

**Terapia Génica como Tratamiento para  
la Hemofilia**

**Terapia Génica como Tratamiento para  
la Hemofilia**

Jennifer Giomara Cedillo-Prado<sup>1</sup>  
Universidad Católica de Cuenca - Ecuador  
jcedillop01@est.ucacue.edu.ec

Rosana Daniela Córdova-Serrano<sup>2</sup>  
Universidad Católica de Cuenca - Ecuador  
rocyc3555@gmail.com

**[doi.org/10.33386/593dp.2023.5.1978](https://doi.org/10.33386/593dp.2023.5.1978)**

V8-N5 (sep-oct) 2023, pp. 5-16 | Recibido: 26 de Junio de 2023 - Aceptado: 01 de Septiembre de 2023 (2 ronda rev.)

1 Estudiante de pregrado de la Universidad Católica de Cuenca próxima a titularme como Medico General. Autor de un artículo científico regional en Latindex.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8894-0704>

2 Especialista en Medicina Interna por la Universidad Central del Ecuador, subespecialista en hematología por la Universidad Nacional Autónoma de México en el Instituto Nacional de Cancerología, y con diplomado de experto universitario en linfomas por la Universidad San Pablo, España, docente de la Universidad del Azuay en medicina, catedra de Hematología del posgrado de Medicina Interna en la UDLA y en la Universidad Católica de Cuenca y Tratante de Hematología en el Hospital Monte Sinaí.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-9940>

## Cómo citar este artículo en norma APA:

Cedillo-Prado, J., & Córdova-Serrano, R., (2023). Terapia Génica como Tratamiento para la Hemofilia. 593 Digital Publisher CEIT, 8(5), 5-16, <https://doi.org/10.33386/593dp.2023.5.1978>

Descargar para Mendeley y Zotero

## RESUMEN

La hemofilia es una patología hemorrágica hereditaria provocada por una deficiencia de los factores de coagulación VIII (Hemofilia A) y IX (Hemofilia B). Se caracteriza por la presencia de hemorragia espontánea sistémica, pero de predominio en articulaciones y tejidos blandos. Actualmente es una condición manejable con el objetivo es controlar y prevenir el sangrado. Esto ha sido posible a través de diversos tratamientos como la infusión del factor de coagulación deficiente, factores de vida media prolongada, terapia no basada en factores de coagulación y últimamente la terapia génica que permite la expresión del factor a largo plazo. Objetivo General: Recopilar información acerca de la eficacia de la terapia génica como tratamiento para la hemofilia. Metodología: Está investigación se trata de una revisión bibliográfica descriptiva, en la que se incluyó artículos cuya fecha de publicación tiene una antigüedad mínima de cinco años, mediante la búsqueda en bases de datos científicas, tales como PubMed/Medline, ScienceDirect, Scopus, etc. Y uso de operadores booleanos para adquirir más información. Resultados: Tanto en la hemofilia tipo A como B la terapia génica interviene en el incremento de la expresión del factor VIII y IX de forma significativa, lo que provoca la reducción de la cantidad de hemorragia y uso profiláctico de factor.

**Palabras clave:** expresión génica; factores de coagulación sanguínea; hemofilia A y hemofilia B.

## ABSTRACT

Hemophilia is a hereditary hemorrhagic disease caused by a deficiency of coagulation factors VIII (Hemophilia A) and IX (Hemophilia B). It is characterized by the presence of spontaneous systemic bleeding, but predominantly in joints and soft tissues. It is currently a manageable condition. Our goal is to control and prevent bleeding. This has been possible through various treatments such deficient factor infusion, long half-life factors, therapy not based on coagulation factors and lately the gene therapy that allows for long-term factor expression. General Objective: Collect information about the efficacy of gene therapy as a treatment for hemophilia. Methodology: This research is a descriptive bibliographic review, which includes articles whose publication date is at least five years old, by searching scientific databases, such as PubMed/Medline, ScienceDirect, Scopus, etc. And use of Boolean operators to acquire more information. Results: In both type A and B hemophilia, gene therapy is involved in significantly increasing the expression of factor VIII and IX, which causes a reduction in the amount of bleeding and prophylactic use of factor.

