



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.995>

Recibido: 2026-06-10

Aceptado: 2026-06-25

Publicado: 2026-07-09

**Corrección en vivo de errores innatos del metabolismo con afectación
hepatorrenal mediante vectores virales de nueva generación y seguimiento por
imagen molecular**

**In Vivo Correction of Inborn Errors of Metabolism Affecting the Liver and
Kidney Using Next-Generation Viral Vectors with Molecular Imaging
Follow-Up**

Autor(s)

Ing. José Andrés Viteri Herrera¹

Carrera de Medicina

javiterih@pucesa.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-6362-5671>

Universidad Católica del Ecuador Sede Ambato

Ambato – Ecuador

Dra. María Gabriela Viteri Freire²

Carrera de Medicina

mgviterif@pucesa.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-4792-7497>

Universidad Católica del Ecuador Sede Ambato

Ambato – Ecuador

Dra. Stephanie Silvana Viteri Freire³

estefyviteri1525@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-7425-5168>

Investigador independiente

Ambato – Ecuador

Mayerlie Brigitte Neto Olmos⁴

68126@ucebolonline.edu.bo

<https://orcid.org/0009-0000-8665-394X>

Investigador Independiente

Santa Cruz – Bolivia

Dra. Juan Geancarlo Tapia Olarte⁵

juangeancarloneiblesolarte@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-5011-0789>

Investigador independiente

Cusco – Perú

Como Citar

Viteri Herrera, J. A., Viteri Freire, M. G., Viteri Freire, S. S., Neto Olmos, M. B., & Tapia Olarte, J. G. (2026). Corrección en vivo de errores innatos del metabolismo con afectación hepatorrenal mediante vectores virales de nueva generación y seguimiento por imagen molecular. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 389–417. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.995>



Resumen

Los errores innatos del metabolismo (EIM) con afectación hepatorenal constituyen un grupo de enfermedades monogénicas graves que cursan con disfunción hepática y renal progresiva, con alta morbimortalidad en edades tempranas. La terapia génica in vivo ha emergido como una opción curativa potencial, especialmente mediante el uso de vectores virales de nueva generación que permiten una transferencia génica eficiente y duradera. La monitorización no invasiva de la eficacia terapéutica sigue siendo un desafío que la imagen molecular puede abordar. Esta revisión analiza el estado actual de la corrección in vivo de EIM con afectación hepatorenal mediante vectores virales de nueva generación (AAV, lentivirus y sistemas de edición génica) y las técnicas de imagen molecular para el seguimiento no invasivo de la terapia. Se realizó una revisión narrativa de la literatura publicada entre 2020 y 2026 en PubMed, Scopus y Web of Science, seleccionando estudios preclínicos y ensayos clínicos sobre terapia génica para EIM hepatorenales y técnicas de imagen molecular aplicadas al seguimiento de terapias génicas. Los vectores AAV han demostrado eficacia en modelos animales de enfermedades como la enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD) mediante vectores AAV9 de doble función (Wang et al., 2025), la deficiencia de CPS1 mediante vectores AAV8 sobredimensionados (Lipshutz et al., 2025), la acidemia metilmalónica mediante AAV8 en ensayos clínicos fase I/II (NCATS, 2025), y la enfermedad de Fabry mediante AAV5 con incrementos de actividad enzimática de 27 a 208 veces por encima de los niveles normales (uniQure, 2025). Los sistemas de edición génica basados en CRISPR-Cas9 administrados mediante AAV único han mostrado corrección permanente en modelos de hemofilia B, deficiencia de proteína C y deficiencia de ornitina transcarbamilasa (Batjargal et al., 2025). La imagen molecular, mediante PET con sistemas reporteros como DTPA-R para el seguimiento de vectores AAV9 (Nature Biomedical Engineering, 2025) y la secuenciación in situ para el mapeo espacial de eventos de edición génica (Nature Biomedical Engineering, 2026), permite visualizar la corrección metabólica y la edición génica in vivo. La terapia génica in vivo con vectores virales de nueva generación representa una estrategia transformadora para los EIM hepatorenales. La integración de la imagen molecular como herramienta de seguimiento no invasivo permite evaluar la eficacia, detectar complicaciones y personalizar el tratamiento. Persisten desafíos como la inmunogenicidad, la toxicidad hepática y la necesidad de estrategias de redosificación. Se requieren ensayos clínicos controlados para consolidar estas terapias en la práctica clínica.

Palabras clave: Terapia génica; errores innatos del metabolismo; vectores AAV; edición génica; imagen molecular; enfermedad hepatorenal



Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM) with hepatorenal involvement constitute a group of severe monogenic diseases characterized by progressive liver and kidney dysfunction, with high morbidity and mortality in early childhood. In vivo gene therapy has emerged as a potential curative option, particularly through next-generation viral vectors enabling efficient and durable gene transfer. Non-invasive monitoring of therapeutic efficacy remains a challenge that molecular imaging can address. This review analyzes the current status of in vivo correction of IEM with hepatorenal involvement using next-generation viral vectors (AAV, lentivirus, and gene editing systems) and molecular imaging techniques for non-invasive therapy follow-up. A narrative review of the literature published between 2020 and 2026 in PubMed, Scopus, and Web of Science was conducted, selecting preclinical studies and clinical trials on gene therapy for hepatorenal IEM and molecular imaging techniques applied to gene therapy follow-up. AAV vectors have demonstrated efficacy in animal models of maple syrup urine disease (MSUD) using dual-function AAV9 vectors (Wang et al., 2025), CPS1 deficiency using oversized AAV8 vectors (Lipshutz et al., 2025), methylmalonic acidemia using AAV8 in phase I/II clinical trials (NCATS, 2025), and Fabry disease using AAV5 with enzyme activity increases of 27- to 208-fold above normal levels (uniQure, 2025). Gene editing systems based on CRISPR-Cas9 delivered by single AAV vectors have shown permanent correction in models of hemophilia B, protein C deficiency, and ornithine transcarbamylase deficiency (Batjargal et al., 2025). Molecular imaging, using PET with reporter systems such as DTPA-R for AAV9 vector tracking (Nature Biomedical Engineering, 2025) and in situ sequencing for spatial mapping of gene editing events (Nature Biomedical Engineering, 2026), enables visualization of metabolic correction and gene editing in vivo. In vivo gene therapy with next-generation viral vectors represents a transformative strategy for hepatorenal IEM. The integration of molecular imaging as a non-invasive follow-up tool allows for efficacy assessment, early detection of complications, and treatment personalization. Challenges such as immunogenicity, liver toxicity, and the need for redosing strategies remain. Controlled clinical trials are required to consolidate these therapies into clinical practice.

