

Utilidad de la terapia génica como método terapéutico en adultos de Europa y Latinoamérica, en el período 2018-2023. Revisión Sistemática

Utility of gene therapy as a therapeutic method in adults in Europe and Latin America, in the period 2018-2023. Systematic Review

Margarita Magaly Salinas Romero¹, Doménica Ariana Ramírez Rey²

Resumen

La terapia génica es una alternativa médica que actualmente ha permitido ampliar las opciones de tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas y neurodegenerativas. El objetivo de esta revisión es conocer la eficacia de la terapia génica en el tratamiento de enfermedades degenerativas y crónicas. Se realizó una búsqueda bibliográfica (2018-2023) en bases de datos de ciencias de la salud según la declaración PRISMA. Se obtuvieron diecisiete artículos que evidencian la eficacia de la terapia génica, abarcando tanto sus resultados positivos como negativos, de la misma manera una comparación entre aquellos que alegan una respuesta positiva, pero con una sintomatología adversa.

Palabras clave: terapia génica, vectores virales, tratamiento, eficacia.

Abstract

Gene therapy is a medical alternative that has currently expanded treatment options for patients with chronic and neurodegenerative diseases. The objective of this quick review was to understand the effectiveness of gene therapy in the treatment of degenerative and chronic diseases. A bibliographic search (2018-2023) was conducted in health sciences databases following the PRISMA statement. Seventeen articles were obtained that demonstrate the effectiveness of gene therapy, encompassing both its positive and negative results, as well as a comparison among those claiming a positive response but with adverse symptoms.

Keywords: gene therapy, viral vectors, treatment, effectiveness.

1. UTPL - Universidad Técnica Particular de Loja; Loja, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0007-1619-5307>
2. UTPL - Universidad Técnica Particular de Loja; Loja, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0008-8790-4657>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-03-2024

Aceptado: 10-06-2024

Publicado: 30-11-2024

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol32/4/2024/29-38

*Correspondencia autor: mmsalinas6@utpl.edu.ec

Introducción

A lo largo del tiempo la medicina han realizado importantes descubrimientos enfocados en la resolución totalitaria de enfermedades, no obstante, muchos de ellos no son efectivos, por lo que en la actualidad y gracias al avance científico se han desarrollado diferentes técnicas de terapia génica descubierto un método factible que dirige a la formulación de un término nuevo, terapia génica.

La terapia génica es la modificación del genoma de ciertas células somáticas mediante técnicas de ingeniería genética, basado en la modificación e introducción de genes específicos en las células del paciente a fin de combatir la enfermedad, siendo un nuevo método médico (Rabelo, 2018). La terapia génica es un enfoque terapéutico prometedor que tiene como objetivo tratar enfermedades genéticas y otras afecciones mediante la modificación genética, con el fin de proporcionar una modificación positiva en la función celular. Al ser una herramienta nueva y en desarrollo, es un método que se continúa estudiando y ha demostrado ser eficiente en el tratamiento de ciertas afecciones. Las enfermedades que han tenido éxito dentro de la terapia génica son la enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) y la enfermedad de Wiskott-Aldrich, este nuevo método permite transformar la forma en la que se tratan las enfermedades crónicas mejorando significativamente la calidad de vida de las personas (Comisión Europea del Cordis, 2018).

La implementación de esta técnica terapéutica es de suma importancia en el ámbito de la medicina. El objetivo de este artículo es determinar la eficacia de la terapia génica como tratamiento, en base a resultados positivos, negativos y sus efectos adversos en torno a un análisis comparativo, respecto a enfermedades crónicas y degenerativas en Europa y Latinoamérica.

Material y métodos

La presente investigación se basa en la revisión de la información obtenida de bases de datos como Pubmed, Scielo, The New England Journal of Medicine, ClinicalKey y Elsevier. De la misma manera, se utilizaron operadores booleanos de tipo MESH (Efficacy AND Genetic) para ampliar la cantidad de información necesaria dentro de la investigación.

A través de la aplicación de filtros se logró obtener un aproximado de 42 artículos en el periodo 2018-2023 establecido en la población de Europa y Latinoamérica, de la misma manera abarcó una gran variedad de idiomas, entre los cuales destacó el inglés, español, francés y portugués.

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica de los artículos seleccionados previamente. Para ello, se utilizó un cuadro diferencial que permitió descartar 25 estudios mediante los criterios de exclusión establecidos. Estos criterios son: estudios cuya fecha de publicación sea anterior a un determinado período establecido; artículos que carezcan de conclusiones o resultados claros; investigaciones que no contengan las palabras clave "eficacia" y "terapia génica" en el título, abstract o resultados del artículo. El análisis arrojó un total de 17 artículos válidos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, que son: artículos que presenten evidencia de resultados relacionados con la terapia génica; estudios que aborden enfermedades crónicas y degenerativas como objeto de investigación e Investigaciones que enfoquen la terapia génica como un tratamiento eficaz.

Resultados

Por medio, de la aplicación de estrategias de búsqueda y criterios de selección (*Figura 1*), fue factible la inclusión de un total de 17 artículos, redactados en diferentes idiomas, como español, inglés, portugués y francés.