**Keywords:** gene expression; blood coagulation factors; hemophilia A and hemophilia B.

## Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario causado por la insuficiencia o deficiencia de los factores de coagulación VIII y IX. Esta enfermedad se distingue por la ocurrencia de hemorragias sistémicas de diferentes grados de gravedad, principalmente en articulaciones y tejidos blandos (1).

Estudios demográficos indican que la enfermedad puede afectar a 1 de cada 1000 recién nacidos vivos. Entre las variantes de la hemofilia, el tipo A es la más común, constituyendo entre el 80 y el 85% de todos los casos. Existe una tercera variante, la hemofilia tipo C, asociada a la deficiencia del factor XI, la cual puede no mostrar una predisposición al sangrado (2). Al estar ligada al cromosoma X, la hemofilia puede afectar al sexo masculino, presentándose aproximadamente en 24.6 casos por cada 100.000 individuos. A nivel mundial, se estima que el número total de personas diagnosticadas con hemofilia asciende a 1.125.000 (3).

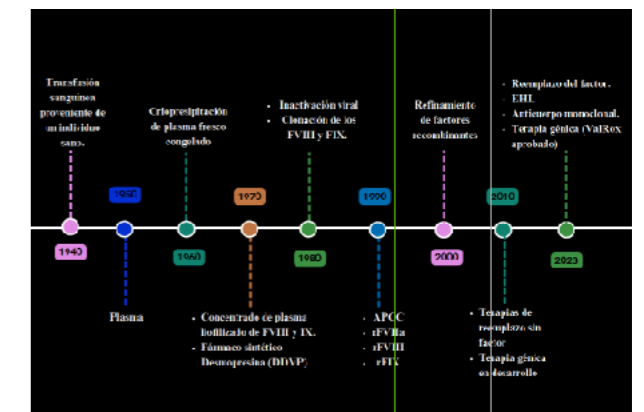
A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas para tratar esta condición. Estos esfuerzos han estado enfocados en mejorar la hemostasia y restaurar la calidad de vida del paciente, mediante terapia de reemplazo del factor deficiente, concentrados de factores VIII y IX con vida media extendida (EHL), uso de anticuerpos monoclonales que imitan la acción del factor de coagulación, y el empleo de moléculas que restablecen la coagulación, entre otras (4). En muchos países, la terapia convencional sigue siendo el tratamiento predominante. No obstante, este tratamiento puede generar inhibidores y, en algunos casos, no elimina completamente el riesgo hemorrágico, requiriendo de terapias adicionales. Además, a pesar del tratamiento, los pacientes pueden desarrollar artropatías con el paso del tiempo (5).

Los avances tecnológicos recientes han permitido la propuesta de nuevos tratamientos, destacando entre ellos la terapia génica. Esta técnica se basa en la administración intravenosa de un gen mediante vectores virales recombinantes adenoasociados (AAV). La terapia génica actúa facilitando la expresión endógena continua de los factores de coagulación deficientes o ausentes, tras la transferencia de un gen funcional que reemplaza al gen alterado, ofreciendo así la posibilidad de una producción continua del

factor de coagulación a largo plazo. El uso de vectores AAV ha demostrado ser efectivo en obtener niveles suficientes de los factores VIII y IX, ayudando a reducir tanto la cantidad de episodios hemorrágicos como la necesidad de un tratamiento profiláctico en individuos con hemofilia grave (6).