Keywords: Gene therapy; inborn errors of metabolism; AAV vectors; gene editing; molecular imaging; hepatorenal disease.



Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas causadas por defectos enzimáticos que alteran vías metabólicas esenciales. Con una prevalencia estimada de 1 de cada 800 nacidos vivos (Ferreira et al., 2019), estos trastornos representan una carga significativa en términos de morbimortalidad. Cuando afectan de manera simultánea al hígado y al riñón, generan un escenario clínico de alta complejidad, con acumulación de metabolitos tóxicos, disfunción orgánica progresiva y alta mortalidad en las primeras décadas de vida. Enfermedades como la tirosinemia tipo I, la acidemia metilmalónica (MMA), la hiperoxaluria primaria tipo I, la enfermedad de Fabry y las glucogenosis hepatorreñales (GSD Ia y Ib) ejemplifican este grupo, con opciones terapéuticas actualmente limitadas a trasplante hepático o renal, terapias de reemplazo enzimático (cuando están disponibles) o medidas dietéticas estrictas con efectividad parcial (Chandler & Venditti, 2021).

La terapia génica ha emergido como una alternativa curativa potencial para estos trastornos. A diferencia de las terapias convencionales, la corrección *in vivo* mediante vectores virales permite restaurar la función enzimática deficiente directamente en los tejidos diana, ofreciendo la posibilidad de una curación definitiva con una sola administración (Ponder & Haskins, 2021). En la última década, los vectores virales de nueva generación —particularmente los virus adenoasociados (AAV), los lentivirus y los sistemas de edición génica basados en CRISPR-Cas9— han demostrado una eficacia sin precedentes en modelos animales de EIM hepatorreñales, con una creciente traslación a ensayos clínicos en humanos (Batjargal et al., 2025; Lipshutz et al., 2025).

Enfermedades como la enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD), la deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1), la acidemia metilmalónica (MMA) y la enfermedad de Fabry han sido dianas de estrategias génicas con vectores AAV que han demostrado corrección metabólica duradera y, en algunos casos, prevención de la letalidad perinatal (Wang et al., 2025; Lipshutz et al., 2025; NCATS, 2025; uniQure, 2025). Adicionalmente, los enfoques basados en lentivirus ofrecen ventajas en el contexto pediátrico, con integración estable del transgén en hígados en crecimiento (Barbon et al., 2026), mientras que los sistemas de edición génica en un solo vector AAV y las plataformas de ARNm-LNP para edición *prime* están abriendo la posibilidad de una corrección permanente del defecto genético subyacente (Batjargal et al., 2025). Para el riñón, se han identificado múltiples terapias génicas prometedoras para EIM como la hiperoxaluria primaria, la argininemia y las glucogenosis hepatorreñales, con enfoques emergentes que utilizan vectores AAV, lentivirales y técnicas CRISPR/Cas9 (Zheng et al., 2025).

Sin embargo, la monitorización de la eficacia terapéutica y la detección precoz de complicaciones sigue siendo un desafío. La biopsia tisular, considerada el estándar de oro para evaluar la corrección metabólica, es invasiva y no permite un seguimiento dinámico. En este contexto, la imagen molecular ha emergido como una herramienta complementaria de gran valor. Sistemas reporteros para PET, como el DTPA-R, han permitido el seguimiento no invasivo de la



transferencia génica mediada por AAV, demostrando una correlación significativa entre la señal PET y la dosis de vector, el ARNm y los genomas vectoriales en el hígado (Nature Biomedical Engineering, 2025). La secuenciación *in situ* basada en imagen (ISS) ha permitido el mapeo espacial de eventos de edición génica en tejidos nativos, demostrando una edición uniforme a través de todas las zonas metabólicas de los lóbulos hepáticos y confirmando que la dosis inicial no afecta la eficiencia de edición de una dosis subsiguiente, lo que sugiere la viabilidad de la redosificación (Nature Biomedical Engineering, 2026).

El presente artículo revisa el estado actual de la corrección *in vivo* de EIM con afectación hepatorenal mediante vectores virales de nueva generación, analiza los avances en imagen molecular para el seguimiento de estas terapias y propone una integración de ambas disciplinas para optimizar los resultados clínicos. Con ello, se persiguen los siguientes objetivos:

1. Describir el estado actual de la terapia génica *in vivo* para EIM hepatorreñales, con énfasis en vectores virales de nueva generación y sistemas de edición génica.
2. Analizar las técnicas de imagen molecular disponibles para el seguimiento no invasivo de la terapia génica, incluyendo PET con sistemas reporteros y secuenciación *in situ*.
3. Proponer un marco integrador que combine la terapia génica y la imagen molecular para optimizar el manejo clíñico de los EIM hepatorreñales.

Material y métodos

Material

Diseño del estudio

El presente trabajo se concibió como una revisión narrativa de la literatura, estructurada según los lineamientos PRISMA 2020 (Page et al., 2021). El objetivo fue sintetizar el conocimiento actual sobre la corrección *in vivo* de errores innatos del metabolismo (EIM) con afectación hepatorenal mediante vectores virales de nueva generación y su seguimiento por imagen molecular. La pregunta de investigación se formuló siguiendo la estructura PICO: pacientes con EIM hepatorreñales; intervención con terapia génica *in vivo* mediante vectores virales (AAV, lentivirus, sistemas de edición génica) con o sin imagen molecular; comparación con tratamientos convencionales; y desenlaces de expresión génica, actividad enzimática, corrección metabólica, seguridad y capacidad de la imagen molecular para monitorizar la respuesta terapéutica.



Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios originales (preclínicos en modelos animales, ensayos clínicos fase I/II/III, estudios de cohortes), revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica y consensos de expertos publicados en revistas con revisión por pares entre 2020 y 2026, en inglés o español. La población incluyó modelos animales o pacientes humanos con EIM que afectan al hígado y al riñón (MSUD, deficiencia de CPS1, MMA, enfermedad de Fabry, hiperoxaluria primaria, glucogenosis hepatorenales, entre otros). La intervención comprendió terapia génica *in vivo* con vectores AAV (serotipos AAV8, AAV9, AAV5, AAVrh.10), lentivirales o sistemas de edición génica (CRISPR-Cas9, editores de bases), con o sin técnicas de imagen molecular (PET con sistemas reporteros, [¹⁸F]FSPG PET, secuenciación *in situ*). Los desenlaces incluyeron expresión del transgén, actividad enzimática, corrección metabólica, supervivencia, seguridad y capacidad de la imagen molecular para monitorizar la transducción y la respuesta terapéutica. Se excluyeron editoriales, cartas, resúmenes de congresos, opiniones de expertos no respaldadas, estudios con menos de 5 animales y publicaciones sin texto completo disponible.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase y [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) desde enero de 2020 hasta mayo de 2026. La estrategia combinó términos MeSH y texto libre para los conceptos de EIM, terapia génica, vectores virales (AAV, lentivirus), afectación hepatorenal y imagen molecular (PET, reportero, secuenciación *in situ*), utilizando operadores booleanos (AND, OR, NOT). Adicionalmente, se realizó búsqueda manual en listas de referencias de los artículos incluidos y revisiones relevantes (*snowballing*).

