

Terapia génica en la Argentina, ¿es posible?: un elemento más para el tratamiento de enfermedades raras de la retina

Jorge E. Mancini^a, Mario Saravia^b

^a *Salud Ocular, General Roca, Río Negro, Argentina.*

^b *Buenos Aires Mácula, Buenos Aires, Argentina.*

Recibido: 9 de noviembre de 2023.

Aprobado: 22 de noviembre de 2023.

Autor corresponsal

Dr. Jorge E. Mancini

Salud Ocular

25 de Mayo 520

General Roca (prov. de Río Negro)

Argentina

+54 (9-2984) 64-5668

dr.jmancini@me.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2023; 16(4): e342-e345.

Realidad o mito

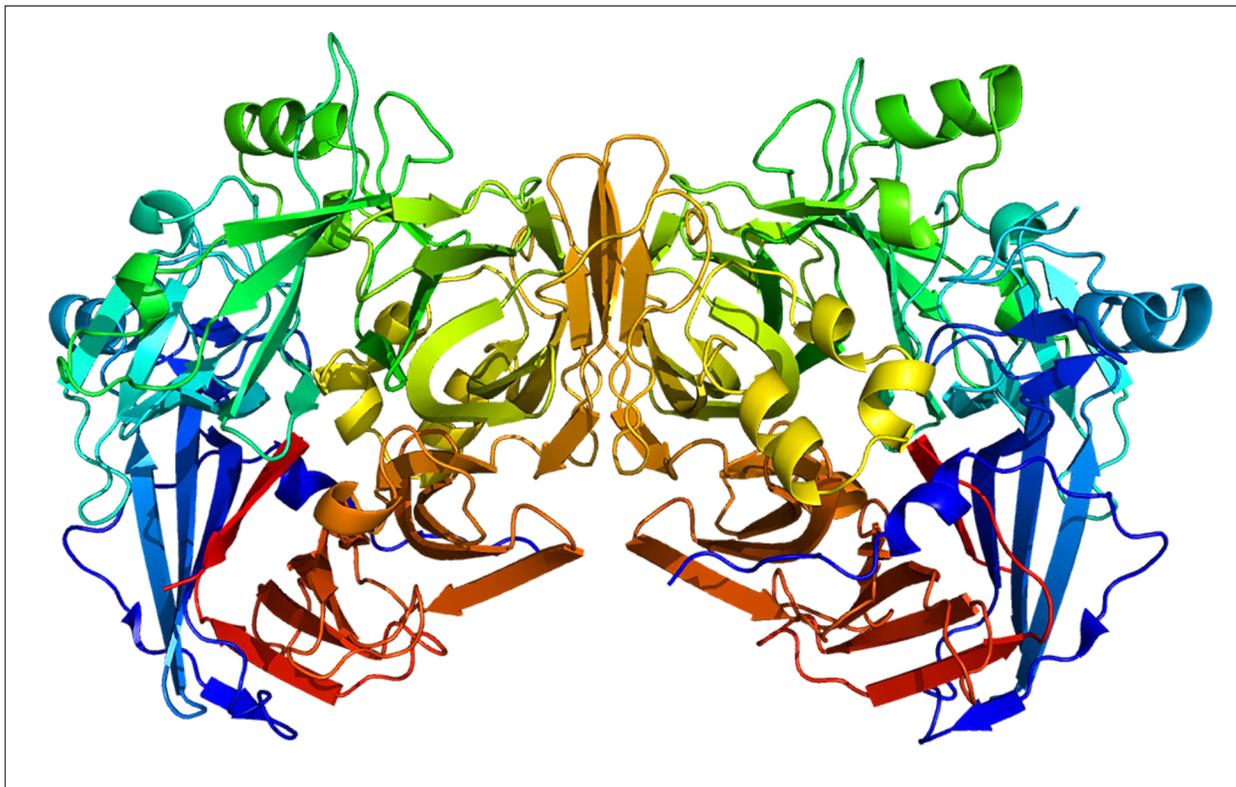
La terapia génica o genoterapia para el tratamiento de enfermedades raras es una realidad en la medicina en general¹ y también en la terapéutica ocular². Es un elemento más que se puede sumar a la artillería de terapias con la que los médicos contamos para el tratamiento de las enfermedades en nuestros pacientes. La idea de aportar información genética a través de un virus para que una célula comience a producir una proteína clave para el buen funcionamiento de ese sistema puede sonar inalcanzable, pero hoy es una realidad³. Podemos pensar también que es inalcanzable en nuestro medio —y más aún desde las provincias alejadas de la capital del país— pero aunque no sea simple es factible.

A continuación compartimos una experiencia terapéutica que no es tan usual buscando contribuir con la comunidad de colegas y difundir que estas herramientas pueden estar a su alcance para resolver problemas de sus pacientes.

Obstáculos a sortear en nuestra realidad

Establecer el diagnóstico clínico

Se trata de un niño de 5 años que presentaba una patología “rara”. Tenía los siguientes síntomas: fotofobia, nictalopía y nistagmus, a los que



Structure of protein RPE65. Based on PyMOL rendering of PDB 3FSN, por *Pleiotrope* (via Wikimedia Commons).

la madre se refería como “le llaman mucho la atención las luces”, “no para de mover los ojos”, “es muy miedoso”. Estas manifestaciones nos orientaron a pensar en una enfermedad que involucraba a la retina y en particular a los fotorreceptores. Al examinar su fondo de ojos vimos que la retina estaba sana a nivel macular solo en los 6 a 9 mm centrales. El paciente tenía una relativa independencia visual y un desarrollo normal a nivel escolar. El diagnóstico clínico por los síntomas y signos observados fue amaurosis congénita de Leber avanzada.