## Figura 1

*Línea de tiempo acerca del avance del tratamiento de la Hemofilia. FVII: Factor de coagulación 8. FIX: Factor de coagulación 9. APCC: plasma de factores activados del complejo protrombina. rFV: producción de factor activado. EHL: concentrados de FVIII y FIX con vida media extendida.*



## Metodología

Esta investigación consiste en una revisión bibliográfica descriptiva enfocada en la terapia génica como tratamiento para la hemofilia. Se recopilaron Notas de información científica a partir de publicaciones que se ajustaban a criterios de inclusión establecidos. Estos abarcan artículos publicados entre los años 2018 y 2023, seleccionados de bases de datos científicas confiables como PubMed/Medline, ScienceDirect, Scopus, Web of Science y SpringerLink. Los tipos de documentos analizados incluían artículos de revisión, revisiones sistemáticas, reportes de casos, guías clínicas, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados.

Se establecieron criterios de exclusión para filtrar los artículos que no tenían relación con la medicina humana. La estrategia de búsqueda implicó el uso de operadores booleanos como AND, OR y NOT, y la selección de palabras clave de las páginas MeSH y DeCS.

En total, se identificaron 760 artículos. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 437 de estos, dejando 323 para una lectura crítica más detallada. Posteriormente, se descartaron otros 203 documentos por no tener una asociación directa con el objetivo de la investigación. De los 120 artículos analizados en profundidad, se descartaron 76 más, resultando en un total de 44 artículos seleccionados para esta revisión.

### Desarrollo

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito ligado al cromosoma X. Aunque no es común, se estima que alrededor de 400,000 personas a nivel mundial han sido diagnosticadas con esta enfermedad. La variante más frecuente es la hemofilia tipo A, que representa la mayoría de los casos, estimándose en 1 por cada 10,000 personas. La hemofilia tipo B se presenta en 1 de cada 30,000 a 50,000 nacimientos masculinos (7,8).

La aparición de este trastorno hemorrágico se atribuye a la mutación de dos genes, F8 y F9, responsables de la deficiencia de los factores de coagulación correspondientes. Adicionalmente, pueden ocurrir alteraciones en otros factores, como el FXI, que conducen a la aparición de la hemofilia tipo C (9).

La manifestación clínica de la hemofilia se caracteriza por la presencia de hemorragias, cuya severidad puede variar. Estas pueden surgir de forma espontánea en las articulaciones, el sistema gastrointestinal, el cráneo, el cuello o la faringe. En los casos de hemofilia leve, es posible que los pacientes no muestren signos evidentes de sangrado, y una hemorragia solo puede ser discernible cuando hay traumatismos o durante o después de una cirugía (10,11).

### Terapia génica

La terapia génica representa uno de los enfoques terapéuticos más recientes y eficaces para la hemofilia. Comparada con otros tratamientos, ofrece menos complicaciones y se basa en una única infusión del vector viral, lo cual facilita la transferencia del gen que codifica el factor deficiente a nivel hepático (12). Esta estrategia permite una expresión a largo plazo del factor de coagulación y mantiene las concentraciones plasmáticas, reduciendo así las hemorragias a lo largo de la vida del receptor, efecto que puede durar varios años (13).

Terapia de transferencia de virus adenoasociados recombinante (AVV)

Los vectores de virus adenoasociados (AAV) son los que han mostrado mayor éxito clínico en la transferencia de genes in vivo. El AAV es un parvovirus con ADN monocatenario no patogénico, cuya replicación es insuficiente en ausencia de una coinfección con un virus auxiliar, generalmente un adenovirus (9). Estos vectores pueden administrar una secuencia de transgén beneficioso por vía intravenosa a células con o sin capacidad de división. Sin embargo, la mayoría de los AAV no se incorporan en el genoma del paciente, por lo que la administración de genes durante la división celular puede generar una eliminación progresiva del transgén (14).

Existen diversos serotipos de AAV, diferenciados en función de la conformación de su cápside viral, que determina el tropismo tisular e intracelular de las partículas virales. Para mejorar el tropismo hepático, se han realizado transposiciones y mutagénesis de los genes de la cápside, lo que contribuye a evitar la supresión de los hepatocitos por las células TCD8 citotóxicas y a conferir resistencia a los anticuerpos neutralizantes (14). La entrada del AAV en la célula ocurre mediante un proceso de endocitosis a través de receptores específicos de AAV. El vector se empaqueta en vesículas (endosomas), y a través de un proceso de acidificación, la cápside se descompone y libera el ADN en el citoplasma. Este es transportado al núcleo, lo que permite la liberación del material genético sin alteraciones.