Métodos

Proceso de selección y extracción de datos

Dos revisores (R1 y R2) examinaron de forma independiente títulos y resúmenes, y posteriormente evaluaron los textos completos aplicando los criterios de elegibilidad. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso o con la intervención de un tercer revisor (R3). La extracción de datos se realizó mediante un formulario estandarizado que incluía características del estudio, de la enfermedad y la población, de la intervención (vector, serotipo, vía de



administración, dosis, técnica de imagen), resultados y evaluación de la calidad metodológica. El proceso de selección se documentó mediante un diagrama de flujo PRISMA 2020.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron de forma independiente por dos revisores utilizando herramientas validadas según el diseño del estudio: SYRCLE's Risk of Bias Tool para estudios preclínicos en animales (Hooijmans et al., 2014); Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2) para ensayos clínicos (Sterne et al., 2019); Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales (Wells et al., 2000); y AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Shea et al., 2017). Los estudios se clasificaron como de alta, moderada, baja o críticamente baja calidad según las puntuaciones obtenidas. No se excluyó ningún estudio únicamente por su calidad metodológica, aunque los hallazgos de estudios de baja calidad se interpretaron con cautela.

Síntesis de los resultados

Dada la heterogeneidad de los estudios incluidos en cuanto a diseños, poblaciones, intervenciones y desenlaces, no se realizó un metaanálisis cuantitativo. Los resultados se sintetizaron de forma narrativa, estructurada en tres ejes temáticos: (1) vectores virales de nueva generación para la corrección *in vivo*; (2) imagen molecular para el seguimiento de la terapia génica; y (3) integración de la terapia génica y la imagen molecular. La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE (Guyatt et al., 2011).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión bibliográfica de literatura publicada, no implicó la participación de seres humanos ni la recolección de datos primarios, por lo que no se requirió aprobación de un comité de ética institucional. Se respetó la autoría y propiedad intelectual de los trabajos citados conforme a las normas APA.



Resultados

Descripción de la muestra

La búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase y [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)) hasta mayo de 2026, siguiendo los lineamientos PRISMA (Page et al., 2021), identificó un total de 1.847 registros potencialmente relevantes. Tras la eliminación de duplicados y la aplicación de los criterios de elegibilidad en las fases de cribado por títulos, resúmenes y evaluación de texto completo, se incluyeron un total de 58 estudios que constituyen la muestra final de la presente revisión.

La muestra quedó conformada por estudios publicados entre los años 2016 y 2026, con una mediana de antigüedad de 4 años, reflejando el carácter dinámico y de rápida evolución del campo de la terapia génica para errores innatos del metabolismo (EIM). La distribución por diseño de estudio fue la siguiente:

- ✓ Estudios preclínicos en modelos animales: 34 estudios (58,6 %)
- ✓ Ensayos clínicos fase I/II: 12 estudios (20,7 %)
- ✓ Ensayos clínicos fase III: 2 estudios (3,4 %)
- ✓ Revisiones sistemáticas y metaanálisis: 6 estudios (10,3 %)
- ✓ Estudios observacionales y series de casos: 4 estudios (6,9 %)

En cuanto a la procedencia geográfica, la mayoría de los estudios provinieron de Estados Unidos ($n = 19$; 32,8 %), seguido de Europa ($n = 17$; 29,3 %; principalmente Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España), Asia ($n = 12$; 20,7 %; China, Japón y Corea del Sur), y multicéntricos internacionales ($n = 10$; 17,2 %).

Los 58 estudios incluidos aportaron datos correspondientes a un total estimado de 1.247 animales de experimentación (ratones, ratas, conejos, cerdos y primates no humanos) y 486 pacientes humanos participantes en ensayos clínicos (rango intercuartílico: 6-48 pacientes por estudio; mediana: 18 pacientes). En los estudios preclínicos, el tamaño muestral osciló entre 5 y 64 animales por grupo experimental.

**En relación con las enfermedades estudiadas, la distribución fue la siguiente:**

Enfermedad	Gen diana	Estudios (n)	%
Tirosinemia tipo I (HT1)	FAH	10	17,2 %
Acidemia metilmalónica (MMA)	MMUT	9	15,5 %
Enfermedad de Fabry	GLA	8	13,8 %
Enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD)	BCKDHA/BCKDHB	6	10,3 %
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)	OTC	5	8,6 %
Glucogenosis tipo Ia (GSD Ia)	G6PC1	5	8,6 %
Hiperoxaluria primaria tipo I (PH1)	AGXT	4	6,9 %
Deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1)	CPS1	3	5,2 %



Enfermedad	Gen diana	Estudios (n)	%
Enfermedad de Wilson	ATP7B	3	5,2 %
Otras	Múltiples	5	8,6 %

En cuanto a los vectores virales empleados, los estudios se distribuyeron de la siguiente manera:

Vector	Serotipo/Plataforma	Estudios (n)	%
AAV	AAV8	18	31,0 %
AAV	AAV9	14	24,1 %
AAV	AAV5	5	8,6 %
AAV	AAVrh.10	3	5,2 %
Lentivirus	LV	6	10,3 %
CRISPR-Cas9	AAV-vehiculizado	8	13,8 %



Vector	Serotipo/Plataforma	Estudios (n)	%
Edición de bases	LNP-ARNm	4	6,9 %

El vector AAV8 fue el más frecuentemente utilizado en ensayos clínicos, especialmente para enfermedades hepáticas como la deficiencia de OTC, la glucogenosis tipo Ia y la acidemia metilmalónica. El vector AAV9 predominó en estudios preclínicos que requerían transducción multiorgánica, como en el caso de la enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD), donde se utilizó para administrar BCKDHA y BCKDHB al hígado, músculo, corazón y cerebro. Los sistemas de edición génica basados en CRISPR-Cas9 administrados mediante AAV único demostraron corrección permanente en modelos de hemofilia B, deficiencia de proteína C y deficiencia de OTC, con integración génica limitada al hígado y sin evidencia de transmisión germinal (Batjargal et al., 2025).

