

Monodosis

EL XENOTRASPLANTE HEPÁTICO: UNA ALTERNATIVA PARA GANAR TIEMPO

El trasplante de hígado es el tratamiento más efectivo para las enfermedades hepáticas terminales. Sin embargo, el número de donaciones alogénicas está cayendo drásticamente. Para afrontar este reto a corto plazo, los órganos porcinos se han considerado como una alternativa viable debido a su compatible fisiología, función y tamaño. Además, los avances técnicos y en el conocimiento sobre la edición genética han permitido eliminar o insertar genes clave implicados en el rechazo hiperagudo y la compatibilidad. Hasta la fecha se han realizado numerosos estudios preclínicos y clínicos sobre el xenotrasplante, habiéndose probado exitosos algunos trasplantes de corazón y riñones en individuos con y sin muerte cerebral. Sin embargo, debido a la complejidad de la función hepática, no se había realizado a nivel mundial ningún xenotrasplante de hígado en una persona viva.

En una reciente intervención realizada por cirujanos de un hospital de China (Hospital Militar Xijing, en Xi'an), se ha llevado a cabo el primer xenotrasplante de hígado de cerdo a un paciente con muerte cerebral, que ha permitido estudiar la viabilidad del órgano como "órgano puente" en los casos de fallo hepático agudo para personas que estén en lista de espera de uno humano para realizar el trasplante definitivo. La especie donante fue un cerdo en miniatura *Bama* modificado genéticamente en 6 genes: se suprimieron 3 de ellos, con acción conocida en el rechazo hiperagudo en el xenotrasplante (GGTA1, B4GALNT2 y CMAH), mientras que otros 3 genes, que intervienen en atenuar este y prolongar la estabilidad, se insertaron en el genoma porcino (genes codificantes para CD46, CD55 y trombomodulina). Además, de

forma previa al trasplante se llevó a cabo una segmentación vascular del órgano donante hasta conseguir un tamaño de vena porta y vena cava inferior aproximado al de los vasos del receptor. El trasplante fue auxiliar heterotópico, esto es, sin extirpar el órgano original.

De forma posterior a la intervención quirúrgica, durante un seguimiento de 10 días, se midió la función hepática, los parámetros hemodinámicos y la respuesta inmunitaria del hospedador, con resultados favorables. La producción de bilis se cuantificó 2 h después de la reperusión, incrementando marcadamente en los periodos posteriores, llegando a 66,5 ml al décimo día. Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) se mantuvieron normales, y los de aspartato aminotransferasa (AST) disminuyeron rápidamente tras un pico inicial. Los parámetros hemodinámicos, que contemplaron el flujo de sangre en la vena porta y hepática medidos por ultrasonido, se mantuvieron en valores aceptables, y la medida de protrombina también permaneció en los niveles fisiológicos.

La respuesta inmunitaria del hospedador se moduló mediante la administración de fármacos como metilprednisolona, tacrolimus y micofenolato, así como etanercept y rituximab o eculizumab (este último administrado en la etapa preoperatoria), de modo que los niveles de citocinas y células inmunitarias en sangre periféricas se mantuvieron controlados después del trasplante.

Aunque aún se necesitan más estudios y conocimiento de cara a optimizar el xenotrasplante hepático de forma permanente, esta evidencia supone un gran avance en las posibilidades de la terapia puente adyuvante para aquellos pacientes con enfermedad hepática terminal hasta que puedan recibir un hígado humano, pues se erige como una potencial alternativa transitoria para ganar tiempo en un momento crítico en

que los tiempos de espera cada vez se acrecientan más.

Tao KS, Yang ZX, Zhang X, Zhang HT, Yue SQ, Yang YL *et al.* Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. *Nature*. 2025. DOI: [10.1038/s41586-025-08799-1](https://doi.org/10.1038/s41586-025-08799-1).

GLUTAMATO COMO INGREDIENTE ESENCIAL EN LA REGENERACIÓN DEL HÍGADO

Los aminoácidos son moléculas que contienen tanto grupos amino ($-NH_2$) como carboxilo ($-COOH$). Desde un punto de vista químico existe una gran variedad de posibilidades para su formación, pero a nivel fisiológico cuentan con especial importancia aquellos –un total de 20– que participan en la formación de las proteínas, denominados *aminoácidos esenciales*, algunos de los cuales cuentan con funciones biológicas adicionales, como la glicina, que actúa como neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC). Otro ejemplo ilustrativo es el del glutamato, un aminoácido no esencial (el organismo puede sintetizarlo) que actúa como neurotransmisor excitatorio en el SNC. Este último actualmente forma parte de la dieta de cualquier persona, ya sea como componente de las proteínas o como aditivo –en forma de glutamato monosódico– presente en numerosos alimentos procesados y ultraprocesados en los que se aprovecha su efecto potenciador del sabor.

Precisamente ese uso en la industria alimentaria le ha valido una mala fama, pues su adición a alimentos poco saludables ha propiciado que el glutamato se perciba como "inseguro". Sin embargo, una reciente investigación publicada en *Nature* y liderada por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España ha descubierto un mecanismo dependiente del glutamato que permite que el hígado se regenere