreso significativo se ha realizado en el estudio de la microbiología de los xenotrasplantes, sobre todo en el tamizaje de los animales de los ensayos clínicos de xenotrasplantes y se cuenta con múltiples pruebas microbiológicas (Aristizábal *et al.,* 2017).

Como parte de las acciones dirigidas a minimizar este riesgo, se han realizado avances en la utilización y producción de animales en condiciones controladas libres gérmenes y de patógenos específicos y oportunistas (como por ejemplo los

llamados SPF por sus siglas en inglés – *specific pathogen free* – libres de patógenos específicos, los SOPF, por sus siglas en inglés - *Specific and Oportunistic Pathogen Free* – libres de patógenos específicos y oportunistas, y los GF por sus siglas en inglés - *Germ Free* – libres de gérmenes) para las investigaciones y en los procesos de modificación genética. Estos animales son líneas con estados sanitarios certificados, como una forma de disminuir los riesgos de transmisión de enfermedades (Gómez, 1998).

Si bien está es una alternativa viable, la producción de este tipo de animales resulta costosa ya que requiere condiciones especiales de bioseguridad y manejo (Muñoz *et al.,* 1998, Carriquiriborde *et al.,* 2006); más aún, tratándose de animales, que por su tamaño, necesitan relativamente espacios amplios. Además, se requieren condiciones especiales para cirugías e intervenciones médicas, que se diferencian de las instalaciones utilizadas para fines comerciales. Por ejemplo, las medidas incluyen control sobre el parto, que se realiza por histerectomía, en donde se retira el útero completo con las crías adentro para que estas sean extraídas del útero en lugares seguros; por otro lado, sobre el ambiente hay un manejo cuidadoso con medidas de bioseguridad estrictas y vigilancia constante de los animales y del personal que los cuida (Correa *et al*., 2016). Algunas de estas medidas se utilizan para la producción de otros animales libres de patógenos, incluyendo pollos.

La producción de este tipo de animales como donadores de órganos representan un avance importante en la disminución del riesgo de xenozoonosis, debido a la eliminación de la mayoría de los riesgos infecciosos; sin embargo, la posibilidad de transmisión de enfermedades no se ha eliminado totalmente. Recientemente fue noticia el trasplante de un corazón de cerdo a un humano, que resulto en la muerte del paciente trasplantado poco tiempo después de la intervención, debido a una infección[4] (infobae, 2022). Para disminuir la incertidumbre y eliminar unas de las principales limitantes de los xenotrasplantes, las investigaciones deberán considerar los animales modificados genéticamente

[4] https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2022/05/06/el-paciente-que-recibio-el-primer-trasplante-de-corazon-de-cerdo-murio-de-un-virus-porcino/

con genes humanos, que podrían tener un factor facilitador para el paso de enfermedades, ya que mantiene vigente el potencial de nuevas enfermedades que afectarían a los individuos trasplantados, con riesgo de convertirse en un problema importante de salud pública (González *et al.,* 2004, Carriquiborde *et al.,* 2006, Murray, 2011, Valente, 2012).

De acuerdo con Aristizábal *et al.,* (2017), los cerdos y los humanos poseen virus en su genoma, retrovirus humanos endógenos (HERVs) y retrovirus porcinos endógenos (PERV- *Porcine Endogenous RetroViruses*) respectivamente. Estos retrovirus son secuencias de genes derivadas de pasadas infecciones retrovirales de células germinales, que quedan insertadas de forma permanente en los genomas de los organismos, por lo que podrían mantenerse y pasar a otras generaciones (Sentis, 2002, Aristizábal *et al.,* 2017).

Por estar presentes los retrovirus en los genomas y por su potencial de paso a otras generaciones, la preocupación en los xenotrasplantes radica en la posibilidad de que se presente una transmisión “silenciosa” que puede causar alteración de la regulación de los genes o recombinación genética. Se han identificado tres subgrupos de *gammarretrovirus* (PERV A-B-C) que poseen potencial infeccioso. De estos, el PERV-A y -B tienen la capacidad de infectar células porcinas y células humanas en cultivos *in vitro*, mientras que PERV-C solo infecta células porcinas (Aristizábal *et al.,* 2017).

Los retrovirus endógenos humanos (HERV), que en su mayoría son ineficientes en su replicación en la población, se diferencian de los retrovirus endógenos porcinos (PERV), en que por el contrario estos últimos pueden replicarse activamente y producir partículas virales infecciosas en células de cerdo normales (Zhang y Ling, 2022). Así, los cerdos pueden contener secuencias que codifican retrovirus específicos (PERV) y que pueden infectar *in vitro* a células humanas; pueden existir otras características que favorecen el paso de estos virus y que no han sido descritas, ya que hacen falta modelos animales que sirvan para analizar satisfactoriamente estos riesgos.

Por otro lado, se han realizado estudios retrospectivos en sangre de pacientes que han sido expuestos por poco tiempo a tejidos vivos de origen porcino y no se han encontrado evidencias de la presencia de los PERV, ni de la capacidad de estos virus de infectar a PNH o a humanos *in vivo* (Aristizábal *et al.,* 2017); sin embargo, se requieren más investigación a este respecto para contar evidencia definitiva de la ausencia de riesgo (Correa J. *et a.,l* 2016) De ser posible la transmisión y adaptación de los PERV, se podrían ocasionar potenciales epidemias, que, debido a la falta de conocimiento implicarían retos para su manejo (Zhang y Ling, 2022). Algunos estudios han lanzado luces respecto a posibles tratamientos, con evidencias preliminares que indican que estos virus podrían ser susceptibles a ciertos agentes antivirales (Aristizábal *et al.,* 2017).

El enfoque para garantizar la seguridad de los xenotrasplantes clínicos se basa del abordaje de este tema en los alotrasplantes humanos, en ambos casos la prevención absoluta de la transmisión de la infección con el trasplante no es posible. El tamizaje para todos los potenciales patógenos es imposible; en el xenotrasplante clínico el nivel de seguridad se ha desarrollado más allá del disponible para los alotrasplantes. Se cuenta con una producción porcina que asegura el nacimiento de lechones completamente libres de patógenos y que pueden ser probados de forma rutinaria para una batería extensa de patógenos humanos (Aristizábal *et al.,* 2017).

Además, se están haciendo esfuerzos para erradicar los PERV, con avances importantes; en 2015 se demostró que la inactivación de todas las copias de los genomas de PERV en una línea celular porcina, utilizando CRISPRCas9, logra una reducción de más de 1000 veces de posibilidad de transmisión de PERV a células humanas (Zhang y Ling, 2022). En 2017, se generaron cerdos inactivados con PERV a partir de una línea celular porcina primaria inactivada con PERV mediante transferencia nuclear de células somáticas por el mismo grupo; sin embargo, los resultados no son concluyentes (Zhang y Ling, 2022).

Si bien, las investigaciones para el control de las xenozoonosis están dirigidas a minimizar los riesgos potenciales y han logrado avances importantes, todavía se hace necesario mayor investigación y análisis para contar con

evidencia concluyente sobre el verdadero riesgo de xenozoonosis, esto con el fin de disminuir la incertidumbre a este respecto.

CAPITULO CUARTO. MARCO TEORICO: GENERALIDADES DE “UNA SALUD”

El concepto de “Una Salud” hace referencia a la interdependencia presente entre la salud humana, la salud animal y la salud de los ecosistemas, considerando que, las acciones realizadas en alguna de estas interfases afectarán necesariamente a las otras dos. Este concepto es fundamental para el entendimiento con un enfoque integral de la dinámica de los factores que afectan la salud pública y para el diseño de las acciones que se deben realizar en los ámbitos de la salud humana, salud animal y ambiente.

Si bien, este concepto se ha difundido mayormente en las últimas dos décadas, existen antecedentes de larga data que documentan visiones integradoras alrededor de la salud y que son congruentes con el concepto actual. Hipócrates (460-370 AC), por ejemplo, mencionó relaciones entre condiciones no habituales de ambiente y clima, con la presencia de enfermedades infecciosas. Entre otros hallazgos publicados en sus obras *Sobre los aires, aguas y lugares* y *Epidemias* figura la constatación de un patrón en la estacionalidad de la tuberculosis, traducida por picos de incidencia en el verano, a diferencia de otras enfermedades respiratorias; actualmente se sabe que esto es debido a la vinculación entre la disminución de la incidencia de luz solar y niveles asociados de vitamina D en los meses invernales, cuando se contrae la enfermedad, condiciones que afectan la función macrofágica y la inmunidad celular, favoreciendo la enfermedad (Falagas y col., 2010; Fares, 2011).

Otros autores de la antigüedad hicieron menciones acerca de esta relación, Aristóteles (384-322 AC) empleó el concepto de medicina comparativa en sus *Estudios de relaciones y características comunes entre los seres humanos y otros mamíferos*, obra que se plasmó en los nueve libros de su serie Historia Animalium (Evans y Leighton, 2014).

Claude Bourgelat (1712-1779), fundador de los centros de enseñanza superior en veterinaria, incorporó el concepto de *biopatología*, basado en que el estudio de las patologías animales era útil para comprender las patologías que

afectan a los humanos (OMSA, 2011). Posteriormente, Rudolf Virchow (1821-1902), médico patólogo, amplió el abordaje de la salud, realizando aportes importantes al considerar las condiciones sociales generadoras de enfermedad (epidemias naturales y artificiales) y contribuyendo a la construcción del concepto de “Una Salud”, al afirmar que “entre la medicina de animales y humanos no hay líneas divisorias, ni debería haberlas. El objeto es diferente, pero la experiencia obtenida constituye la base de toda medicina*”* (Zunino, p.47, 2018); además, acuñó el término de zoonosis (enfermedades compartidas entre animales y humanos) promoviendo la conveniencia de que médicos humanos y veterinarios conocieran de ciencias naturales (Zunino, 2018). Calvin Schwabe, en la década de los 70, fundamentó la necesidad de integrar la salud animal, humana y ambiental en la gestión de la medicina animal y la salud pública, en su libro *Medicina Veterinaria y Salud Humana*; además, introdujo el concepto de “Una Medicina” (Zunino, 2018).

En el 2007, la Junta Ejecutiva de AVMA (*American Veterinary Medicine Association*) resolvió crear un Grupo de Trabajo con el fin de lanzar la Iniciativa de “Una Salud” (*One Health Initiative Task Force*, OHITF), para analizar la viabilidad de colaboración entre las profesiones, instituciones, agencias y el sector productivo privado para la prevención, además del tratamiento de enfermedades humanas y animales. Este grupo fue el que propuso el concepto de “Una Salud”, desde el abordaje actual, así como recomendaciones y líneas estratégicas para expandir el concepto entre todos los profesionales de la salud. Solo dos meses después la AMA (American Medical Association) resolvió en forma unánime sumarse a la iniciativa. En la evolución del concepto integrador de “Una Salud”, ha resultado fundamental la incorporación de las dimensiones ecológica y ambiental a través de un enfoque sistémico que incluyera el bienestar de animales, de seres humanos y de los ecosistemas que ellos habitan (Zunino, 2018).

A escala global y nivel institucional, en 2008 la OMS, la FAO y la OMSA acogieron formalmente el concepto “Una Salud” con el objetivo de abordar los problemas sanitarios en la interfaz hombre-animal-ambiente *(A Tripartite Concept Note*, Hanoi, Vietnam, 19 al 21 abril de 2010). De ese modo, las tres

organizaciones formalizaron un acuerdo de trabajo conjunto para el desarrollo de acciones y estrategias con el fin de abordar los nuevos desafíos en salud a nivel mundial (Zunino, 2018).

En el 2022, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) se une a la alianza formada para aplicar el enfoque “Una Salud”, con el fin de acelerar la estrategia coordinada sobre la salud de los seres humanos, los animales y los ecosistemas; posteriormente se lanza un Plan de Acción Conjunto sobre “Una Salud”, por la asociación cuadripartita, FAO, OMS, OMSA y PNUMA. Este primer plan conjunto sobre Una Salud fue elaborado con el fin de crear un marco para integrar los sistemas y la capacidad de manera que se pueda prevenir, predecir, detectar y responder mejor y colectivamente a las amenazas para la salud. En última instancia, esta iniciativa pretende mejorar la salud de los seres humanos, los animales, las plantas y el medio ambiente, contribuyendo al mismo tiempo al desarrollo sostenible. (OMSA, 2022).

De acuerdo con OMSA e IICA, bajo el enfoque de “Una Salud”, existen diversos factores que favorecen la emergencia de zoonosis:

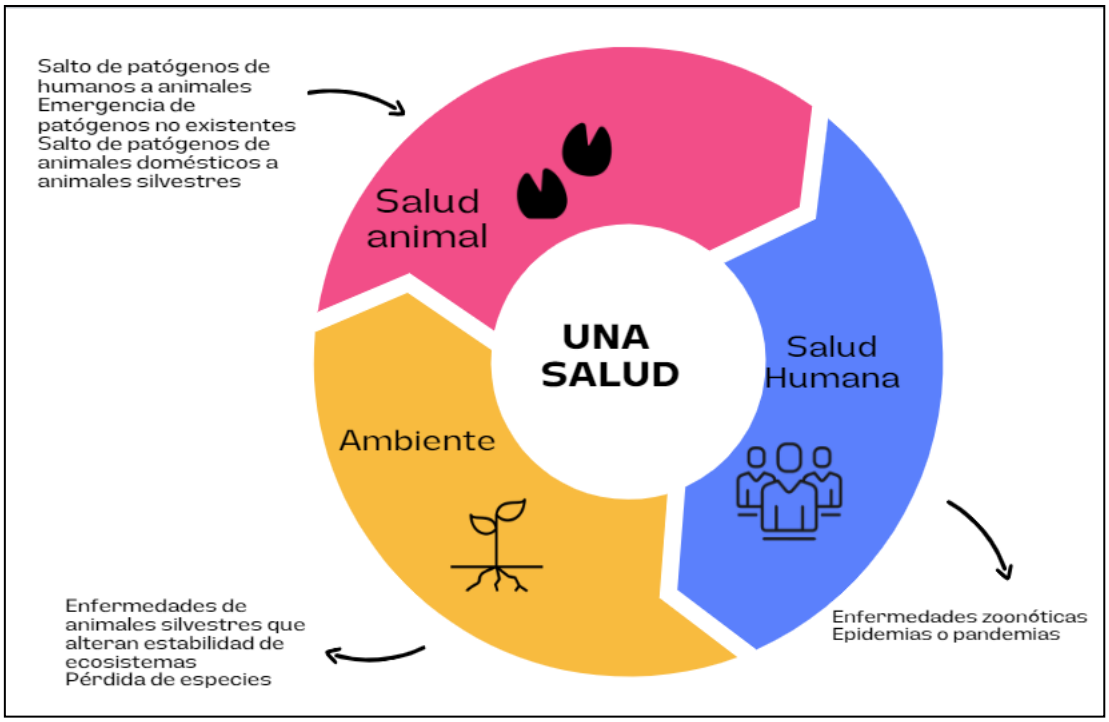
- **Aumento de la población y urbanización**: al 2050 se estima una población mundial superior a los 9.000 millones, con un 70% viviendo en ciudades, lo que conlleva a la pérdida de ecosistemas y hábitats animales, migraciones de animales silvestres a áreas urbanas y a un mayor contacto entre animales domésticos y silvestres, así como entre humanos y animales silvestres, lo que puede favorecer el salto de enfermedades entre especies animales y con el humano.
- **Aumento de la demanda de alimentos y otros recursos:** Debido al aumento de la población se requerirán mayores recursos (alimentos, energía, agua, etc.), lo que puede tener un impacto negativo en la frontera agrícola y pecuaria, además de la necesidad de aumentar los índices productivos para producir más en las áreas agrícolas disponibles, con sistemas más intensivos. Este panorama puede provocar la pérdida de

ecosistemas y la migración de especies a otras áreas y zonas urbanas, con alteraciones en ciclos de plagas, vectores y enfermedades, lo cual favorece el paso de enfermedades entre especies animales y con los humanos.

- **Cambio y variabilidad climática**: Lo que provoca cambios en los ecosistemas, pérdida de especies, presión sobre vectores, que son más sensibles a los efectos del cambio climático, que pueden migrar a nuevos ecosistemas donde las especies son más susceptibles, cambios en ciclos de vida de los animales, alteraciones de ciclos de plagas y enfermedades, aparición de enfermedades emergentes y de nuevas enfermedades. Lo anterior tiene otras consecuencias, como mayor uso de plaguicidas y medicamentos veterinarios, que influye en inocuidad de los alimentos, contaminación ambiental y afectación de especies silvestres, por resistencia antimicrobiana (RAM).
- **Mayor frecuencia de eventos climáticos extremos:** Estos eventos se pueden transformar en desastres, lo que genera menor disponibilidad de recursos como el agua y alimento o bien, alteraciones en su calidad por mayor riesgo de contaminación ambiental, lo facilita la transmisión de enfermedades en ecosistemas, sistemas productivos y al hombre.

Como se puede ver, las acciones que se llevan en alguno de las interfaces (humana, animal y ecosistemas) genera repercusiones en los otros e impactos a nivel de la salud en cualquiera de los ámbitos (RAM, Inocuidad, zoonosis, etc.) (Zunino, 2018). Aunque los desafíos son diversos, en muchos escenarios las zoonosis se deben considerar, tanto en enfermedades existentes, emergentes o nuevas, haciendo cada vez más relevante el tema de “Una Salud”, además de la necesidad de abordar de manera integral las tres dimensiones (salud humana, animal y ecosistemas). De esta manera, los organismos de referencia (OMSA, OMS, CIPF, CODEX, etc.), así como los cooperantes (IICA, FAO, etc.), priorizan agendas en materia de “Una Salud”. Además, la pandemia de la COVID 19 demostró el posible impacto de una nueva enfermedad y sus consecuencias.

Figura 2. Diagrama de interacción entre las 3 dimensiones de Una Salud en Xenotrasplantes



*Elaboración propia

CAPITULO QUINTO. MARCO TEORICO: GENERALIDADES DEL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN

El término cautela (del inglés caution) significa “aversión a los riesgos demostrados” y da origen a precaución (del inglés *precaution*), que se refiere a evitar daños futuros tanto demostrados como posibles (Randall, 2011). Si bien la utilización del principio de precaución es relativamente reciente, la precaución es un concepto que tiene orígenes antiguos, desde la antigua Babilonia existe evidencia del uso de la precaución, en el Código de Hamurabi (siglo XVII ac.) se pueden encontrar normas de carácter preventivo y precautorio (artículos 53 – 56) relativas a las inundaciones. En la mitología griega hay también evidencia del uso de este concepto, Metis, primera esposa de Zeus, era considerada la diosa de la prudencia (Randall, 2011).

También se puede encontrar origen del concepto en la tradición judeocristiana, desde los inicios de la historia judía hasta el nacimiento, vida y muerte de Jesucristo, junto al posterior desarrollo de la cristiandad en Occidente, la prudencia se mantiene como una virtud fundamental. Las continuas menciones bíblicas (enseñanzas y parábolas en el Antiguo y Nuevo Testamento que ensalzan la prudencia y la sabiduría), además de las reflexiones posteriores de los llamados Padres de la Iglesia sobre la virtud, manifiestan su importancia y desarrollo doctrinal, así como la presencia de la prudencia en la vida cotidiana de los cristianos y el estudio de esta en las diferentes escuelas (Jarabo, 2018). Las principales referencias de la prudencia en la biblia se pueden encontrar en los libros Proverbios, Job, Eclesiastés, Sabiduría y Eclesiástico (Bonamigo, 2010).

De acuerdo con Jarabo (2018), los orígenes filosóficos del concepto de precaución se remontan a la Antigua Grecia, al momento en donde varios pensadores comienzan a reflexionar sobre las partes del hombre (alma y cuerpo, forma y materia), sus aspiraciones, virtudes y su fin. De esta manera, en este contexto se desarrolla el pensamiento filosófico de Aristóteles, que considera la felicidad como el fin último al que deben aspirar los hombres; para alcanzar esta felicidad se exige la posesión de ciertos bienes corporales (salud, medios

económicos) y de virtudes morales, una de las cuales es la prudencia. Jacobo (2018) señala que Aristóteles en su obra Moral a Nicómaco, en el capítulo IV del libro sexto, expone lo siguiente:

> En cuanto a la prudencia, puede formarse de ella una idea, considerando cuáles son los hombres a quienes se honra con el título de prudentes. El rasgo distintivo del hombre prudente es al parecer el ser capaz de deliberar y de juzgar de una manera conveniente sobre las cosas que pueden ser buenas y útiles para él, no bajo conceptos particulares, como la salud y el vigor del cuerpo, sino las que deben contribuir en general a su virtud y a su felicidad. (…) Es necesario reconocer, que la prudencia es esta cualidad que, guiada por la verdad y por la razón, determina nuestra conducta con respecto a las cosas que pueden ser buenas para el hombre[5]. (Aristóteles, p.137, 1873)

De esta manera, se relaciona con el concepto aristotélico de phrónesis; es decir, la disposición racional verdadera y práctica para discernir lo que es bueno y malo para el hombre, con un énfasis en explorar el futuro para permitir grados de anticipación a diferentes eventos (Díaz, 2014), este concepto ha sido traducido como “prudencia”. La persona con phrónesis tiene una actitud que la hace poder deliberar acertadamente sobre las cosas buenas y provechosas para ella, considerando la vida en su conjunto, sin excluir alternativas, para decidirse por cosas que lo harán alcanzar una “vida buena”. En estas personas la deliberación tiene un papel importante para enfrentar perplejidades, conflictos y problemas (Pereda, 2008). Dado que la “prudencia” es una disposición o actitud (*héxis*), se distinguirá de la ciencia (*epistéme*), y al ser práctica (*praktiké*) su resultado será una acción, no un objeto, lo que la distingue del arte o de la técnica (*tékhne*) (Marcos, 2010 y Pereda, 2008), aunque posee relaciones analógicas con ambas (Pereda, 2008).

La exigencia de racionalidad y verdad ("...*metà*, *lógo* y *alethé*") distingue la prudencia de las virtudes morales, además de situarla entre las intelectuales y el que sea acerca del bien y el mal para el hombre, en oposición a lo abstracto,

[5] Aristóteles, Moral a Nicómaco, trad. Patricio de Azcárate, Medina y Navarro, Madrid, 1873, libro sexto, capítulo IV.

deslinda la prudencia de la sabiduría (*sophía*). En general, la prudencia busca la sabiduría y la sabiduría potencia la prudencia humana; de esta manera, la prudencia merece ser buscada por sí misma, toda vez que se trata de una virtud (Marcos, 2010). El ejercicio de la prudencia se compone de la habilidad del hacer eficaz y de la ética o el buen hacer (Kottow, 2011). Por otro lado, tanto "previsión" como "precaución" vienen del mismo origen etimológico que "prudencia"; además, prudencia y precaución están en la misma categoría ontológica: ambas son actitudes (Marcos, 2010).

Jarabo (2018), señala que en la contextualización sobre los orígenes del concepto también resulta relevante nombrar el extenso estudio sobre la prudencia realizado por Santo Tomás de Aquino, que en su *Summa Theologiae* (II-II, qq. 47-56) expone en 10 cuestiones y 56 artículos, con respuestas a lo que él cree que es la prudencia y sus partes "cuasi-integrales", basándose en la filosofía griega (Aristóteles), romana (Macrobio y Cicerón) y en estudios de anteriores religiosos (como su maestro San Alberto Magno).

El concepto de precaución también tiene orígenes en el imperativo categórico de Kant, que incorpora el principio de justicia del *suum cuique tribuere*, la regla de oro kantiana en su significación positiva y negativa, el principio de universalidad en el primer imperativo, el principio de autonomía (el hombre es un fin en sí mismo) y el principio de responsabilidad (Santos, 2005).

Como se ha señalado, las primeras aproximaciones al concepto de precaución, desde los orígenes de la prudencia no estaban necesariamente basados en los principios científicos de la incertidumbre sobre los posibles efectos adversos de una actividad, sino que respondieron a la prudencia como virtud y de la metodología para identificar riesgos y solucionar graves problemas que amenazaron a la población (Jarabo 2018). Posteriormente, se fue avanzando a la utilización de la precaución con una orientación pragmática, que tiende a las acciones, a tomar medidas de cautela en un ambiente de falibilidad y racionalidad limitada debido a la presencia del riesgo y la incertidumbre (García, 2004).

De acuerdo con Bourg y Schlegel, mencionado por García (2004), el riesgo se determina con base en la probabilidad de ocurrencia de un evento determinado y la incertidumbre se asocia con aspectos del futuro que ignoramos.

Una primera aproximación a la utilización de la precaución, desde la base del riesgo, ocurre con un hecho histórico en medicina, cuando se produjo una tercera epidemia de cólera en Inglaterra en 1854. Para esta época no se sabía con exactitud cuáles eran las causas y el modo de contagio de la enfermedad; existían dos teorías al respecto: las contagionistas, que afirmaban que el cólera se producía por contacto directo con el enfermo o su ropa, y las miasmáticas, que afirmaban que el cólera se producía por condiciones atmosféricas que favorecían la transmisión de miasmas, los cuales eran vapores tóxicos que esparcían la enfermedad (Jarabo, 2018). El Dr. Snow, quien no estaba de acuerdo con ninguna de dos teorías mencionadas, lanzó una hipótesis que postulaba que el cólera se transmitía por la ingesta de una "materia mórbida" que se encontraba en el agua y era invisible al ojo humano. Esta hipótesis la realizó con base a estudios de epidemias previas en donde analizó las defunciones y los lugares donde se produjeron (sectores que obtenían agua de partes altamente contaminadas del Támesis).

De esta manera, Snow realizó un mapa de Londres y apuntó dónde se habían presentado brotes de casos de cólera; una vez hecho esto, descubrió que la mayoría de los casos provenían del barrio de Soho e identificó la bomba de agua de Broad Street (de la que él creía que venía el agua contaminada por la multitud de casos de cólera en ese vecindario) como el foco de la epidemia, solicitando que se cerrase la misma, lo que tuvo como consecuencia la reducción drástica del número de muertes y el cese de la epidemia, (Bonamigo, 2010, Jarabo, 2018).

Este caso se considera el primer ejemplo de un uso correcto del principio de precaución, porque aunque Snow no tenía pruebas definitivas o datos científicos de que el cólera se transmitía por la ingesta de agua, ni de que la bomba de agua fuese la causante del brote en ese barrio, sus estudios y observaciones basadas en epidemias anteriores eran suficientes para tomar

acción y cerrar la bomba, (acción precautoria), debido al alto riesgo que conllevaba la epidemia (Jarabo 2018).

> De acuerdo con Jarabo (2018), existe controversia sobre cuándo nace el principio de precaución en el ámbito internacional, ya que se menciona la idea de precaución en multitud de textos, tanto indirecta como explícitamente. Así, Adela Cortina sitúa los comienzos del principio en la Declaración final de la Conferencia de Estocolmo sobre el Medio Ambiente Humano (1972) y su aparición indirecta con el principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable) adoptado en 1973 por la Comisión Internacional de Protección Radiológica, mientras que otros autores como Bourg y Schlegel lo sitúan en la Convención de Viena de 1985 sobre la protección de la capa de ozono. (Cita o párrafo normal)

A nivel de un país, se señala que el primer caso de la utilización del "principio de precaución" como tal, se origina en el *vorsorgeprinzip* o principio de previsión, introducido en la legislación ambiental alemana en la década del setenta, específicamente en la Ley de Emisiones (Sánchez, 2002). El fin de esta Ley, que fue la primera legislación en hacer una referencia explícita a este principio, era controlar contaminantes químicos en el medio ambiente que causaban daños en los bosques. Para algunos estos daños los provocaba la lluvia ácida; sin embargo, no existía una evidencia científica que fundamentara las acciones a tomar. La Ley hace mención puntual al *vorsorgeprinzip* recalcando que "la política ambiental no se agota en la defensa contra peligros amenazantes y la reparación de daños ya acaecidos. Una política ambiental precautoria (*vorsongende Umweltpolitik*) exige, más allá de eso, que los fundamentos de la naturaleza sean apropiadamente valorados y conservados" (Agudelo y López, p.17, 2009).