Diagnóstico genético

En el momento del diagnóstico clínico no se hacían estudios genéticos en nuestro país, pero estando al tanto de que dependiendo de esto podría existir alguna nueva posibilidad terapéutica, buscamos la forma de hacerlo. Fue importante la cooperación de la Asociación de Padres y Niños con Enfermedad de Stargardt en

Argentina, que gestionó inicialmente el estudio genético del niño con la esperanza de encontrar un tratamiento que pudiera evitar el camino hacia la disminución visual.

Fue necesario realizar el estudio genético de los padres (estudios que son onerosos, pero factibles). Se logró que los papás del niño pudieran efectuarse esos estudios y el gen clave para poder intentar un tratamiento estaba presente en ambos. Se trata del *receptor de epitelio pigmentario -65+ (RPE-65+)*⁴⁻⁵. Es decir que luego del diagnóstico clínico intentamos algo más y logramos conocer el diagnóstico genético. Ahora sabíamos que nuestro paciente era realmente candidato a un tratamiento genético.

Solicitud de tratamiento

En la Argentina hay una ley de enfermedades raras que cubre económicamente gran parte del tratamiento, sumamente costoso y complejo de aprobar y autorizar por parte de las obras sociales

y servicios prepagos de salud. Pero desde nuestro deber como médicos, si hay un diagnóstico de certeza establecido y el tratamiento está aprobado por la comunidad científica internacional, debemos explicarle al paciente sobre esta posibilidad, plantearle los riesgos y los beneficios y procurar ser proactivos para realmente llegar a concretarlo. Para esto es fundamental realizar apropiadamente todos los estudios complementarios necesarios, considerando que son las evidencias que sustentan y acompañan la solicitud del tratamiento. También es importante explicarle al paciente que deberá contar con el asesoramiento legal adecuado para poder llevar adelante varias diligencias.

Equipo médico-quirúrgico

Para realizar este tratamiento genético en la retina es necesario en la actualidad poner a punto no solo el quirófano sino también el personal asistente y los cirujanos. La lista de personal debería estar integrado por dos farmacéuticos que reciban el medicamento y los activen para su uso, un pediatra, un anestesiólogo especializado en pediatría, otro pediatra especializado en terapia intensiva, una instrumentadora, personal auxiliar circulante y dos cirujanos vitreoretiniales debidamente entrenados para este procedimiento específico. También se requiere de equipamiento especial tal como una heladera freezer de -80 grados y dos salas quirófano equipadas y disponibles. Toda esta enumeración anterior es compleja pero no imposible.

¡El gran día!

Realizar el tratamiento

Luego de sortear todos los obstáculos llegó “el gran día”: realizar el tratamiento genético al primer paciente pediátrico con enfermedad rara de la retina. Pasó tiempo y la intervención se hizo a los 13 años de edad de nuestro paciente. Fueron 8 años de idas y venidas dentro de un laberinto kafkiano de burocracia y contiendas legales que a veces parecen ignorar los avances de la ciencia y la función del médico.

¿Tenemos empatía con nuestros pacientes? ¿Qué haríamos si estuviésemos en el lugar de los padres? Acaso, ¿no buscaríamos todas las opciones terapéuticas posibles sin importarnos los aspectos económicos? Finalmente logramos hacer comprender tanto los datos de la medicina basada en la evidencia como lo que significa realizar el ejercicio profesional basado en la empatía y los sentimientos.

Resultados terapéuticos

El tratamiento comenzó a producir mejorías funcionales en el paciente a los 15 días teniendo como resultado un niño-adolescente en su primer año de la secundaria con la esperanza de una vida de calidad. El jovencito está en seguimiento y hay mucho por estudiar y aprender de estas nuevas opciones terapéuticas. Hay nuevos desarrollos y mayor accesibilidad, pero por diferentes motivos también hay desinformación incluso en la comunidad médica. Eso motivó este artículo.

Conclusión

Finalmente deseamos destacar que esto no habría sido posible sin la perseverancia de los padres y la convicción de que juntos —pacientes y médicos oftalmólogos— lo conseguiríamos. La terapia génica nos dará la posibilidad de tratamiento para una gran cantidad de enfermedades de la retina que hoy resulta complejo imaginar. Es una realidad y es posible en la Argentina.

Referencias

1. Cring MR, Sheffield VC. Gene therapy and gene correction: targets, progress, and challenges for treating human diseases. *Gene Ther* 2022; 29: 3-12.
2. Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD *et al.* Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res* 2022; 86: 100975.
3. Shen WY, Lai CM, Lai YKY *et al.* Practical considerations of recombinant adeno-associated

ted virus-mediated gene transfer for treatment of retinal degenerations. *J Gene Med* 2003; 5: 576-587.

4. Sánchez-Ramos JA, Hernández-Vázquez AY, Ramírez-Estudillo JA. Amaurosis congénita de Leber RPE-65, seguimiento a 7 años. *Gac Med Mex* 2017; 153: 919-923.

5. Jalil A, Ivanova T, Moussa G *et al.* Retinal gene therapy in RPE-65 gene mediated inherited retinal dystrophy. *Eye (Lond)* 2023; 37: 1874-1877.