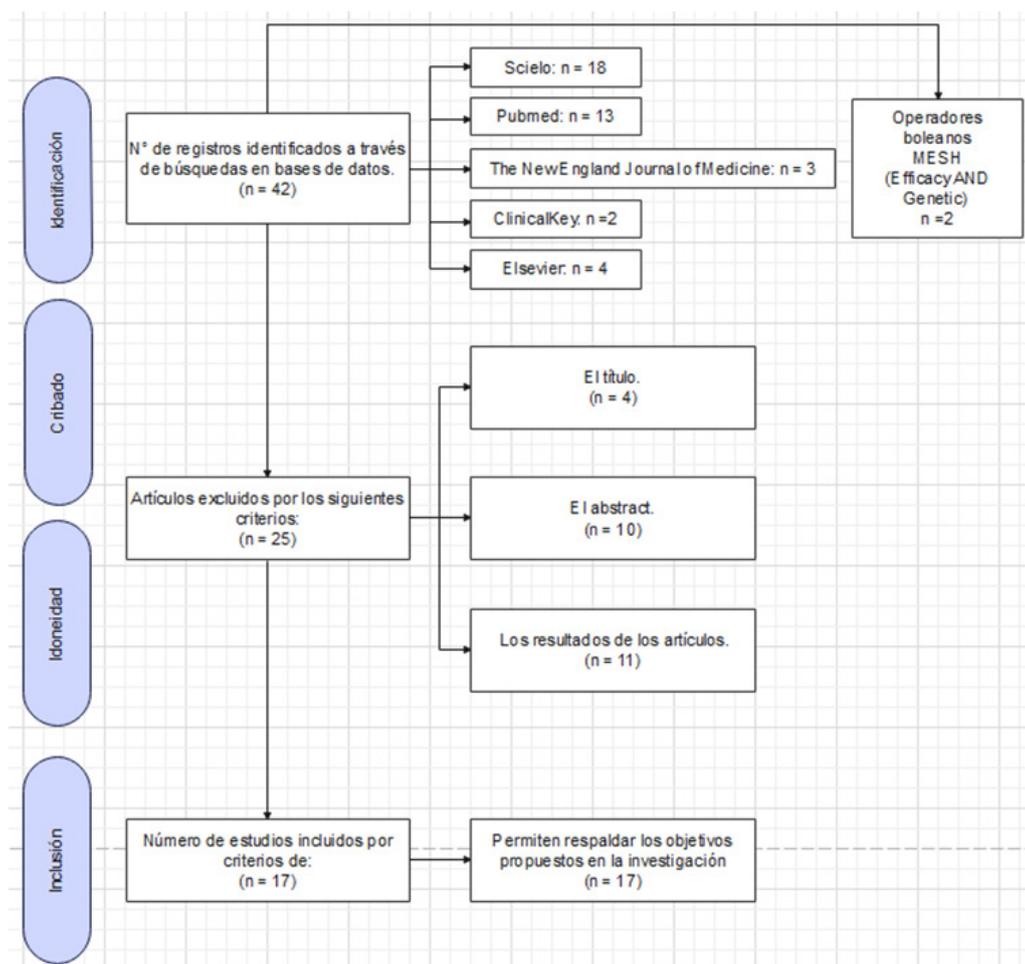


Figura 1. Diagrama de flujo.

El diagrama esquematiza una estructuración propia de los estudios investigados a base de la implementación de diferentes buscadores, a más de ello los criterios de exclusión e inclusión juegan un papel determinante para la obtención de artículos necesarios para respaldar la investigación presentada. Se obtuvo un total de 42 artículos, de los cuales 18 pertenecen a SciELO, 13 a Pubmed, 3 a The New England Journal of Medicine, 2 asociados a ClinicalKey, 4 relacionados a Elsevier y finalmente 2 que

se encontraron por medio de la utilización de buscadores booleanos, como MESH, en donde la palabra clave es Efficacy AND Genetic. Los criterios de exclusión e inclusión permitieron delimitar los artículos en torno a los objetivos, dando lugar a la eliminación de 25 artículos por no determinar propiamente el tema de interés, dicha exclusión se centró en el título, abstracto y resultados de los diferentes estudios; y un total de 17 artículos se incluyeron al respaldar los objetivos planteados.

Tabla 1. Síntesis de artículos investigados sobre la eficacia de la terapia génica en enfermedades degenerativas y crónicas.

Título	Aplicación de terapia génica para el tratamiento de la fibrosis quística por medio del uso de vectores virales, híbridos y no virales
Autor/cita	Rodríguez Acosta DL, Fernández Velandia WN. Aplicación de terapia génica para el tratamiento de la fibrosis quística por medio del uso de vectores virales, híbridos y no virales. Química Farmacéutica; 2022.
País/año	Colombia/2022
Tipo de estudio	Artículo de Revisión
Tamaño de la muestra	N° de artículos 129