Actualmente, los serotipos utilizados en vectores rAAV incluyen: AAV2, AAV5 y AAV8. Mientras que, en la bioingeniería, los más empleados son: rAAV-Spark 200 y 100, AAVS3, rAAVrh-10 (15).

AAV y limitando la posibilidad de administrar repetidamente un mismo factor AAV en un paciente (14).

### Terapia de edición del genoma in vivo

La terapia de edición de genes in vivo implica el uso de vectores específicos de órganos, que transportan el gen terapéutico al individuo a través de una administración sistémica o local. Este enfoque puede ser particularmente útil para tratar a pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos, dado que los hepatocitos no pueden ser manipulados o expandidos en la terapia ex vivo (1).

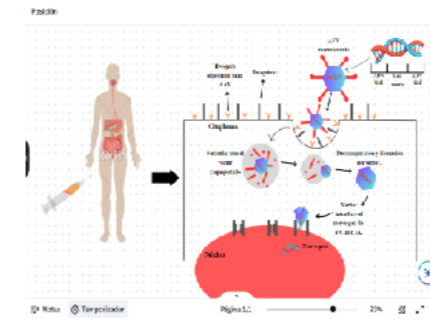
Uno de los métodos para la edición de genes in vivo es el uso del sistema de nucleasas con dedos de zinc (ZFN). Este sistema consta de un dímero con características específicas de unión al ADN y, habitualmente, regula la expresión de genes objetivo en células eucariotas. Los ZFN están formados por dominios de dedos de zinc y la nucleasa FokI, con aproximadamente 30 aminoácidos que se pliegan a través de interacciones entre un átomo de zinc, dos átomos de histidina y dos de cisteína.

Este sistema se desarrolló con el objetivo de permitir la incorporación de una copia sana del gen del factor de coagulación en el interior del intrón 1 de la albúmina. Para esto, se suministran tres vectores AAV, que pueden proporcionar una plantilla de ADN copia o un ZNF, ya sea en su forma derecha o izquierda. Se produce una fusión entre el dominio de la endonucleasa FokI con el dominio de unión al ADN, lo que permite la escisión de doble cadena. Esta ruptura se repara mediante recombinación homóloga, en la cual el ADN copia presenta una señal de empalme y una secuencia poli A, permitiendo la corrección de la cadena y la posterior secreción del factor de coagulación (9,17).

Además del sistema ZFN, existe otra técnica de edición de genes in vivo conocida como sistema CRISPR/Cas9. Esta técnica ha ganado prominencia a nivel global debido a su alta eficacia y simplicidad. El CRISPR/Cas9 se suministra mediante nanopartículas lipídicas (LNP) y ADN administrado por vectores adenoasociados. Incluye un ARN guía (ARNg) - resultado de la combinación de dos ARN monocatenarios - y una nucleasa (CAS9). En este sistema, el ARNg explora el genoma en busca de una secuencia complementaria y la Cas9 produce la ruptura de doble cadena cuando

Figura 2

Terapia génica mediante virus adenoasociados (AAV).



Valoctocogén roxaparovec se refiere a un vector AAV5 que incluye un casete con codones adaptados para expresar la variante SQ del factor humano VIII, con el dominio B eliminado, esencial para la funcionalidad del factor VIII. Este vector permite la transferencia del transgén al hígado, gracias a la cápside eicosaédrica del AAV5 y al vector de transporte sintetizado a base del baculovirus *Spodoptera frugiperda*. En el caso del AAV-HLP-HfVIII-V3, pseudoestratificado por el serotipo AAV 8, ensayos animales han evidenciado una expresión del factor hasta tres veces mayor que la del valoctocogén. Este vector codifica un péptido de 17 aminoácidos enlazado en el dominio B del factor VIII (13).