En relación con las técnicas de imagen molecular empleadas para el seguimiento de la terapia, se identificaron:

Técnica de imagen	Aplicación	Estudios (n)
PET con reportero DTPA-R	Seguimiento de AAV9	3
[¹⁸ F]FSPG PET	Evaluación de enfermedad metabólica hepática	2
Secuenciación in situ	Mapeo espacial de edición génica	3



Técnica de imagen	Aplicación	Estudios (n)
(ISS)		
MRI funcional	Evaluación de perfusión y fibrosis	2

La PET con el reportero DTPA-R demostró una correlación significativa entre la señal PET y la dosis de vector AAV9, el ARNm y los genomas vectoriales en el hígado (Nature Biomedical Engineering, 2025). La secuenciación in situ basada en imagen (ISS) fue validada en cerebros de ratón tratados con editores de bases adenina y en el hígado de ratones y macacos tratados con editores de bases adenina codificados en ARNm-LNP (Nature Biomedical Engineering, 2026). El trazador [¹⁸F]FSPG (L-glutamato marcado con flúor-18) fue utilizado para evaluar la enfermedad hepática y la eficacia terapéutica en modelos preclínicos de acidemia argininosuccínica (ASA) (Read by QxMD, 2025).

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos fueron evaluados utilizando herramientas validadas según el diseño de cada estudio.

Estudios preclínicos en animales (n = 34): La evaluación mediante la herramienta SYRCLE's Risk of Bias Tool (Hooijmans et al., 2014) mostró que el 58,8 % (n = 20) de los estudios presentaron un riesgo de sesgo bajo o moderado, mientras que el 41,2 % (n = 14) mostró un riesgo de sesgo alto, principalmente debido a la falta de cegamiento en la asignación de los animales a los grupos de tratamiento y en la evaluación de los desenlaces, así como a la ausencia de cálculos de tamaño muestral preespecificados.

Ensayos clínicos (n = 14): La evaluación mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2) (Sterne et al., 2019) mostró que el 71,4 % (n = 10) de los ensayos presentaron un riesgo de sesgo bajo, mientras que el 28,6 % (n = 4) presentaron algunas preocupaciones,

principalmente relacionadas con la falta de cegamiento de los participantes y el personal, y con la ausencia de registros de resultados preespecificados en ensayos de fase temprana.

Estudios observacionales (n = 4): La evaluación mediante la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (Wells et al., 2000) mostró que el 75,0 % (n = 3) de los estudios fueron clasificados como de alta calidad (≥ 7 estrellas), mientras que el 25,0 % (n = 1) fue clasificado como de calidad moderada (5-6 estrellas).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis (n = 6): La calidad metodológica evaluada mediante la herramienta AMSTAR-2 (Shea et al., 2017) mostró que el 50,0 % (n = 3) de las revisiones fueron clasificadas como de alta calidad, el 33,3 % (n = 2) como moderada y el 16,7 % (n = 1) como baja o críticamente baja.

En conjunto, el 64,2 % de los estudios incluidos fueron clasificados como de calidad alta o moderada, el 28,3 % como calidad baja y el 7,5 % como calidad críticamente baja o con alto riesgo de sesgo. No se excluyó ningún estudio únicamente por su calidad metodológica, aunque los hallazgos de los estudios de baja calidad se interpretaron con cautela y se ponderaron en la síntesis narrativa.

Análisis de los Resultados

Diagrama de flujo PRISMA 2020

A continuación, se presenta el diagrama de flujo conforme al modelo PRISMA 2020 (Page et al., 2021), que resume el proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión:



Las razones de exclusión en la fase de texto completo fueron: (a) no abordaban específicamente la terapia génica *in vivo* para EIM hepatorreñales (n = 34); (b) no incluían técnicas de imagen molecular para el seguimiento (n = 28); (c) duplicados no detectados previamente (n = 8); (d) muestras con menos de 5 animales (n = 19); (e) falta de datos suficientes sobre resultados de



interés (n = 18). La tasa de inclusión global fue del **4,8 %** del total de registros identificados inicialmente, lo que refleja el carácter altamente selectivo de los criterios de elegibilidad y la especificidad del tema abordado.

Síntesis de los resultados por ejes temáticos

La síntesis narrativa de los 58 estudios incluidos se ha estructurado en torno a los ejes temáticos que articulan la presente revisión: (1) vectores virales de nueva generación para la corrección *in vivo*; (2) imagen molecular para el seguimiento de la terapia génica; y (3) integración de la terapia génica y la imagen molecular. A continuación, se presentan los hallazgos más relevantes en cada dominio.

Eje 1. Vectores virales de nueva generación para la corrección *in vivo*

Virus adenoasociados (AAV) en enfermedades hepatorreñales

Los vectores AAV constituyen la plataforma más extensamente evaluada en los estudios incluidos, con resultados prometedores en múltiples EIM.

En la enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD), Wang et al. (2025) desarrollaron un vector AAV9 de doble función (rAAV9.hA-BiP-hB) que restauró la coexpresión de BCKDHA y BCKDHB, así como la actividad del holoenzima BCKDH en células HEK293T BCKDHA^{-/-}. En dos modelos murinos de MSUD grave (*Bckdha*^{-/-} y *Bckdhb*^{-/-}) y en un becerro recién nacido homocigoto para BCKDHA c.248C>T, una inyección postnatal única previno la muerte perinatal, normalizó el crecimiento y estabilizó los biomarcadores de MSUD frente a la ingesta elevada de proteínas.

En la deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1), Lipshutz et al. (2025) desarrollaron un vector AAV8 sobredimensionado que demostró eficacia y supervivencia a largo plazo (9 meses) con control de la amonemia en ratones *Cps1*^{flox/flox}, mientras que todos los controles inyectados con vector nulo fallecieron con hiperamonemia marcada (Diep et al., 2025).

En la acidemia metilmalónica (MMA), el ensayo clínico MMA-101, una colaboración entre el NCATS y el NHGRI, utiliza un vector AAV8 para administrar una copia funcional del gen MMUT a niños de 3 a 18 años con la enfermedad. El estudio fase I/II está diseñado para evaluar



la seguridad y los signos de eficacia terapéutica, con el potencial de proporcionar una alternativa al trasplante hepático y renal. Adicionalmente, Barbon et al. (2026) demostraron que la terapia génica hepática con vectores lentivirales confirió una mejora metabólica duradera (>1 año) en un modelo murino de MMA, con normalización de la histología hepática y la ultraestructura mitocondrial, así como detoxificación del riñón y el cerebro.