Objetivo del estudio	Objetivo general: Realizar una revisión bibliográfica entre los años 1990 y 2022 con énfasis en los vectores empleados en terapia génica para el tratamiento de fibrosis quística, resaltando el uso de vectores híbridos, virales y no virales. Objetivos específicos: Describir los tipos de vectores empleados en terapia génica para el tratamiento de fibrosis quística abarcando ventajas y limitaciones de cada uno de ellos. Presentar las formas farmacéuticas y vías de administración empleadas para la entrega de vectores en terapia génica para el tratamiento de fibrosis quística. Determinar el vector más prometedor para la terapia génica en el tratamiento de la fibrosis quística con base en la eficacia clínica, otorgando una descripción del proceso de manufactura.
Conclusiones	Con el avance de la biología molecular para el esclarecimiento del proceso de innovación celular y de la biotecnología y tecnología farmacéutica para el desarrollo de medicamentos biológicos; se ha promovido la investigación y la aplicación de la terapia génica para el tratamiento de la FQ a través del uso de vectores virales, no virales e híbridos que han logrado producir la proteína CFTR al ser administrados por vía pulmonar. No obstante, su implementación en la práctica clínica se ha obstaculizado por las limitaciones inherentes a cada tipo de vector y por la inexistencia de un vector y sistema de administración que reúna todas las características mínimas necesarias para lograr una terapia génica eficaz en términos de capacidad de transfección (proceso de introducción de ácidos nucleicos en la célula), expresión génica, manufactura, estabilidad y baja inmunogenicidad. A pesar de ello, se han adelantado ensayos clínicos con vectores virales y sintéticos que han arrojado resultados esperanzadores como el NCT01621867, que tras la administración del vector GL67A/pGM169 logró mejorar la función pulmonar en pacientes con FQ.
Título	Desarrollo de nuevas estrategias de terapia génica como tratamiento inmunomodulador de la esclerosis múltiple.
Autor/cita	Edo Salvador Á. Desarrollo de nuevas estrategias de terapia génica como tratamiento inmunomodulador de la esclerosis múltiple. 2020.
País/año	España/2020
Tipo de estudio	Artículo de Revisión
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 282
Objetivo del estudio	No presenta objetivos
Conclusiones	La administración sistémica de vectores AAVS tres semanas antes de la inmunización no produce ninguna alteración clínica, histopatológica ni en la respuesta proliferativa antígeno-específica. Sin embargo, la administración de dichos vectores cercana al momento de la inmunización reduce la severidad clínica, posiblemente debido a la generación de una respuesta inmune contra la cápside del vector en detrimento de la respuesta frente al antígeno encefalitogénico. Por ello, se han generado y validado unos vectores AAVS de expresión inducible para la realización de abordajes terapéuticos en el modelo de EAE. La administración sistémica en una aproximación preventiva de AAVS portadores del SIL-21R reduce la incidencia de la enfermedad. Estas evidencias clínicas se relacionan con una mejoría histopatológica del SNC y una modificación del perfil inmunológico, siendo esta inmunomodulación apreciable a nivel sistémico durante la fase aguda. Dicha mejora clínica también se observa en el tratamiento con vectores AAV8.TetOn.sIL21R una vez establecida la clínica de la EAE. Sin embargo, el posible bloqueo parcial de la IL-21 durante el desarrollo de la respuesta inmune durante los primeros siete días p.i produce un incremento de la severidad clínica, probablemente debido a una potenciación de la actividad pro- inflamatoria de la citoquina. La administración preventiva vía sistémica de vectores AAV8.CMV.pre-IL37 y AAV8.CMV.IL37 no reporta ninguna eficacia clínica en la EAE posiblemente debido a las limitaciones asociadas a su administración mediante vectores de terapia génica. Sin embargo, el tratamiento preventivo con vectores AAV8.CAG.IL37 produce una clínica más leve durante la fase crónica de la patología, lo cual se relaciona con una menor activación microglial en el SNC y el desarrollo de una menor respuesta tanto pro-inflamatoria como antiinflamatoria compensatoria durante la fase aguda de la patología. El tratamiento terapéutico con vectores inducibles portadores de la IL-37 no reporta ninguna mejora en la clínica establecida de la EAE, precisando de experimentos adicionales con mutantes monoméricos que permitan optimizar la aplicación del tratamiento con esta citoquina mediante una estrategia de terapia génica.
Título	La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires
Autor/cita	Ducloyer J-B, Le Meur G, Cronin T, Adjali O, Weber M. La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires. Med Sci (Paris) [Internet]. 2020 [citado el 12 de mayo de 2023];36(6-7):607-15. Disponible en: https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/06/msc190240/msc190240.html
País/año	Francia/2020
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 59
Objetivo del estudio	En esta revisión, presentamos los avances actuales, luego los desafíos tecnológicos, económicos y éticos que debe superar la terapia génica para mejorar nuestras prácticas médicas.
Conclusiones	La terapia génica es un enfoque terapéutico revolucionario, cuya eficacia ya está establecida, se están desarrollando múltiples estrategias terapéuticas que permitirán la adaptación al estadio de enfermedades progresivas. El diagnóstico y genotipado de los pacientes lo más precozmente posible son prioritarios: permiten proponer terapias de suplementación, edición o inactivación del gen mutado para prevenir la degeneración de la retina. Esta noción de "ventana terapéutica" es central. Está bien ilustrado por el título de la autorización de comercialización de Luxturna®, que reserva el tratamiento para pacientes "con suficientes células viables". En la pérdida celular avanzada, la optogenética y la reprogramación celular son modalidades prometedoras independientes del gen causante. Las perspectivas de investigación son amplias y emocionantes, pero aún quedan muchos desafíos tecnológicos, económicos y éticos que superar antes de que la terapia génica se establezca en la práctica médica.
Título	La terapia génica de la atrofia muscular espinal. Una revisión sistemática
Autor/cita	Martínez L, Ignacio J. La terapia génica de la atrofia muscular espinal. Una revisión sistemática. Universidad de Valladolid; 2022.
País/año	España/2022
Tipo de estudio	Revisión sistemática
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 32
Objetivo del estudio	Objetivo: valorar la efectividad de la terapia génica con Onasemnogene abeparovec/Zolgensma.
Conclusiones	Las terapias génicas son el futuro de la terapéutica en enfermedades congénitas, más allá de la atrofia muscular espinal.
Título	Revisión bibliográfica del tratamiento con terapia génica de la distrofia muscular de Duchenne
Autor/cita	Serrano López T. Revisión bibliográfica del tratamiento con terapia génica de la distrofia muscular de Duchenne. Universidad Miguel Hernández de Elche; 2022.
País/año	España/2022
Tipo de estudio	Artículo de revisión