De manera específica, esta ley promueve el Principio de Precaución sobre la base de los daños, amenazas y riesgos del ambiente, entendido éste como naturaleza (Agudelo y López, 2009). Posteriormente, el principio toma fuerza en

otros países y se recoge en tratados junto a convenciones internacionales; así, en Estados Unidos, el principio fue discutido formalmente por vez primera en la Conferencia de Wingspread en 1981 (Sánchez, 2002), en la Declaración de Bergen para el Desarrollo Sostenible (1990), en el Tratado de Maastricht de la Unión Europea (1992), en la Declaración de Río sobre Medioambiente y Desarrollo (1992) y en la Convención de Barcelona (1996), entre otros.

Debido a la divergencia de opiniones en el plano internacional, la Comisión Europea se vio en la necesidad de redactar una *Comunicación sobre el Recurso al Principio de Precaución* en el año 2000, esto con el fin de armonizar las posturas y exponer su posición acerca de su aplicación; así mismo, establecer directrices para su aplicación, elaborar una posición común sobre cómo evaluar, valorar, gestionar y comunicar los riesgos que la ciencia no puede evaluar todavía plenamente y por último, evitar el recurso injustificado al principio de precaución como forma encubierta de proteccionismo.

Como consecuencia establece que el principio de precaución tiene un ámbito de aplicación mucho más amplio que el de la protección del medio ambiente, especialmente cuando la evaluación científica preliminar objetiva indica que hay motivos razonables para temer que los efectos potencialmente peligrosos para la salud humana, animal o vegetal puedan ser incompatibles con el alto nivel de protección elegido para la Comunidad. En segundo lugar, expone los componentes del principio de precaución, las medidas que se derivan de su recurso, las directrices y finalmente los principios generales de aplicación (Jarabo, 2018). Así, la Unión Europea lo aplica en Derecho Internacional para temas como biotecnología, medicina, ecología, alimentos, juguetes infantiles y contaminación química, entre otros. También se ha utilizado en bioseguridad, Organismos Genéticamente Modificados, administración pública, responsabilidad civil, telecomunicaciones y bioderecho. En medicina se ha utilizado en varias áreas relacionadas principalmente con nuevas biotecnologías, incluyendo xenotrasplantes y terapias génicas (Bonamigo, 2010).

Desde el punto de vista bioético, se atribuye al filósofo Hans Jonas la introducción del concepto de “principio de precaución”, específicamente en su obra

El principio de responsabilidad: Ensayo de una ética para la civilización tecnológica (1995). Jonas refiere a la responsabilidad que se debe tener, derivada de las consecuencias del desarrollo técnico y científico, para las futuras generaciones, señalando el imperativo categórico *"*Obra de tal manera que no pongas en peligro las condiciones de la continuidad indefinida de la humanidad en la tierra*"* (Jonas, p.16, 1995); la ética de Jonas tiene un elemento deontológico, con un argumento prudencial de origen aristotélico (Arcas, 2007). Lo novedoso del enfoque de Jonas radica en la perspectiva a largo plazo, y no únicamente en las consecuencias inmediatas. En su obra *Técnica, medicina y ética. Sobre la práctica del principio de responsabilidad* podemos ver otros elementos relativos a la precaución; Jonas analiza algunos riesgos implicados en la ingeniería genética y la biotecnología, haciendo un llamado a la prudencia en el actuar científico – técnico.

Sin embargo, la llamada es sobre el acto, no sobre el saber; es decir, no está en contra de los adelantos, defiende seguir adelante con la prudencia necesaria en la toma de decisiones, ya que en este momento el actuar adquiere irreversibilidad. La ética Jonaciana tiene la pretensión de introducir una nueva moralidad dentro de la biotecnología, con la intención de moderar el uso del progreso científico y de la investigación, pero sin censurarlo (Ribas, citado por Arcas, 2007).

Kourilsky y Viney, lo exponen en estos términos: *"*El principio de precaución define la actitud que debe observar toda persona que toma una decisión relativa a una actividad de la que se puede razonablemente suponer que comporta un peligro grave para la salud o la seguridad de generaciones actuales o futuras, o para el medio ambiente*"* (Marcos, 2010). Casabona, citado por Santos (2005), señala que el principio de precaución debe caracterizarse por su función preventiva; es decir, adoptar medidas de protección con anterioridad a que se origine el daño, incluso "aunque no exista una evidencia científica completamente comprobada sobre la nocividad de una actividad o de un producto*",* lo que hace referencia a la incertidumbre.

5.1 Directrices del principio de precaución

A partir de este siglo se amplía el uso del principio de precaución; si bien el principio surgió en el ámbito de protección del medio ambiente, su esfera de influencia se fue ampliando hacia la salud pública y otras áreas, a medida que se presentan avances tecnológicos y biotecnológicos (Cózar, 2005 y Jarabo, 2018). De esta manera, el enfoque más amplio se empieza a adoptar en diferentes países y a nivel global, momento en que se emiten las directrices de la Unión Europea. La Comisión Mundial de Ética del Conocimiento Científico y la Tecnología (COMEST), órgano consultivo de la UNESCO, a través de su Grupo de Expertos, elabora un informe sobre el principio precautorio con el fin de generar una *"*definición clara del principio de precaución y brindar los esclarecimientos necesarios sobre los posibles usos de dicho principio, a fin de ofrecer una plataforma ética que asegure una gestión adecuada de los riesgos y entregue una información fidedigna al público y a los responsables políticos en lo tocante a las repercusiones de las nuevas tecnologías*"* (Jarabo, 2018).

De acuerdo con Jarabo (2018), este informe ha tenido dos revisiones con ampliaciones de los contenidos. Se pueden resaltar los siguientes aspectos:

- El principio se aplica cuando existe una apreciable incertidumbre científica acerca de la causalidad, magnitud, probabilidad y naturaleza del daño.
- Es necesario cierto análisis científico en cuanto a la plausibilidad del daño que pudiera ser causado.
- Su aplicación se limita a peligros que resultan inaceptables.
- La intervención será proporcional al posible daño.
- Es preciso buscar constantemente más elementos de prueba para entender mejor la situación y los riesgos.

Además, puntualizan que cuando las actividades humanas pueden acarrear un daño moralmente inaceptable, lo cual es científicamente plausible pero incierto, por lo que se adoptarán medidas para evitar o disminuir ese daño. El daño

moralmente inaceptable consiste en el infligido a seres humanos o al medio ambiente que sea:

- Una amenaza contra la salud o la vida humanas.
- Grave y efectivamente irreversible.
- Injusto para las generaciones presentes o futuras.
- Impuesto sin tener debidamente en cuenta los derechos humanos de los afectados.

El juicio de plausibilidad deberá basarse en un análisis científico. El análisis tendrá que ser permanente, de modo que las medidas resueltas puedan reconsiderarse, con base en nueva evidencia científica. La incertidumbre podrá aplicarse a la capacidad o a los límites del posible daño, pero no se circunscribirá necesariamente a esos elementos; las medidas constituyen intervenciones iniciadas antes de que sobrevenga el daño y procuran evitarlo o disminuirlo. Deberá optarse por medidas que sean proporcionales a la gravedad del daño potencial, habida cuenta de sus consecuencias (Jarabo, 2018).

Si bien se cuenta con los resultados y análisis de estos informes, estos no son vinculantes a nivel internacional, estos se consideran orientadores, por lo que en la actualidad no existe consenso sobre los supuestos, criterios u otras consideraciones que justifican o no su aplicación, tampoco sobre las medidas que se pueden tomar posteriormente. De esta manera, en un extremo se encuentran los que piensan que ante innovaciones, nuevas tecnologías e investigaciones se requieren criterios de precaución, de tal manera que se demuestre siempre su seguridad antes de implementarlas, en contraposición está un grupo crítico a la utilización del principio de precaución, que no está de acuerdo con su utilización debido a que señalan una limitante al progreso y la investigación; este grupo propone implementar las innovaciones, aunque exista algún grado de incertidumbre.

Existe finalmente una tendencia central que está de acuerdo con la necesidad de que exista una interpretación moderada y proporcional para poder aplicar el principio; por lo tanto, consideran que existen casos en donde es pertinente su uso y otros en los que no. Esta posición sostiene que se debe mantener el principio de precaución mientras se tenga incertidumbre sobre la seguridad de las innovaciones, una vez se tengan mayor conocimiento e información, se debe hacer un análisis de riesgo y un cálculo de riesgos-beneficios, con el fin de aplicar el principio de prevención, tomando las medidas que sean competentes para asegurar la salud humana, animal o la integridad del ambiente; de tal manera que al final, las decisiones se apliquen dentro de una previsión científica, que contemple la gestión de riesgo (Marcos, 2010).

A este respecto, los expertos de la COMEST argumentan que si se da un uso adecuado del principio, fomenta la innovación y el desarrollo de alternativas a tecnologías potencialmente peligrosas, aumentando la seguridad al obligar a la diversificación de tecnologías y la competitividad entre ellas (Jarabo, 2018).

5.2 Componentes y aplicación del principio de precaución

Se pueden señalar el riesgo, peligro y la incertidumbre como principios para considerar la aplicación del principio de precaución. De esta manera, la aplicación del principio de precaución debería conllevar un análisis de riesgo, que facilitará la toma de decisiones.

El **riesgo** como componente del principio de precaución, es la posibilidad o amenaza de daño y la **precaución** es el arte o la virtud de evitar el daño, según la definición de Santo Tomás de Aquino; por tanto, riesgo y precaución están directamente relacionados y el riesgo constituye un factor desencadenante del principio de precaución. El término riesgo se asocia al de peligro y en ocasiones los dos términos se utilizan de manera indistinta; sin embargo, riesgo es la probabilidad de que ocurra un daño y peligro es lo que puede provocar un daño o efecto perjudicial. Algunos autores relacionan el riesgo a la actividad humana, es decir al resultado de decisiones u omisiones humanas, que puede convertir

peligros, a veces calculables, en riesgos, así mismo relacionan los peligros a consecuencias del entorno o fenómenos de la naturaleza. De esta manera, los riesgos se pueden atenuar o evitar a través de la actuación sobre las causas; la percepción del riesgo depende del conocimiento y desconocimiento, además de la conciencia del riesgo está orientada y determinada por la ciencia (Bonamigo, 2010).

La aceptabilidad del riesgo tiene un aspecto positivo, que permite a una sociedad adoptar precauciones para evitar un posible daño y depende de la percepción individual y colectiva del riesgo, que puede variar según la cultura (Bonamigo, 2010). La ciencia y los análisis desde diferentes disciplinas que se realicen del potencial riesgo generan más información y contribuyen a la percepción junto al entendimiento del riesgo; sin embargo, no son los únicos criterios que se consideran por parte de las sociedades. La forma de comunicación del riesgo influye en el entendimiento y la aceptabilidad de este, de manera que cuando aumenta la conciencia social del riesgo, la aceptabilidad disminuye (Bonamigo, 2010). De manera congruente, una mala comunicación puede generar rechazo a las acciones realizadas para gestionar el riesgo; por estas razones, la comunicación de riesgo resulta fundamental para la gestión adecuada de un riesgo por parte de la población en general, aún más por parte de los sectores involucrados en la implementación de tecnologías e innovaciones.

Jarabo (2018), señala que, con respecto a la incertidumbre, la COMEST señala una serie de observaciones que pueden resumirse de la siguiente forma:

- La incertidumbre es un concepto multidimensional, que contiene dimensiones cuantitativas y cualitativas, y que puede manifestarse en distintos aspectos de la evaluación de riesgos.
- El aumento en las investigaciones realizadas no reduce necesariamente la incertidumbre.
- La ciencia de alto nivel no exige una baja incertidumbre

En el ámbito de la salud, el principio de precaución implica una estrategia con enfoque preventivo, que se aplica en la gestión de riesgo cuando se tiene un grado importante de incertidumbre sobre el daño a la salud pública. Con base en este principio las decisiones se toman considerando la evidencia a cerca de la existencia de un riesgo aceptablemente bajo, aunque exista certidumbre sobre la ausencia de riesgo elevado o inaceptable (Aguilar, 2003). La principal condición para su aplicación es la existencia de bases para considerar que los daños eventuales que puedan ocurrir sean graves o irreversibles; además, se debe tener en cuenta que los potenciales daños sean efectivamente significativos, debido a que la precaución es costosa social y económicamente, igualmente la generación de conocimiento y las investigaciones son limitadas. Los factores desencadenantes del recurso al principio de precaución son la identificación y evaluación del riesgo, la incertidumbre científica y la perspectiva de daño serio o irreversible (Bonamigo, 2010).

De manera resumida, el análisis de riesgo, como concepto integral, comprende la evaluación, la gestión y la comunicación del riesgo. En cada una de las etapas se realizan diversas actividades; por ejemplo, dentro de la evaluación, se debe identificar el riesgo, analizar su relación dosis/respuesta (o causa/efecto), valorar la exposición y estimar el riesgo, entre otras acciones (OMS, 2002). La gestión del riesgo considera las actividades dirigidas a disminuir el impacto, de manera que se atenúen o controlen los efectos y se pueda definir un grado de riesgo aceptable.

La comunicación incluye las actividades dirigidas al mejor entendimiento del riesgo y de la gestión; por ejemplo, en la pandemia de COVID-19 se realizaban acciones dirigidas a informar a la población sobre los avances en el conocimiento de la enfermedad, las vacunas disponibles y las acciones implementadas para disminuir el riesgo de contagio. Todo el proceso de evaluación de riesgos debe estar basado en información científica actualizada, de manera que cuando se cuenta con nuevos conocimientos de debe revaluar el proceso, la siguiente figura presenta el resumen del proceso.

Figura 3. Etapas del Análisis de Riesgos

*Elaboración propia.

La aplicación práctica del principio de precaución puede ser compleja debido a que la determinación del riesgo no siempre se basa en aspectos cuantitativos, debido a la falta de información y a que en algunas ocasiones resulta difícil definir el grado de riesgo aceptable, este aspecto se ha criticado en investigación por considerar que la aplicabilidad del principio puede detener los avances científicos (Aguilar, 2003), muchos de los cuales podrían, al largo plazo, tener consecuencias positivas.

El principio de precaución se ha utilizado en medicina (humana y veterinaria) cuando se tiene incertidumbre acerca del riesgo real y por falta de evidencia concluyente sobre un nuevo procedimiento, técnica o tratamiento. En bioética, el principio de precaución se ha utilizado en el análisis de diversas áreas (impacto de nuevas tecnologías, bioética ambiental, bioderecho, entre otros). Considerando que falta evidencia concluyente para descartar el riesgo de transmisión de enfermedades a través de los xenotrasplantes, se considera que el

principio de precaución puede brindar un abordaje alternativo para el análisis bioético de este procedimiento.

5.3. Métodos precautorios

De acuerdo con Riechmann y Tickner (2002), cuando se tiene desarrollada una biotecnología, en la que se ha invertido tiempo recursos técnicos y humanos sobre la que se tiene incertidumbre alrededor potenciales riesgos, es más difícil realizar gestión de los riesgos sin un impacto importante. El ideal es aplicar opciones de gestión de los riesgos en las fases iniciales del proceso, preferiblemente en el diseño, para ir manejando los riesgos en la medida en la que se cuenta con más información, además de no descartar totalmente la tecnología o innovación que se está implementando. El principio precautorio no cumple con su objetivo sino se acompaña de métodos preventivos para llevar a cabo la acción precautoria; algunos de estos métodos son:

- **Prohibiciones y eliminaciones graduales:** Esta es una estrategia que se utiliza en salud pública, cuando hay sustancias tóxicas o actividades riesgosas para eliminar riesgos de enfermedades o accidentes. Ejemplos de sustancias químicas que se han ido eliminando gradualmente son el cadmio y mercurio.
- **Producción limpia y prevención de la contaminación:** Esta metodología implica cambios en los sistemas de producción o en los productos. Se pueden utilizar buenas prácticas, implementación de tecnologías más seguras y optimización de recursos (energía, agua, materia prima, etc.).
- **Evaluación obligatoria de alternativas:** Esta es una alternativa ampliamente aceptada y componente fundamental del principio de precaución. De esta manera, al contar con diversas alternativas evaluadas, las decisiones se basan en las que presentan mejores condiciones y resultados.

- **Límites de exposición basados en salud:** Esta es una estrategia que se aplica en salud laboral e inocuidad de los alimentos. Las intervenciones se basan en el máximo nivel aceptado de exposición sin que se produzca un efecto negativo en la salud, o el nivel mínimo que se considera un riesgo. Si el nivel es muy bajo, se considera que la tolerancia es cero.
- **Listado de productos de comprobación obligatoria inversa:** Cuando se están probando nuevas moléculas químicas o tecnologías, se consideran inaceptable si no se cuenta con información completa sobre sus efectos, o se incluyan en listados que deben ser reportados y evaluados periódicamente.
- **Sistemas sostenibles:** En estos sistemas, como en los orgánicos, la evaluación de las prácticas desde un principio de precaución es fundamental para aprobarlas o no, en el marco de un reconocimiento o certificación.
- **Gestión de ecosistemas con base a modelación:** Cuando se están analizando prácticas o tecnologías que pueden impactar un ecosistema de forma negativa, se utilizan la evaluación de riesgos con herramientas de modelación o predicción para prevenir desastres como la destrucción de un ecosistema o de alguno de sus componentes.
- **Evaluaciones obligatorias previas a la comercialización:** Se utiliza cuando se aprueban para comercialización medicamentos o productos que pueden conllevar un riesgo.

Como se mencionó es imposible en muchos casos eliminar el riesgo totalmente, por lo que las herramientas de gestión de riesgos son valiosas para permitir que las biotecnologías avancen. Cualquiera sea la metodología que se utilice, siempre hay que reevaluar los resultados de su aplicación, los riesgos reales que se están gestionando y los cambios en el entorno, con base a nueva información científica disponible.

CAPITULO SEXTO. TRASPLANTES: CONTEXTO NACIONAL

En Costa Rica, la historia de los trasplantes de órganos entre humanos inicia en 1969, cuando se realizó el primer trasplante renal exitoso. En 1991 se realizó el primer trasplante cardiaco exitoso, aunque el paciente falleció después de un año de ser trasplantado (Artavia, 2022).

En referencia al marco legal, la Ley N.° 9222, *Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos*, regula todas las actividades relativas a la donación y trasplantes, siendo el ente rector de este proceso el Ministerio de Salud, el cual se encarga de autorizar a los centros de salud y profesionales de salud para la realización y participación en el proceso. Este ministerio cuenta con una Secretaría Ejecutiva Técnica de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos, que funge como en la práctica como rector del proceso, además de ser la encargada de velar por el cumplimiento de lo estipulado en la Ley; por lo tanto, de igual forma es la encargada en lo referente a la donación, extracción, preparación, distribución, transporte y utilización de órganos y tejidos humanos para fines terapéuticos (Picado, 2020).

Además, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) cuenta con una coordinación nacional de donación y trasplantes, así como con un coordinador hospitalario para cada uno de sus 29 hospitales que se encarga de monitorear las unidades de cuidados intensivos y los servicios de emergencias, todo ello con el fin de detectar pacientes en estado de salud neurocrítico que sean posibles donantes cadavéricos. También existe un equipo interdisciplinario con alrededor de 1000 profesionales de la salud autorizados, que llevan a cabo cada una de las etapas del proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos, incluyendo la detección de posibles donantes, el acompañamiento a las familias, el diagnóstico de muerte, la evisceración, el embalaje, transporte, almacenamiento y mantenimiento de órganos y tejidos, las cirugías trasplantadoras, entre otras tareas (Picado, 2020).

Picado (2020) describe el proceso para la donación de órganos en el país, de la siguiente manera:

a. Detección del potencial donante tras diagnosticar la muerte cerebral del paciente en ciertos hospitales y clínicas capaces de generar donantes. Tarea del coordinador hospitalario una detección temprana.
b. Activación del sistema de procuramiento, en el que la Coordinación Nacional de Trasplantes ya informada, comienza el proceso de identificación del posible receptor de los órganos o tejidos. Esta tarea es realizada en el país por el Ministerio de Salud y la coordinación nacional de trasplantes de la CCSS.
c. Verificación de que el paciente donador tiene muerte neurocrítca o encefálica (dictamen médico especialista). Con base en la Ley 9222, en Costa Rica tres médicos ajenos al proceso de trasplantes diagnostican y certifican el fallecimiento de la persona, tras un período de observación, mediante los criterios de cese irreversible de las funciones circulatorias y respiratorias, o el cese irreversible de las funciones del cerebro completo ("whole brain death"), por medio del cual se realiza el diagnóstico de muerte (Segura, 2018).
d. Entrevista con la familia del posible donante con el fin de comprobar la voluntad de los familiares en ofrecer los órganos y tejidos para la donación. Si la respuesta es positiva se continúa con el proceso.
e. Inicio del proceso para identificar en la lista de espera, según procedimiento y priorización, a los receptores compatibles.
f. Selección del paciente receptor.
g. Informar al paciente receptor de que será trasplantado, dándole una fecha y hora para la intervención quirúrgica.
h. Paralelamente, iniciar el procuramiento de órganos, en el que el equipo de cirujanos debe llegar hasta el centro médico donde está el donante, extraer los órganos y en condiciones especiales de conservación trasladarlos hasta los centros de trasplante donde se encuentra el receptor.
i. Finalmente, realizar el procedimiento quirúrgico. (Cita)

Si bien muchos países cuentan con lineamientos para este proceso, no en todos hay un mecanismo que permita que el proceso sea lo más justo y oportuno en lo referente a la donación y trasplante de órganos y tejidos. En Costa Rica no existe ningún mecanismo que ordene, simplifique y automatice el proceso, por lo

que las actividades y las tareas se realizan de forma manual, mediante formularios llenados a mano y sin una estandarización, ni control real en los procesos entre los diferentes centros médicos (Picado, 2020).

La tasa de donación en el país para el 2021 fue de 5,2 por millón de habitantes, con una la lista de espera para un trasplante de 1.461 pacientes, de los cuales 69,9% (1021) esperan una córnea, 26,4% (386) un riñón y 3,7% (54) estaban pendientes de un trasplante de hígado. De acuerdo Picado (2020) la lista crece anualmente en 250 personas; las opciones disponibles para subsanar este déficit están enmarcadas en la detección de posibles donantes, con base en el procedimiento antes descrito. Respecto a otras opciones referentes a la producción de órganos o tejidos *in vitro* y a los xenotrasplantes, en el país no se encontró información disponible, ni investigaciones en marcha dirigidas a generar nuevas opciones. Si bien hay tejidos de origen animal que se utilizan en odontología, no existe legislación al respecto y el tema no se incluye en la Ley 9222; las únicas referencias identificadas son artículos de periódicos que señalan la técnica de xenotrasplantes como novedosa o referencian que puede conllevar riesgos, como una noticia[6]. Respecto a otras posibles fuentes no legales de órganos en el país, Segura (2018) señala antecedentes relacionados con el tráfico de órganos en Costa Rica, puntualizando sobre los vacíos legales de la normativa vigente.

Los mecanismos presentes en el país son sujetos a mejora, es por esto que se ha lanzado en abril del 2023, una nueva Fase del Programa *de Trasplantes con la acción Fortalecimiento Institucional de la Secretaría Ejecutiva Técnica de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos del Ministerio de Salud de Costa Rica*, lo que refuerza las acciones que se vienen llevando a cabo desde el 2016,

[6] AFP (2022). Cirujanos estadounidenses realizan segundo trasplante de riñón de cerdo a humano. *La Nación*. https://www.nacion.com/el-mundo/interes-humano/equipo-medico-de-eeuu-realiza-otro-trasplante-de/RIRMNGOXORHW7CPMXGWIHMJ3V4/story/https:/www./
AFP (2022). Trasplante del corazón de cerdo es un avance aún incierto, aseguran expertos. *La Nación. https://www.nacion.com/el-mundo/interes-humano/el-trasplante-del-corazon-de-cerdo-es-un-avance/WFQ4XUVMHNFAZHZQLUEDKATHQY/story/https:/www.crhoy.com/mundo/el-trasplante-del-corazon-de-cerdo-es-un-avance-aun-incierto-segun-expertos/*

para fortalecer los mecanismos y procesos de trasplantes hepático, renal y de córneas en el país, con base en la identificación de las principales áreas de mejora, y a través de mecanismos de cooperación fundamentado en la experiencia española, país que tiene avances importantes a este respecto.

CAPITULO SEPTIMO. RESULTADOS Y ESTADO DEL ARTE: ANALISIS BIOETICO DE LOS XENOTRASPLANTES.

Aunque los trasplantes son una práctica rutinaria y demostradamente necesaria en medicina, hay una deficiencia importante de órganos para llenar los requerimientos. Existen diversos aspectos que influyen en la baja disponibilidad de órganos humanos y que afectan los programas de donación y trasplante, como son la negativa familiar para el mantenimiento con vida artificialmente, de un posible donante o para la donación de los órganos de éste (Da Silva *et al.,* 2011) y la baja identificación de potenciales donadores con muerte encefálica por parte del personal de salud. Entre las causas a lo señalado se encuentran:

- El poco conocimiento que tiene la población sobre las opciones de donación y la actitud que tiene el personal de salud respecto a los programas de donación y trasplante (Leal M. *et al.,* 2005).
- Las cuestiones éticas sobre la utilización de órganos provenientes de donantes vivos (Leal *et al.,* 2005).
- Los debates bioéticos sobre temas como la muerte encefálica como criterio de donación, el abordaje del problema final de la vida y la extracción de órganos (Guerra y Márquez, 2011).

Para aumentar las tasas de donación se han generado diversas estrategias, en donde una de las recomendaciones más importantes es la de mejorar el conocimiento de la población y del personal de salud sobre los trasplantes, esto a través de campañas educativas e informativas y una mayor concientización sobre la necesidad e importancia de la donación voluntaria para salvar o mejorar la calidad de vida de muchas personas. Sin embargo, los resultados no son los esperados, por lo que se han dirigido otros esfuerzos a la búsqueda de nuevas alternativas para subsanar la falta de órganos para los trasplantes, tales como la

producción de órganos o tejidos artificialmente y la utilización de órganos animales (xenotrasplantes).

De acuerdo con Fovargue y Ost (2010) el uso de animales como fuente de órganos para trasplantes en seres humanos tiene implicaciones bioéticas, las cuales se presentan desde tres perspectivas, para facilitar su análisis:

- Los aspectos que afectan al individuo receptor del trasplante.
- Los aspectos relativos a la ética animal y ambiental.
- Los aspectos relacionados con las biotecnologías utilizadas en los xenotrasplantes.

7.1 Consideraciones bioéticas del receptor humano

7.1.1 Aspectos generales

De acuerdo con Juffé *et al.* (1999) los principales aspectos relacionados con los receptores humanos son: (i) rechazo inmunológico a los órganos de origen animal trasplantados, que puede provocar la muerte del paciente, (ii) limitaciones para que el órgano trasplantado cumpla adecuadamente con sus funciones fisiológicas, (iii) rechazo manifiesto de algunas personas a tener órganos provenientes de animales y (iv) xenozoonosis.

a. Rechazo inmunológico a los órganos trasplantados y limitaciones para estos cumplan adecuadamente con sus funciones fisiológicas.