Por otra parte, el dirloctocogén samoparovec o SPK-8011, también pertenece a los AAV recombinantes derivados del serotipo AAV 3. Incorpora un promotor y un potenciador de transtiretina, específico para el hígado, una secuencia de un intrón sintético y el ADN copia del factor VIII modificado que codifica la variante SQ del factor VIII (13).

Se ha observado que varios serotipos de AAV transitan eficientemente al hígado, exhibiendo una hepatotoxicidad primaria asintomática que varía en función del vector utilizado y la dosis administrada. Esto puede conducir a un incremento en las transaminasas, en particular, la alanina aminotransferasa, sin provocar un aumento en bilirrubina o  $\gamma$ -glutamyl transferasa. No obstante, esto puede reducir la actividad del factor (16). La infección por AAV normalmente ocurre en la infancia, lo que induce al organismo a desarrollar anticuerpos neutralizantes. Estos pueden actuar de manera cruzada con varios serotipos, impidiendo la transferencia de genes a través de vectores



la secuencia del ADN coincide con el ARN guía remanente. Su principal función es restaurar la producción de trombina para los genes F8 y F9, lo cual tiene un efecto terapéutico significativo en la hemofilia (18–20).

**Terapia de edición génica ex vivo**

Una opción de tratamiento emergente implica el uso de células madre hematopoyéticas, ya sean autólogas o alogénicas, que son sometidas a una introducción in vitro de material genético. En este proceso, las células son extraídas, luego expandidas, propagadas, modificadas o tratadas en un medio de cultivo para mejorar sus propiedades biológicas y finalmente reinfundidas al paciente. Esta estrategia de terapia evita problemas inmunológicos y puede controlar eventos raros que ocurren dentro o fuera del grupo celular objetivo. Las células comúnmente empleadas en esta técnica incluyen células madre hematopoyéticas (HSC) y células T (21,22).

Frecuentemente, la transferencia génica se realiza mediante vectores lentivirales (VL), que presentan ventajas sobre los vectores adenoasociados (AAV), principalmente por su capacidad para prevenir la difusión del gen mientras el transgén se replica en el genoma del paciente. Cuando se administran por vía intravenosa, la interacción entre los VL y el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) en los hepatocitos, junto con la capacidad de filtración de las sinusoides hepáticas, genera un tropismo hepático significativo. Estos vectores pueden integrarse en la cromatina y persistir allí a medida que se duplica el genoma de las células, prolongando su expresión. En pacientes pediátricos, los VL son especialmente beneficiosos debido al notable crecimiento hepático en este grupo de edad. Además, estos vectores poseen una menor probabilidad de genotoxicidad, ya que suelen integrarse dentro de las unidades de transcripción (23,24).

Sin embargo, una limitación de la terapia lentiviral es la incapacidad para controlar el sitio de integración del virus en el genoma del paciente, lo que puede aumentar el riesgo de mutagénesis por inserción (22).

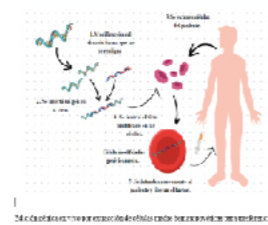
La terapia ex vivo ha explorado el uso de diversos vectores para la transferencia de genes, y entre ellos, los vectores Sendai (SeVdp) han ganado reconocimiento en los últimos años por su utilidad en el tratamiento de la hemofilia A. Estos vectores, pertenecientes a la familia

de los paramixovirus, son virus de cadena de ARN. Su importancia en la terapia génica radica en su persistencia en el cultivo celular y su reducida patogenicidad e inmunogenicidad. Este tipo de vector puede insertar genes del factor VIII, induciendo una actividad transitoria del mismo. Los primeros resultados obtenidos en experimentos con animales con hemofilia A han demostrado su utilidad potencial en la terapia regenerativa (25).