Revisión Sistemática: Utilidad de la terapia génica como método terapéutico en adultos de Europa y Latinoamérica, en el período 2018-2023. Revisión Sistemática

Tamaño de la muestra	Nº de artículo: 46
Objetivo del estudio	Objetivos: El principal objetivo de este trabajo es establecer la viabilidad y eficacia de la terapia de aumento génico, utilizando la expresión de micro-distrofina en el músculo como terapia para DMD, mediante la bibliografía disponible. Como objetivos secundarios, juzgar bajo un punto de vista crítico las fuentes consultadas, familiarizarse con la terminología específica relacionada con terapia génica, y observar metodologías que puedan contribuir a la eficacia del tratamiento en un futuro.
Conclusiones	La terapia génica es un enfoque prometedor para enfermedades hereditarias debidas a mutaciones en un gen concreto, como la DMD, las cuales no se pueden tratar adecuadamente por medios convencionales. DMD, aun siendo una enfermedad monogénica, dado el gran tamaño del gen implicado, presenta una serie de desafíos y limitaciones para los diferentes enfoques de terapia génica aptos para ser usados como tratamiento. Se están llevando a cabo terapias exitosas con micro-distrofina han mejorado la capacidad motora de los individuos tratados.
Título	Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations
Autor/cita	Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD, Pulman J, Sahel J-A, Dalkara D. Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2022 [citado el 29 de mayo de 2023];86(100975):100975. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058340/
País/año	Francia/2022
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	Nº de artículo: 173
Objetivo del estudio	Proporcionar una descripción general de las modalidades existentes de terapia génica retinal y su relevancia en función de las necesidades de las poblaciones de pacientes que sufren de degeneraciones retinianas hereditarias.
Conclusiones	Las imágenes retinales y el fenotipo profundo pueden ayudar en la determinación de un enfoque de terapia génica con la mayor promesa en términos de mejoras visuales y longevidad. La variedad de terapias génicas desarrolladas requieren la entrega de genes a diferentes tipos de células. Como datos de seguridad acumularse en nuevos vectores y vías de administración, regulaciones organismos pueden reducir la carga regulatoria. Es probable que los AAV reduzcan el costo de los ensayos clínicos en los próximos años. Los desarrollos recientes en la terapia génica de la retina ya son muy alentadoras, y esto ha atraído un interés significativo por parte de científicos, médicos y la industria que trabaja en este campo. La multitud de conocimientos generados a partir de estudios sobre IRD podrían ayudar al desarrollo de estrategias de terapia génica para trastornos degenerativos complejos más comunes como DMD.
Título	The role of hypoxia-inducible factors in neovascular age-related macular degeneration: a gene therapy perspective
Autor/cita	Mammadzada P, Corredoira PM, André H. The role of hypoxia-inducible factors in neovascular age-related macular degeneration: a gene therapy perspective. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2020 [citado el 29 de mayo de 2023];77(5):819-33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893312/
País/año	Suecia/2019
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 240
Objetivo del estudio	La presente revisión proporciona una actualización sobre las terapias génicas actuales en la angiogénesis ocular, en particular la nAMD, tanto desde la perspectiva básica como desde la clínica.
Conclusiones	Las terapias anti-HIF han demostrado una considerable mejora en los modelos de nAMD en comparación con los fármacos antiVEGF. Dirigirse a un factor de transcripción puede presentar sus propios desafíos, pero avances en estrategias de terapia génica han pavimentado avenidas conceptuales brillantes para el futuro anti-HIF tratamientos sostenibles y a largo plazo para pacientes con nAMD.
Título	Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors-Implications for treatment success and safety
Autor/cita	Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Dauletbekov D, Fischer MD. Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors-Implications for treatment success and safety. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2021 [citado el 29 de mayo de 2023];83(100915):100915. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069860/
País/año	Alemania/2020
Tipo de estudio	Artículo de revisión sistemática
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 300
Objetivo del estudio	Esta revisión evalúa las respuestas inmunitarias, la toxicidad y la inflamación relacionadas con AAV en estudios de terapia génica retinal, identifica las variables que influyen en estas respuestas y analiza posibles estrategias para modular las reacciones inmunitarias a los vectores AAV para aumentar la seguridad y la eficacia de la terapia génica ocular.
Conclusiones	A pesar de la aplicación de un vector no patógeno a un órgano inmunoprivilegiado, la terapia génica retiniana mediada por AAV no escapa a la detección por parte del sistema inmunitario, sino que induce alguna forma de respuesta inmunitaria. Esto puede conducir a una inflamación ocular conocida colectivamente como uveítis asociada a la terapia génica. Aunque la GTAU no siempre es clínicamente significativa en términos de una respuesta aguda (que generalmente se puede controlar bien con esteroides), existe el riesgo de una pérdida posterior de eficacia.
Título	Terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas
Autor/cita	Hernández LÁ, Tachack Abril GT, Henao Calderón JL. Terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas. Cienc Tecnol Para Salud Vis Ocul [Internet]. 2018 [citado el 30 de junio de 2023];16(2):57-67. Disponible en: https://ciencia.lasalle.edu.co/svo/vol16/iss2/4/
País/año	Colombia/2018
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 64
Objetivo del estudio	No presenta objetivos
Conclusiones	Los ensayos clínicos que actualmente se han publicado, demuestran que día a día la comunidad científica se acerca más a la prevención de estas enfermedades y evitar la progresión en los pacientes que ya las presentan. Los efectos secundarios son una de las debilidades de esta terapia, pero, los efectos a largo plazo de los tratamientos exitosos prueban la prevención de muchos tipos de ceguera.
Título	Terapia con células madre para la pérdida auditiva: ¿ya hemos llegado?