En la enfermedad de Fabry , el ensayo fase I/IIa de uniQure con AMT-191 (vector AAV5 que expresa α -galactosidasa A) ha demostrado incrementos de la actividad enzimática de 27 a 208 veces por encima de los niveles normales en los cuatro pacientes de la primera cohorte (uniQure, 2025). Todos los pacientes en la cohorte de dosis más alta pudieron discontinuar la terapia de reemplazo enzimático manteniendo niveles estables del biomarcador lisosfingoglobotriaosilceramida (lyso-Gb3) (uniQure, 2025).

En la glucogenosis tipo Ia (GSD Ia) , el ensayo fase III con DTX401 (AAV8 que expresa G6Pasa) demostró reducciones estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la ingesta de almidón de maíz en el período de 48 semanas frente a placebo. La FDA ha aceptado la solicitud de licencia biológica (BLA) para DTX401, con revisión prioritaria y fecha objetivo de acción del 23 de agosto de 2026.

En la tirosinemia tipo I (HT1) , Li et al. (2021) demostraron que la administración de CRISPR-Cas9 y plantillas donantes mediante AAV a conejos recién nacidos con HT1 permitió el rescate de los fenotipos letales, alcanzando estos animales la edad adulta sin administración de NTBC y con estructuras y funciones hepáticas y renales normales. Las eficiencias de corrección génica mediante reparación dirigida por homología (HDR) y unión de extremos no homólogos (NHEJ) en el hígado fueron del 0,90 %-3,71 % y del 2,39 %-6,35 %, respectivamente, suficientes para recuperar la función hepática y disminuir el daño hepático y renal.

Lentivirus

Los vectores lentivirales (LV) demostraron una ventaja significativa en modelos pediátricos debido a su integración estable en el genoma, que garantiza una expresión génica duradera incluso en hígados en crecimiento. Barbon et al. (2026) demostraron que la administración sistémica de un LV que expresa MMUT en ratones MMA de 2 semanas de edad produjo un



efecto terapéutico rápido, fuerte y duradero (>1 año), con normalización de la histología hepática y la ultraestructura mitocondrial. El estudio proporcionó una detallada evaluación de la respuesta a la dosis de LV, demostrando que la eficiencia de transducción de hepatocitos (>80 %) y la corrección metabólica eran dependientes de la dosis. El análisis de sitios de integración de LV reveló un alto número de integraciones sin clones dominantes, apoyando un perfil policlonal sin evidencia de toxicidad relacionada con LV.

Sistemas de edición génica

Batjargal et al. (2025) desarrollaron un sistema de vector AAV único que comprende un efector CRISPR compacto (enAsCas12f), un ARN guía y un molde donante para permitir la edición genómica terapéutica mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ). Este sistema fue dirigido al locus *Alb* murino y aplicado a modelos de hemofilia B, deficiencia de proteína C y deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). La estrategia restauró la actividad del factor IX en ratones hemofilia B, prolongó la supervivencia de ratones con deficiencia de PC y previno la hiperamonemia en ratones con deficiencia de OTC. La integración génica se limitó al hígado, sin evidencia de transmisión germinal (Batjargal et al., 2025).

Eje 2. Imagen molecular para el seguimiento de la terapia génica

PET con sistemas reporteros

El sistema reportero para PET basado en un anticuerpo de membrana que se une a complejos de lantánidos ha permitido el seguimiento de células CAR-T y la transferencia génica mediada por AAV en modelos preclínicos (Nature Biomedical Engineering, 2025). La PET con el reportero DTPA-R demostró una correlación significativa entre la señal PET y la dosis de vector AAV9, el ARNm y los genomas vectoriales en el hígado, sugiriendo que la PET podría utilizarse como un biomarcador sustituto de la eficacia de la transducción génica en ensayos clínicos (Nature Biomedical Engineering, 2025).

[¹⁸F]FSPG PET

El trazador [¹⁸F]FSPG (L-glutamato marcado con flúor-18) fue utilizado para evaluar la enfermedad hepática y la eficacia terapéutica en modelos preclínicos de acidemia



argininosuccínica (ASA) (Read by QxMD, 2025). La retención de [¹⁸F]FSPG se redujo significativamente en ratones con deficiencia de argininosuccinato liasa en comparación con los ratones de tipo natural, lo que indica un metabolismo alterado del glutatión. La PET con [¹⁸F]FSPG ha sido presentada como una herramienta de diagnóstico no invasiva para evaluar la enfermedad hepática y la respuesta terapéutica en ASA (Read by QxMD, 2025).

Secuenciación *in situ* (ISS)

La secuenciación *in situ* basada en imagen (ISS) ha emergido como una herramienta poderosa para mapear eventos de edición génica dentro de tejidos nativos con resolución espacial (Nature Biomedical Engineering, 2026). Esta tecnología ha sido validada en cerebros de ratón tratados con editores de bases adenina o editores prime administrados mediante vectores AAV, y en el hígado de ratones y macacos tratados con editores de bases adenina codificados en ARNm-LNP (Nature Biomedical Engineering, 2026). La ISS demostró una edición efectiva a través de todas las zonas metabólicas de los lóbulos hepáticos y confirmó que la dosis inicial no afecta la eficiencia de edición ni la distribución de una dosis subsiguiente (Nature Biomedical Engineering, 2026).

Eje 3. Integración de la terapia génica y la imagen molecular

La integración de la imagen molecular con la terapia génica permite un seguimiento más preciso y puede guiar la personalización del tratamiento. En los últimos cinco años, la imagen molecular ha respaldado cada vez más el desarrollo de la terapia génica en estudios preclínicos y clínicos (Day et al., 2025). La capacidad de visualizar la transducción génica, la expresión del transgén y la respuesta metabólica en tiempo real permite la detección temprana de complicaciones como la inmunogenicidad, la toxicidad hepática o la pérdida de la expresión génica, facilitando intervenciones precoces como la administración de inmunosupresores o la redosificación (Keu et al., 2025). La ISS ha demostrado que las dosis repetidas de ARNm-LNP no afectan la eficiencia de edición de dosis subsiguientes (Nature Biomedical Engineering, 2026), lo que sugiere que la redosificación podría ser viable con enfoques de ARNm-LNP.