El rechazo inmunológico a los órganos de origen animal y las limitaciones para que cumpla adecuadamente con sus funciones fisiológicas, pueden ser un factor crítico en el éxito del trasplante, afectando negativamente la recuperación del paciente e inclusive provocando su muerte. Sin embargo, la ciencia, con apoyo de las biotecnologías, ha hecho avances importantes a este respecto; como punto de partida se ha definido al cerdo como la mejor opción para los xenotrasplantes,

dirigiendo los esfuerzos a investigaciones para la modificación genética de estos animales, teniendo en la actualidad disponibles más de 40 tipos diferentes de cerdos genéticamente modificados a nivel mundial. Además, se han definido las condiciones y manejo necesarios para controlar posibles riesgos, a través de un enfoque de bioseguridad, la utilización de animales libres de patógenos y el control sobre todas las actividades realizadas en los cerdos donantes, como por ejemplo, cirugías y tratamientos (Aristizábal *et al.,* 2017).

b. Rechazo manifiesto de algunas personas a tener órganos provenientes de animales.

Gómez (1998) refiere que el rechazo de los pacientes a ser trasplantados con órganos provenientes de animales se puede deber a diversos aspectos, algunos de orden religioso. Pérez (2015) señala como un aspecto fundamental para analizar la *objeción de conciencia* del paciente a momento del trasplante o por recibir determinado tipo de órgano o tejido, como ocurre con otros procedimientos como las transfusiones de sangre, donde se producen colisiones entre el imperativo de la norma jurídica y el dictado de la norma moral interna.

De acuerdo con Gallardo (2021) la objeción de conciencia está ligada con una propuesta moderna y contemporánea de derechos humanos, con alcances para la sociedad civil y el Estado de derecho. Sin embargo, respecto al concepto concurren dos vertientes, una de carácter religioso e ideológico con antecedentes antiguos, y otra moderno-contemporánea, plasmada en la Declaración Universal de Derechos Humanos (1948) y recogida en pactos y otras legislaciones, como el caso de la Constitución de Costa Rica.

Pérez (2015) indica que el uso de animales puede provocar un problema de conciencia, debido por un lado a que es un tratamiento (necesario y vital cuando indicado) que implica que una parte de un animal entre dentro del cuerpo de un paciente humano, y por otro lado, a que ese animal ha tenido que ser modificado genéticamente. Esta última consideración podría afectar a grupos de personas que en la actualidad están preocupados por aspectos como el uso de los

Organismos Genéticamente Modificados (OGM) en la alimentación. Además, podría presentarse objeción de conciencia por riesgos de salud pública relacionados con las xenozoonosis.

Pérez (2015) señala que otra posible causa del rechazo a los órganos de animales para trasplantes se debe a que es el cerdo es la fuente. Este animal en muchísimas culturas provoca tal rechazo por mandatos de preceptos religiosos, que incluso se elimina de la dieta. Tal es el caso de judíos y musulmanes, donde se podría presentar una situación similar a la de los Testigos de Jehová y las trasfusiones de sangre.

c. Xenozoonosis.

Las xenozoonosis no han sido descartadas y siguen siendo un riesgo latente. Se han logrado avances importantes con las biotecnologías de edición de genes en los últimos años, especialmente por el descubrimiento y amplio uso del sistema de edición de genes CRISPR/Cas9, que prolonga en gran medida el tiempo de supervivencia del injerto en el cuerpo alogénico y además, podría eliminar el riesgo de transmisión de PERV. Sin embargo, aún no se tienen resultados definitivos y se hacen necesarios mayores estudios para contar con información a largo plazo; además, algunas investigaciones han señalado otros riesgos asociados al uso de la técnica en trasplantes, como mayor riesgo de cáncer, así como la necesidad de descartar si algunos de los genes eliminados pueden tener funciones importantes, que afecten la viabilidad de los órganos trasplantados (Zhang y Ling, 2022).

El riesgo de este tipo de zoonosis puede ser un aspecto importante en salud pública, ya que las zoonosis en general representan una de las amenazas más importantes para la salud humana. La OMSA señala que alrededor del 60 % de los agentes patógenos que afectan al ser humano tienen carácter zoonótico y que el 75% de los agentes patógenos considerados emergentes en la especie humana infectan al menos a otro huésped animal. Además, señala que muchas zoonosis involucran ciclos en animales domésticos y silvestres, como por ejemplo

la rabia, por lo que el abordaje del tema se debe hacer con el enfoque de “Una Salud”.

Sánchez *et al.,* (2022) indican que, de forma general, las 56 principales zoonosis identificadas, ocasionan anualmente 2500 millones de casos en humanos y 2,7 millones de muertes, siendo uno de los principales obstáculos en la lucha frente a la pobreza que afecta a 1000 millones de ganaderos. Las pandemias y otras zoonosis emergentes tienen un coste anual de 1 billón de dólares, mientras que las estrategias globales para prevenirlas tendrían un coste de 22.000-31.000 millones al año (Sánchez *et al.,* 2022).

Los mismos autores indican que la pandemia de la COVID-19 ha remarcado la importancia de las zoonosis dentro de la interfaz animal-ser humano-medio ambiente en la emergencia de enfermedades infecciosas, los autores aclaran que si bien, no todas las zoonosis ocasionan pandemias, la mayoría de las pandemias tienen un origen zoonótico, por lo que se requiere conocer los determinantes asociados a este tipo de enfermedades como base de las estrategias de prevención de futuras pandemias.

El riesgo de xenozoonosis no está únicamente relacionado al paso de enfermedades ya descritas, sino a la introducción de enfermedades nuevas, con consecuencias desconocidas e imprevisibles (como ya sido el caso de otras enfermedades, como el SIDA, que se produjo por el contacto entre humanos y primates). Estas enfermedades podrían pasar al ser humano a través de un trasplante, adaptarse al hospedero y de ahí diseminarse rápidamente a la población, por eso resulta importante en enfoque preventivo y precautorio.

Existen otras consideraciones al referirse a las xenozoonosis; debido al riesgo de introducción de enfermedades, el proceso de los xenotrasplantes debe ir acompañado de una vigilancia constante, por un tiempo aún indeterminado porque la corta sobrevivencia de los pacientes no ha permitido contar con información a largo plazo, además ante un eventual brote es posible que se requieran medidas con los pacientes trasplantados. Esta vigilancia y medidas (aislamiento, administración de medicamentos inmunosupresores, etc.) pueden afectar los derechos y libertades fundamentales (por ejemplo, libertad de movimientos) del

paciente receptor, de su familia y entorno con el que se relaciona, esto podría quedar sometidos igualmente a un régimen restrictivo de libertades y derechos por razones de salud pública y precaución (Pérez, 2015).

Debido a los riesgos y consideraciones señaladas y a los posibles rechazos de las personas sobre los xenotrasplantes, se debe informar adecuadamente al paciente sobe el procedimiento, incluyendo aspectos relativos a las opciones disponibles, los riesgos y el pronóstico de su enfermedad. Ramírez *et al.,* (2001) hace referencia a que el *consentimiento informado* en un xenotrasplante es fundamental, considerando que no se conocen todos los riesgos asociados, no sólo relacionados a este tipo de trasplantes, sino también al uso de animales genéticamente modificados. Zhang y Ling (2022) señalan que, además, se deben realizar mayores investigaciones que incluyan estudios preclínicos en humanos y que hasta no tener más información, se deben diseñar consentimientos en donde los pacientes conozcan las ventajas y desventajas de los procedimientos, los riesgos potenciales y las consecuencias adversas.

Pérez (2015) indica que en el caso de los xenotrasplantes no se podría aplicar el supuesto del anonimato del donante, que se utiliza en otros trasplantes, debido a que el receptor como parte de su derecho a la información, debe conocer, por los riesgos e implicaciones que conlleva este tipo de procedimiento, la procedencia y trazabilidad de su futuro órgano, así como el alcance y consecuencias que debería soportar y la posibilidad de convertirse en portador de una nueva enfermedad o variante en humanos. Se debe además considerar la información respecto a si el trasplante proviene de cerdos transgénicos, debido a que existe un sector de la población que tiene reticencias contra de esta técnica.

Además de esta aceptación, a través de un consentimiento informado, se debería incluir brindar información a los familiares y allegados que tengan contacto con el paciente. Sobre este aspecto la *Guía en relación con los animales básicos para la industria, aspectos preclínicos y clínicos relacionados con el uso de los xenotrasplantes*, de los Estados Unidos, afirma que “el paciente debería consentir en informar a sus allegados íntimos presentes y futuros sobre los riesgos

potenciales asociados con la especie animal que sirva de donador, y negarse a la donación de sangre" (López de la Vieja y Velayos, 2008).

7.1.2 Análisis bioético

Desde la bioética principialista (Beauchamp y Childress, 1999) se puede hacer el siguiente análisis sobre el receptor:

a. **Autonomía:** Se puede aplicar al consentimiento informado, debido a que el paciente receptor del trasplante puede decidir sobre si acepta esta opción como tratamiento. Esta decisión se debe basar en información suficiente y objetiva, y debe ser sin coacciones externas. Además, debe presentarse la aceptación del personal de salud para respetar las decisiones del paciente, en caso de solicitar otra fuente de órganos, considerando los tiempos de espera, (OPS, 2015) o de decidir no someterse a la intervención. A manera de resumen, la aplicación del principio de autonomía implica el respetar las decisiones del receptor, y asegurar los beneficios del consentimiento informado (Dolcini y Yansenson, 2004).
b. No maleficencia: Se puede aplicar respecto a las xenozoonosis, considerando el riesgo a la salud pública y definiendo las medidas de precaución requeridas para gestionar el riesgo. De acuerdo con Dolcini y Yansenson (2004), el principio se aplica a la garantía de la seguridad del proceso del trasplante, evitando futuros deterioros sicológicos y físicos de los pacientes, pero el menor impacto en salud pública.
c. Beneficencia: Se aplica cuando a través del trasplante hay una solución de problemas graves o se mejora la calidad de vida. Pero se debe respetar la historia y la cultura de los receptores, como por ejemplo la objeción de conciencia, como también la confidencialidad cuando sea requerida (Dolcini y Yansenson, 2004).
d. **Justicia:** Se aplica cuando se promueve la transparencia en los organismos oficiales de procuración de órganos, con procedimientos claros

y definidos para que la distribución de órganos y tejidos sea equitativa, como así también el acceso a la lista de espera para trasplante (Dolcini y Yansenson, 2004).

7.2 Bioética animal

Existen varios aspectos que se deben considerar, desde el punto de vista bioético, sobre los animales que serán fuente de órganos para xenotrasplantes. Estos aspectos están relacionados entre sí, pero para su mejor comprensión a continuación se presentarán en dos grupos, bienestar animal (incluyendo las condiciones del mantenimiento de los cerdos) y biotecnologías e investigación animal.

7.2.1 Bienestar animal

Los principios del bienestar animal implican aspectos éticos relacionados a que los animales son seres sintientes y merecen consideración moral. De acuerdo con la OMSA, el bienestar animal está relacionado con la salud integral de los animales y es descrito como *"*el estado físico y mental de un animal en relación con las condiciones en las que vive y muere*"*. En los animales que están bajo el control del hombre (animales domésticos de producción), el bienestar se relaciona con las llamadas 5 libertades: libre de hambre, de sed y de desnutrición, libre de temor y de angustia, libre de molestias físicas y térmicas, libre de dolor, de lesión y de enfermedad y libre de manifestar un comportamiento natural (OMSA, 2022), estas libertades deben asegurarse en los sistemas de producción pecuaria, para lo cual la OMSA ha generado diversas guías y directrices. Además, muchos países cuentan con normativa y programas relativas al bienestar animal, Costa Rica

cuenta con la Ley 7451 de 1994 *Ley de Bienestar de los Animales*[7] y con la Ley 9458 *Ley contra el maltrato animal*[8].

Las condiciones de mantenimiento de los animales, así como su manejo como animales de investigación, genera controversia en cuanto su bienestar. Un sector de la población considera que su utilización como donantes de órganos es contrario a la ética; alcanzar un equilibrio entre los potenciales beneficios para la salud pública y el trato ético de los animales es un aspecto relevante para el desarrollo de los xenotrasplantes. De manera general se debe asegurar que los animales de experimentación e investigación, incluidos los utilizados para xenotrasplantes, cumplan con normas de bienestar animal, que aseguren su calidad de vida y condiciones de mantenimiento adecuadas. De acuerdo con Rodríguez (2013), para asegurar el bienestar animal en animales de investigación, hay que tener las siguientes consideraciones en el diseño experimental:

- La habilidad de los animales para integrar grupos con sus semejantes, a través de la vista, olfato y posible contacto, ya sea que los animales se mantengan aislados o en grupos.
- El diseño y construcción del alojamiento, que mantenga la bioseguridad, evitando la presencia de materiales peligrosos o que causen enfermedad.
- La disponibilidad y adecuación de elementos que enriquezcan el medio ambiente.
- Las metas del proyecto y el diseño experimental (ej., producción, crianza, investigación, pruebas de laboratorio y educación).
- La intensidad de la manipulación animal y el grado de daño que causen los procedimientos.

[7] Última versión disponible: *Sistema Costarricense de Información Jurídica*. (28 de Marzo del 2024). Ley de Bienestar de los Animales. www.pgrweb.go.cr. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_norma.aspx?param1=NRM&nValor1=1&nValor2=24319&nValor3=0&strTipM=FN

[8] Ultima versión disponible en: Sistema Costarricense de Información jurídica (28 de Marzo del 2024). *Reformas de la ley N° 4573, Código Penal y ley N° 7451, Ley de Bienestar de los Animales*. www.pgrweb.go.cr Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=84296&nValor3=108689&strTipM=TC

- La duración del período de permanencia de los animales.

Los cerdos utilizados en los xenotrasplantes deben mantenerse en condiciones especiales durante toda su vida, debido a que debe asegurarse que estén libres de patógenos y que se mantengan de manera que se disminuyan los potenciales riesgos. De acuerdo con Márquez (2020) algunos de los animales se mantienen en “biorreactores”, que buscan optimizar los procesos, donde partes “secundarias”, que no se emplean en los xenotrasplantes, tales como patas, cabeza, cola, etc. son eliminados para otros fines. Estas condiciones de bioseguridad, así como los procesos relacionados con la obtención de órganos deben asegurar el bienestar de los animales.

7.2.2 Estatus moral, biotecnologías e investigación en animales

Cuando se abordan los xenotrasplantes, se debe tomar en cuenta que los animales fuente de órganos son criados bajo condiciones particulares, desde su crianza y durante todo su desarrollo, estos son sometidos a diferentes investigaciones y tratamientos, como, por ejemplo, la modificación genética. Existen implicaciones respecto a la utilización de animales en investigación, que se abordan desde la ética. La ética en la experimentación animal se remonta a los años 30 del siglo XX, con el auge de las regulaciones en países europeos y los Estados Unidos, que fueron perfeccionándose hasta generar organizaciones como el Consejo Internacional para las Ciencias de los Animales de Laboratorio (ICLAS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), dirigidas a generar bases para directrices en el área (Barrios *et al*., 2011). Leyton (2014) señala que los animales están mencionados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (1964) y en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005), siendo considerados como parte de la investigación biomédica segura o como parte del medio ambiente del que los seres humanos somos responsables. De manera más específica se cuenta con las

Normas Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales, emitido por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Rebuelto, 2023).

Actualmente, muchos países consideran en sus legislaciones aspectos relacionados con el uso de animales en experimentación, que buscan disminuir el sufrimiento animal. La experimentación animal requiere no solo de determinados animales con características definidas, sino de la justificación ética de su uso, ponderando los resultados a obtener, con protocolos que muestren el trato humanitario al animal y la evitación en los procedimientos experimentales de sufrimiento daño o dolor o bien la fundamentación de causarlos, pero por el tiempo más breve posible y de aliviarlos cuanto antes, sin secuelas.

En caso de empleo de métodos de eutanasia, estos deben ser los recomendados por su aceptación universal (Molina *et al.,* 2015); si bien existen los marcos normativos y directrices para el manejo de animales en investigación, la tendencia es disminuir su uso. De acuerdo con Molina *et al.,* (2015) la utilización de animales en investigación para generar avances en biomedicina y en medicina veterinaria, se debe evitar o disminuir el sufrimiento de las especies utilizadas; así mismo, avanzar en la prohibición de la utilización de animales con fines académicos, cuando es posible reemplazarlos con otras técnicas, como los programas de simulación. A este respecto se hace mención del principio de las 3 R, propuesto en 1959, por los ingleses WMS Russell y RL Burch e instaurado en 1986 en Europa: Redefinir los métodos que son utilizados (para disminuir el dolor o malestar en los animales), reducir la cantidad de animales en experimentación y reemplazar los animales con otras alternativas, en la medida de lo posible (por invertebrados, embriones de vertebrados, microorganismos, plantas, cultivos de células, tejidos u órganos) (Valente, 2012).

La utilizanción animales para investigación data de varios siglos, hay referencias desde el año 300 a.C., cuando Aristóteles en su tratado *De Anima*, menciona su utilización para vivisección y disección, al considerar que carecían de razón y podían ser utilizados al servicio del hombre ya que eran inferiores. Hasta el siglo XVIII era aceptado el hecho de que los animales no eran sujetos de

consideración moral; a partir de este momento surgen posiciones diferentes que dan un giro al tema, el fundador del utilitarismo Jeremy Bentham (1748 – 1832), aporta una visión que apunta a que la capacidad de sentir es la única característica necesaria para la significancia moral, por lo que se debe tener consideración hacia la capacidad de sentir dolor por parte de los animales y por tanto, tratarlos consecuentemente. Chaverri (2011) menciona que Bentham planteó la inclusión de los animales en la comunidad moral, comparándola con la integración paulatina de grupos humanos excluidos. De acuerdo con el autor, Bentham señala:

> Es probable que llegue el día en que el resto de la creación animal pueda adquirir aquellos derechos que jamás se le podrían haber negado a no ser por obra de la tiranía. Los franceses han descubierto ya que la negrura de la piel no es razón para que un ser humano haya de ser abandonado sin remisión al capricho de un torturador. Quizá un día se llegue a reconocer que el número de patas, la vellosidad de la piel o la terminación del os sacrum son razones igualmente insuficientes para dejar abandonado al mismo destino a un ser sensible. ¿Qué ha de ser, si no, lo que trace el límite insuperable? ¿Es la facultad de razón o quizá la del discurso? Pero un caballo o un perro adulto es, más allá de toda comparación, un animal más racional, y con el cual es más posible comunicarse, que, con un niño de un día, de una semana o incluso de un mes. Y aun suponiendo que fuese de otra manera, ¿qué significaría eso? La cuestión no es si pueden razonar, o si pueden hablar, sino ¿pueden sufrir?[9] (Bentham citado por Chaverri, p.133, 2014)

Más recientemente, Singer (1975) propone que los animales tienen intereses moralmente significativos en evitar el sufrimiento, pero que no piensan en el porvenir, ni tienen esperanzas y aspiraciones en el futuro, de esta manera la consideración moral se basa únicamente en la capacidad de sentir y específicamente, en el objetivo de tratarlos sin causarles dolor. Singer afirma que los animales, con posible excepción de los chimpancés, los orangutanes y los gorilas, no son auto conscientes y no tienen una “existencia mental continua” ni deseos para el futuro, de esta manera, los animales tienen interés en no sufrir,

[9] Bentham es citado por Riechmann en el 2005, mencionado por Chaverri (2014)

pero no en continuar viviendo. Singer, además, hace mención del “especismo” en su libro Animal *Liberation*, definiéndolo como *“*un prejuicio o actitud parcial favorable a los intereses de los miembros de nuestra propia especie y en contra de los de otras*”* (Singer, p.14, 1975)

Otros autores concuerdan en que el especismo antropocéntrico es la base de las relaciones de los seres humanos con los animales, y, por tanto, son la base de la explotación y opresión de la que los animales son parte. Chaverri (2011) señala que generalmente, cuando el ser humano tiene esa posición especieísta, la asume con un sesgo a favor de su propia especie, de manera la sola realidad de pertenecer a la especie humana vendría a determinar que el ser humano tienda a priorizar a sus congéneres, en contra de los intereses de los animales no humanos. De esta manera, el especismo en los actos humanos crea una gran cantidad de infelicidad y dolor para millones de animales. Así, los humanos deberían aplicar el principio de igual consideración de intereses, porque los animales también tienen interés en no sufrir y en satisfacer sus estados de necesidad (léase hambre, frío, incomodidad, etc.) (Leyton, 2014), como señala las libertades que la OMSA, y que ya fueron mencionadas.

El utilitarismo, tanto en su versión clásica, como el de la preferencia defendida por Singer, reconoce los intereses de los individuos involucrados como base de la reflexión sobre la moralidad de los actos. La ética utilitarista de Jeremy Bentham hace referencia a que de manera global, el bienestar y la felicidad total es la suma de la contabilidad individual del placer y el dolor, por lo que no se puede hablar de intereses de la comunidad, como si fuera una entidad independiente, sino de los intereses de cada individuo en la consecución del bienestar.

Así, la felicidad se entiende como la predominancia del placer sobre el dolor (tanto físico como psicológico), y la moralidad de cada acto se mediría ejecutando este cálculo de la felicidad o infelicidad agregada y considerando si tal acto es el que maximiza esta. Por otro lado, John Stuart Mill definió el valor de la utilidad mediante el “Principio de la mayor felicidad”; de esta manera el utilitarismo es

consecuencialista, porque evalúa con base en las consecuencias esperadas y universalista, al tomar en cuenta los intereses de todos quienes puedan resultar afectados por una acción, independientemente de sus características individuales. Cómo la nacionalidad, la raza, el género, pero también se agrega la característica de la especie, porque los animales no humanos son también individuos sintientes, que persiguen su bienestar y que resultan afectados por las acciones humanas.

De esta manera, cuando el utilitarismo habla de bienestar general, no lo hace sólo pensando en el bienestar de los humanos, sino que también incluye en este cálculo a los animales no humanos. Sin embargo, el utilitarismo no tiene como fin la igualdad entre los individuos, ni tampoco la disminución de la desigualdad o la no vulneración de los derechos de otros seres vivos; sino solamente la utilidad de las decisiones morales por cuanto determine la felicidad o el bienestar de una sensible mayoría, por lo que se debe complementar con otras visiones (Leyton, 2014).

En este sentido, esta visión se puede complementar con el contractualismo, deontología e igualitarismo, que sostienen una visión que reconociendo la capacidad de sintiencia como una característica moralmente relevante, aceptan el protagonismo de los animales en las evaluaciones morales que ponderan sus intereses y los de las personas (Leyton, 2014). Chaverri (2011) señala que merecer la consideración moral haría la diferencia entre ser considerados un fin en sí mismo o, por el contrario, ser tratado de manera puramente instrumental. Así, Riechmann, mencionado por Chaverri (2011), afirma que para los animales resulta claro que al tener su propio bien (que como mínimo es su vida como individuos o como conjunto de especie) son fines en sí mismos “y nunca deberían ser tratados como meros instrumentos”. (Chaverri, p.31, 2011)

Barrios *et al.,* (2011) indican que desde el punto de vista bioético los animales no son sujetos, pero sí objetos morales, por lo cual la responsabilidad de no ocasionar daños innecesarios recae en el ser humano. Por carecer de autonomía, los animales no pueden negarse a ser objeto de experimentos y por tanto, no se puede validar el hecho de infligir dolor y sufrimiento ilimitado a animales de investigación.

De esta manera, Osorio, citado por Barrios *et al.,* (2011), propone los principios de respeto al ecosistema, no-maleficencia, beneficio y justicia como los principios éticos fundamentales que sirven de guía para la preparación y ejecución de protocolos de investigación científica en el empleo de animales como sujetos de experimentación. El deber ético fundamental de no causar daño innecesario o no maleficencia, mediante los procedimientos de investigación, equivale a no hacerle mal innecesario a un animal y por ende al ecosistema; este deber es inseparable del precepto de justicia, en cuanto que ambos deberes atañen a todos los seres vivos por igual y aún con independencia de la voluntad de los implicados, por lo que puede exigirse su cumplimiento en forma coactiva.

A partir de estos dos deberes, hombres y animales merecen ser tratados como lo que son desde lo moral y lo legal: seres vivos, sensibles, que tienen necesidades vitales y sienten dolor. Con base en este análisis, una cualidad imprescindible en cada uno de los investigadores debería ser el interés humanitario por el bienestar de los animales de experimentación (Barrios *et al.,* 2011).

La experimentación está relacionada a la instrumentalización y el uso de los animales para fines humanos, con las mismas precisiones sobre la consideración moral de los animales y la capacidad de sentir. Algunos autores señalan el uso de animales para nuestro beneficio como inmoral, por tanto, rechazan la instrumentalización de los animales (Leyton, 2009), más aún los que son más cercanos al hombre. Este aspecto también conlleva un dilema ético, al señalar que unos animales tienen mayor consideración moral que otros, con base a su cercanía, filogenética o por el relacionamiento con ellos, por ejemplo, los animales domésticos (mascotas, animales de producción, etc.).

Esto se reflejan en los avances en el tratamiento humanitario de los animales de producción, que van a formar parte de las cadenas alimenticias, estos han avanzado en menor medida y más lentamente en peces o insectos, que en mamíferos. Chaverri (2011) señala que en la civilización occidental se han distinguido, desde los tiempos de los antiguos griegos, concepciones calificables

ya sea como racionalistas, o bien como emotivistas en la consideración de la realidad, y a partir de ahí, también en la generación de valoraciones morales.

Leyton (2014) señala que la relevancia moral de los animales con base en su capacidad de sentir y tener intereses implica un cambio en la naturaleza de la valoración de los animales, pasando de tener un mero valor instrumental a poseer un valor intrínseco y relevancia moral, que plantea un cambio sensible de cara a la globalización de la bioética y una valoración independiente de la ética animal, como disciplina separada de la ética ambiental, haciendo mención a una bioética global, que considera las relaciones de los humanos con los animales y el medio ambiente. Reconociendo estos hechos, la sola posesión de sintiencia y de la capacidad de tener consciencia (así sea diferente de la nuestra) por parte de los animales no humanos implica un estatus diferente del que hasta ahora les hemos asignado.

Desde el principio antrópico[10] de John Barrow y Frank J. Tipler, quienes afirmaban que "todo lo que existe, desde las constantes energéticas concretas del electrón hasta el preciso nivel de la fuerza nuclear fuerte parece haber sido precisamente ajustado para nuestra existencia y la existencia de otros seres vivos." (Barrow y Tipler, p.4, 1986), poner al servicio de la vida inteligente que padece una insuficiencia orgánica con gran angustia y sufrimiento, justifica el criar animales en las mejores condiciones posibles, para proveer de órganos para trasplantes a seres humanos. Los que proponen el principio antrópico sugieren que vivimos en un universo cuidadosamente ajustado, es decir un universo que parece meticulosamente adaptado para permitir la existencia de la vida que conocemos; si cualquiera de las constantes físico-básicas hubiese sido diferente, entonces la vida tal como se conoce no habría sido posible (Cantú *et al.,* 2023).

[10] El principio antrópico cosmológico escrito en 1986

7.3 Bioética ambiental

Algunos autores advierten sobre los potenciales efectos en ecosistemas de la modificación genética de animales, que no se pueden medir a corto plazo. Valente (2012), señala que la normativa europea (Directiva 2001/18/CE) indica que los riesgos ambientales deben medirse por la posible acumulación de efectos a largo plazo de la interacción de organismos modificados genéticamente y el medio ambiente. Sin embargo, no se cuenta con información que confirme que se presentarán estos efectos.

Otro tema relevante, desde la perspectiva de los xenotrasplantes, al ser los animales parte de ecosistemas, es el de las xenozoonosis, ya que muchos de los patógenos, considerados zoonóticos, pueden afectar al ser humano y a otras especies animales, algunas silvestres, lo que podría ocasionar impactos sobre el equilibrio de los ecosistemas, pérdida de especies, algunos enemigos naturales de otras consideradas plagas y daños ambientales. La ruptura del equilibrio de los ecosistemas, pueden afectar también a las cadenas de valor de producción pecuaria, de esta manera sin salud de ambiental no puede haber salud humana ni animal (Garza, 2020).