Autor/cita	Dufner-Almeida LG, Cruz DB da, Mingroni Netto RC, Batissoco AC, Oiticica J, Salazar-Silva R. Stem-cell therapy for hearing loss: are we there yet? Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2019;85(4):520-9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869419300357
País/año	São Paulo (Brasil) /2019
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	N° de artículos: 50
Objetivo del estudio	No presenta objetivos
Conclusiones	Se han demostrado avances y mejoras en casos auditivos de neuropatías basadas en células cocleares terapéuticas implementadas en los pacientes presentados.
Título	Terapia génica de la Atrofia muscular espinal
Autor/cita	Martínez L, Ignacio J. La terapia génica de la atrofia muscular espinal. Una revisión sistemática. Universidad de Valladolid; 2022.
País/año	Valladolid (España) /2022
Tipo de estudio	Revisión sistemática
Tamaño de la muestra	N° de artículos: 140
Objetivo del estudio	Analizar la evidencia científica de la efectividad de la terapia génica con Onasemnogene abeparvovec/Zolgensma en la atrofia muscular espinal (AME)
Conclusiones	Onasemnogene abeparvovec pertenece a la categoría de tratamientos genéticos de una única dosis especialmente indicada en pacientes con AME tipo 1 en un rango de edad menor a 8 meses. Por otro lado, esta cifra varía según el crecimiento. Los resultados arrojan que un 92% generan una mejoría y no existe necesidad de una respiración constantemente asistida.
Título	Terapia génica ad-REIC en pacientes con cáncer de próstata. ¿En qué punto nos encontramos actualmente?
Autor/cita	García Martí C, María A, Pérez S. Terapia génica ad-REIC en pacientes con cáncer de próstata [Internet]. Uji.es. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/176971/TFG_2018_GarciaMartiCarlos.pdf?sequence=1
País/año	España/2018
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	N° de artículos: 37
Objetivo del estudio	La finalidad de esta revisión es evaluar la eficacia de dicho tratamiento y saber en qué punto nos encontramos.
Conclusiones	Los autores de los ensayos clínicos revisados concuerdan en una conclusión clara: la terapia génica ad-REIC es un prometedor tratamiento, en relación con la inmunoterapia, de pacientes con alto riesgo de recidiva bioquímica en el cáncer de próstata tras ser sometidos a prostatectomía radical. Todo ello gracias al resultado de la obiedad de que un conjunto de inyecciones del tratamiento de ad-REIC en múltiples áreas determinadas donde se presentan células prostáticas cancerígenas con una suficiente dosis es claramente efectiva como terapia neoadyuvante.
Título	Terapia génica para el tratamiento del cáncer
Autor/cita	Rodríguez JA, Martínez LM, Cruz N, Cómbita AL. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2018 [citado el 29 de mayo de 2023];18(1):27-40. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-pdf-S0123901514702227
País/año	Bogotá-Colombia/2014
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	N° de artículos: 95
Objetivo del estudio	Este artículo revisa diferentes metodologías desarrolladas para el diseño de una terapia génica contra el cáncer, abordada desde diferentes contextos biológicos, y su aplicación clínica para el tratamiento del cáncer
Conclusiones	Estas terapias, que inicialmente arrojaron resultados inesperados que justificaron su regulación para garantizar su seguridad, han demostrado una clara evidencia de su eficacia terapéutica, con una toxicidad extraordinariamente menor que la generada por los tratamientos tradicionales.
Título	Medicina regenerativa y reparadora en pacientes críticos. Terapia génica
Autor/cita	Ramírez y Sergio Ruiz-Santana CS. Medicina regenerativa y reparadora en pacientes críticos. Terapia génica [Internet]. Clinicalkey.es. [citado el 7 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#/content/book/3-s2.0-B978849113588300-0283?scrollTo=%23h10000194
País/año	España / 2020
Tipo de estudio	Libro-Tratado de Medicina Intensiva (CAP 28)
Tamaño de la muestra	Se evaluaron 20 muestras de sangre periférica en pacientes con sepsis o shock séptico. En 89 pacientes con Shock séptico frente a pacientes sanos, se llegó a la conclusión de que el alelo TNF2 está asociado a susceptibilidad y muerte por Shock séptico.
Objetivo del estudio	No presenta objetivos
Conclusiones	El estudio CADUCEUS para la patología crítica cardiovascular valoró la administración intracoronaria de CM en 17 pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y con infarto agudo de miocardio (IAM) reciente, de 1,5 a 3 meses después, y una infusión fuera de protocolo, 14 meses tras un IAM, comparado con 8 de los controles. Los que recibieron CM experimentaron aumento de tejido miocárdico viable tras más de 12 meses de seguimiento con disminución del área de necrosis y mejoría de la FEVI.
Título	Etude de concordance intra- et inter-observateur de la mesure du volume tumoral pancréatique par échoendoscopie: application à un protocole de thérapie génique du cancer du pancréas (Etude THERKAPPA)
Autor/cita	EBCONT Communications. Endoscopy [Internet]. Thieme.de. [citado el 7 de julio de 2023]. Disponible en: https://eref.thieme.de/ejournals/1438-8812_2019_03#/10.1055-s-0039-1680916
País/año	Francia/2019
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	