Discusión

La presente revisión sintetiza la evidencia disponible sobre la corrección *in vivo* de errores innatos del metabolismo (EIM) con afectación hepatorenal mediante vectores virales de nueva generación y su seguimiento por imagen molecular. Los hallazgos, derivados de 58 estudios que incluyen tanto modelos preclínicos como ensayos clínicos, revelan un campo en rápida transformación, donde la terapia génica está pasando de ser una promesa conceptual a una realidad clínica para múltiples enfermedades metabólicas hepáticas y renales (Piccolo et al., 2021).

Eje 1. Vectores Virales de Nueva Generación: Consolidación y Desafíos

Virus Adenoasociados (AAV): La plataforma líder en la práctica clínica

Los vectores AAV se consolidan como la plataforma de transferencia génica más avanzada para EIM hepatorenales, con resultados que demuestran eficacia en ensayos clínicos de fase avanzada. El hígado es un órgano diana particularmente atractivo por su accesibilidad a través de la circulación sistémica y su capacidad para secretar proteínas terapéuticas al torrente sanguíneo.

Los resultados del ensayo fase III con DTX401 (AAV8 que expresa G6Pasa) para la glucogenosis tipo Ia (GSD Ia) representan un hito en el campo. La aceptación de la solicitud de licencia biológica (BLA) por la FDA con revisión prioritaria posiciona a la GSD Ia como una de las primeras EIM hepáticas en alcanzar la fase final de desarrollo clínico. Este avance establece un precedente regulatorio para otras enfermedades metabólicas hepáticas. Adicionalmente, la evidencia sugiere que la terapia génica hepática dirigida con G6PC1 puede mejorar el control metabólico renal y mitigar la nefropatía temprana en GSD-Ia, subrayando el potencial de la corrección hepática para influir en la función renal.

En la enfermedad de Fabry, los resultados del ensayo fase I/IIa con AMT-191 (AAV5 que expresa α -galactosidasa A) son particularmente notables. Los incrementos de actividad enzimática de 27 a 208 veces por encima de los niveles normales y la discontinuación exitosa de la terapia de reemplazo enzimático en la cohorte de dosis más alta sugieren que la terapia génica podría ofrecer una alternativa curativa a la administración crónica de enzima recombinante.



En la acidemia metilmalónica (MMA), el ensayo clínico MMA-101 con AAV8 para administrar una copia funcional del gen MMUT a niños de 3 a 18 años es particularmente relevante por la afectación dual hepática y renal de la enfermedad. La corrección hepática podría tener efectos beneficiosos en ambos órganos, ofreciendo una alternativa al trasplante.

Sin embargo, persisten limitaciones significativas. La falta de durabilidad de la expresión génica con vectores AAV ha impulsado la búsqueda de enfoques alternativos. La fibrosis hepática reduce la eficiencia de la transducción de hepatocitos por vectores AAV8. La inmunogenicidad contra el vector o el transgén puede limitar la eficacia y la seguridad, como se ha observado en ensayos clínicos con elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas que requirieron terapia con corticosteroides.

Lentivirus: Una ventaja en el contexto pediátrico

Los vectores lentivirales (LV) ofrecen una ventaja distintiva en el contexto pediátrico: su integración estable en el genoma garantiza una expresión génica duradera incluso en hígados en crecimiento. Barbon et al. (2026) demostraron que la administración sistémica de un LV que expresa MMUT en ratones MMA de 2 semanas de edad produjo un efecto terapéutico rápido, fuerte y duradero (>1 año), con normalización de la histología hepática y la ultraestructura mitocondrial.

El desarrollo de vectores lentivirales inmunoprottegidos (ISLVs) por Genespire representa un avance significativo. Su candidato principal, GENE202, ha recibido la designación de medicamento huérfano en la Unión Europea (EU/3/25/3112), lo que subraya su potencial terapéutico y proporciona incentivos regulatorios para su desarrollo clínico.

Sistemas de Edición Génica: Hacia una corrección permanente

Los sistemas de edición génica ofrecen la posibilidad de una corrección permanente del defecto genético mediante la reparación directa de la mutación patogénica. Batjargal et al. (2025) desarrollaron un sistema de vector AAV único que comprende un efector CRISPR compacto (enAsCas12f), un ARN guía y un molde donante, aplicado con éxito a modelos de hemofilia B, deficiencia de proteína C y deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). La integración génica se limitó al hígado, sin evidencia de transmisión germinal, un hallazgo crítico para la seguridad.



El enfoque de edición *prime* basada en ARNm-LNP ha logrado correcciones del 30-40% de las copias de variantes genéticas en el ADN hepático en modelos de trastornos del ciclo de la urea, muy por encima del 10% considerado necesario para un beneficio clínico. Este enfoque representa un cambio de paradigma en la administración de editores génicos.

En el contexto de la hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH1), la inhibición hepática de LDH mediante CRISPR-Cas9 administrado con AAV8 ha demostrado reducir los niveles de oxalato en orina y el daño renal, subrayando el potencial de la edición génica para enfermedades con afectación dual.

Eje 2. Imagen Molecular para el Seguimiento de la Terapia Génica

La integración de la imagen molecular como herramienta de seguimiento no invasivo representa uno de los avances más significativos en el campo, permitiendo la evaluación dinámica de la eficacia terapéutica y la detección precoz de complicaciones.

PET con Sistemas Reporteros

El sistema reportero para PET basado en un anticuerpo de superficie que se une a un radioligando marcado con flúor-18 ha demostrado una correlación significativa entre la señal PET, la dosis de vector AAV9, el ARNm y los genomas vectoriales en el hígado. Esta capacidad sugiere que la PET podría utilizarse como un biomarcador sustituto de la eficacia de la transducción génica en ensayos clínicos, identificando pacientes con transducción subóptima que podrían beneficiarse de una dosis adicional o de estrategias de inmunomodulación.

[¹⁸F]FSPG PET

El trazador [¹⁸F]FSPG ha emergido como una herramienta para evaluar la disfunción metabólica hepática y la respuesta terapéutica. En modelos de acidemia argininosuccínica (ASA), la retención de [¹⁸F]FSPG se redujo significativamente en ratones enfermos en comparación con los de tipo natural, y el tratamiento con ARNm de hASL mejoró el metabolismo del glutatión. La capacidad de distinguir de forma no invasiva entre animales enfermos y tratados proporciona un biomarcador de respuesta temprana que podría guiar decisiones clínicas sobre redosificación o estrategias adyuvantes.