Sánchez *et al.,* (2022) señalan que las posibilidades de transmisión de patógenos, entre diferentes especies, están influenciadas por procesos que ocurren desde la escala molecular hasta niveles ecosistémicos y que se requieren la coincidencia de todos ellos para que ocurra, por lo que el salto de un patógeno a nueva especie hospedera se ha calificado como un evento relativamente raro. Sin embargo, el número de enfermedades infecciosas emergentes aumentó de manera significativa en los últimos 60 años; estas enfermedades fueron principalmente de carácter zoonótico y la mayoría (71,8%) tuvieron su origen en fauna silvestre.

La asociación entre el riesgo de emergencia de una zoonosis y la biodiversidad pone de manifiesto el impacto que tienen para la salud global las acciones humanas sobre los ecosistemas; la proliferación de los huéspedes

asociados a zoonosis emergentes se incrementa en medios alterados, mientras que en ecosistemas conservados su frecuencia disminuye en favor de aquellos no asociados a enfermedades emergentes. En este contexto, se estima que existen alrededor de 1,7 millones de virus actualmente no conocidos en mamíferos y aves y de ellos, entre 631.000 y 827.000 podrían tener la capacidad de infectar a la especie humana. Otro de los factores asociados al surgimiento de zoonosis, tiene que ver con las consecuencias derivadas del cambio climático que afectan directamente a la ecología de los vectores (incrementando su supervivencia y su interacción con las especies) y la de los reservorios. De forma sinérgica, las modificaciones en el uso del suelo (deforestación, urbanización, incremento de la producción agrícola y ganadera, entre otras) se han asociado con más del 30% de las enfermedades emergentes registradas desde 1960 (Sánchez *et al.,* 2022).

Barrios *et al.,* (2011) señalan que el principio de respeto al ecosistema requiere la comprensión de este como la unidad funcional básica de la ecología, que incluye a la vez todos los seres vivos (vegetales, animales, microorganismos) en equilibrio entre ellos, el ambiente en que viven todos estos seres vivos, las relaciones entre dichos seres vivos y el ecosistema, así como el flujo de energía que permite al conjunto funcionar como un sistema abierto e interrelacionado con otros ecosistemas. Así los desequilibrios generados en estos sistemas impactan a todas las especies que los habitan.

Sánchez *et al.,* (2022) indican que existen diversos animales asociados a zoonosis; respecto a los virus zoonóticos que han saltado al cerdo y que son originadas en la fauna silvestre se menciona al virus Nipah (género Henipavirus), que paso de murciélagos a cerdos y humanos. Respecto a los que han tenido como origen probable los cerdos y saltaron a los humanos se reporta el virus de la gripe A (*Orthomyxoviridae*) y las paperas (Paramyxovirus: Rubulavirus). Además, existen otros patógenos zoonóticos asociados con el cerdo, como bacterias y parásitos. Benavides y Soler (2016), indican que para entender las enfermedades es necesario comprender la dinámica de los agentes patógenos en la interfaz de vida silvestre y animales domésticos. De esta manera, los cerdos silvestres (*Sus scrofa*) constituyen un problema sanitario cuando se trata de prevenir y controlar

las enfermedades zoonóticas, pues en ocasiones sus poblaciones son portadores de agentes infecciosos transmisibles a los cerdos domésticos y a otras especies animales, incluidos los seres humanos. Así mismo, puede presentarse una dinámica inversa, siendo así los cerdos domésticos o los humanos, un riesgo para los cerdos silvestres.

Con base en la capacidad que tienen algunos patógenos de saltar entre especies, tanto silvestres como domésticas y la relación demostrada entre ecosistemas y salud, el riesgo de xenozoonosis, se convierte en un tema que trasciende al ámbito de la salud pública, pudiendo afectar la integridad de los ecosistemas. La ética ambiental tiene una visión holística y atribuye intereses a categorías como las especies (animales y vegetales), los ecosistemas e incluso “la Tierra”. Si hay una relación entre biodiversidad y salud humana y animal, el riesgo de zoonosis representa un riesgo a la integridad de los ecosistemas.

A este respecto Suárez (2021) señala que nivel ecosistémico resulta una dimensión fundamental para el cuidado tanto de la salud humana como de la del resto de los seres vivos, por lo que el desequilibrio ecosistémico, ha sido investigado y señalado con insistencia por las producciones vinculadas a la ética ambiental como un aspecto para tener en cuenta cuando se analizan la influencia de las actividades de origen humano sobre el ambiente. De acuerdo con Carmen Velayos (1996), citada por Rocha y Pires (2020), desde la perspectiva de la consideración moral del ambiente natural, la ética de la naturaleza se clasifica en tres categorías: antropocentrismo moral, patocentrismo y ética biocéntrica. El antropocentrismo moral es, según Oscar Horta, citado por Rocha y Pires (2020), “la idea de que los intereses de los seres humanos gozan de prioridad sobre los de los demás sujetos” (Rocha y Pires, p. 108, 2020).

El patocentrismo por su parte, atribuye un valor intrínseco a todos los seres sensibles al dolor, incluyendo la consideración moral de los seres sentientes que integran el ambiente natural. Finalmente, el biocentrismo todos los seres vivos son considerados moralmente valiosos, en el holismo, además ni siquiera las entidades individuales de la naturaleza (por ejemplo, especies, ecosistemas o la biosfera en su totalidad). Desde una normatividad para la defensa de los

ecosistemas naturales, hay tres éticas que fundamentan los códigos morales: las éticas centradas en el valor intrínseco de la naturaleza, las éticas del cuidado (*care ethics*) y la ética de la tierra (*land ethic*) de Aldo Leopold (Suárez, 2021).

Rocha y Pires (2020) señalan con relación a la ética biocéntrica, que es la argumentación que no está restringida a los miembros del reino animal, sino que también considera que los organismos y las plantas son moralmente relevantes, entonces, en el entendimiento de Taylor[11]:

> La actitud que pensamos que es apropiada adoptar hacia los seres vivos depende de cómo los concibamos y de nuestra relación con ellos. La importancia moral que tiene el mundo natural para nosotros depende de la forma en que veamos todo el sistema de la naturaleza y nuestro papel en él. En cuanto a la actitud de respeto a la naturaleza, el sistema de creencias que la hace inteligible y del que depende para su justificación es la mirada biocéntrica. Esta mirada subyace y apoya la actitud de respeto por la naturaleza en el siguiente sentido. A menos que comprendamos lo que significa aceptar ese sistema de creencias y así ver el orden natural desde su perspectiva, no podemos ver el sentido de adoptar una actitud de respeto. Pero una vez que lo captamos y damos forma a nuestra visión del mundo de acuerdo con él, entendemos inmediatamente cómo y por qué una persona adoptaría esa actitud como la única apropiada para tener hacia la naturaleza. (Rocha y Pires, p. 110, 2020)

Según Taylor, citado por Rocha y Pires (2020) las creencias que forman la perspectiva biocéntrica son:

- La creencia de que los seres humanos son miembros de la Comunidad de Vida de la Tierra en el mismo sentido y en los mismos términos en que otros seres vivos son miembros de esa Comunidad.
- La creencia de que la especie humana, junto con todas las demás especies, son elementos integrales en un sistema de interdependencia tal que la supervivencia de cada ser vivo, así como sus posibilidades de que le vaya bien o mal, está determinada no solo por las condiciones

[11] TAYLOR, P.W. Respect for nature: a theory of environmental ethics (Princeton 1986) 99, citado por Rocha y Pires (2020)

físicas de su entorno, sino también por sus relaciones con otros seres vivos.

- La creencia de que todos los organismos son centros teleológicos de la vida, en el sentido de que cada uno es un individuo único que persigue su propio bien a su manera.
- La creencia de que los humanos no son inherentemente superiores a otros seres vivos.

Rocha y Pires (2020) señalan que existen dos tipos de biocentrismo: el individualista y el holismo ético. La ética biocéntrica individual es la concepción de que cada entidad natural no humana de la comunidad bioética tiene una dignidad propia independiente. El respeto por la naturaleza tiene en cuenta cada componente individual de la biosfera; el biocentrismo holístico o holismo ético o ecocentrismo es el razonamiento moral en que el bienestar de la comunidad biótica, la biosfera en su conjunto tiene un significado moral no instrumental, 30 o sea, la naturaleza como un todo interconectado pertenece a la comunidad moral como un ser de valor inherente. Ejemplo de esto es la ética de la tierra (Land Ethic) de Aldo Leopold.

Desde la perspectiva de las xenozoonosis, el biocentrismo se relaciona con la ética del cuidado de Leonaro Boff (Rocha y Pires, 2020).

7.4 Biotecnología y bioética

Biotecnologías pueden llamarse aquellas tecnologías que manipulan lo vivo con algún propósito: utilitario, estético, económico… entre otros. La posibilidad de intervención y manipulación plantea el tema del *poder*, central en toda discusión ética. *"Conocimiento es poder"* (el *dictum* baconiano) se convierte, en las biotecnologías, en realidad. Desde el punto de vista ético, lo relevante es su relación con los seres humanos y los cambios sociales (Lolas, 2010). De acuerdo con el autor, el poder de las biotecnologías contemporáneas se ejerce, en primer

término, sobre la naturaleza. La *natura naturans* (la naturaleza no alterada) hábilmente *usada* en las biotecnologías clásicas, perturbada y manipulada en las modernas, se hace *natura naturata*.

Lolas (2010) señala que el método experimental impone un ordenamiento.

La experiencia de lo natural, que permitía a los antiguos intervenir sin alterar, se transforma en experimento, que permite manipular e interferir con lo natural. Experiencia experimento son extremos diferentes del trato con lo natural; en un caso predomina la aceptación de límites y la simpatía, en otro la agresiva transformación manipuladora. El primero es un poder amistoso con lo natural que en alemán podría llamarse Macht; el segundo es un poder que coacciona y domina, identificándose con la palabra alemana Gewalt. Si se quisiera un símil, el biotecnólogo clásico operaba ***con*** *la naturaleza al realizar la hibridación, emplear la levadura o producir transformaciones materiales.*

El biotecnólogo moderno en cambio opera **sobre** la naturaleza o incluso **contra** ella, forzándola a realizaciones paranaturales o antinaturales; estos términos no son peyorativos, solamente indican algo inédito. En rigor, lo antinatural no existe pues el ingenio humano, del cual deriva la técnica, es fruto de la evolución natural. Pero muchos seres vivos creados por la industria transgénica no surgieron espontáneamente y el que existan es forzada generación de algo que pudo haber acontecido o de procesos que quizá no hubieran ocurrido. Este poder se ejerce también con los seres humanos.

La licitud o ilicitud de intervenciones que parecen alterar la naturaleza o al humano, es un tema central en el análisis bioético; puede cuestionarse la manipulación de la vida por principios filosóficos o religiosos. Se analiza si lo factible técnicamente es siempre legítimo moralmente, la aplicación de innovaciones a la vida humana y a la naturaleza siempre ha sido vista desde dos aspectos, los beneficios y las dificultades, riesgos y daños (Lolas, 2010).

Castrillón *et al.,* (2010) considera que si lo que está en juego es la vida misma, sus posibilidades de conservación y permanencia en el futuro, dentro de

un esquema de consumo y desarrollo sostenible, las decisiones no pueden estar concentradas en unos cuantos expertos, que pueden estar alineados con los intereses de los inversionistas que los patrocinan. De esta manera, debido a que todo tiene un aspecto humano y que en cuanto directa o indirectamente, la vida puede estar afectada por la biotecnología, las personas tienen derecho a la protección de riesgos evitables. Así, el análisis bioético se requiere en la biotecnología por las siguientes consideraciones:

- El rápido avance de la investigación científica que reta la dinámica normativa moral y jurídica de las sociedades.
- El crecimiento indefinido propuesto por los sistemas económicos y de desarrollo, pero irresponsables con el medio ambiente y la integridad de la persona humana.
- La investigación genética en todos los campos, desde la biotecnología vegetal y animal hasta el proyecto de genoma humano, y la falta de límites sobre el alcance social de la tecnología, han puesto en la bruma el sentido de lo humano.
- La necesidad de integridad moral de los investigadores científicos, por cuanto sus actuaciones recaen sobre personas, recursos o elementos fundamentales para la vida.
- Un desequilibrio en la medición de competitividad que no determina límites morales o éticos a los alcances científicos.
- La carencia de los estados y las organizaciones sociales de sistemas de control del impacto de las intervenciones biotecnológicas.
- El desconocimiento por parte del ciudadano común y corriente de los impactos negativos de las aplicaciones biotecnológicas en las ciencias de la vida, aunque no pocas veces sus decisiones podrían ser determinantes en el control político de ésta

Respecto a los trasplantes, Lolas (2010) señala que resuelven un problema; curan a las personas, pero no las sanan, pues curar no es lo mismo que sanar. Quedan sujetas a control, con vidas limitadas. El problema se resuelve en forma eficaz, pero queda otro problema, quizá menos serio, pero problema al fin. Este mismo análisis resulta más relevante para los xenotrasplantes, donde se está generando una solución, que conlleva problemas que aún no están totalmente resueltos, pero que son intrínsecos a la técnica.

Castrillón *et al.,* (2010) indica que se pueden abordar estas cuestiones desde dos perspectivas, que no son las únicas posibles y no son suficientes para un abordaje integral:

- **La sajona:** de carácter utilitarista, dominante en los universos científicos. Donde es el fin la "calidad de vida" que ha permitido justificar en algunas ocasiones la muerte de aquellas vidas sin calidad, la dignidad humana queda sometida a esa "calidad de vida" que en muchas ocasiones se propone como paradigma de la decisión autónoma y hasta heterónoma (suicidio, eugenesia, eutanasia). En esta visión los tres principios éticos que se sitúan como límite serían: el de beneficencia, el de autonomía y el de justicia.
- **La objetivista:** de tradición kantiana, valora la dignidad del hombre como un deber ser que debe ser protegido, niega que el hombre sea utilizado como medio. El respeto de la vida humana, de la dignidad humana, sería el primer imperativo ético de esta concepción

Castrillón *et al.,* (2010) hace referencia a que la bioética debe abarcar de manera mínima las siguientes áreas:

- Práctica médica e investigación del genoma humano.
- Impacto ambiental y efectos colaterales de los OMG (organismos modificados genéticamente).

- Impacto posterior de los cultivos transgénicos y la investigación genética animal en la salud de los humanos.
- Control bioético, político y jurídico en la utilización de avances biotecnológicos que podrían aplicarse en armamentos “bioquímicos”.
- Cultivo, manipulación y mantenimiento de cepas de patógenos creadas en laboratorios.
- Legislación sobre propiedad intelectual de las investigaciones.
- Bio-seguridad en trabajadores, empresas, productos y destinatarios finales.
- Repercusiones socioeconómicas, especialmente en el sector agroindustrial.
- “Alfabetización científica”, percepción, impacto y participación del ciudadano en la toma de decisiones sobre el tema biotecnológico.

Además, de los aspectos señalados, hay que tomar en cuenta que la biotecnología y las investigaciones relacionadas con la biomedicina; por ejemplo, la modificación genética de animales o su producción libre de patógenos, requiere de inversiones importantes, en muchos casos provenientes de empresas de investigación genética que esperan obtener ganancias, lo que hace necesario controles éticos y legales sobre los programas de investigación y la aplicación de sus resultados, para no generar conflictos entre el bien común y los intereses de estas empresas (Mancini, 2015). De la misma manera, se debe considerar que el acceso a los avances y los conocimientos relacionados con los xenotrasplantes, como de las biotecnologías en general, así como la adecuada distribución de los órganos y la selección de los posibles receptores, se hagan con equidad bajo los preceptos del principio de justicia (Lolas, 2010).

Desde este mismo principio, hay que considerar el acceso a la información científica de avanzada, así como disminución de la brecha en capacidades en investigación entre países desarrollados y en vías de desarrollo, lo que puede tener como consecuencia que los xenotrasplantes avancen más rápidamente en

primeros y, por tanto, estén disponibles los órganos más ampliamente en estos países.

Además, los costos de producir y mantener animales genéticamente modificados en entornos ideales, libres de agentes patógenos, debido a los requerimientos, no son congruentes con las tasas de éxito de los xenotrasplantes. De la misma manera, en la actualidad los seguros de salud no cubren los xenotrasplantes y los beneficios de la cirugía llegarían a muy pocas personas; estudios revelan que los costos de los xenotrasplantes para pacientes que necesitan órganos con urgencia son elevados, ya que implica no solo la cría de animales y su alimentación, sino también pruebas genéticas, medicación y transporte… entre otros factores, lo que convierte a esa técnica en una prohibitiva para el sector salud (Márquez, 2020).

Se ha hecho en referencia a los riesgos de las biotecnologías implicadas en la generación de alternativas para la obtención de órganos para trasplantes, Márquez (2020) señala que la bioética (nanobioética) en conjunto con el bioderecho, en el control y gestión de órganos y tejidos artificiales genéticamente compatibles, debe analizar los desarrollos e implicaciones sobre el bioma y la regulación respectivamente; de manera que se defina hasta donde se puede llegar, pero no al punto de prohibir o restringir los desarrollos tecnológicos.

Otros aspectos relativos al impacto de los riesgos de una biotecnología, es decir si afectan a nivel local o de manera general, se han analizado desde la bioética global (Peter Singer). Este enfoque se ha utilizado en biomedicina, en donde las investigaciones se realizan en un país, pero los ensayos se hacen en otros. En el marco de la donación de órganos cualquier iniciativa tendente a solucionar este déficit, para ser justa y viable, debe tener una sólida base ética. Esta necesidad se ha analizado desde la bioética global, al considerar que abarca la bioética médica y la ecológica (Lara, 2015). Así la mirada a las biotecnologías pasa por un aspecto amplio e integrador, que se considera desde la bioética, pero también que se pude analizar desde “Una Salud”.

7.5 Abordaje bioético de los xenotrasplantes con base al principio de precaución

El principio de precaución es un enfoque de la gestión del riesgo, según el cual en caso de que una determinada política o acción pudiera causar daños a las personas o al medio ambiente y no existiera consenso científico al respecto, la política o acción en cuestión debería abandonarse[12]. Este principio ha tomado fuerza en bioética, especialmente en dos áreas: ética ambiental, por los efectos a futuro de las acciones presentes y en tecnoética, considerando que su finalidad es la gestión responsable del riesgo tecnocientífico mediante una acción anticipativa.

Desde el punto de vista ambiental, de acuerdo con Roque *et al.,* (2015), este principio es invocado como una medida de cuidado, ya que propone una nueva relación del hombre con la naturaleza a nivel global y permite reconocer la mutua interdependencia entre humanos y ambiente; por lo tanto, un nuevo replanteamiento de la idea de progreso, además de la implementación de acciones adecuadas para la gestión de posibles riesgos a futuro, así como del conjunto de disposiciones ético-jurídicas para redefinir los aspectos de la ética ambiental.

En el análisis de las actividades científicas y tecnológicas, así como del desarrollo de nuevos productos, se ha incrementado su uso para el abordaje de temas como los organismos genéticamente modificados, la clonación humana y de órganos y tejidos humanos con fines terapéuticos, los xenotrasplantes, los posibles riesgos de las biotecnologías, entre otros (Torres Tavares y Schramm, 2015).

De acuerdo con los fundamentos del principio de precaución en biotecnología cuando hay un alto grado de incertidumbre sobre determinados riesgos, se debe considerar abordar la utilización de las nuevas tecnologías o procedimientos bajo una mirada precautoria y cuando después de realizar un

[12] Eur-Lex (28 de Marzo del 2024). *Principio de Precaución*. eur-lex.europa.eu. Recuperdado de: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=LEGISSUM:precautionary_principle#:~:text=El%20principio%20de%20precauci%C3%B3n%20es,acci%C3%B3n%20en%20cuesti%C3%B3n%20deber%C3%ADa%20abandonarse.

análisis de riesgo, no se puede descartar el riesgo totalmente; se deben tomar medidas preventivas para minimizar o evitar daños en la salud humana, animal o sobre la integridad de los ecosistemas y el ambiente. Sin embargo, en la actualidad existe controversia sobre la aplicación del principio de precaución, con posiciones contrarias a su utilización por el posible impacto respecto al avance de las investigaciones y de las nuevas tecnologías.

Se reconoce que los componentes del principio de precaución son: Análisis de riesgos (considerando los potenciales peligros y su riesgo sobre la salud humana y animal y el medio ambiente), la incertidumbre y la ciencia como base para el análisis y toma de decisiones. De acuerdo con Jarabo (2018), basado en recomendaciones de la OMS del 2005, se contemplan principios generales para la evaluación de riesgos y su aplicación, con el fin de que no se convierta en un obstáculo para el avance de la ciencia y la tecnología:

a. **Proporcionalidad:** Se refiere a que las medidas consideradas deben alcanzar un nivel de protección adecuado, sin caer en sobreprotección o la búsqueda de nivel de riesgo cero ya que no existe, pues serían contraproducentes para la sociedad, ya que no permitirían el avance científico. Por otro lado, si se definen posibles efectos peligrosos a largo plazo, es relevante un estudio sobre la proporcionalidad de las medidas tomadas, considerando el impacto que generan estos fenómenos en la situación actual y en generaciones posteriores.
b. **No discriminación:** Referente a que las situaciones comparables no sean tratadas de manera diferente y que las situaciones diferentes no se traten del mismo modo, a menos que tal tratamiento esté justificado objetivamente.
c. **Coherencia**: Esta relacionado con el anterior y se refiere a que la evaluación de riesgos deberá seguir los mismos criterios para situaciones similares y consecuentemente, las medidas que se tomen deberán guardar similitud con otras que se hayan aplicado a casos anteriores parecidos. Si no se contase con datos científicos suficientes

para caracterizar el riesgo, este principio nos llevaría a aplicar medidas de precaución comparables a medidas adoptadas en situaciones equivalentes en donde se tenían todos o la mayoría de los datos

d. **Análisis de las ventajas e inconvenientes**: Este análisis se refiere a lo que se deriva de la acción o falta de acción; es decir, comparar las posibles consecuencias positivas y negativas tanto de la acción como de la inacción para la sociedad, a corto y a largo plazo. No sólo debe centrarse en un análisis económico, sino que deben tenerse en cuenta otros métodos de análisis como los que se refieren a la eficacia y al impacto socioeconómico de las opciones posibles.
e. **Estudio de la evolución científica**: Se refiere a que las medidas de precaución sólo deben mantenerse mientras los datos científicos sigan siendo insuficientes o mientras los riesgos sigan siendo considerados suficientemente altos como para no ser tolerables. Por tanto, debe proseguirse la investigación para intentar resolver las incertidumbres y cuantificar adecuadamente los riesgos, actualizando las acciones precautorias tomadas a medida que se descubran nuevos datos científicos.

El principio de precaución se ha aplicado en varios campos de la bioética, y en algunos aspectos relacionados con los xenotrasplantes, como bioderecho, modificación genética de animales, innovaciones y tecnologías en biomedicina, entre otros; sin embargo, no se ha realizado un abordaje integral del proceso, por lo que se debe partir sus componentes (análisis de riesgo, incertidumbre y evidencia científica).

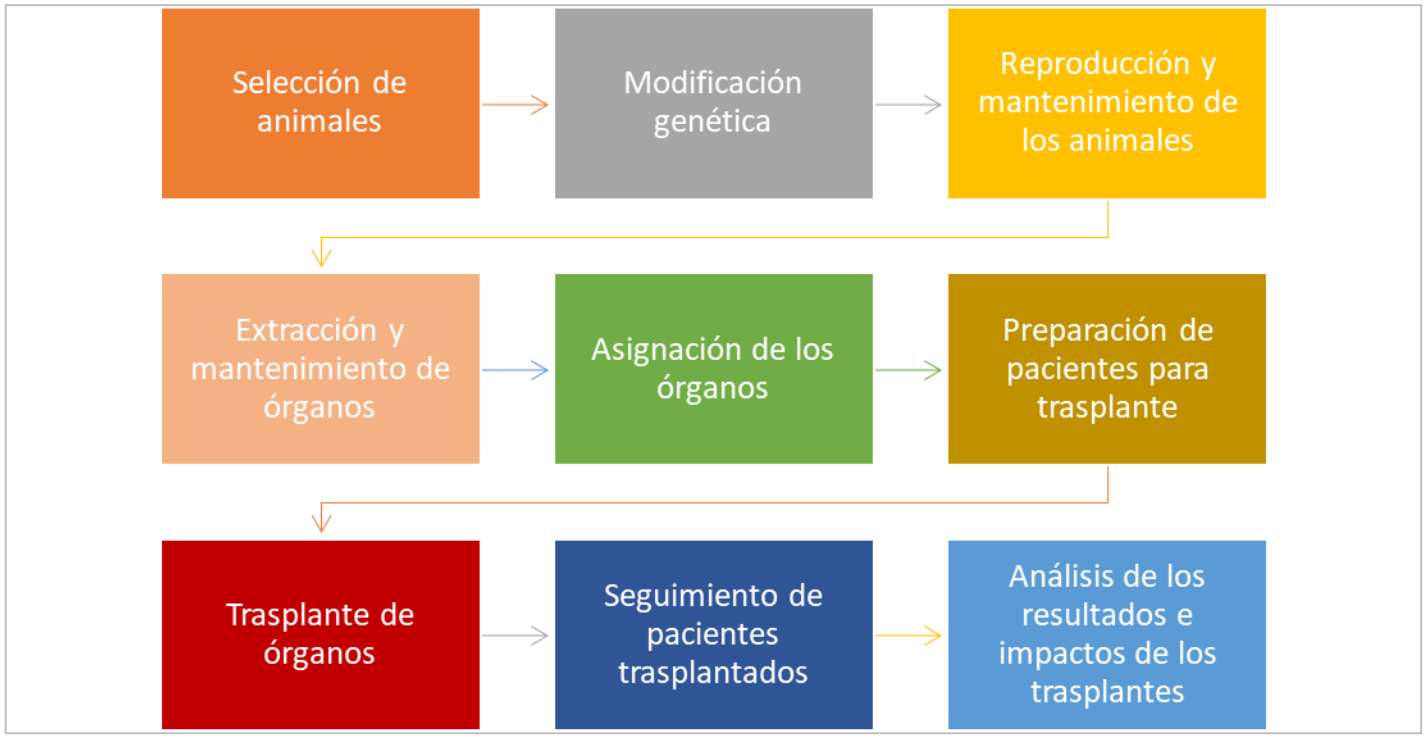
Así, la identificación de los potenciales riesgos en cada una de las etapas, así como de sus posibles consecuencias en las diferentes interfaces de “Una Salud”, permitirá un abordaje desde el principio de precaución. Esta “precaución” no indica necesariamente una evaluación negativa para la tecnociencia o biotecnología, ni restricciones en las investigaciones; todo lo contrario, una clara

conciencia de responsabilidad en todas y cada una de las fases del proceso tecnocientífico (Ramón Alcoberro, mencionado por Gonorazky, 2011)

7.5.1 Etapas del proceso de los xenotrasplantes

Los xenotrasplantes comprenden varias etapas, en cada una de las cuales se pueden presentar riesgos asociados. A continuación, se presenta una figura con el resumen de las etapas.

Figura 4. Resumen de las etapas de los xenotrasplantes



*Elaboración propia

7.5.2 Gestión de los riesgos asociados y aplicación del principio de precaución a las diferentes etapas

A partir de las diferentes etapas de los xenotrasplantes se debe proceder con la identificación de riesgos, evidencia científica disponible e incertidumbre (componentes del principio de precaución), para la aplicación de la precaución, cuando corresponda con un enfoque integral.