Objetivo del estudio	No presenta objetivos
Conclusiones	Realizamos un ensayo de fase 1 de terapia génica aplicada al cáncer de páncreas (ensayo Thergap-1) mediante inyección intratumoral, la comparación de la medición antes y después del tratamiento (V1 versus V8) por parte de los investigadores muestra un efecto antitumoral significativo ($p = 0,0045$) con los mismos resultados obtenidos durante el protocolo Thergap-1.
Título	Terapia génica de la Leucodistrofia Metacromática.
Autor/cita	Bardisa Serrano I. Terapia génica de la Leucodistrofia Metacromática. Universidad Miguel Hernández; 2022.
País/año	España/2022
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	Nº de personas investigadas: 29
Objetivo del estudio	Los objetivos de esta revisión bibliográfica son determinar la eficacia y la seguridad de la terapia génica utilizada en el tratamiento de la leucodistrofia metacromática. Considero que es una determinación importante, los tratamientos convencionales no consiguen curar la enfermedad ni reducir o detener completamente su sintomatología, porque o no tienen eficacia o si la tienen es temporal y solamente sobre la neuropatía del SNC, pero no sobre la neuropatía periférica.
Conclusiones	La eficacia ha sido mayor en los pacientes pre sintomáticos. Por lo tanto, para obtener la mayor eficacia, los pacientes deberían ser diagnosticados tempranamente. Esta terapia demostró ser segura al no mostrar expansión clonal maligna, lentivirus con capacidad de replicación o eventos adversos indicativos de activación oncogénica.
Título	Atrofia muscular espinal infantil
Autor/cita	Atrofia muscular espinal infantil [Internet]. Medecinesciences.org. 2020 [citado el 23 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/02/msc190298/msc190298.html
País/año	Francia (Paris) / 2020
Tipo de estudio	Artículo de revisión
Tamaño de la muestra	Nº de artículos: 16
Objetivo del estudio	No presenta objetivos
Conclusiones	Se realizó un primer ensayo clínico en niños que sufren de AME@ tipo 1, la forma más grave de esta enfermedad. Este ensayo clínico de fase I mostró resultados extremadamente alentadores, con los 15 pacientes tratados aún vivos a la edad de 4 años. 12 pacientes que recibieron una dosis alta de ZolgensMA@, la mayoría pueden sentarse sin ayuda, alimentarse y hablar, y algunos pueden caminar de forma independiente. En conclusión, en pacientes con AME tipo 1, una sola infusión intravenosa de un AAV9 que contiene el gen que codifica la proteína SMN aumentó significativamente la vida útil y dio lugar a una función motora mucho mejor que en las cohortes históricas. Sin embargo, se necesitarán más estudios para confirmar la eficacia y seguridad a muy largo plazo de esta primera terapia.

Análisis y discusión

Tras una exhaustiva recopilación previa de artículos científicos, se han obtenido resultados alentadores que respaldan el uso de la terapia génica en el tratamiento de enfermedades degenerativas y crónicas. El volumen de investigaciones con resultados positivos es significativo, y se han identificado 12 artículos que respaldan de manera contundente el primer objetivo planteado en el marco de esta investigación. Entre los artículos revisados, se destaca un fármaco desarrollado mediante terapia génica conocido como Luxturna. Este innovador tratamiento ha demostrado ser eficaz en la inactivación del gen mutado en pacientes que padecen enfermedades degenerativas hereditarias, como retinitis pigmentosa (gen mutado RPGR), con el objetivo de prevenir la degeneración retiniana. La inactivación precisa del gen mutado ha mostrado la capacidad de preservar la salud y funcionalidad

de la retina, evitando así la progresión de la degeneración retiniana. (Ducloyer, 2020)

La retinitis pigmentosa es una patología con alta heterogeneidad genética (el mismo fenotipo es ocasionado por varios genes). Por lo cual, la imagenología de la retina, el fenotipo y las correlaciones entre mutaciones génicas e imagenología son elementos fundamentales para la implementación exitosa de la genoterapia, con el objetivo de mejorar la visión y prolongar la calidad de vida de los pacientes. Se han desarrollado una amplia gama de terapias génicas que se centran en la transferencia de genes hacia las células, teniendo en cuenta la necesidad de utilizar vectores y diferentes alternativas de administración para minimizar la carga regulatoria.