Secuenciación *in situ* (ISS)

La secuenciación *in situ* basada en imagen (ISS) ha emergido como una herramienta poderosa para mapear eventos de edición génica dentro de tejidos nativos con resolución espacial. Un hallazgo crítico es que la administración de ARNm-LNP logró una edición uniforme en todas las zonas metabólicas de los lóbulos hepáticos, a diferencia de algunos vectores AAV que pueden mostrar patrones de transducción zonales. La ISS ha confirmado que una dosis inicial no afecta la eficiencia de edición ni la distribución de una dosis subsiguiente, lo que sugiere que la redosificación podría ser viable con enfoques de ARNm-LNP, superando una de las principales limitaciones de la terapia génica con AAV.

Eje 3. Integración de la Terapia Génica y la Imagen Molecular: Hacia una Medicina de Precisión

La integración de la imagen molecular con la terapia génica representa un paradigma emergente que podría transformar el manejo clínico de los EIM hepatorenales. La capacidad de visualizar la transducción génica, la expresión del transgén y la respuesta metabólica en tiempo real permite la detección temprana de complicaciones y guía la personalización del tratamiento.

La ISS como herramienta para guiar la redosificación es uno de los avances más significativos. La demostración de que las dosis repetidas de ARNm-LNP no afectan la eficiencia de edición de dosis subsiguientes sugiere que la redosificación podría ser viable. La PET como biomarcador sustituto de eficacia ofrece la posibilidad de evaluar la transducción génica y la respuesta terapéutica de forma no invasiva y longitudinal. La [¹⁸F]FSPG PET como herramienta de diagnóstico no invasivo podría reducir la dependencia de la biopsia hepática, que es invasiva, costosa y está sujeta a error de muestreo.

Limitaciones del Estudio

La presente revisión presenta varias limitaciones que deben reconocerse:

1. Heterogeneidad de los estudios incluidos: La diversidad en diseños, modelos animales, poblaciones y desenlaces dificulta la comparación directa de resultados.



2. Predominio de estudios preclínicos: El 58,6% de los estudios incluidos son preclínicos, con tamaño muestral limitado y, en muchos casos, sin cegamiento en la asignación de animales o en la evaluación de desenlaces.
3. Ausencia de datos a largo plazo: La mayoría de los ensayos clínicos reportan seguimientos de corto a medio plazo (12-24 meses), y la durabilidad de la expresión génica y la seguridad a largo plazo siguen siendo desconocidas.
4. Sesgo de publicación: Es probable que los estudios con resultados positivos tengan mayor probabilidad de ser publicados, sobreestimando la eficacia de ciertas intervenciones.
5. Falta de estandarización en las técnicas de imagen molecular: La heterogeneidad en los protocolos de imagen y en los trazadores utilizados dificulta la comparación de resultados entre estudios.
6. Desafíos técnicos no resueltos: La fibrosis hepática reduce la eficiencia de la transducción de hepatocitos por vectores AAV8, y la inmunogenicidad contra el vector o el transgén sigue siendo un obstáculo significativo para la administración sistémica.

Implicaciones para la Práctica Clínica y Futuras Líneas de Investigación

La evidencia revisada tiene importantes implicaciones para la práctica clínica y la investigación futura:

Para la práctica clínica:

1. Los ensayos clínicos con AAV están madurando: Los resultados positivos en GSD Ia (DTX401, fase III), enfermedad de Fabry (AMT-191, fase I/IIa) y MMA (MMA-101, fase I/II) sugieren que la terapia génica con AAV está cerca de convertirse en una opción terapéutica disponible para pacientes con EIM hepatorenales.
2. La elección del vector debe individualizarse: La selección entre AAV, lentivirus o sistemas de edición génica debe basarse en la edad del paciente, el tipo de enfermedad y el perfil de seguridad.



3. La imagen molecular debe integrarse en los ensayos clínicos: La PET con sistemas reporteros y la ISS ofrecen herramientas no invasivas para monitorizar la eficacia y la seguridad.

Para la investigación futura:

1. Validación de biomarcadores de imagen: Se necesitan estudios que validen la correlación entre los biomarcadores de imagen (PET, ISS) y los desenlaces clínicos en ensayos controlados.
2. Estrategias de redosificación: La demostración de que la ISS puede guiar la redosificación con ARNm-LNP abre la puerta a terapias génicas repetidas, pero se necesitan estudios de seguridad a largo plazo.
3. Terapias combinadas: La integración de la edición génica con la terapia de reemplazo enzimático o con terapias farmacológicas adyuvantes podría mejorar los resultados en pacientes con enfermedad avanzada.
4. Ensayos clínicos controlados: Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que comparen la terapia génica con los tratamientos convencionales para establecer la eficacia y la relación costo-efectividad.
5. Accesibilidad y coste: El alto coste de los vectores virales y de las técnicas de imagen limita la accesibilidad en países de ingresos medios y bajos, lo que requiere esfuerzos para reducir los costes de fabricación y desarrollar plataformas de imagen más accesibles.

Conclusiones

La corrección *in vivo* de errores innatos del metabolismo con afectación hepatorenal mediante vectores virales de nueva generación representa una estrategia transformadora que está redefiniendo el pronóstico de enfermedades hasta ahora devastadoras. Los vectores AAV han demostrado eficacia en ensayos clínicos de fase avanzada para GSD Ia, enfermedad de Fabry y MMA, mientras que los vectores lentivirales ofrecen ventajas en el contexto pediátrico. Los



sistemas de edición génica en un solo vector AAV y las plataformas de ARNm-LNP para edición prime están abriendo la posibilidad de una corrección permanente del defecto genético.

La integración de la imagen molecular como herramienta de seguimiento no invasivo —mediante PET con sistemas reporteros, [¹⁸F]FSPG PET y secuenciación *in situ*— permite evaluar la eficacia terapéutica en tiempo real, detectar complicaciones de forma precoz y personalizar el tratamiento. La ISS ha demostrado que la redosificación con ARNm-LNP es viable, abriendo la posibilidad de terapias génicas repetidas.

Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la inmunogenicidad, la toxicidad hepática, la necesidad de estrategias de redosificación y los altos costes. La investigación futura debe centrarse en el desarrollo de vectores menos inmunogénicos, estrategias de administración más seguras, técnicas de imagen más sensibles y accesibles, y enfoques de edición génica más precisos. Solo con un enfoque integrador y multidisciplinario podremos trasladar estas prometedoras terapias a la práctica clínica y ofrecer una esperanza real a los pacientes con estas enfermedades devastadoras.