7.5.2.1 Selección de los animales para xenotrasplantes y modificación genética

Los animales idóneos para los xenotrasplantes son los PNH; sin embargo, como se mencionó en secciones previas, existen diversas consideraciones en la selección de los animales para trasplantes, entre las que se pueden mencionar: Aspectos ecológicos y de ciclos de vida, Costos de mantenimiento, Rechazo social y cuestionamientos éticos y Mayor riesgo de traspaso de enfermedades. Aristizábal et al. (2017), hacen una comparación con los aspectos a considerar entre los animales que mayormente se han considerado para los xenotrasplantes (cerdos y babuinos), demostrando que los esfuerzos e investigaciones deben dirigirse a la utilización de cerdos, especie con la que se tiene experiencia productiva en sistemas pecuarios y que se ha sido utilizado para otros fines (producción de alimentos); lo que genera menor rechazo en la población a su utilización en investigaciones (Valente, 2012).

La producción de estos animales está generalizada a nivel mundial ya que no son costosos, son de fácil acceso y producción (crecimiento rápido, camadas múltiples), por lo que están presentes en diversos sistemas, desde agricultura familiar hasta grandes producciones pecuarias.

Si bien los cerdos tienen una fisiología y algunos órganos y tejidos similares a los humanos, hay que tener en cuenta algunas consideraciones: (i) Promedio de

vida de los animales con relación a los humanos: considerando que los cerdos tienen un promedio de vida menor (15 años). (ii) Diferencias posturales de los órganos, ya que los cerdos son animales cuadrúpedos, y los humanos son bípedos, lo que puede generar diferencias en la conformación de los órganos y su situación anatómica. (iii) Limitaciones en el desempeño fisiológico del xenotrasplante. (iv) Mayor posibilidad de rechazos, debido a que son animales más alejados filogenéticamente de los humanos. (v) Riesgo de paso de enfermedades a través de los trasplantes

Gestión de riesgos

Con base en lo revisado los riesgos asociados a esta etapa y su gestión se presentan a continuación:

a. *Promedio de vida*: El riesgo está relacionado con la posibilidad de que la evolución natural de los órganos de los cerdos sea mayor y que no permanezcan viables durante la vida del paciente humano. En promedio la vida de un cerdo es de 15 años y la de un ser humano es de 70 a 80 años, este último cada vez se incrementa más (Bazan *et al.,* 2004); este promedio de vida es similar al reportado en Costa Rica. Esto es un factor que no se ha evaluado lo suficiente en la bibliografía consultada y tampoco se ha podido ver en la práctica, ya que los pacientes trasplantados con órganos de animales no han tenido supervivencias mayores a 1 año. En esta etapa del proceso de trasplantes es una consideración, pero el verdadero riesgo no se puede medir, podría abordarse a través la modificación genética de factores que estén relacionados con el envejecimiento, pero no se encontraron referencias bibliográficas al respecto. Este factor será analizado más adelante nuevamente.

b. *Diferencias posturales en los órganos a trasplantar*: Este es un aspecto que se ha gestionado a través de la técnica quirúrgica. Por ejemplo, la postura erecta,

de los humanos, a diferencia de los cerdos, tiene un impacto evolutivo en la estructura de las válvulas del corazón; sin embargo, se ha demostrado que es un problema insignificante en estudios entre porcinos y PNH. Se requiere de más información para analizar al largo plazo los efectos de estas diferencias.

c. *Limitaciones en el desempeño fisiológico de los órganos trasplantados*: Se debe asegurar que los órganos trasplantados puedan cumplir adecuadamente con todas sus funciones fisiológicas, en el organismo humano receptor (Miranda *et al.,* 1999). Por ejemplo, anatómicamente el corazón de un cerdo aunque no es idéntico, es similar al de un humano fisiológicamente, el gasto cardiaco y el volumen sistólico son comparables entre las dos especies. La presión arterial media, la frecuencia cardiaca y el flujo sanguíneo son casi idénticos; estos análisis se deberán realizar con todos los órganos que se considere puede ser utilizados en el trasplante. Al igual que en los aspectos señalados anteriormente existe poca evidencia si estos factores pueden afectar al largo plazo.

d. *Mayores posibilidades de rechazo*: Este factor se ha gestionado a través de la modificación genética de los cerdos fuente de los trasplantes. Como ya se mencionó Aristizábal *et al.,* (2017), señalan que con base en las biotecnologías disponibles se han realizado avances en la modificación genética de los animales. En la actualidad existe alrededor de 40 tipos diferentes de cerdos genéticamente modificados a nivel mundial, con algunos que expresan hasta 5 o 6 modificaciones[13].

Por otro lado, y con base a lo que se realiza en los trasplantes entre pacientes humanos, hay investigaciones dirigidas a la utilización de sustancias inhibitorias; como por ejemplo, en babuinos a los que se les ha trasplantado corazones de cerdos modificados, que han tenido resultados positivos en el control del rechazo hiperagudo, pero con supervivencias menores a 3 meses

[13] En la tabla 3 del presente trabajo se presentan las líneas con modificaciones genéticas disponibles.

de los babuinos trasplantados. Como se mencionó, el fracaso de estos procedimientos puede deberse en parte, a que se están utilizando corazones de cerdos transgénicos con genes humanos y no con genes de babuino, por lo que se hace necesario realizar ensayos con corazones con genes babuinos o realizar trasplantes de cerdos modificados a humanos. Esta limitante ha sido señalada por los investigadores, haciendo la referencia que su abordaje implica la necesidad de proceder con “cautela” (Casabiona, 2012).

Además, a pesar de que altas dosis de inmunosupresión han retrasado el rechazo, esta inhibición del sistema inmune está asociada a mayores complicaciones infecciosas (Aristizábal *et al*. 2017). En la actualidad los esfuerzos se han dirigido a expresar CTLA4-Ig en tejidos seleccionados. Los avances en las investigaciones han demostrado que las respuestas innata y adaptativa son controladas gracias a la combinación de ingeniería genética con un régimen inmunosupresor adecuado; sin embargo, aún se presenta un bajo grado la activación de células endoteliales vasculares debido a la unión de anticuerpos con otros antígenos porcinos. La reciente producción de cerdos en los que se ha eliminado el gen que codifica para el NeuGc ha permitido el inicio de estudios *in vitro*, que se encuentran en proceso (Aristizábal *et al.,* 2017).

Otra de las complicaciones son las disfunciones de la coagulación, para lo que se administran anticoagulantes o agentes antitrombóticos al receptor, con resultados intermedios. Se han producido mejores resultados con aumento de los agentes inmunosupresores; adicionalmente, se está avanzando por medio de la manipulación genética para desarrollar cerdos que expresen proteínas reguladoras de la coagulación como la trombomodulina (TBM), el receptor endotelial de proteína C (CD39) o el inhibidor del factor tisular. Esto generaría un equilibrio procoagulante y anticoagulante con aumento en la supervivencia del tejido (Aristizábal *et al*., 2017).

e. *Riesgo de paso de enfermedades de los animales fuente de los órganos a los pacientes trasplantados*: Existen dos tipos de infecciones relacionadas con los xenotrasplantes: las vehiculizadas por el animal que es fuente del trasplante, es

decir en las que los patógenos pasan directamente de los animales donadores al humano y las que utilizan este animal como vector, es decir que los trasplantes podrían facilitar que algunos patógenos que tradicionalmente infectan especies animales “salten” a los humanos (Ramírez *et al.,* 2001).

Específicamente con los cerdos, se han identificado más de 60 agentes infecciosos con capacidad potencial para afectar a los humanos (Correa *et al*., 2016) y algunas enfermedades zoonóticas reconocidas están relacionadas con estos animales, entre las que se pueden mencionar algunas como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) y la influenza porcina. El riesgo de transmisión de enfermedades porcinas a pacientes humanos sanos es bajo, debido a la barrera interespecie; sin embargo, al utilizar terapias inmunosupresoras, los pacientes podrían estar más vulnerables a potenciales infecciones (Fernández y Vilches, 2003, Zhang y Ling, 2022). El riesgo real de las xenozoonosis no ha sido determinado y hacen falta más investigaciones, además de ensayos clínicos para poder tener una mejor comprensión de este.

Ante el potencial riesgo, una de las acciones para gestionarlo es la utilización y producción de animales en condiciones controladas libres gérmenes y de patógenos específicos y oportunistas, para las investigaciones y en los procesos de modificación genética. La producción de este tipo de animales como donadores de órganos representan un avance importante en la disminución del riesgo de xenozoonosis, debido a la eliminación de la mayoría de los riesgos infecciosos; sin embargo, la posibilidad de transmisión de enfermedades no se ha eliminado totalmente.

De acuerdo con Aristizábal *et al.*, (2017), los cerdos y los humanos poseen virus en su genoma, retrovirus humanos endógenos (HERVs) y retrovirus porcinos endógenos (PERV- Porcine Endogenous RetroViruses) respectivamente, que quedan insertadas de forma permanente en los genomas, por lo que podrían mantenerse y pasar a otras generaciones (Sentis, 2002, Aristizábal et al., 2017). Estos retrovirus representan una preocupación por la posibilidad de que se presente una transmisión “silenciosa”, que puede causar alteración de la regulación de los genes o recombinación genética. Como se

mencionó se han identificado tres subgrupos de gammarretrovirus (PERV A-B-C), de estos, el PERV-A y -B tienen la capacidad de infectar células porcinas y células humanas en cultivos *in vitro* y el PERV-C, que solo infecta células porcinas (Aristizábal et al., 2017). Los cerdos pueden contener secuencias que codifican retrovirus específicos (PERV) y que pueden infectar *in vitro* a células humanas; sin embargo, se requiere mayor investigación para contar evidencia definitiva de la ausencia de riesgo (Correa J. *et al.*, 2016).

La gestión de este riesgo potencial se está haciendo a través de la modificación genética para eliminar las secuencias genéticas que pueden contener los PERV, utilizando CRISPRCas9 con una reducción de más de 1000 veces de posibilidad de transmisión de PERV a células humanas (Zhang y Ling, 2022). En 2017, se generaron cerdos inactivados con PERV a partir de una línea celular porcina primaria inactivada con PERV mediante transferencia nuclear de células somáticas por el mismo grupo; sin embargo, los resultados no son concluyentes (Zhang y Ling, 2022).

Principio de precaución

Como se presentó existen diversos riesgos asociados al tipo de animales utilizados como fuente de los órganos, la mayoría de los cuales se han abordado a través de la modificación genética de los cerdos, con avances importantes en la disponibilidad de líneas genéticas que disminuyen el riesgo de la mayoría de los aspectos analizados. Sin embargo, la extrapolación de resultados de investigaciones implica incertidumbre, ya que se han realizado con animales no humanos (trasplantes de cerdos a babuinos), pero con órganos de cerdos transgénicos con genes humanos y no con genes de babuino. Además, existen limitaciones y en ocasiones, falta de normativas para la realización de investigaciones de xenostrasplantes en humanos, por lo que no se cuenta con la información científica para la toma de decisiones. En este caso se hace necesario proceder con “cautela” (Casabiona, 2012).

Así, para muchos de los factores hace falta más información a mediano y largo plazo con trasplantes en humanos, esto con un grado de incertidumbre importante respecto a los resultados. La aplicación del principio de precaución implica continuar con las investigaciones en modificación genética y en modelos que faciliten la simulación de efectos relacionados con aspectos posturales, además de la función de los órganos trasplantados a mediano plazo. Respecto a las xenozoonosis, hay que descartar el riesgo de transmisión de PERV.

7.5.2.2 Reproducción y mantenimiento de los animales fuente de órganos

Los animales fuente de órganos para humanos, pueden ser un riesgo en la transmisión de enfermedades a los pacientes que reciben los trasplantes, por esto se utilizan animales producidos en condiciones controladas libres gérmenes y de patógenos específicos y oportunistas para las investigaciones y en los procesos de modificación genética. Estos animales tienen estados sanitarios certificados, como una forma de disminuir los riesgos de transmisión de enfermedades (Gómez, 1998); la producción de los animales requiere condiciones especiales de bioseguridad y manejo (Muñoz *et al.,* 1998, Carriquiriborde *et al.,* 2006), para asegurar que se mantengan las condiciones sanitarias requeridas. Además, se requieren condiciones especiales para cirugías e intervenciones médicas, que se diferencian de las instalaciones utilizadas para otros fines; estas medidas incluyen el parto por histerectomía, en donde se retira el útero completo con las crías adentro para que estas sean extraídas posteriormente de manera segura. Por otro lado, sobre el ambiente hay un manejo cuidadoso con medidas de bioseguridad estrictas y vigilancia constante de los animales, además del personal que los cuida (Correa *et al*., 2016).

Los riesgos asociados a esta etapa están relacionados con el aseguramiento de las condiciones necesarias para mantener la certificación sanitaria. Al mismo tiempo, hay que tener en cuenta las condiciones y requerimientos de los animales fuente de órganos (alojamiento, alimentación, áreas de descanso, etc.), así como las consideraciones de bienestar animal; el

ambiente de los animales de experimentación puede afectar los resultados del proceso investigativo. En la actualidad se promueven los llamados "ambientes enriquecidos" que favorecen recreación y desarrollo lúdico de los animales, a través de laberintos, ruedas, cubos de madera, etc. para mantener un modelo animal estable, no solo desde el punto de vista ambiental sino de bienestar, lo que promueve la adecuada respuesta al estimulo experimental. Estos ambientes se implementan por razones bienestaristas, científicas y técnicas (Cardozo y Mrad, 2008), si no se dan estas condiciones se debería tener “cautela” al analizar los resultados de las investigaciones.

Por otro lado, es posible que la producción no se pueda generalizar ni estar disponible en todos los países, debido a los costos y los requerimientos (instalaciones, condiciones para cirugías, personal calificado, bioseguridad, etc.) para la producción de los animales libres gérmenes, de patógenos específicos y oportunistas, así como la alta demanda de hembras, ya que después de cada parto se retira el útero, por lo que solo producen una cada de cerdos. Esta condición podría generar mayores costos y menor disponibilidad para los países que no tengan disponible la producción de los animales; así mismo, podría implicar costos que hagan prohibitivo el procedimiento si no hay subsidios o apoyo estatal, por lo que se requerirá la generación de marcos normativos que aseguren una adecuada asignación de los órganos.

Principio de precaución

La aplicación del principio de precaución en esta etapa estaría relacionada con los requerimientos en cuanto a bioseguridad y bienestar animal, para la adecuada crianza, reproducción y mantenimiento de los animales que serán fuente de los órganos; este requiere que se avance con “cautela”, en las investigaciones, no sólo desde la perspectiva de la calidad de los animales, sino en la correcta interpretación y extrapolación de los resultados. Además, se requieren mayores investigaciones en humanos, se han realizado algunos procedimientos en pacientes con muerte cerebral, pero los resultados no son

definitorios respecto a la seguridad a largo plazo. Así, se requiere, además, la generación de marcos normativos que asegure el avance de la investigación y el análisis bioético principialista que facilite el acceso y asignación de los órganos.

En el caso de Costa Rica el análisis debería implicar la viabilidad y necesidad de la implementación de la producción de los animales en el país, considerando todos los aspectos relativos al proceso.

7.5.2.3 Extracción, mantenimiento y asignación de los órganos

Debido a las condiciones de animales producidos en condiciones controladas libres gérmenes, de patógenos específicos y oportunistas, las intervenciones en los cerdos fuente de los órganos requieren condiciones de bioseguridad para evitar la contaminación. Los procesos de extracción y mantenimiento serán similares a los que se llevan a cabo en alotrasplantes, pero considerando mayores controles.

7.5.2.4 Preparación de los pacientes y trasplante de los órganos

Con base en los riesgos potenciales y en la falta de información concluyente, los pacientes deben firmar un consentimiento informado, donde se les expliquen los riesgos, las medidas de mitigación que se han llevado a cabo, así como los antecedentes sobre la supervivencia y posibles complicaciones. La Subcomisión, de la Comisión Nacional de Trasplantes de España, dedicada a los xenotrasplantes y aspectos conexos, ha generado modelos para el consentimiento informado.

7.5.2.5 Seguimiento de pacientes trasplantados

El enfoque para garantizar la seguridad de los xenotrasplantes clínicos se basa en la gestión de riesgos a lo largo del proceso. Como se mencionó, se

requiere más información para disminuir la incertidumbre acerca de la medida real de los riesgos, el seguimiento de los pacientes brindará esa información.

Respecto a las xenozoonosis, el tamizaje para todos los potenciales patógenos es imposible, se parte de la producción de animales que asegura el nacimiento de lechones completamente libres de patógenos y que pueden ser probados de forma rutinaria para una batería extensa de patógenos humanos (Aristizábal et al., 2017). El riesgo se amplifica ante la posible transmisión de infecciones zoonóticas de cerdos a los receptores humanos, para las cuales no se cuenta con herramientas de diagnóstico y cuyo comportamiento en el receptor inmunosuprimido es impredecible. Además, algunos ensayos clínicos indican que al ser los episodios de transmisión infrecuentes, podrían ser irreconocibles entre las infecciones que se prevé puedan producirse en los receptores inmunosuprimidos.

Un progreso significativo se ha realizado en el estudio de la microbiología de los xenotrasplantes, sobre todo en el tamizaje de los animales de los ensayos clínicos de xenotrasplantes y se cuenta con múltiples pruebas microbiológicas (Aristizábal et al., 2017).

Como ya se ha mencionado, pueden existir otras características que favorecen el paso de estos virus y que no han sido descritas, ya que hacen falta modelos animales que sirvan para analizar satisfactoriamente estos riesgos, esto implica un enfoque precautorio cuando se avance en la implementación de la técnica.

Por otro lado, de ser posible la transmisión y adaptación de los PERV, se podrían ocasionar potenciales epidemias, lo anterior debido a la falta de conocimiento, por lo que implicarían retos para su manejo, convirtiéndose en un problema de salud pública (Zhang y Ling, 2022). Si bien, algunos estudios han lanzado luces respecto a posibles tratamientos, con evidencias preliminares que indican que estos virus podrían ser susceptibles a ciertos agentes antivirales (Aristizábal et al., 2017), hacen falta mayores evidencias. Esos patógenos derivados de animales pueden eventualmente propagarse dentro de una población, después de acumular suficientes mutaciones (Zhang y Ling, 2022) e

inclusive poder propagarse a otras especies animales (silvestres y domésticos), relacionadas con los porcinos que no tengan memoria inmunológica, por lo que el impacto podría ser similar al de enfermedades como la influenza, alterando ecosistemas.

Aunque no existen aún protocolos establecidos, en algunos países se está avanzando en investigaciones y xenotrasplantes, con algunas intervenciones que han tenido poca supervivencia o que han sido realizadas a pacientes con muerte cerebral.

CAPITULO OCTAVO. DISCUSIÓN

La pasantía realizada tuvo como objetivo el análisis bioético en Costa Rica de la aplicación del principio de precaución desde la perspectiva de “Una Salud” en los xenotrasplantes, como estrategia con enfoque preventivo en la gestión de riesgo, cuando se tiene un grado importante de incertidumbre; esto con el fin de brindar elementos importantes para la toma de decisiones respecto a la generalización de esta técnica, tomando en consideración las crecientes investigaciones y esfuerzos dirigidos a asegurar la utilización de órganos de animales de manera rutinaria para trasplantes en humanos.

Otros aspectos, como el cuestionamiento bioético de la utilización de animales en investigación, su instrumentalización y utilización como fuente de órganos, se abordaron de manera resumida y como parte del marco teórico, debido a que no responden a los fines del trabajo, pero tienen importancia como parte del análisis contextual más amplio de los xenotrasplantes. Aunque, la mayor parte de la literatura disponible y la analizada no corresponde a Costa Rica, se considera que los resultados presentados son aplicables a la realidad del país, porque el contexto en el que se desarrollan los trasplantes a nivel mundial es similar, presentando en algunos países mayor avance en cuanto a la legislación e investigaciones disponibles.

Respecto a los aspectos analizados, hay abundante literatura sobre los xenotrasplantes respeto a sus generalidades, aspectos científicos, consideraciones bioéticas, riesgos de xenozoonosis, avances en la tecnología y valoración respecto a otras biotecnologías existentes; sin embargo, el análisis del principio de precaución en la bioética de los xenotrasplantes y en el marco de “Una Salud” ha sido poco abordado, especialmente en lo referido a la xenozoonosis, que a criterio de este trabajo es el aspecto articulador de todos estos conceptos.

A continuación, se presenta el análisis de los resultados para Costa Rica, considerando los aspectos de aplicación del principio de precaución a los xenotrasplantes en el marco del concepto integrador de “Una Salud”.

8.1 Relación de los xenotrasplantes con “Una Salud”

El concepto de “Una Salud” tiene orígenes antiguos, pero en el siglo XIX empezó a evolucionar para dirigirse hacia un concepto más integral y universal. Esta evaluación respondió a la comprensión de las complejas interacciones patógeno-huésped que presentan los agentes compartidos por la especie humana y el resto de los animales, lo que obligó a superar la noción previa antropocéntrica de enfermedad y a entender el concepto de zoonosis (Sánchez *et al.,* 2022). Más recientemente, se avanzó al entendimiento de las dinámicas y relaciones entre los animales, los humanos y el medio ambiente (en una concepción amplia). }

De acuerdo con la OMSA, “Una Salud” se refiere a que la sanidad animal (animales domésticos y silvestres), la salud de los seres humanos y la de las plantas son interdependientes y se vinculan con los ecosistemas en los que viven. Este enfoque integrado y unificador es la base de una estrategia que moviliza múltiples sectores, disciplinas y comunidades en diferentes niveles de la sociedad para trabajar juntos con el fin de fomentar el bienestar y hacer frente a las amenazas a la salud y los ecosistemas; al tiempo que se aborda la necesidad colectiva de agua, energía y aire limpios, alimentos seguros y nutritivos, se actúa sobre el cambio climático y se contribuye al desarrollo sostenible, a través de un trabajo colaborativo. Para lograr estos objetivos, recientemente la FAO, la OMSA, la OMS y el PNUMA han reafirmado un Acuerdo con su deseo de trabajo conjunto (OMSA, 2021) en “Una Salud”.

Uno de los temas relevantes en el marco de “Una Salud”, son las zoonosis; OMSA señala que el 60% de las enfermedades humanas infecciosas son zoonóticas, el 75% de los patógenos de las enfermedades infecciosas emergentes del ser humano (como ébola, VIH o influenza) son de origen animal y que, de cinco nuevas enfermedades identificadas en humanos, tres son de origen animal,

algunas con potencial de convertirse en pandemias. A este respecto, la pandemia por el coronavirus (SARS-CoV-2) y la enfermedad asociada (COVID-19) demostró la relación entre las tres interfaces (salud humana, salud animal y medio ambiente), ya que una enfermedad en este caso de origen viral, saltó desde un animal silvestre al humano de manera local y rápidamente se difundió afectando a nivel mundial a personas y a otros animales (Sánchez *et al.,* 2022). Esta situación requirió de la coordinación de esfuerzos multisectoriales y transdisciplinarios para acciones de prevención, preparación y respuesta (OMSA, 2023).

Nunes (2022) señala que esta pandemia, implicó repensar la bioética por diferentes motivos; como por ejemplo, reconocer la salud como un fenómeno global, con requerimientos compartidos que conllevaron a la utilización de investigación y biotecnología para generar soluciones bajo una visión de solidaridad ente países, aplicando principios de justicia y equidad. Evidenció la necesidad de compartir innovaciones, como el uso de sistemas de información para intercambiar datos entre países y regiones, además de la inteligencia artificial para determinar los contactos de los casos y la aplicación de medidas de contención. Por otro lado, demostró como por razones imperativas de salud pública mundial se puede, transitoria y justificadamente, de forma proporcional y con un propósito concreto, originar estrategias que conllevan un distinto curso de acción que afecta derechos individuales.

Bajo este enfoque renovado, los xenotrasplantes deben analizarse desde el enfoque de “Una Salud”, ya que están relacionados con la salud humana y animal y la integridad ambiental, principalmente por el riesgo de xenozoonosis. A continuación, se presenta un análisis desde cada una de las interfaces comprendidas bajo este concepto.

8.1.1 Interfaz humana

Los cerdos y los humanos poseen retrovirus endógenos, PERV y HERV, respectivamente; estos virus son secuencias de genes de pasadas infecciones, que quedan insertadas de forma permanente en los genomas de los organismos,

en donde pueden mantenerse y pasar a otras generaciones (Sentis, 2002, Aristizábal *et al.,* 2017). Se han identificado tres subgrupos de gammarretrovirus (PERV A-B-C) que poseen potencial infeccioso. De estos, el PERV-A y -B tienen la capacidad de infectar células porcinas y células humanas en cultivos *in vitro*, no se ha demostrado su capacidad para infectar células humanas *in vivo,* mientras que PERV-C solo infecta células porcinas (Aristizábal *et al.,* 2017). Zafrilla *et al.,* (2022), indica que los PERV se encuentran en el genoma porcino en forma inactiva (provirus), con un potencial riesgo para los receptores humanos.

De esta manera si los provirus presentes en un xenoinjerto pudieran activarse y volverse patogénicos podrían infectar al humano, por una transmisión "silenciosa" que puede causar alteración de la regulación de los genes o recombinación genética, como ha sido el caso de otros virus, como el de la influenza; además, los retrovirus podrían adaptarse a los otros órganos del paciente receptor y adaptarse al nuevo huésped.

De esta manera, el virus una vez adaptado al huésped humano y con riesgo de mutar y ser más patógeno, podría infectar a otras personas (Laborda, 2021) y diseminarse. En el 2017 se lograron avances en la inactivación de los PERV a través de la edición génica que hizo posible la inactivación de las secuencias virales, a través de la modificación PERV KO (Zafrilla *et al.,* 2022). Al mismo tiempo, existen resultados preliminares respecto a posibles tratamientos con agentes antivirales (Aristizábal *et al.,* 2017) para ser utilizados como método preventivo.

Si bien, se han logrado avances en la edición genética de los cerdos para la inactivación del virus o en tratamientos de prevención, no se ha eliminado el riesgo totalmente y la preocupación se mantiene ya que los pacientes que reciben un trasplante (cualquiera sea su origen) deben recibir terapia de inmunosupresión durante su vida, para disminuir los riesgos de rechazo.

Estas condiciones de inmunosupresión pueden facilitar la infección (Laborda, 2021): el caso reciente de David Bennet[14] abrió el debate alrededor de las xenzoonosis. Bennet era un paciente de 57 años, que recibió en enero de 2022 un xenotrasplante de corazón (proveniente de un cerdo) en un procedimiento llevado a cabo por médicos y científicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland (Estados Unidos), este falleció dos meses después. Los estudios realizados indicaron que no se habían producido signos de rechazo agudo, aunque se tenía pruebas indirectas de rechazo mediado por anticuerpos, que se atribuyeron a la inmunosupresión en la que se encontraba el paciente antes de la cirugía. Además, encontraron la presencia de un virus latente, un citomegalovirus porcino en el corazón trasplantado, este pudo haber contribuido a la disfunción del trasplante; la activación del virus podría deberse a la reducción del régimen de tratamiento antivírico del paciente para tratar otros problemas de salud. Sin embargo, los investigadores concluyeron que no había pruebas de que el virus infectara al paciente o se propagara a órganos distintos del corazón.

Si los PERV u otro virus pudieran saltar a los humanos a través de los xenotrasplantes el riesgo sería en primera instancia para el paciente, su familia y allegados, pero podría convertirse en un potencial riesgo para la población en general. De acuerdo con Lara (2015), varios científicos advierten que el período de incubación de los retrovirus es largo y que la infección de manera “silente”, se puede dar mucho tiempo antes de que se manifiesten síntomas clínicos; por lo que se debe hacer seguimiento a los pacientes que reciban este tipo de tratamientos por períodos largos antes de descartar cualquier tipo de contagio.