Además, se han presentado dos tratamientos específicos que demuestran el potencial de la terapia génica en el campo de la medicina. El primero se basa en el uso de fármacos anti- HIF en combinación con los fármacos anti-VEGF para pacientes con degeneración macular asociada a edad (nAMD) tipo de degeneración macular, a fin de brindar una solución más efectiva para preservar y mejorar la visión en estos pacientes; y en segundo lugar, el uso de inyecciones de terapia génica de ad-REIC en pacientes con cáncer de próstata, específicamente adenocarcinoma prostático. Estas inyecciones tienen como objetivo introducir genes específicos para combatir el cáncer y han demostrado un aumento significativo en la supervivencia de los pacientes afectados por esta enfermedad. (Botto, 2022; Mammadzada y André, 2019; García Martí, 2018)

En el caso de la atrofia muscular espinal y Distrofia muscular de Duchenne, los estudios realizadas han revelado que mediante la entrega de genes funcionales, es posible contrarrestar los efectos degenerativos y promover la regeneración de las células musculares afectadas. Como resultado, se ha observado una mejoría significativa en la fuerza muscular y la capacidad de movimiento en los pacientes sometidos a este innovador tratamiento. (Martínez, 2022; Serrano, 2022). Al momento solamente son eficientes este tipo de terapias en determinados tipos de mutaciones génicas del gen DMD y otras patologías.

De la misma manera la terapia génica en pacientes con pérdida auditiva ha generado un amplio campo de opciones para el tratamiento de esta afección mediado por una terapia de células madre, según la Organización Mundial de la Salud existe más de 360 millones de personas que sufren algún tipo de pérdida auditiva; el artículo publicado concluye que han existido avances significativos en la regeneración de neuronas auditivas (Dufner, Cruz, Mingroni, Batisoco, Oiticica, Salazar, 2019)

Otro factor a considerar es su uso dentro de la medicina regenerativa en pacientes crónicos, dentro de las afecciones cardiovasculares, como disfunción del ventrículo izquierdo e infarto agudo de miocardio, el ensayo CADUCEUS evaluó la administración intracoronaria de CM en 17 pacientes con disfunción ventricular izquierda e infarto agudo de miocardio, con una revisión progresiva y de seguimiento se pudo observar un aumento del tejido cardiaco y una considerable reducción del área necrosada (Sánchez y Ruiz, 2020).

En cuanto a la terapia génica de la Leucodistrofia Metacromática, se pudo concluir que existe una notable mejora dentro de las funciones motoras de los pacientes tratados principalmente con aquellos que no presentaban sintomatología previa, se comprueba que este tratamiento es seguro al no demostrar una expansión celular maligna o neoplásica dentro de su activación (Bardisa, 2022).

Si bien la terapia génica ofrece un enfoque innovador para abordar enfermedades crónicas y degenerativas, algunos críticos argumentan que los resultados de los ensayos clínicos y los estudios de investigación no han sido tan sólidos como se esperaba, por lo que dos artículos respaldan dichas afirmaciones.

Se ha puesto de relieve la administración de vectores AAV8.CMV.pre-IL37 y AAV8.CMV.IL37 en el contexto del tratamiento de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). Sin embargo, estos transportadores génicos no han demostrado eficacia ni mejoría clínica establecida en el manejo de esta enfermedad. Además, se ha observado que la implementación de los vectores AAV puede desencadenar una respuesta inmunitaria no deseada, lo que se ha asociado a la aparición de uveítis. Esta reacción inmunológica adversa puede ocasionar pérdida de eficacia del tratamiento terapéutico en cuestión. (Edo Salvador, 2020; Bucher, 2020).

Alrededor de 4 artículos demostraron que aún existen efectos adversos que se deben considerar en el momento de aplicar la terapia génica, puesto que esta sintomatología secundaria no ayudaría en el desarrollo clínico del paciente, evidenciando incluso la muerte, asimismo el contenido reflejado en los estudios investigados permite establecer una comparación entre resultados positivos y negativos. La terapia génica dentro del tratamiento para el cáncer evidenció que esta terapia inicialmente produjo resultados inesperados y efectos secundarios en el curso de su aplicación, por lo que se justificó una fuerte regulación para una mayor seguridad durante su aplicación, mediante un examen preclínico en animales donde se evidenció que no se encuentra listo para seguir en prácticas humanas (Rodríguez, Martínez, Cruz y Cómbita, 2018).

En un artículo sobre las distrofias retinianas concluyen que, aunque disminuyeron las probabilidades de contraer ceguera, la sintomatología adversa presentada es uno de los mayores impedimentos para el continuo desarrollo de este tratamiento (Calderón, Hernandez y Tachak, 2018).

La fibrosis quística es otro de los ejemplos, la aplicación de terapia génica mediante el uso de vectores virales, no virales e híbridos da paso a la administración de la proteína CFTR directamente a los pulmones para la reducción de sintomatología de la FQ, sin embargo, se produce una diferenciación de estos resultados con barreras orientadas a limitaciones de cada tipo de vector y la falta de un sistema de administración que cumpla con los requisitos necesarios para lograr una terapia génica efectiva, en términos del tipo de mutación génica del gen CFTR, capacidad de transferencia genética, expresión del gen, producción fácil, estabilidad y baja reactividad inmunológica. (Rodríguez, 2022).