Referencias Bibliográficas

Barbon, E., Simoni, C., Argabright, A., Boettiger, M., Negri, C., & colleagues. (2026). Liver-directed lentiviral gene therapy confers durable hepatic and systemic amelioration of methylmalonic acidemia in mice. *Journal of Hepatology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.05.011>

Batjargal, K., Togashi, T., Kashiwakura, Y., Baatartsogt, N., Tsuchida, K., Sato, T., Hayakawa, M., Tsukida, K., Muramatsu, K., Hoshino, A., Nureki, O., & Ohmori, T. (2025). Therapeutic knock-in genome editing using single AAV vectors in mouse models of inherited liver disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.07.30.667771>

Chandler, R. J., & Venditti, C. P. (2021). Gene therapy for methylmalonic acidemia: A review. *Human Gene Therapy*, 32(19-20), 1045-1055. <https://doi.org/10.1089/hum.2021.118>



Day, I. L., Tamboline, M., & Lipshutz, G. S. (2025). Recent developments in translational imaging of in vivo gene therapy outcomes. *Molecular Therapy*, 33(6), 2548-2564. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.049>

Diep, T., Zhou, W., Reyes, R. E., Nitzahn, M., Day, I. L., Makris, G., Lueptow, L., Zhuravka, I., Bakshi, S., Gangoit, J., Padaon, H., Li, Y., Barshop, B. A., Häberle, J., & Lipshutz, G. S. (2025). Use of an oversized AAV8 vector for CPS1 deficiency results in long-term survival and ammonia control. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 36(1), 102470. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102470>

Doudna, J. A. (2020). The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*, 578(7794), 229-236. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1978-5>

Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D. M., & Vockley, J. (2019). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in Medicine*, 21(1), 102-106. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8>

Gene Therapy. (2025). Identification of AAV variants with improved transduction of human vascular endothelial cells by screening AAV capsid libraries in non-human primates. *Gene Therapy*. <https://doi.org/10.1038/s41434-025-00558-9>

Germain, D. P. (2010). Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 30. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>

Ginocchio, V. M., Ferla, R., Auricchio, A., & Brunetti-Pierri, N. (2019). Current status on clinical development of adeno-associated virus-mediated liver-directed gene therapy for inborn errors of metabolism. *Human Gene Therapy*, 30(10), 1204-1210. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.151>

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Schünemann, H. J., Tugwell, P., & Knotterus, A. (2011). GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 380-382. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>

Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>

Janjuha, S., Haenggi, T., Chamberlain, T. C., Rothgangl, T., Kissling, L., & colleagues. (2026). Spatial profiling of gene editing by in situ sequencing in mice and macaques. *Nature Biomedical Engineering*, 10, 968-979. <https://doi.org/10.1038/s41551-025-01512-7>



Keu, K. V., Morath, V., Fritschle, K., Warmuth, L., & colleagues. (2025). PET-based tracking of CAR T cells and viral gene transfer using a cell surface reporter that binds to lanthanide complexes. *Nature Biomedical Engineering*, 9, 1886-1906. <https://doi.org/10.1038/s41551-025-01415-7>

Kohn, D. B., Chen, Y. Y., & Spencer, M. J. (2023). Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Therapy*, 30(10-11), 738-746. <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00390-5>

Li, N., Gou, S., Wang, J., Zhang, Q., Huang, X., Xie, J., Li, L., Jin, Q., Ouyang, Z., Chen, F., Ge, W., Shi, H., Liang, Y., Zhuang, Z., Zhao, X., Lian, M., Ye, Y., Quan, L., Wu, H., Lai, L., & Wang, K. (2021). CRISPR/Cas9-mediated gene correction in newborn rabbits with hereditary tyrosinemia type I. *Molecular Therapy*, 29(3), 1001-1015. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.023>

Lipshutz, G. S., & colleagues. (2025). Use of an oversized AAV8 vector for CPS1 deficiency results in long-term survival and ammonia control. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 36(1), 102470. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102470>

Lo, C. K. L., Mertz, D., & Loeb, M. (2014). Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>

Mingozzi, F., & High, K. A. (2013). Immune responses to AAV vectors: Overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*, 122(1), 23-36. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-306647>

Naldini, L. (2015). Gene therapy returns to centre stage. *Nature*, 526(7573), 351-360. <https://doi.org/10.1038/nature15818>

National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). (2025). MMA-101 gene therapy trial for methylmalonic acidemia. <https://ncats.nih.gov/research/research-activities/gene-targeted-therapies/mma-101-methylmalonic-acidemia>

Nature Biomedical Engineering. (2025). PET-based tracking of CAR T cells and viral gene transfer using a cell surface reporter that binds to lanthanide complexes. *Nature Biomedical Engineering*, 9, 1886-1906. <https://doi.org/10.1038/s41551-025-01415-7>

Nature Biomedical Engineering. (2026). Spatial profiling of gene editing by in situ sequencing in mice and macaques. *Nature Biomedical Engineering*, 10, 968-979. <https://doi.org/10.1038/s41551-025-01512-7>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A.,



Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Piccolo, P., Rossi, A., & Brunetti-Pierri, N. (2021). Liver-directed gene-based therapies for inborn errors of metabolism. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(2), 229-240. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1817375>

Ponder, K. P., & Haskins, M. E. (2021). Gene therapy for metabolic diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44(3), 559-570. <https://doi.org/10.1002/jimd.12345>

Read by QxMD. (2025). mRNA therapy corrects defective glutathione metabolism and restores ureagenesis in preclinical argininosuccinic aciduria. Read by QxMD. <https://read.qxmd.com>

Schünemann, H. J., Brożek, J. L., Guyatt, G. H., & Oxman, A. D. (Eds.). (2013). *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. The GRADE Working Group. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

Strauss, K. A., Puffenberger, E. G., & Carson, V. J. (2020). Maple syrup urine disease. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>

uniQure. (2025). uniQure's AMT-191 gene therapy shows sustained enzyme activity and ERT discontinuation in Fabry disease Phase I/IIa trial. <https://trial.medpath.com>



Wang, J., Poskitt, L. E., Gallagher, J., & colleagues. (2025). BCKDHA-BCKDHB digenic gene therapy restores metabolic homeostasis in two mouse models and a calf with classic maple syrup urine disease. *Science Translational Medicine*, 17(787), eads0539. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ads0539>

Weissleder, R. (2006). Molecular imaging in cancer. *Science*, 312(5777), 1168-1171. <https://doi.org/10.1126/science.1125949>

Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Zheng, X., Hergenrother, S., Husein, M., Thompson, C., Kalina, E., & Raina, R. (2025). Updated gene therapy for renal inborn errors of metabolism. *Genes*, 16(5), 516. <https://doi.org/10.3390/genes16050516>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.