De ser posible la transmisión y adaptación de los PERV, se podrían ocasionar potenciales epidemias, que implicarían retos para su gestión debido a la falta de conocimiento sobre el desarrollo de la enfermedad en humanos, (Zhang y Ling, 2022).

[14] Información proveniente del artículo: Marta de Andrés (2023). ¿Por qué fracasó el xenotrasplante de David Bennett?. *Larazon.es*. Recuperado de: https://www.larazon.es/sociedad/que-fracaso-xenotrasplante-david-bennett_2023070264a1a97341e0620001be768c.html

8.1.2 Interfaz animal

De acuerdo con Benavides y Soler (2016) para entender adecuadamente la ecología de las enfermedades, es necesario comprender los agentes patógenos involucrados en la interfaz de la vida silvestre y los animales de producción. Resulta importante evaluar cómo las especies animales utilizan el entorno y sus ecosistemas y el impacto de sus interacciones, esto como un factor determinante para establecer el riesgo local en la transmisión y la persistencia de las enfermedades infecciosas. En este sentido, al referirse a las enfermedades zoonóticas que involucran a los cerdos es importante conocer para cada patógeno, como funciona en la interfaz del cerdo doméstico y su relación con el cerdo salvaje y con los seres humanos. Existen varios estudios que demuestran la presencia de anticuerpos contra enfermedades virales zoonóticas en poblaciones de cerdos silvestres, como por ejemplo el virus de la hepatitis E y el virus de la influenza porcina que como se sabe, pueden transmitirse a las personas que están en estrecho contacto con estos animales.

Los animales domésticos que comparten enfermedades con los animales silvestres pueden ser un factor de riesgo para la salud humana, la economía local en territorios y la conservación de la fauna silvestre; así como en el mantenimiento de una infección en el medio ambiente donde estos animales viven. Por otra parte, las enfermedades compartidas representan una carga significativa para la salud pública, las economías mundiales y la conservación de la biodiversidad, en tanto que las enfermedades virales representan una mayor amenaza para la eficiencia de los sistemas productivos, ya que los virus que infectan a los cerdos domésticos también son capaces de infectar a los cerdos silvestres (Benavides y Soler, 2016) circulando entre las dos poblaciones y representando un reto en la bioseguridad de pequeños productores.

Debido a que se presentan varios factores que afectan la difusión y permanencia de las enfermedades hay que tener en cuenta el comportamiento de la infección individual en los animales, la dinámica de la infección en la población y su distribución geográfica; así como la interacción de los reservorios de vida

silvestre con los animales domésticos (Benavides y Soler, 2016). En el caso de los riesgos asociados a xenotrasplantes hay que considerar que a diferencia de los HERV, que en su mayoría son ineficientes en su replicación en la población, los retrovirus endógenos porcinos (PERV), pueden replicarse activamente y producir partículas virales infecciosas en células de cerdo normales (Zhang y Ling, 2022).

De esta manera, si la enfermedad puede saltar a las personas a través de los xenotrasplantes, una vez adaptados al nuevo huésped, podría saltar nuevamente a los animales, para afectar a cerdos domésticos y cerdos silvestres. Este riesgo es mayor si las personas que recién los trasplantes tienen contacto con los animales (Ejemplo, productores pecuarios, biólogos, veterinarios etc.). Benavides y Soler (2016) señalan que en los reservorios la infección puede persistir por transmisión intraespecífica y puede ser fuente de infección para otras especies. Sin embargo, la demografía y el comportamiento de las poblaciones desempeñan un papel importante en la transmisión de patógenos intraespecíficos e interespecíficos, y determinan las tasas de contacto y la exposición al ambiente.

En las xenozoonosis, se puede presentar el riesgo de que enfermedades pasen al ser humano, a los cerdos y a otras especies animales, siendo los más probables cerdos silvestres. Sin embargo, existen enfermedades que pueden saltar a varias especies animales, silvestres y domésticas, lo que provocaría un impacto mayor más aún si los animales expuestos no tienen inmunidad, a la vez que produce alteraciones en los medios de vida y desequilibrios de los ecosistemas.

8.1.3 Interfaz ambiental

Como ya se analizó, las xenozoonosis pueden ser un riesgo para los humanos y para animales domésticos y silvestres, lo que podría significar un riesgo para la estabilidad de los ecosistemas y el medio ambiente. El conocimiento de las enfermedades que circulan en poblaciones de vida silvestre es importante, no solo para la conservación de la fauna y la producción pecuaria, sino también para la salud pública, ya que el mantenimiento de los agentes patógenos en los

ecosistemas podría significar un riesgo constante de reintroducción a poblaciones humanas. En los ecosistemas debe tenerse en cuenta que los patógenos que afectan a animales silvestres y pecuarios pueden circular en estas dos poblaciones, más aún cuando hay pérdida de hábitats, ser causantes de enfermedades graves, de la disminución o pérdida de la producción en los sistemas pecuarios o de mortalidad en los animales silvestres, lo que puede conducir a la disminución de especies y al desequilibrio ecológico del sistema (Benavides y Soler, 2016).

Sánchez *et al.,* (2022) hacen referencia a que existen varios factores asociados a las zoonosis, algunos de los cuales tienen que ver con el medio ambiente. Se ha encontrado una relación entre el riesgo de zoonosis y la biodiversidad, por lo que resulta en un incremento en la proliferación de zoonosis emergentes en medios alterados, mientras que en ecosistemas conservados su frecuencia disminuye. Otros factores incluyen las consecuencias derivadas del cambio climático que afectan la ecología de los vectores y reservorios, lo que puede influir en la presentación de brotes de enfermedades. Así mismo, las modificaciones en el uso del suelo (deforestación, urbanización, incremento de la producción agrícola y ganadera, entre otras) se han asociado con más del 30% de las enfermedades emergentes registradas desde 1960. Otros factores asociados a la emergencia de las zoonosis han sido la translocación de especies, la caza y el comercio de carne de animales silvestres, además de los mercados no controlados de animales y alimentos de origen animal.

En relación con la interfaz ambiental, Benavides y Soler (2016) señalan que la transmisión de patógenos puede darse como resultado del movimiento de animales silvestres y animales domésticos entre hábitats, lo que ocurre por fenómenos como la urbanización que va eliminando ecosistemas naturales y genera una presión sobre los animales silvestres, o en sitios en los que convergen estas especies con el hombre, en áreas protegidas o en áreas comunes que constituyen un punto de confluencia de patógenos oportunistas involucrados en la presentación de enfermedades y cuya composición, diversidad y densidad afectan el desarrollo natural de las especies en cuanto a la interacción con su entorno.

De ahí la importancia de entender esta interfaz (ambiental) y el mecanismo de transmisión de patógenos en las áreas comunes para los animales domésticos, los animales silvestres y los seres humanos; esto con el fin de analizar el riesgo local y global que implican.

La relación entre salud y enfermedad en los humanos, los animales y los ecosistemas, y sus implicaciones en la transmisión de las enfermedades zoonóticas, requieren de un enfoque coordinado y colaborativo, multidisciplinario e intersectorial en el que los sectores involucrados compartan responsabilidades, y aporten su conocimiento para identificar y disminuir las enfermedades humanas y animales, apoyados en el intercambio de información sobre estas, su epidemiología y los riesgos que entrañan (Benavides y Soler, 2016).

Si los PERV pueden infectar a cerdos domésticos y silvestres, podrían generar impactos negativos en ecosistemas particulares, afectando la relación de los animales silvestres con sus ecosistemas, y provocando desequilibrios que podrían afectar a otras especies. A este respecto, y con base en los aprendizajes de la Pandemia de la COVID-19, Suárez (2021) señala que se deben utilizar los enfoques ecosistémicos de la salud, cuyo concepto común es el de comprender la salud humana como inseparable del estado de los ecosistemas naturales, desde una ética ambiental, lo cual resulta relevante para el tema de los xenotrasplantes.

8.1.4 Aspectos bioéticos de “Una Salud” y xenotrasplantes

Existe una relación clara entre la salud pública (humana y animal) y la integridad de los ecosistemas. En este sentido el enfoque de “Una Salud” resulta adecuado, debido a que integra las tres interfaces y reconoce como cualquier acción que se realice en alguna de estas, afectará a las otras dos. Desde este sentido, se debe tener un nuevo abordaje ético para abordar de manera más amplia la salud global. Además, de los aspectos mencionados, se revisaron otros que también podrían afectar las relaciones entre ámbitos ambiental y de salud

humana y animal, como los alcances de las investigaciones, la utilización de los animales en investigación y los riesgos de la implementación de una nueva tecnología. En este marco las xenozoonosis, enfermedades que se puedan transmitir a las personas a través de los órganos trasplantados procedentes de animales, resulta ser un punto de convergencia y preponderante desde “Una Salud”, y a través de la bioética se debe analizar sus potenciales implicaciones, así como al riesgo del salto de enfermedades, conocidas o que no han sido descritas, al humano o a otros animales diferentes al donador, lo que podría provocar consecuencias en la salud global y la integridad de los ecosistemas.

A este respecto, el análisis debe incluir no sólo las consecuencias en el marco de las interdependencias actuales, sino, además, las posibles consecuencias futuras en las tres dimensiones, de manera congruente con la aplicación del *Principio de Responsabilidad* de Hans Jonas. Jonas propone un nuevo imperativo “*Actúa de tal modo que los efectos de tu acción sean compatibles con la permanencia de una vida humana auténtica".* La propuesta de Jonas, se concentra más en debatir sobre los riesgos que corre la especie humana, pero reconoce la existencia de intereses y valores en el resto de los seres vivos, afirmando que “el hecho de mostrar que la naturaleza posee fines, prueba que tiene valor en sí misma. Esto es así porque el fin, en la cadena teleológica, tiende a la acción. Y la acción es preferible a la inacción, a la nada”. Estos conceptos se amplían cuando Jonas incluyó al *horizonte temporal* al análisis de los actos humanos que afectan a la Naturaleza, es decir, preocuparse también por las consecuencias para las generaciones humanas aún no nacidas y por la continuidad de nuestra especie (Oviedo, 2018).

De esta manera el análisis de los riesgos de las zoonosis en el ámbito de “Una Salud”, debe considerar que no se cuenta con información suficiente para descartar los riesgos en la actualidad; además, teniendo en cuenta que los PERV son virus con largos periodos de incubación, no se tienen clara conciencia de los riesgos a futuro para las tres interfaces.

Además, la salud pública es un bien social al proteger la salud colectiva, por lo que se debe interconectar la salud con las comunidades, medio ambiente, incluidas otras especies de vida para promover un planeta más saludable, incluyendo el respeto por las generaciones futuras, otras especies y la biosfera en su conjunto (Izaguirre, 2020). De acuerdo con el autor, la efectividad de las decisiones informadas veraces y correctas debe considerar la situación social, política e institucional y estar refrendadas por evidencias de la determinación ética de las prioridades y la necesidad de rendir cuentas. Además, de ser optimizadas con métodos analíticos económicos, incluida la rentabilidad, el análisis de costo-beneficio y la gravedad de la enfermedad como valor social.

Decisiones tomadas independientemente de los intereses particulares o políticos de individuos o grupos sociales en respuesta de una gobernanza sanitaria compartida para generar un medio ambiente saludable para el logro de metas a través de la participación y la colaboración. Los resultados de las decisiones tomadas deberían estar respaldadas con evidencias, buscando la relación beneficio-riesgo más favorable y el máximo costo-beneficio / costo-efectividad, respetando a las especies, el entorno físico y social, los intereses comunitarios, la autonomía, la libertad de las personas, la biosfera en su conjunto y el respeto por los pueblos y las culturas (Izaguirre, 2020).

Si se analiza la interdependencia de los países, impuesta por la globalización en aspectos políticos, económicos y ambientales, al mismo tiempo del cómo ha impactado en la salud y el bienestar colectivo; por ejemplo, el cambio climático que ha afectado directa e indirectamente a la salud humana, evidenciando el papel de los determinantes sociales en los resultados y la equidad sanitaria, se puede relacionar a las implementación de nuevas biotecnologías y su impacto en el marco de “Una Salud”, como es el caso de los xenotrasplantes.

8.1.5 riesgos potenciales para CR

Costa Rica tiene 51.000 km2 (alrededor del 0,003% de la superficie mundial) y 589.000 km2 de mar territorial y cuenta con cerca del 4% de toda la biodiversidad mundial. Colocándolo entre los 25 países más diversos del mundo y el primero en Centroamérica; a pesar de que sólo se tienen identificados alrededor del 18% de la flora y la fauna, mucha de ella endémica (Rojas, 2011).

En el país en el Ministerio de Salud (MS) y el Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA), este último órgano de desconcentración mínimo adscrito al Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), tienen competencias en materia de salud pública y en la vigilancia de las zoonosis. El SENASA se encarga de establecer las directrices sanitarias de vigilancia epidemiológica y control de enfermedades en las poblaciones animales de interés económico y de salud pública; todo ello mediante investigación, inspección, erradicación de enfermedades y plagas (Ley 8495, 2006). Con base en las directrices de la OMSA, existen en el país enfermedades animales de declaración obligatoria, algunas de las cuales son zoonosis. Además, los programas de vigilancia incluyen algunas enfermedades zoonóticas (por ejemplo, brucelosis, tuberculosis, influenza aviar, entre otras).

Respecto a las nuevas enfermedades con potencial zoonótico, Rojas (2011) hace mención que la mayoría de las enfermedades emergentes, ocurren por causas antropogénicas, estas tienen su origen en animales silvestres y se encuentran concentradas en países neotropicales en vías en desarrollo. Los países latinoamericanos presentan una alta incidencia de zoonosis y una abundante diversidad biológica, la cual constituye un factor de riesgo epidemiológico dada la potencialidad de diversos organismos al desempeñar un papel como reservorios de patógenos de importancia médica y veterinaria. En el caso de Costa Rica, existe pocos estudios sobre la ecología de enfermedades, con una marcada carencia de estudios eco epidemiológicos de enfermedades provenientes de la fauna silvestre.

Benavides y Soler (2016) señalan la importancia de conocer la dinámica de las enfermedades que circulan en las poblaciones silvestres y que pueden afectar a los animales domésticos y la salud pública. Los autores señalan la importancia de la vigilancia epidemiológica y de las capacidades instaladas para contar con información actualizada; en este sentido, puntualizan el caso de Colombia, donde el sistema de vigilancia de las zoonosis presenta un subregistro de casos humanos de zoonosis, con una falta de políticas de salud pública veterinaria y de sistemas de vigilancia epidemiológica integrados, lo que representa un riesgo para la transmisión de enfermedades zoonóticas. Además, la falta de redes de laboratorios representa un agravante para la identificación y el tratamiento de las enfermedades virales en la interfaz de cerdos silvestres, cerdos domésticos y seres humanos.

Una situación similar se presenta en Costa Rica, donde la vigilancia la realizan dos instancias diferentes (MS y SENASA) con sistemas que se comunican, pero priorizando las principales zoonosis en el país, por lo que no están articulados para dar respuesta ante un potencial riesgo. Respecto a la red de laboratorios, existe el laboratorio oficial del SENASA y del MS, pero no se cuenta con capacidad para todas las enfermedades que pueden presentar un riesgo.

De esta manera, los riesgos para el país son importantes, toda vez que no se cuenta con un marco normativo respecto a los xenotrasplantes y existen pocos grupos investigativos trabajando sobre el abordaje de la ecología de las enfermedades. Rojas (2011) señala que se hace necesario comprender mejor los complejos tópicos ambientales, sociales, médicos, ecológicos, económicos y políticos a los que actualmente se enfrenta el país y que se encuentran intrínsecamente interconectados, generando relaciones académicas, además de profesionales entre la medicina humana y veterinaria a nivel regional.

A este enfoque hay que sumarle la participación de las instancias ambientales y conservacionistas para poder mirar desde el enfoque de “Una Salud” los riesgos de los xenotrasplantes, y de cualquier otra biotecnología, sin

caer en posiciones proteccionistas que impidan el avance de las alternativas requeridas. Este tema se analizará más a fondo en el siguiente apartado.

8.2 Aplicación del principio de precaución para la gestión de riesgos con los xenotrasplantes en el marco de “Una Salud”

La propuesta de este informe fue utilizar el principio de precaución en el abordaje bioético de los xenotrasplantes, considerando el enfoque de “Una Salud”. Como se ha mencionado el principio de precaución está siendo incorporado en varios campos de la bioética, como en el bioderecho y en la dialéctica de los principios *prima facie* de la beneficencia junto a la no maleficencia, del respeto a la autonomía y al consentimiento libre e informado, de la justicia y otros que puedan ser necesarios para *vivir bien* (Torres Tavares y Schramm, 2015).

A este respecto se ha aplicado el principio en bioderecho, cuando se referencian los aspectos jurídicos relacionados con los xenotraspantes (algunos ejemplos en Letrado Camello y Ramón Fernández, 2017), y a la modificación genética de los animales en los xenotrasplantes, sus implicaciones sobre los daños a los animales, al bien humano y a otros daños, como ecológicos y sanitarios, sin mencionar la interrelación entre los mismos (algunos ejemplos en Faggioni, 2009, Kotton, 2010 y Velayos, 2008).

También se ha utilizado sobre moratorias científicas y tecnologías, como por ejemplo los xenotrasplantes desde la perspectiva de la bioética (López Baroni, 2022). Sin embargo, no se encontraron referencias respecto a un abordaje integral del proceso de los xenotrasplantes, considerando todas las etapas.

En relación con la implementación de investigaciones para generar innovaciones tecnológicas en medicina, Gonorazky (2011), hace mención que el desarrollo de las investigaciones biomédicas con nuevos medicamentos debe asegurar que los beneficios terapéuticos superen los riesgos que conlleva su administración, por lo que los protocolos de investigación incluyen todas las

etapas de la investigación, desde el diseño hasta en análisis de los resultados, para poder acceder a un registro y aprobación por la autoridad correspondiente.

Sin embargo, debido a las presiones de diferentes sectores (empresas farmacéuticas, grupos interesados por necesidad en la prevención y atención de enfermedades, entre otros), existe una presión para que estos medicamentos se liberen antes de estar completas las investigaciones; por lo tanto, mientras sus resultados de eficacia y seguridad sean inciertos, deberán ser sometidos a estudios en humanos bajo el principio de precaución. De esta manera, Ramón Alcoberro, mencionado por Gonorazky, (2011) indica que el concepto de "precaución" no incluye necesariamente una evaluación negativa de la tecnociencia, ni una restricción de la investigación; sino que exige una clara conciencia de responsabilidad en todas y cada una de las fases del proceso tecnocientífico.

De esta manera, la aplicación del principio de precaución debe considerar sus componentes (análisis de riesgo, incertidumbre y evidencia científica), así como los principios generales antes mencionados, para que se convierta en una herramienta de gestión de riesgos que permita el avance de las investigaciones y no en un obstáculo para la posible implementación de los xenotrasplantes como alternativa viable para subsanar la falta de órganos. Gonorazky (2011) señala, que la toma de decisiones en condiciones de ignorancia e incertidumbre, exige una actitud precautoria, distinta de la preventiva (cuando conocemos los riesgos y sus probabilidades) y de la preventiva cautelar (cuando conocemos los riesgos, pero ignoramos sus probabilidades).

En el proceso de los xenotrasplantes, existen varios aspectos que se deben analizar para la aplicación del principio de precaución con un abordaje basado en la “cautela”, los cuales se mencionaron en la sección de resultados. El término de cautela al que se hace mención se relaciona al principio de precaución, ya que desde la perspectiva de la medicina, el uso de este principio involucra una perspectiva precautoria cuando hay incertidumbre acerca de los riesgos de un nuevo procedimiento (Cozar, 2005) o investigaciones en marcha. Esta actitud precautoria se debe ir analizando y revisando conforme se cuenta con más

información por los avances y resultados de investigaciones. Sin embargo, la realización de estudios clínicos e investigaciones no es amplia, debido a los costos en tiempo, recursos de este tipo de estudios, las limitaciones metodológicas y de sujetos, la dificultad para el logro de los resultados propuestos y para la determinación de la relación causal y al potencial peligro, junto al riesgo para los sujetos de investigación en muchos casos.

Como se señaló en la sección de resultados, pueden describirse potenciales riesgos en las diferentes etapas de los xenotrasplantes, los cuales están debidos en gran medida a la falta de información y como consecuencia a la incertidumbre, y que pueden tener consecuencias con la eficacia del tratamiento, el bienestar animal, las xenozoonosis y los riesgos ambientales. Debido a esto, se requiere continuar con las investigaciones bajo un principio de cautela, para avanzar con la tecnología.

Desde la mirada de “Una Salud” las xenozoonosis con el aspecto que marca la relación entre la salud animal, la salud pública y la integridad de los ecosistemas, pero ¿cómo se pueden brindar más elementos a este debate si no se conocen los riesgos en entera medida?, a través de la precaución, como elemento importante en el análisis. De esta manera la prevención, es decir la implementación de medidas ante posibles riesgos que aún no han sucedido, de los cuales existe evidencia científica, aunque no siempre han sido probados o cuantificados, justifica la precaución.

En medicina muchos de los avances científicos han avanzado con altos grados de incertidumbre por el desconocimiento de todos sus efectos a mediano y largo plazo, ante lo cual una de las opciones es la aplicación de medidas precautorias antes de que la implementación de las nuevas biotecnologías sea masiva.

En este sentido el *Nuffield´s Report - Animal-to-Human Transplantation: The Ethics of Xenotransplantation*, basado en el principio de precaución señala que se deben realizar mayores investigaciones para conocer los riesgos reales y recomienda que no se lleven a cabo xenotrasplantes de manera rutinaria hasta no tener mayor evidencia sobre el poco impacto en salud pública. Igualmente, la

Unión Europea en el 2003 (recomendación N°10/2003) adopta el principio de precaución, imponiendo una moratoria en la realización de xenotrasplantes en seres humanos hasta que se cuente con medios seguros para minimizar los riesgos (Luz, 2010).

De la misma manera, los riesgos relacionados con la aplicación de la biotecnología, en este caso relacionadas con los xenotrasplantes, han favorecido el desarrollo del principio de precaución en medicina y su mayor aplicabilidad. En 2004, la comisión europea incluyó en su Estrategia Europea para Nanotecnología actividades en los campos ético, legal y social, por lo que recomendó la creación de un Código de Conducta para la Investigación Responsable en Nanociencias y Nanotecnologías como modelo de regulación de las nanotecnologías.

El código, aprobado por la Comisión Europea en 2008, señala siete líneas generales que deberían ser consideradas en las investigaciones de nanotecnología: la información adecuada al público; el desarrollo sostenible; el principio de precaución; la integración de toda la sociedad; la excelencia investigativa; la innovación, y la responsabilidad. El Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química, aprobó, en septiembre de 2008, ocho principios que deben regir la vigilancia de las nanotecnologías y de los nanomateriales, de los cuales el principio de precaución es el primero y el más importante (Torres y Schramm, 2015).

La Ley 33/2011, Ley General de Salud Pública, de España, define el principio de precaución en salud pública como: “La existencia de indicios fundados de una posible afectación grave de la salud de la población, aun cuando hubiera incertidumbre científica sobre el carácter del riesgo, determinará la cesación, prohibición o limitación de la actividad sobre la que concurran“ (Agencia Estatal, Boletín Oficial del Estado, Legislación consolidada, s.f.). En la práctica esto se refleja que en todos aquellos momentos en los que existe poca evidencia científica o que nos encontramos ante procedimientos nuevos se tiende a aplicar medidas precautorias a fin de disminuir los posibles impactos negativos (no determinados), evitar daños irreversibles o maximizar los resultados esperados en salud cuando

se tiene mayor claridad sobre los verdaderos efectos de una intervención o procedimiento (Bonamigo, 2010).

La implementación de nuevas técnicas y avances en lo relativo a la medicina suponen beneficios, pero al mismo tiempo pueden conllevar riesgos tanto para la salud pública y animal, como para el medio ambiente. Valente (2012), hace referencia a que la biotecnología incorrectamente utilizada puede conllevar a nuevas enfermedades, o bien que animales genéticamente modificados puedan influenciar negativamente ecosistemas, alterando el comportamiento de patógenos.

Valente (2012) indica que el principio de precaución implica un juicio de ponderación que consiste en medir el riesgo en cada caso, considerando el tipo de amenaza de daño grave e irreversible y la incertidumbre científica. Siendo aplicable el principio de precaución y la prudencia al ámbito de los xenotrasplantes, para gestionar la potencialidad de los riesgos de xenozoonosis. Además, pueden presentarse potenciales efectos no sólo para la salud humana sino también para el ambiente; ello implica la adopción de medidas apropiadas de seguridad que debe ser definidas, con enfoque integrador a través de “Una Salud”, considerando la salud humana, la salud animal y la de los ecosistemas, cuando se realicen los análisis bioéticos.

Fovargue y Ost 2010, señalan que se debe hacer diferencia entre los derechos individuales y el interés público. En el caso de los xenotrasplantes, como ya mencionamos, los riesgos no son sólo para las personas que reciben los trasplantes, sino también que se pueden convertir en riesgos para salud pública, por la posibilidad de que estos patógenos animales escalen y se conviertan en brotes, epidemias e incluso pandemias, tal como ha pasado en enfermedades como el SIDA, virus de Nipah y la Covid 19… entre otros, estos incluso que podrían saltar a otras especies animales, por la cercanía entre humanos y animales en diferentes ecosistemas.

Sin embargo, este mismo riesgo se debe evaluar y contrastar con la necesidad de brindar soluciones a la falta de órganos para trasplantes, por lo que los xenotrasplantes continúan siendo una potencial alternatva. Se evidencia una

reflexión en el marco de la ética práctica de Petes Singer, basada en principios del consecuencialismo, debido a que con los xenotrasplantes hay un contraste entre el bien de las personas que requieren un trasplante para poder tener una vida adecuada, o simplemente para seguir viviendo y que en la actualidad no están recibiendo una oferta suficiente de órganos, además de los riesgos para la salud pública junto a la integridad de los ecosistemas, como por ejemplo con las xenozoonosis.

Así, la perspectiva de “Una Salud”, sobre el tema de los xenotrasplantes, implica un enfoque integral y el accionar de varias disciplinas, en este sentido desde la bioética se aportan espacios de debate y se facilita los análisis de manera conjunta entre los sectores relacionados con la salud humana, la salud animal y el manejo de los ecosistemas. Esto cobra mayor importancia cuando se trata de enfermedades nuevas o cuando existe el riesgo de provocar enfermedades con agentes infecciosos no descritos, como fue el caso de la COVID 19.

En las investigaciones en xenotrasplantes, desde la bioética se analiza, con una visión de “Una Salud”, los diferentes elementos considerados riesgos (Garza, 2020). Así, podemos decir que previa una evaluación de riesgos, y la determinación de incertidumbre para la gestión adecuada de los riesgos identificados, la aplicación del principio de precaución justifica implementar acciones precautorias ante la evidencia de posibles daños que aún no están científicamente descartados. Esta aplicación debe considerar un análisis integral desde las investigaciones en animales, hasta las acciones a tomar con los pacientes que participen en los xenotrasplantes.

Peter Singer, uno de los fundadores y difusores de la así llamada ética práctica, disciplina que aplica la filosofía moral a problemas concretos como los medioambientales y la ingeniería genética (Ortiz, 2008), propone a los filósofos morales dejar en un segundo plano la especulación ética más abstracta (sobre, por ejemplo, el estatuto ontológico de los términos morales, como «bueno y malo», «correcto e incorrecto»), a favor de una reflexión moral dirigida de modo inmediato al bienestar de la humanidad. Este abordaje resulta valioso al analizar los

xenotrasplantes, ya que si bien pueden ser a corto plazo, una solución práctica y efectiva, se desconocen sus implicaciones a mediano y largo plazo, considerando los diferentes riesgos y desde la óptica de este informe, principalmente el de las xenozoonosis.