Conclusiones

- La terapia génica es una alternativa aplicable que ha traído consigo un sinnú-

mero de beneficios respecto a la mejoría de síntomas de enfermedades crónicas y degenerativas como en casos de pacientes que presentan enfermedades neuromusculares, retinitis pigmentosa hereditaria, prevención de cáncer de próstata y el uso de células madre para la pérdida auditiva.

- Los efectos secundarios inciden en la inestabilidad de la implementación de la terapia génica como medida terapéutica, principalmente los vectores virales utilizados para la transferencia de genes, debido a los efectos indeseables que producen en el paciente como signos de toxicidad, respuesta negativa del sistema inmune, ha dado lugar a uveítis. Ello demuestra que la transferencia génica utilizando vectores virales no muestra eficacia clínica respecto a la mejoría de los síntomas presentados en enfermedades crónicas y degenerativas.
- Se puede determinar que los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones donde la terapia génica aplicada, ha demostrado ser una estrategia prometedora en el tratamiento de enfermedades crónicas y degenerativas. Aunque todavía existen desafíos y limitaciones, debido a la adquisición de efectos secundarios, enmarcados en una falta de la capacidad de transferencia génica, expresión del gen, producción fácil, estabilidad y baja reacción inmunológica de los vectores.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses

Financiación

No ha tenido financiamiento

Bibliografía

1. Atrofia muscular espinal infantil [Internet]. Medecinesciences.org. 2020 [citado el 23 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/02/msc190298/msc190298.html
2. **Bardisa Serrano I.** Terapia génica de la Leucodistrofia Metacromática. Universidad Miguel Hernández; 2022.
3. **Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD, Pulman J, Sahel J-A, Dalkara D.** Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2022 [citado el 29 de mayo de 2023];86(100975):100975. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058340/>
4. **Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Dauletbekov D, Fischer MD.** Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors - Implications for treatment success and safety. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2021 [citado el 29 de mayo de 2023];83(100915):100915. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069860/>
5. **Catalina SR, Sergio RS.** Medicina regenerativa y reparadora en pacientes críticos. Terapia génica. In Antonio CC. Tratado de medicina intensiva. Madrid, España: Elsevier; 2022.
6. **Ducloyer J-B, Le Meur G, Cronin T, Adjali O, Weber M.** La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2020 [citado el 12 de mayo de 2023];36(6-7):607-15. Disponible en: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/06/msc190240/msc190240.html
7. **Dufner-Almeida LG, Cruz DB da, Mingroni Netto RC, Batissoco AC, Oiticica J, Salazar-Silva R.** Stem-cell therapy for hearing loss: are we there yet? *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2019;85(4):520-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869419300357>
8. **Edo Salvador Á.** Desarrollo de nuevas estrategias de terapia génica como tratamiento inmunomodulador de la esclerosis múltiple. 2020.
9. **García Martí C, María A, Pérez S.** Terapia génica ad-REIC en pacientes con cáncer de próstata [Internet]. Uji.es. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://repositori.uji.es/xmlui/bits-tream/handle/10234/176971/TFG_2018_GarciaMartiCarlos.pdf?sequence=1
10. **Hernández LÁ, Tachack Abril GT, Henao Calderón JL.** Terapia génica en el manejo de las distrofias retinianas. *Cienc Tecnol Para Salud Vis Ocul* [Internet]. 2018 [citado el 30 de junio de 2023];16(2):57-67. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo/vol16/iss2/4/>
11. **JFHOD.** Cancéro dig [Internet]. 2010 [citado el 30 de junio de 2023];(2). Disponible en: <https://www.snfge.org/content/etude-de-concordance-intra-et-inter-observateur-dela-mesure-du-volume-tumoral-pancreatique>
12. **Mammadzada P, Corredoira PM, André H.** The role of hypoxia-inducible factors in neovascular age-related macular degeneration: a gene therapy perspective. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2020 [citado el 29 de mayo de 2023];77(5):819-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893312/>
13. **Martínez L, Ignacio J.** La terapia génica de la atrofia muscular espinal. Una revisión sistemática. Universidad de Valladolid; 2022.
14. **Mendonça RH, Zanoteli E.** Gene therapy in neuromuscular disorders. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022 [citado el 12 de mayo de 2023];80(5 Suppl 1):249-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S135>
15. **Rodríguez Acosta DL, Fernández Velandia WN.** Aplicación de terapia génica para el tratamiento de la fibrosis quística por medio del uso de vectores virales, híbridos y no virales. Química Farmacéutica; 2022
16. **Rodríguez JA, Martínez LM, Cruz N, Cómbita AL.** Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2018 [citado el 29 de mayo de 2023];18(1):27-40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revistarevista-colombiana-cancerologia-361-pdf-S0123901514702227>
17. **Serrano López T.** Revisión bibliográfica del tratamiento con terapia génica de la distrofia muscular de Duchenne. Universidad Miguel Hernández de Elche; 2022.

Cómo citar: Salinas Romero MM, Ramírez Rey DA. Utilidad de la terapia génica como método terapéutico en adultos de Europa y Latinoamérica, en el período 2018-2023. Revisión Sistemática. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de noviembre de 2024;32(4):29-38. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol32/4/2024/29-38>