La ética Joniana considera en uno de sus postulados la responsabilidad sobre las futuras generaciones, así respecto a las xenozoonosis, se puede señalar desde la perspectiva de “Una Salud”, los riesgos del desarrollo técnico y científico en el área de los xenotrasplantes podrían tener potenciales consecuencias sobre las tres dimensiones, salud humana, animal e integridad de los ecosistemas. Este aspecto de orden deontológico conlleva un abordaje prudencial y por tanto, la aplicación del principio de precaución puede ser valiosa ya que las consecuencias pueden ser evidentes a largo plazo.

Como ya se dijo, considerando que la ética Jonaciana no está en contra de los adelantos, sino que tiene la pretensión de introducir una nueva moralidad dentro de la biotecnología con la intención de moderar el uso del progreso científico y de la investigación, pero sin censurarlo. Este enfoque resulta pertinente, si tomamos en consideración que las investigaciones en el campo de los xenotrasplantes deben continuar mientras no se cuente con otras alternativas viables para responder a las demandas de órganos.

Es importante indicar que el principio de precaución no debe confundirse con el de prevención. Este último se ha utilizado desde hace mucho tiempo en medicina, ante las tecnologías que han demostrado su poder nocivo para la salud o el medioambiente. Hans Jonás, con su principio de responsabilidad, refiere a la precaución, entendida como prudencia, y desde una perspectiva estratégica y pragmática, ya que "hasta que no podamos hacer proyecciones seguras no habrá mayor valentía que la precaución (prudencia), que en todo caso será un mandamiento de la responsabilidad" (Jonas, p.26, 1995). Aun con esta claridad conceptual, otros autores proponen unir los dos conceptos para llegar más allá, de esta manera, Kourilsky y Viney señalan que "una convergencia entre precaución, prevención y prudencia podría justificar que se reemplazara el principio de

precaución por un principio de prudencia que englobaría a la precaución y la previsión" (Roque *et al.,* p. 135, 2015).

Roqué *et al.,* (2015), señalan que el principio de precaución no se debe considerar como un protocolo de reducción de los riesgos, sino como un instrumento de gestión de los procesos naturales. Por este motivo, debe ampliarse, ya que cada uno por separado resulta insuficiente a la hora de proteger el medioambiente y delimitar las nuevas tecnologías biomédicas, si no se completan con la prudencia en el sentido aristotélico (*phrónesis*). La prudencia no es una actitud de precaución ni de restricción, sino que es una virtud para vivir bien y actuar bien, por lo que eso es algo que se pretende en conjunto. Es una habilidad moral que permite al hombre ver certeramente, en la variedad de situaciones en las que se encuentra, lo que requiere y exige cada una para elegir la mejor, valorarla en su conjunto y llevarla a cabo. La prudencia que debe tenerse en el ámbito biomédico no es el actuar en el límite, ni tampoco descartar los avances tecnológicos *a priori*, es hacer equilibrios entre riesgo, la incertidumbre tecnocientífica y la certeza.

Torres Tavares y Schramm (2015), indican que el daño puede ser apenas una hipótesis plausible; es decir, aunque no haya evidencia probabilística de su ocurrencia, debe ser tratado como posibilidad relevante. A su vez, las actividades deben pasar por un proceso de selección por la evaluación de sus implicaciones morales, así como de sus consecuencias positivas o negativas. En la aplicación del principio de precaución se debe buscar una clara distinción entre amenazas creíbles y amenazar improbables; por lo que toda decisión debe estar basada, en la medida de lo posible, en evidencias científicas.

Torres Tavares y Schramm (2015) también señalan que una crítica recurrente a la aplicación del principio de precaución es que no genera soluciones ni guías concretas, sobre las problemáticas a abordar, sino que genera debates sobre las consecuencias indeseables y muchas veces irreales de las actividades humanas, siendo de poca utilidad para la toma de decisiones en el ámbito de las políticas públicas. Pero en ese caso, la revisión de las formulaciones del principio de precaución debería considerar los posibles beneficios y apegarse a las

evidencias científicas que se tienen, para ver en su justa medida la incertidumbre, por lo que puede ser útil si se consideran diversos ámbitos de la bioética, como principio transversal, para de manera sistémica considerar aspectos morales.

8.3 Situación en Costa Rica

En Costa Rica los trasplantes de órganos se vienen realizando desde la década de los 60, aunque en 1944 se trasplantaron las primeras córneas. En 1969 se realizó el primer trasplante renal exitoso y en 1991 se llevó a cabo el primer trasplante de corazón hecho en Centroamérica (Quesada, 2013). Más recientemente se promulgo la Ley N.° 9222, *Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos*, marco legal que regula las actividades relativas a la donación y los trasplantes en el país. Esta Ley reemplazo la Ley 7409 de 1994, *Ley que Autoriza Trasplantes de Órganos y Materiales Anatómicos Humanos;* La Ley 9222 está bajo rectoría del Ministerio de Salud, que a través de las dependencias especializadas se encarga de los procesos de donación, extracción, preparación, distribución, transporte, junto a la utilización de órganos y tejidos humanos para fines terapéuticos. Además, la CCSS se encarga de detectar pacientes que sean posibles donantes cadavéricos.

Si bien, en Costa Rica se realizan procesos para la identificación temprana de donantes multiorgánicos y cuenta con capacidades instaladas, realizando anualmente diversos tipos de trasplantes, la tasa de donación en el país para el 2021 fue de 5,2 por millón de habitantes, con una lista de espera para un trasplante de 1.461 pacientes y una expectativa de crecimiento anual de 250 personas. Las alternativas a la donación cadavérica de órganos serían una opción viable para mejorar o asegurar la vida de pacientes que requieren de este procedimiento; sin embargo, de acuerdo con Quesada (2013), la población costarricense no está informada sobre la donación y los trasplantes, razón por la cual hay escasez de órganos. Por ejemplo, hay personas que llevan más de 9

años esperando un trasplante de riñón (Datos de la Fundación de Nefrología de Costa Rica[15]).

Esta situación se ve agravada con el cierre de programas de trasplantes como el ocurrido en mayo del presente año, cuando el Ministerio de Salud giró orden sanitaria de cierre en contra del programa de trasplante hepático del Hospital México, debido a un informe que muestra bajos niveles de supervivencia en los pacientes atendidos en ese centro médico, que de acuerdo con la Secretaría Ejecutiva Técnica de Donación y Trasplante era del 50%, muy por debajo del 80% en el Hospital Calderón Guardia y del 72.5% del Hospital Nacional de Niños[16]. La Fundación *Vida Nueva Donación y Trasplantes*, señala que el cierre del programa de trasplantes del Hospital México afectará a los enfermos más graves en espera de esa operación, pues el equipo quirúrgico de ese hospital era el único que les daba una oportunidad para realizar la cirugía.

Para subsanar la problemática se realizan esfuerzos dirigidos a mejorar las tasas de donación[17] y a fortalecer los mecanismos de apoyo; sin embargo, estos no son suficientes. Respecto a otras fuentes de órganos, el país no tiene avances al respecto, en una revisión del marco legal, así como de las responsabilidades de la institucionalidad encargada de velar por las actividades de donación y trasplantes, no se encontró referencia a cerca de los xenotrasplantes. Así mismo, no se identificaron líneas de investigación al respecto, ni a nivel privado ni público.

Para que un avance en la materia se diera en el país, se requiere como punto de partida una normativa específica, tomando como base la normativa existente. Además, de la Ley 9222 el país cuenta con normativa respecto al bienestar animal (Ley 7451 de 1998 y la Ley 9458 de 2017), que, aunque no mencionan directamente los xenotrasplantes, hacen referencia a la

[15] Ávalos, A. (2023). 12 órganos donados permitieron 7 trasplantes que salvan vidas. *La nación*. Recuperado de: https://www.nacion.com/el-pais/salud/12-organos-donados-permitieron-7-trasplantes-que/QDS2C2XVBBHWRHX6SO3X2ZJGDE/story/

[16] Madrigal, L. (2023). Salud ordena cierre de programa de trasplante hepático del Hospital México por baja supervivencia. *Delfino.cr*. Recuperado de: https://delfino.cr/2023/05/salud-ordena-cierre-de-programa-de-trasplante-hepatico-del-hospital-mexico-por-baja-supervivencia-de-pacientes

[17] En abril del 2023, una nueva Fase del Programa de Trasplantes con la acción “Fortalecimiento Institucional de la Secretaría Ejecutiva Técnica de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos del Ministerio de Salud de Costa Rica”

experimentación en animales y sienta las bases para realizar investigación de manera que se asegure el bienestar de los animales. La Ley 7451[18] señala en su capítulo III, Experimento con animales, artículo 10, parágrafo a que: "Antes de la experimentación, deberá ponderarse si el experimento beneficia la salud humana, la salud animal o el progreso de los conocimientos biológicos*".* Este parágrafo podría servir de referencia para generar normativa específica amparada en el tema de los xenotrasplantes y permitir su avance en el país.

Más específicamente, respecto a la investigación en animales, en 1986 se crea la Comisión Nacional para el Suministro de Animales de Laboratorio (CONASAL) con el fin de integrar los esfuerzos de quienes trabajan en la producción, manejo y uso de animales destinados a la investigación biomédica y producción de reactivos biológicos en general. En febrero de 1993, se creó la Asociación Centroamericana, del Caribe y Mexicana de la Ciencia de Animales de Laboratorio (ACCMAL), cuya sede se encuentra en el Laboratorio de Ensayos Biológicos (LEBi) de la Universidad de Costa Rica y que tiene como uno de sus fines estimular el uso adecuado, racional y seguro de los animales de laboratorio (Granados, 2010). El equipo LEBi, en conjunto con el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MICITT), junto con apoyo con Protección Animal Mundial (WAP, anteriormente WSPA), redactaron reglamentos a los artículos de la Ley de Bienestar Animal, que estaban dirigidos a la investigación en animales, además publicaron una *Guía para el cuido y uso de los animales de laboratorio*" y un "*Formulario para la inscripción de experimentos con animales* (Granados, 2010).

Si se analiza la situación de países que tiene avances importantes en trasplantología se puede ver que los xenotrasplantes son una alternativa viable. En España, país que lidera los índices de donación con avances importantes en cuanto a institucionalidad y estrategias para promover el aumento de los índices de donación, se tienen listas de espera importantes, lo que indica que los alotrasplantes no son suficientes para proporcionar suficientes órganos o tejidos

[18] Sistema Costarricense de Información Jurídica (28 de Marzo del 2024), *Ley de Bienestar de los Animales*. pgrweb.go.cr. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=24319&nValor3=25739&strTipM=TC

para llenar los requerimientos. Debido a lo anterior este país, ha contado con grupos y estudios en xenotrasplantes; a finales del siglo pasado, conformó una Subcomisión, de la Comisión Nacional de Trasplantes, dedicada a los xenotrasplantes y aspectos conexos. Esta subcomisión publicó directrices en relación con aspectos como el consentimiento informado. En el año 2000, España participó en un programa europeo de xenotrasplantes entre animales, donde intervinieron dos hospitales, el Juan Canalejo de A Coruña y el Virgen de la Arrixaca, en Murcia [19]. España no cuenta con una regulación específica sobre el xenotrasplante, pero dispone de una legislación y desarrollo reglamentario sobre extracción, además de trasplante de órganos y tejidos, que a su vez son completos y actualizados.

En resumen, en el país no existe un marco normativo específico para los xenotrasplantes; sin embargo, existe reglamentación que podría servir de base para iniciar procesos de investigación y desarrollo de esta biotecnología. Por otro lado, no hay en el país programas de investigación en xenotrasplantes ni en biotecnología animal, pero cuenta con capacidades y laboratorios en biotecnología, como por ejemplo, el Tecnológico de Costa Rica (TEC) cuenta con un área de biotecnología, donde ofrecen la carrera con un perfil que incluye la investigación y transferencia de biotecnologías. Además, el TEC tiene el *Centro de Investigación en Biotecnología* (CIB) dedicado a la investigación científica y tecnológica, además de brindar capacitación y servicios en diferentes áreas de aplicación de la biotecnología, ofreciendo soluciones amigables con el ambiente y de impacto positivo en la calidad de vida de la sociedad. Las áreas de investigación del CIB son: Aplicaciones biomédicas, biotecnología ambiental y biotecnología vegetal[20]. Además, el país cuenta con programas de cooperación con España para el *Fortalecimiento Institucional de la Secretaría Ejecutiva Técnica de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos del Ministerio de Salud de Costa*

[19] Espelleta, G. (2022) Trasplantes con órganos de animales, ¿una solución ante la falta de donantes?. RTVE. Recuperado de: https://www.rtve.es/television/20220313/xenotrasplante-organos-animales/2303882.shtml

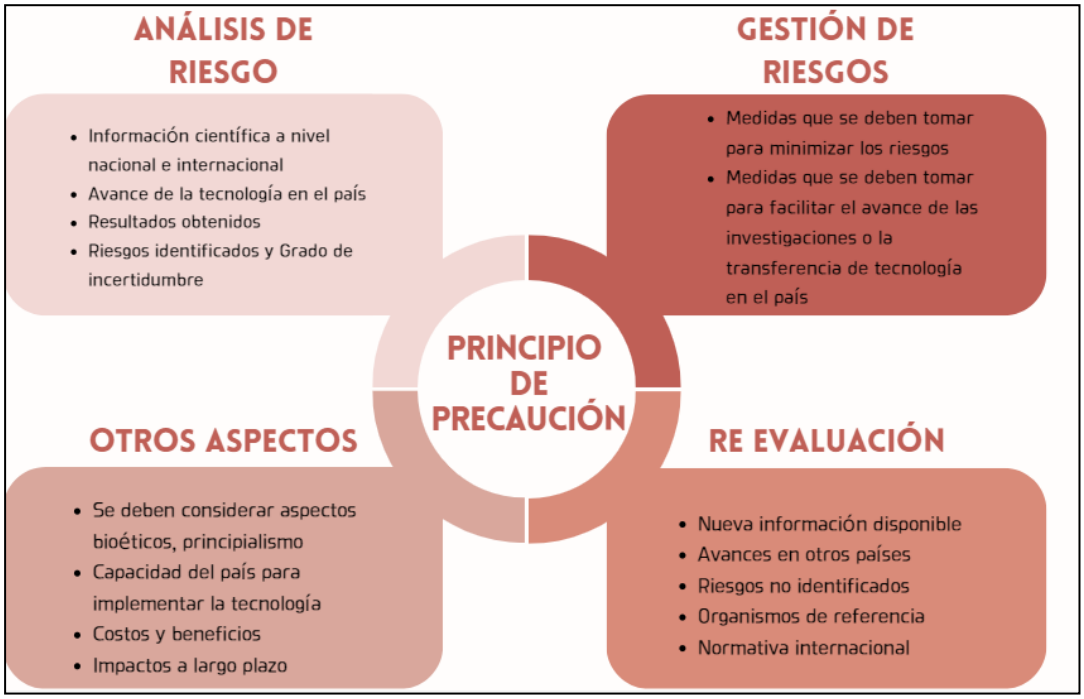
[20] TEC. (28 de Marzo del 2024). *Centro de Investigación Biotecnológica*. Tec.ac.cr. Recuperado de: https://www.tec.ac.cr/centros-investigacion/centro-investigacion-biotecnologia-cib

Rica, lo que podría facilitar la transferencia de conocimientos y experiencias en el tema.

Si se avanzará en la implementación de xenotrasplantes en el país, se deberá contar con información sobre los diferentes riesgos de los xenotrasplantes, utilizar el consentimiento informado para asegurar que los pacientes cuenten con la información necesaria para la toma de decisiones y que se respete el principio de autonomía. El consentimiento informado deberá ser utilizado y expresar claramente los riesgos de tal experimentación y la limitación, pero no infringir algunos derechos humanos del paciente, que se beneficiará de dicho trasplante. El principio de precaución puede describirse operativamente como la estrategia que con un enfoque preventivo, se aplica a la gestión del riesgo en aquellas situaciones donde hay incertidumbre científica sobre los efectos que en la salud o el medio ambiente puede producir una actividad determinada (Cantú *et al.,* 2023).

A continuación, se presenta a manera de resumen algunos de los aspectos que se deben tener en cuenta para la aplicación del principio de precaución.

Figura 5. Aplicación del principio de precaución en Costa Rica



*Elaboración propia

CAPITULO NOVENO. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El concepto de “Una Salud” es una visión sistémica sobre la salud, considerando las dimensiones de la salud humana, la salud animal, la salud de los ecosistemas y sus interrelaciones, considerando que cualquier acción sobre algunas de ellas afecta a las otras dos, por lo cual el abordaje de alguna de las dimensiones debe considerar a las otras dos. Los xenotrasplantes son una técnica que involucra las tres dimensiones, por lo que resulta necesario realizar su análisis desde la perspectiva de “Una Salud”. Además, la aplicación de principios bioéticos favorece el diálogo sobre los aspectos relativos a la salud (Humana y animal) y el medio ambiente mediante el pensamiento reflexivo en el ámbito de la ciencia y la tecnología, por lo que la utilización del principio de precaución como enfoque para la gestión de los riesgos, enriquece el análisis interdisciplinario debido a que los xenotrasplantes se convierten en una alternativa válida para responder a los requerimientos de órganos para trasplantes. Debido a lo anterior se debe, continuar con los esfuerzos e investigaciones, antes de considerarlos como una opción clínica.

Los xenotrasplantes de órganos de cerdos a PNH han progresado en los últimos años a través de la modificación genética de los animales donadores, de manera que actualmente se cuenta con más de 40 líneas de cerdos modificados para trasplantes. Con estos avances, es probable que estén cerca los ensayos clínicos para avanzar en xenotrasplantes de órganos completos en humanos[21], mientras no existan otras alternativas viables.

Los xenotrasplantes tienen riesgos potenciales en todas sus etapas, muchos de los cuales se han ido gestionado por diferentes medios, como la biotecnología y modificación genética, bioseguridad, reglamentación, entre otros. Respecto a las xenozoonosis, la mayoría se ha gestionado a través de la

[21] En el 2021 se realizó el trasplante de un riñón de cerdo a una mujer declarada con muerte cerebral, y él órgano funciono por 54 horas. En el 2022 se trasplantó el corazón de un cerdo a un hombre en Estados Unidos, y el paciente falleció dos meses después por una zoonosis.

producción de animales en condiciones controladas con bioseguridad y manejo especial; sin embargo, siguen existiendo riesgos, específicamente los relacionados con la potencial transmisión de PERV, que siguen estando latentes y para los cuales se han realizado avances biotecnológicos, pero no se ha podido descartar totalmente.

En la actualidad, con base en los avances, el riesgo de PERV se considera muy bajo; por otro lado, no hay suficiente información y hace falta evidencia científica concluyente. Este riesgo implica el análisis desde el principio de precaución de los xenotrasplantes, para facilitar el avance de la tecnología.

Como se revisó, se contemplan principios generales para la evaluación de riesgos y la aplicación de medidas para su gestión, con el fin de que la presencia de los riesgos no se convierta en un obstáculo para el avance de la ciencia y la tecnología: (i) Proporcionalidad, para evitar la búsqueda de un nivel de riesgo cero y la sobreprotección, considerando posibles efectos peligrosos a largo plazo y en las generaciones futuras. (ii) No discriminación, para que situaciones comparables no sean tratadas de manera diferente, y que las situaciones diferentes no se traten del mismo modo, salvo una justificación científica. (iii) Coherencia, para que la evaluación de riesgos se lleve a cabo bajo los mismos criterios en situaciones similares y que se tomen medidas que guarden similitud con otras que se hayan aplicado a casos anteriores similares. (iv) Análisis de las ventajas e inconvenientes, para evaluar las opciones de tomar o no una acción determinada. (v) Estudio de la evolución científica, para que las medidas de precaución sólo se tomen mientras los datos científicos sigan siendo insuficientes o bien, mientras los riesgos sigan siendo considerados suficientemente altos como para no ser tolerables.

De esta manera el principio de precaución presenta un marco integrador para el análisis bioético de todo el proceso de los xenotrasplantes, considerando los riesgos de las diferentes etapas y las posibles acciones para su gestión. Este principio es aplicado con la finalidad de resguardar la salud del ser humano, del medioambiente y de los animales; mientras exista un grado importante de incertidumbre sobre los potenciales riesgos de un procedimiento, una tecnología o

intervención a un sistema. El enfoque en la utilización del principio de precaución debe ser sustentado por información científica para la valoración del riesgo, sin convertirse en restricción de avances científicos. Esto significa que la investigación científica debe continuar, pero priorizando siempre el respeto a las personas, de manera que cualquier intervención, como mínimo, no ocasione un daño mayor al beneficio que implica.

Para la aplicación de este principio se deben evaluar los riesgos a la luz de los avances en las investigaciones y la evidencia científica actualizada; apartir de las diferentes etapas de los xenotrasplantes se debe proceder con la identificación de riesgos, evidencia científica disponible e incertidumbre (componentes del principio de precaución), para la aplicación de la precaución, cuando corresponda, con un enfoque integral. Se espera que con las investigaciones en ingeniería genética, se cuente con más evidencia científica que permita implementar el trasplante de órganos de animales en humanos, de manera exitosa.

Además, el abordaje de “Una Salud” desde el principio de precaución, enriquece el análisis bioético y facilita la generación de un Foro, donde se expongan los avances de las tecnologías, pero también sus implicaciones, tomando como base la ciencia.

Los aspectos señalados ameritan un análisis más exhaustivo de la aplicación del principio de precaución y los aspectos bioéticos, en el marco de “Una Salud” para el abordaje de las xenozoonosis, como herramienta que facilite información para mejorar el proceso de análisis y toma de decisiones respecto a la utilización de órganos animales para trasplantes en seres humanos.

Finalmente, se brindaron elementos importantes en el análisis bioético de las tecnologías, respecto a la aplicación de los procedimientos para la realización de xenotrasplantes, antes, durante y después de que han sido trasplantados los órganos; como por ejemplo, en la condiciones previas de los animales donantes, en la valoración respecto otras técnicas disponibles, en los requerimientos al momento de los procedimientos, como el diseño e implementación de un consentimiento informado, que incluya los riesgos potenciales, entre otros muchos factores.

Para Costa Rica, el panorama es similar al mundial; sin embargo, el contexto es diferente ya que no hay avances en cuanto xenotrasplantes en el país, no se han realizado intervenciones y no hay líneas de investigación en este sentido. Si bien se cuenta con bases jurídicas para el avance de la investigación en animales y hay avances relevantes en biotecnología, no existe un marco normativo específico para los xenotrasplantes que facilite que se pueda implementar la investigación o transferencia tecnológica en el país respecto al trasplante de órganos de animales a humanos.

Se deben analizar adicionalmente otros aspectos, como la viabilidad de la implementación de los xenotrasplantes por temas relacionados al costo/beneficio, al acceso a la biotecnología y a la aplicación del principio de justicia para asegurar el acceso mediante criterios objetivos a este tipo de trasplante, para evitar discriminación.

Bibliografía

Agudelo G. y López J. F. (2009). E*l principio de precaución en el plan nacional de salud pública de Colombia: ¿ausencia o gran mal?* Revistas Científicas, Universidad de Caldas, Colombia.

AFP (2022). Cirujanos estadounidenses realizan segundo trasplante de riñón de cerdo a humano. *La Nación*. https://www.nacion.com/el-mundo/interes-humano/equipo-medico-de-eeuu-realiza-otro-trasplante-de/RIRMNGOXORHW7CPMXGWIHMJ3V4/story/https:/www./

AFP (2022). Trasplante del corazón de cerdo es un avance aún incierto, aseguran expertos. *La Nación*. https://www.nacion.com/el-mundo/interes-humano/el-trasplante-del-corazon-de-cerdo-es-un-avance/WFQ4XUVMHNFAZHZQLUEDKATHQY/story/https:/www.crhoy.com/mundo/el-trasplante-del-corazon-de-cerdo-es-un-avance-aun-incierto-segun-expertos/

Agencia Estatal, Boletín Oficial del Estado, Legislación consolidada, s.f. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. (28 de marzo, 2024). Recuperado de: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-15623

Aguilar, S. (2003). *Principio de precaución, políticas públicas y riesgo.* Revistas científicas Complutenses. España, 40 (3).

Arcas P. (2007). *Hans Jonas y el Principio de Responsabilidad: Del optimismo científico-técnico a la prudencia responsable*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, Facultad de Filosofía y Letras, Departamento de Filosofía. Disponible en: http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/1657/1/16887840.pdf

Aristizábal A. M., Caicedo L. A., Martínez J.M. Moreno M. y Echeverri G.J. (2017). *Xenotrasplantes, una realidad cercana en la práctica clínica: revisión de la*

literaturaClinical xenotransplantation, a closer reality: Literature review. Cirugía Española 95 (2): 62-72. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009739X16302214

Artavia Hidalgo E. (2022). *Revisión bibliográfica sobre el estado actual de trasplante de corazón en Costa Rica.* Tesis para optar por el grado y título de especialista en cirugía cardiovascular torácica. Universidad de Costa Rica. Sistemas de Posgrado. Pag 1. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/85564/TFG%20ERNESTO%20ARTAVIA%20HIDALGO.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Ávalos, A. (2023). 12 órganos donados permitieron 7 trasplantes que salvan vidas. *La nación*. Recuperado de: https://www.nacion.com/el-pais/salud/12-organos-donados-permitieron-7-trasplantes-que/QDS2C2XVBBHWRHX6SO3X2ZJGDE/story/

Aznar Lucea J., Tudela cuenca J. y Sánchez García J.L. (2015). Producción de órganos bioartificiales. *Cuadernos de Bioética XXVI/1ª*. Universidad Católica de Valencia. España.

Barquero, F. Longan, Z. (2001). *Análisis de los factores pre, trans y postoperatorios que inciden en los autotrasplantes y alotrasplantes y la formulación de un método de utilización futuro de la criobiología a nivel institucional*. Tesis para optar por el grado de Lic. Odontológica. Universidad de Costa Rica.

Barrios, Emilia Elena, Espinoza, Milagros, Leal, Ulises, Ruiz, Nelina, Pinto, Viana, & Jurado, Beatríz. (2011). Bioética y el empleo de animales de experimentación en investigación. *Salus, 15(2), 28-34*. Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382011000200009&lng=es&tlng=es.

Bazán Milián, Manuel, González Jiménez, Noel, & Delgado Bereijo, Lourdes. (2004). Xenotransplante: Estado actual, limitantes y expectativas. *Revista Cubana de Cirugía, 43(2)* Recuperado en 19 de mayo de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932004000200010&lng=es&tlng=es.

Benavidez-Arias D y Soler Tovar D. (2016). Priorización de enfermedades virales zoonóticas en la interfaz de cerdos silvestres, cerdos domésticos y seres humanos. *Biomédica 2016;36(Supl.2):56-68*. Disponible en: doi: http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2950

Bonamigo, E. (2010). *El principio de precaución: Un nuevo principio bioético y biojurídico.* Tesis para optar al título de Doctorado en comportamiento social y organizacional. [en línea]. Disponible en: http://www.estsp.ipp.pt/fileManager/editor/Documentos_Publicos/Comissao%20de%20Etica/Acervo%20C.E./Principios_bioeticos/7.pdf [2014, 13 de abril].

Bota, A. (2007). Animales transgénicos como organismos artificiales. [en línea]. *Acta Bioética. 13 (1): 61 -70*. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S1726-569X2007000100007&script=sci_arttext [2013, 3 de marzo].

Beauchamp, T. y Childress, J. (1979): *Principios de ética biomédica*, Masson, Barcelona, (2002).

Bellver Capella, V., (2016). La revolución de la edición genética mediante crisprcas 9 y los desafíos éticos y regulatorios que comporta. *Cuadernos de Bioética,*

XXVII(2), 223-239. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.redalyc.org/pdf/875/87546953009.pdf

Briones Dieste, Víctor, Bezos Garrido, Javier, & Álvarez Sánchez, Julio. (2018). Concepto y contenidos actuales de Salud Pública y Política Sanitaria veterinarias. *Revista Española de Salud Pública, 92, e201810077*. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100310&lng=es&tlng=es.

Cantalejo, I. M. B. (2016). Ética de enfermería y trasplante de órganos. ARS MEDICA *Revista de Ciencias Médicas, 29(2), 128-144*. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/%C3%89tica-de-enfermer%C3%ADa-y-trasplante-de-%C3%B3rganos-Cantalejo/bc5962867645e5019468c893b10d9e0ac3c737bc

Carrasco, I. (2005). *El principialismo y la casuística como modelos de bioética clínica.* [en línea]. Tesis de doctorado, Pontificia Universidad de la Santa Cruz, Facultad de Teología, Roma, Italia, pp. 25 – 27. Disponible en: http://eticaepolitica.net/bioetica/TesRequena.pdf [2014, [2014, 24 de febrero].

Carriquiriborde, M., Milocco, S., Príncipi, G., Cagliada, P. y Carbone, C. (2006). *Pasteurella Pneumotropica causa la regresión de tumores humanos trasplantadps en ratones inmunodeficientes.* [en línea]. Medicina 66 (3): 242 - 244. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v66n3/v66n3a09.pdf [2013, 13 de septiembre]

Casabona, C. (2012). *Perspectiva en derecho y genoma humano.* Catedra interuniversitaria de Derecho y genoma Humano. España, N° 19.

Casares, M. (2000). *Aspectos éticos de los xenotrasplantes*. Real Academia de Ciencias Veterinarias de España. Disponible en: http://racve.es/publicaciones/aspectos-eticos-de-los-xenotrasplantes/

Charterina, J. (2012). *¿Puede nuestra consciencia moral asumir la moralidad animal?* [en línea]. Revista Internacional de Éticas Aplicadas, N° 9. España. Disponible en: http://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/139/159 [2013, 24 de octubre].

Chaverri F. (2011). bioética animal: antropocentrismo y otras reflexiones. *Praxis 66 – enero – julio 2011*. Costa Rica. Disponible en: file:///C:/Users/strelles/Downloads/Dialnet-BioeticaAnimal-4638286.pdf

Cobos Valdes, Dailín, Teresa de Valle Fernández, Yolanda, Labañino Mulet, Niurka, Martínez Martínez, Wilmer, Peña Rojas, Lariza, & Santos Cancino, Milagros de la Caridad. (2014). Elementos generales para analizar sobre las zoonosis. *Correo Científico Médico, 18(4), 709-724.* Recuperado en 31 de julio de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000400011&lng=es&tlng=es.

Cooper D. C., Satyananda V., Ekser B., Van der Windt D. J., Hara H. Ezzelareb M. B. y Schuurman H-J. (2014). *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. 21 (5): 397 – 419. Estados Unidos.

Cózar, J. (2002). *Principio de precaución y medio ambiente.* [en línea]. Revista Española de Salud Pública. 79 (2): 133 – 144. España. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272005000200003&lng=es&nrm=iso

Cantú Quintillana, G.R., Alberú Gómezz J. M. Medeiros Domingo M. Reyes Acevedo R. y Aguiñaga Chiñas N. (2023). Aspectos éticos en xenotrasplantes. El camino recorrido. *Rev Mex Traspl. 2023; 12 (2): 106-109.* Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2023/rmt232g.pdf

Castrillón López L.A., Ceballos Sepúlveda J.J. y Valencia Ramírez A. (2010). Implicaciones éticas de la biotecnología: Un enfoque desde la ciudadanía, la justicia y la dignidad humana. *Pensamiento Humanista. No. 07: 163 – 174, Enero - Diciembre (2010).* Disponible en: hrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/7890/Implicaciones%20éticas%20de%20la%20biotecnología.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Da Silva. N., Schirmer J. y Roza BA. (2011). *Adaptación del modelo español de gestión de trasplante para la mejora de la negativa familiar y mantenimiento de un donante potencial.* Texto Contexto Enferm. Florianópolis, Brasil. 20:59-65. Disponible en: http://www.repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/6187/S0104-07072011000500007.pdf?sequence=1&isAllowed=y

De Francisco, A. y Arias, M. (1995). *El Xenotrasplante*. [en línea]. Disponible en: http://www.revistaseden.org/files/art572_1.pdf

Deschamps, J-Y, Roux, F. y Gouin, E. (2005). [en línea]. *History of xenotransplantation.* Xenotransplantation. Singapur.12: 91-109. Disponible en: http://ehis.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=6&sid=f12addc3-32ec-40dd-8825-350a5eaf8378%40sessionmgr111&hid=17.

Díaz Rodríguez, Carlos (2014). El principio de precaución: Un discurso bioético para la producción de energía eléctrica en la sociedad del riesgo. *Revista*

Colombiana de Bioética, 9(1),126-150 ISSN: 1900-6896. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=189232131003

Dolcini H. y Yansenson J. (2004). *Ética y bioética para el equipo de salud*. Editorial Librería AKADIA. Buenos Aires, Argentina. Página 9. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.terras.edu.ar/jornadas/41/biblio/41TANUS-Eduardo-GALINDEZ-Rafael-BARONE-Elsa-FIRMENICH-Beatri-MAGIO-Ignacio.pdf

Escobar, M. (2012). *Bioética más allá del principialismo.* Editorial, Revista Latinoamericana de Bioética. Bogotá, Colombia, 12 (2): 6-9.

Eur-Lex (28 de Marzo del 2024). *Principio de Precaución*. eur-lex.europa.eu. Recuperdado de: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=LEGISSUM:precautionary_principle#:~:text=El%20principio%20de%20precauci%C3%B3n%20es,acci%C3%B3n%20en%20cuesti%C3%B3n%20deber%C3%ADa%20abandonarse.

Francione, G. (1999). El error de Bentham (y el de Singer). *Teorema 18 (3): 39 – 60*. Disponible en: http://www.igualdadanimal.org/articulos/gary-francione/el-error-de-bentham-y-el-de-singer

Fabres C. (2010). Técnicas del futuro: ingeniería de tejidos y uso de células madre en medicina reproductiva. *Revista Médica Clínica Las Condes. Vol. 21. Núm. 3: 488-493.* Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-tecnicas-del-futuro-ingenieria-tejidos-S0716864010705629

Fovargue, S. y Ost, S. (2010). When should precaution prevail? Interest in (public) health, the risk of harm and xenotransplantation. *Medical Law Review 18: 302 – 329.* Disponible en:

http://ehis.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=5e5174d8-41b0-4e3f-bfd5-460a0dda73ea%40sessionmgr12&hid=17

Frutos, M.A. de. (2015). Ética en donación de órganos: una alianza rentable. *Cuadernos de Medicina Forense, 21(1-2), 50-56.* https://dx.doi.org/10.4321/S1135-76062015000100007

Gallardo H. (2021). Objeción de conciencia. *SIWO´. Revista de Teología. Revista de Estudios Sociorreligiosos.* Volumen 14 (1). Disponible en: https://www.revistas.una.ac.cr/index.php/siwo/article/download/16056/22907?inline=1#:~:text=La%20libertad%20'de%20esp%C3%ADritu'%20puede,que%20no%20infrinja%20la%20ley.

García I. H. A. (2004). *Negociar el riesgo*. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, p. 65.

Gómez, M. (1998). *Aspectos éticos y psicosociales de los xenotrasplantes.* Rev. Nefrología, XVIII (7), suplemento: 19 – 22.

Garza J. (2020). Una Salud y la Bioética. *Revista de Enfermedades Infecciosas Emergentes (REIE); vol. 15: 9-11.* Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/132681

Gómez, R., Loinaz, C., González-Pinto, I., Gacía, I. y Moreno, E. (2006). *Rechazo Agudo, Hiperagudo y crónico en el Trasnplante hepático.* El trasplante Hepático en el comienzo del milenio. Ed. Atheneu Hispánica: 677 – 688.

Gonorazky, S.E. (2011). Principio de precaución en investigación biomédica, seguridad, obligaciones post-investigación y eficacia terapéutica supuesta de las drogas experimentales. Violaciones a la dignidad de los pacientes. *Salud*

Colectiva. 7 (2): 149 – 151. Mayo – Agosto. Buenos Aires. Argentina. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.scielo.org.ar/pdf/sc/v7n2/v7n2a03.pdf

González, A. (2013). Director médico de La Católica: *'Débil legislación abre portillo a tráfico de órganos'*. Periódico La Nación. http://www.nacion.com/archivo/Director-Catolica-Debil-legislacion-portillo_0_1348665407.html [2013, 25 de julio].

González, M., García, J., Alonso, A., Centeno, A., López, E., Vazquez, E., Mosquera, J., Requejo, I. y Máñez, R. (2004). *Xenotrasplante renal cerdo hDAF babuino. Experiencia y revisión.* [en línea]. Actas Urológicas Españolas, 28 (3): 161 – 174. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062004000300001 [2013, 20 de julio].

Granados Zúñiga J. (2010). Uso de animales de experimentación en la investigación biomédica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense. Vol 52 (3): 134 - 136, julio-setiembre 2010*. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/1598/art02v52n3.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Infobae (2023). El paciente que recibió el primer trasplante de corazón de cerdo murió de un virus porcino. *Infobae*. https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2022/05/06/el-paciente-que-recibio-el-primer-trasplante-de-corazon-de-cerdo-murio-de-un-virus-porcino/

Islas, K. (2010). *Identifican dos proteínas ligadas a rechazo en xenotrasplantes.* [en línea]. Diario Médico, España. Disponible en:

http://www.bellvitgehospital.cat/info_corporativa/Retalls/Retall328.pdf [2014, 12 de abril].

Izaguirre Manuel. La pandemia COVID-19 y la salud global desde la perspectiva de la bioética crítica. *An. Fac. med. [Internet]. 2020 Oct. 81 (4): 453-457*. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832020000400453&lng=es. http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i4.20212

Jarabo A. (2018). *El principio de precaución: Análisis crítico de su naturaleza y eficacia en el ámbito concreto de la biotecnología.* Tesis de grado. Facultad de derecho. Universidad Pontificia Comillas, Medrid, España. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repositorio.comillas.edu/rest/bitstreams/146391/retrieve

Lara Carrión L. (2015). *Trasplantes de Órganos: Análisis éticoactitudinal de la población chilena. Algunas comparaciones con la realidad española. Tesis de grado, Departamento Ciencias Humanas y Religiosas*. Universidad Católica San Antonio. Chile. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/1842/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Leal-Mateos, M., Flores-Rivera, E., Rimolo-Donadio, F., Matamoros-Ramírez, M. A, y Mora-Badilla, G. (2005). *Conocimientos y actitudes del personal de salud hacia la donación de órganos para trasplante*. Revista Costarricense de Ciencias Médicas, 26 (1-2), 15-22. Retrieved September 29, 2016, from Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482005000100002&lng=en&tlng=es.

Letrado Camello E. y Ramón Fernández F. (2017). Aspectos jurídicos del xenotrasplante. Revista de Derecho y Genoma Humano : *Genética, Biotecnología y Medicina Avanzada = Law and the Human Genome Review : Genetics, Biotechnology and Advanced Medicine : 46: 1.*

Leyton, F. (2009). *Ética medio ambiental: una revisión de la ética biocentrista. [en línea]. Revista de Bioética y Derecho*. Universidad de Barcelona. N° 16: 40 – 44. Disponible en: http://www.ub.edu/fildt/revista/pdf/RByD16_Master.pdf

Leyton Donoso F. (2014). *Bioética frente a los derechos animales: tensión en las fronteras de la filosofía moral.* Tesis de doctorado, Universidad de Barcelona. Barcelona, España. Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/65564

Lolas Stepke, Fernando. (2010). Biotecnologías y ética: Con especial referencia a la ingeniería genética. *Atenea (Concepción)*, (502), 13-24. Disponible en: https://dx.doi.org/10.4067/S0718-04622010000200002

Luz D. (2012). *Xenotransplantes e dignidade animal no direito penal médico*. Revista de Estudios Criminais da Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Disponible en: http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/anais/cienciascriminais/III/30.pdf

Madrigal, L. (2023). Salud ordena cierre de programa de trasplante hepático del Hospital México por baja supervivencia. *Delfino.c*r. Recuperado de: https://delfino.cr/2023/05/salud-ordena-cierre-de-programa-de-trasplante-hepatico-del-hospital-mexico-por-baja-supervivencia-de-pacientes

Mancini, R. (2015). *Conflictos Bioéticos en Trasplantes de Órganos y Tejidos.* Programa Regional de Bioética, OPS, Consultor residente. Presentación. Disponible en: http://myslide.es/documents/conflictos-bioeticos-en-trasplante-de-organos-y-tejidos-dr-roberto-mancini-rueda-consultor-residente-programa-regional-de-bioetica-ops-oms.html

Marcos, A. (2010). *Principio de precaución: un enfoque (neo) aristotélico*. Universidad de Valladolid, 2008, Disponible en:www.Fyl.uva.es/wfilosof/.../A_MARCOS_ETAM_ELCHE.DO.

Márquez-Díaz J.E. (2020). Tecnologías disruptivas como alternativa a la obtención de órganos y tejidos artificiales. *Revista Colombiana de Bioética, vol. 15, núm. 1, pp. 1-13*. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
Marta de Andrés (2023). ¿Por qué fracasó el xenotrasplante de David Bennett?. *Larazon.es*. Recuperado de: https://www.larazon.es/sociedad/que-fracaso-xenotrasplante-david-bennett_2023070264a1a97341e0620001be768c.html

Matesanz, R y Miranda, B. (1998). *Infecciones virales relacionadas con el xenotrasplante.* Nefrología, XVIII (7), suplemento: 11-14.

Méndez-Chacón, Pedro, Bardales, Fernando, Chunga, Ausberto, Méndez Chacón, Carla, Vidalón Fernández, Armando, Diekmann, Fritz, Oppenheimer, Federico, & Campistol, Josep María. (2017). Trasplante renal grupo sanguíneo ABO incompatible. Experiencia colaborativa inédita España y Perú. *Anales de la Facultad de Medicina, 78(2), 224-229*. https://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13222

Meraz, M. A y Sánchez, C. (2000). Animales modificados genéticamente. La herramienta del Futuro. [en línea]. *Revista Digital Universitaria. 1 (3).* México. Disponible en: http://www.revista.unam.mx/vol.1/num3/art3/ [2013, 15 de julio].

Miranda, B., González, I., Arias M. y Matesanz R. (1999). *Xenotrasplantes: aspectos éticos y legales.* [en línea]. Nefrología, 19 (1): 2 – 8. Disponible en: http://revistanefrologia.com/revistas/P1-E159/P1-E159-S123-A2021.pdf [2013, 10 de junio].

Molina Martínez J.L., Alonso Villavicencio G., Heredia Ruiz D., García Cruz M. N., Sánchez Álvarez C., Castro Gutiérrez M., Chaviano Álvarez L. (2015). Bioética en la Experimentación Animal. REDVET*. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. 16,*

núm. 2, 2015, pp. 1-19. Veterinaria Organización. Málaga, España. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/636/63641398006.pdf

Molina Suárez J.E. (2018). Plasmaféresis: qué es, para qué sirve y sus efectos secundarios. *Elsevier Connect, 8 (2).* Disponibles en: https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/plasmaferesis-que-es,-para-que-sirve,-indicaciones-y-efectos-secundarios.

Morán Zafrilla S. Marqués M. y Bayón Y. (2022). Modificación genética en cerdos destinados a xenotrasplante. AMBIOCIENCIAS - *Revista de divulgación científica e innovación docente. facultad de ciencias biológicas y ambientales. universidad de León. Pág. 33 – 44.* Disponible en: https://revpubli.unileon.es/index.php/ambioc/article/view/7486/5937

Muñoz, A., Pallarés, F.J., Ramis, G. Martínez, J.S. Bretón, J. y Sánchez, A. (1998). Obtención y mantenimiento de lechones donantes SPF (Specific Pathogen Free) para Xenotrasplantes. [en línea]. *An. Vet. España. 13-14: 71-78*. Disponible en: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=12&ved=0CDIQFjABOAo&url=http%3A%2F%2Frevistas.um.es%2Fanalesvet%2Farticle%2Fdownload%2F18091%2F17471&ei=rRNlU5W5IcqtsQTCqYGgDA&usg=AFQjCNGVKZas6ZdqSl7JKlaNQ5eiuaxDvg

Murray, M. (2011). Xenotransplantation, xenozoonosis and contemporary imaginings of monstrosity. *Sites: New series, 8 (1).*

Nunes R. (2022). *Bioética*. Conselho Federal de Medicina / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Conselho Federal de Medicina – CFM. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – FMUP. Disponible en: portal.cfm.org.br

Otchet, A. (2000). Xenotrasplantes: sopesar los riesgos. *Rev. El Correo de la UNESCO*. 53 (3): 37-39. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000119237_spa

Ortiz Llueca Eduardo (2008). Los límites de la bioética consecuencialista. un análisis de la propuesta de Peter Singer. *Cuad. Bioét. XIX*, 3ª.

Organización Mundial de Salud Animal (OMS). (2005). *Trasplantes animales en seres humanos: posibilidades futuras, riesgos presentes*. Centro de prensa. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2005/np08/es/

Oromí Durich J. (2000). Enfermedades emergentes y reemergentes: algunas causas y ejemplos. E. ELSEVIER. *Medicina Integral. Vol. 36. Núm. 3. páginas 79-82*. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-enfermedades-emergentes-reemergentes-algunas-causas-15322#:~:text=Una%20definici%C3%B3n%20sencilla%20de%20lo,nivel%20local%2C%20regional%20o%20mundial.

Oviedo Sotelo, D. (2018). La obra de Hans Jonas: ética de la responsabilidad para generaciones futuras y no-tecnooptimistas. *Revista Científica de la UCSA*, *5*(3), 69-79. Disponible en http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2409-87522018000300069

Padilla-Cuadra, Juan I., Mora-Chacón, Paola, Monge-Fallas, Alfredo, & Rodríguez-Barquero, Roberto. (2015). Actitudes y conocimientos sobre la donación de órganos, trasplante y muerte cerebral en estudiantes de ciencias de la salud. *Acta Médica Costarricense, 57(4), 179-183*. Retrieved May 24, 2023, from

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022015000400179&lng=en&tlng=es

Pereda C. (2008). *Sobre el concepto de PHRÓNESIS.* THÉMATA, *revista de Filosofía. Universidad Autónoma de México, N°28.* Disponible en: http://institucional.us.es/revistas/themata/28/10%20pereda.pdf.

Pérez A. (2015). Conflictos de conciencia ante los trasplantes de órganos. *Volumen 25 (2). Julio-diciembre. ESTUDIOS*. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ajs.es/sites/default/files/2020-05/vol25n2_03_Estudio.pdf

Picado Jiménez Alexander (2020). *Propuesta de un mecanismo para automatizar el proceso de gestión de donación y trasplante de órganos y tejidos en la Caja Costarricense de Seguro Social*. Tesis de grado para optar por el título de Licenciado en Informática con énfasis en Sistemas de Información. Universidad Nacional de Costa Rica. Páginas 13-23. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/21915/Prop%20de%20%20mec%20para%20autom%20el%20proc%20de%20gest%20de%20donac%20y%20trasp%20de%20%C3%B3rgs%20y%20tej%20en%20la%20CCSS.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Quesada F. (2013). Dilemas Bioéticos de la Trasplantología. Medicina Legal de Costa Rica. *Asociación Costarricense de Medicina Forense - ASOCOMEFO Vol 30 (1), marzo 2013: 37-44*. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v30n1/art04v30n1.pdf

Ramírez, P., Ríos, A., Yelamos, J., Muñoz, A. y Parrilla, P. (2002). *Estado Actual del xenotrasplante de órganos, revisiones de conjunto.* Cir. Esp. 72 (4): 222-231.

Ramírez, P., Yelamos, J. y Parrilla, P. (2001). *Avances en xenotrasplante de órganos ¿estamos próximas a una realidad clínica?* Nefrología, España, 21 (4).

Regan, T. (1984) "The Nature and Possibility of an Environmental Ethics, en *Environmental Ethics, 3 (1): 19-34.* Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=5312999&pid=S0718-43602007000100004000012&lng=es [2013, junio 15].

Reyes- Acevedo, R. (2005). Ética y trasplantes de órganos: búsqueda continua de lo que es aceptable. [en línea]. *Revista de investigación clínica. 57 (2): 177-186. México.* Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v57n2/v57n2a11.pdf [2013, 17 de mayo].

Riechmann J. y Tickner J. (2002*). El principio de precaución. En medio ambiente y salud pública: de las definiciones a la práctica*. Primera edición, mayo 2002. Editorial ICARIA, Mas Madera. Barcelona. España.

Ríos, A., López-Navas, A., Ayala-García, M., Sebastián, M. J., Abdo-Cuza, A., Alán, J., Martínez-Alarcón, L., Ramírez, E-J., Muñoz, J., Palacios, G., Suárez-López, J., Castellanos, R., González, B., Martínez, M.A., Díaz, E., Nieto, A., Ramírez, P y Parrilla, P. (2013). *Actitud hacia la donación de órganos del personal no sanitario de hospitales de España*. [en línea]. México, Cuba y Costa Rica. Nefrología. 33 (5): 699 – 708. Disponible en: http://content.ebscohost.com/pdf29_30/pdf/2013/50C3/01Aug13/90641235.pdf?T=P&P=AN&K=24089162&S=R&D=mdc&EbscoContent=dGJyMNLe80Sep7U4zdnyOLCmr0uep7FSsKq4TK6WxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGrr0m3qrBQuePfgeyx43zx

Rocha Santana L. y Pires Oliveira T. (2020). Fundamentos Éticos de las Políticas Públicas de la Guarda Responsable de Animales y la Pandemia de la COVID-19. dA. *Derecho Animal (Forum of Animal Law Studies) 11/4 (2020)*. Disponible en: DOI https://doi.org/10.5565/rev/da.536

Rodríguez, E. (2012). Desafíos éticos de la manipulación genética y la investigación con animales. *Rev Perú Med Exp Salud Pública. 29 (4): 535 – 540.* Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711750/

Rojas Chaves J. (2011). Un paradigma holístico y transdisciplinario para el estudio de las zoonosis: medicina de la conservación. *Rev Fac Med. 2011 Vol. 59 No. 1: 68 – 76.* Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v59n1/v59n1a08.pdf

Roqué M.V., Macpherson I. y Gonzalvo Cirac M. (2015). El principio de precaución y los límites en biomedicina. *pers.bioét. 2015;19(1):129-139*. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-31222015000100010#:~:text=El%20principio%20de%20precauci%C3%B3n%20se,la%20virtud%20de%20la%20prudencia.

Ross A., Soto M. y Arguedas, D. (2013). *Tráfico de órganos para trasplantes dañaría imagen de turismo médico en Costa Rica.* [en línea]. Periódico La Nación. http://www.nacion.com/nacional/comunidades/Trafico-trasplantes-turismo-Costa-Rica_0_1344465711.html

Sánchez, E. (2002). Editorial: El principio de precaución: implicaciones para la salud pública. [en línea]. *Gac. Sanit. 16 (5): 371 – 373.* Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000500001 [2013, 21 de mayo].

Sánchez A, Contreras A, Corrales JC, de la Fe C (2022). En el principio fue la zoonosis: One Health para combatir esta y futuras pandemias. *Informe SESPAS*

2022. Gac Sanit. 2022;36 Suppl 1:S61-S67. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244666/

Santos J. A. (2005). *Principios fundamentales para el discurso bioético.A propósito del pensamiento jurídico de Arthur Kaufmann.* Universidad Rey Juan Carlos, España. Disponible en: http://www.uv.es/cefd/15/santos.pdf

Sentis, C. (2002). *Retrovirus endógenos humanos: Significado biológico e implicaciones evolutivas.* Arbor 172 (677): 22- 30.

Segura A. (2018). *La concurrencia de un estado de necesidad como causa de justificación para el receptor mayor de edad, que obtiene un órgano humano sólido para trasplante, remunerando al explantado a la luz del inciso a del artículo 384 bis del código penal*. Tesis para optar por el grado de licenciatura en Derecho. Universidad de Costa Rica. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://iij.ucr.ac.cr/wp-content/uploads/bsk-pdf-manager/2018/04/Amanda-Jackeline-Segura-Salazar-Tesis-Completa.pdf

Sistema Costarricense de Información Jurídica. (28 de Marzo del 2024). *Ley de Bienestar de los Animales.* www.pgrweb.go.cr. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_norma.aspx?param1=NRM&nValor1=1&nValor2=24319&nValor3=0&strTipM=FN

Sistema Costarricense de Información Jurídica (28 de Marzo del 2024), Ley de Bienestar de los Animales. pgrweb.go.cr. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=24319&nValor3=25739&strTipM=TC

Sistema Costarricense de Información jurídica (28 de Marzo del 2024). *Reformas de la ley N° 4573, Código Penal y ley N° 7451, Ley de Bienestar de los Animales*. www.pgrweb.go.cr Recuperado de:

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=84296&nValor3=108689&strTipM=TC

Sistema Costarricense de Información jurídica (28 de Marzo del 2024). Ley de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos N° 9222. www.pgrweb.go.cr Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77028&nValor3=96384&strTipM=TC#:~:text=La%20presente%20ley%20regula%20las,su%20seguimiento%20para%20fines%20terap%C3%A9uticos.

Suárez Ruíz E.J. (2020). Medio ambiente, medios de comunicación y psicología moral. Sobre el potencial de la convergencia disciplinaria en una bioética animal post-pandemia. *Rev Bio y Der. 2020; 52: 265-286*. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n52/1886-5887-bioetica-52-00265.pdf

Suárez Ruíz E.J. (2021). Intersecciones entre ética, ciencia y arte para pensar la era pos COVID-19: Fragments of Extinction a la luz de la psicología moral contemporánea. *SantaFe:EdicionesUNL.pp.201-217.(Cienciay Tecnología).EnMemoriaAcadémica.*Disponibleen: https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/libros/pm.5046/pm.5046.pdf

TEC. (28 de Marzo del 2024). *Centro de Investigación Biotecnológica*. Tec.ac.cr. Recuperado de: https://www.tec.ac.cr/centros-investigacion/centro-investigacion-biotecnologia-cib

Torres Tavares E. y Schramm F.R. (2015). Principio de precaución y nanotecnociencias. *Rev. Bioét. 23 (2). May-Aug*. Disponible en: https://www.scielo.br/j/bioet/a/MjRZ9RJz9y4QXg7xXbfQ5QK/?lang=es

Universidad de Uruguay, Facultad de medicina veterinaria. *Qué es el Bienestar animal y porque hay que preocuparse?*. Sitio web disponible en: http://www.bienestaranimal.org.uy/que_es.html

Valente L. A. (2012). *Derecho Civil y Xenotrasplaste.* ANALES Nº 42 - Facultad de Cs. Jurídicas y Sociales. U.N.L.P. Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales. España. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/26998/07-Derecho+civil+y+xenotrasplante.pdf;jsessionid=2A8ADD21E17D8DCD29FDB3662A8C0761?sequence=1

Vera J.M. y Vilches J.E. (2003). *Los Xenotrasplantes, unnuevo tema bioético y jurídico.* Universidad de Chile, Facultad de Derecho. Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/114414/de-fernandez_t.pdf?sequence=1

Zhang, Laichun, & Ling, Lijun. (2022). Are we ready for pig-to-human clinical xenotransplantation trials?. *Acta bioethica, 28(1), 149-156*. Disponible en: https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2022000100149

ZUNINO, P. (2018). Historia y perspectivas del enfoque “Una Salud”. *Veterinaria (Montev.), vol.54, n.210, pp.46-51.* Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-48092018000200046