Hasta la fecha, se han realizado numerosos estudios en las fases I y II, que han llevado a la aprobación de esta terapia para el tratamiento de la hemofilia A y, posteriormente, la hemofilia B. Los beneficios observados incluyen mejoras significativas en la calidad de vida, reducción de las inyecciones de factor VIII y disminución del riesgo hemorrágico. Los ensayos realizados hasta la actualidad y sus beneficios comparativos se resumen en la tabla 1.

**Figura 3**

*Edición génica ex vivo por extracción de células madre hematopoyéticas para transferencia de genes nuevos*



**Tabla 1**

Autor(a) (año)	Terapia Aplicada	Fase de estudio	Tipo de hemofilia	Publicación (n)	Tiempo (años)	Expresión del factor	Tasa media de sangrado anualizado (unidades de factores / año)		Profilaxis de factor infusiones / año	
							Antes	Después	Antes	Después
Niesbach W, et al. 2018. (26) <sup>a</sup> in AAV5 liver-directed wild-type hFIX gene transfer was well tolerated and clinically effective in severe and moderate-severe hemophilia B. <sup>a</sup> in No cellular immune responses to the AAV5 vector were detected, and FIX expression levels were stable for the entire observation period. <sup>a</sup> in Gene therapy for hemophilia B aims to ameliorate bleeding risk and provide endogenous factor IX (FIX).	AAV5 - AMT-060	1-2	Hemofilia B	10	1	11.3 UI/dl	9.2	4.3	264 300 UI	< 2UI/dl
Pasi J, et al. 2020. (27).	AAV-hFVIII-SQ	1-2	Hemofilia A	15	3	52 UI/dl	16.3	0.7	136,7	5.5
George L, et al. 2021. (28)	AAV (SPK-8011)	1-2	Hemofilia A	18	3.6	53.4 UI/dl	8.5	0.3	57.5	0.6
Konkle B, et al. 2021. (29) <sup>a</sup> in Gene therapy with AAV8 codon-optimized human FIX. Padua complementary DNA induced FIX expression in hemophilia B patients. <sup>a</sup> in Sustained transgene expression, achieved in only 1 participant, was probably hindered by vector-mediated proinflammatory responses. <sup>a</sup> in Gene therapy has the potential to maintain therapeutic blood clotting factor IX (FIX).	AAV8 (BAX335)	1-2	Hemofilia B	8	1	58.5 UI/dl	8.78	0.3	49.5	0.5
Onilo M, et al. 2022. (30).	AAV5 Valoctocogene roxaparvovec (Aprobada por la FDA)	1-2	Hemofilia A	134	1.1	45.5 UI/dl	4.8	0.8	135.9	2.0
Xue F, et al. 2022. (31)	AAV (BBM-H901)	1	Hemofilia B	10	1.3	36.9 UI/dl	8.3	0	53.5	0
Drigalsky A, et al. 2022. (32) open-label, single-dose, single-arm, multi-center trial (NCT03489291).	AAV 5 (AMT-061) etranacogén dezaparvovec	2b	Hemofilia B	3	3	40 UI/dl	3.33	0.21	31.56	0.3
Chowdhary P, et al. 2022. (33)	FLT180a (vertrimagene setparvovec)	1-2	Hemofilia B	10	1	45 UI/dl	2.93	0.71	226 026 UI	9723 UI

Nota: La tabla representa los resultados clínicos obtenidos de la terapia génica como tratamiento de la hemofilia en los últimos años.

En cuanto los efectos adversos que están en relación con esta terapia se encuentran la elevación de transaminasas, fatiga, aumento del factor IX de la coagulación con trombosis de la fistula arteriovenosa o disminución de este (hemofilia B), sobre todo asociado al uso de tacrolimus, dispepsia, sepsis y somnolencia, pero ninguno de estos severo. Estos van a depender del tipo de terapia utilizada, de la dosis y de los

fármacos inmunosupresores asociados ya sea esteroides o tacrolimus. Es importante destacar que no ha habido mortalidad ni retiro de los ensayos por efectos tóxicos del fármaco.

**Discusión**

A lo largo de las últimas tres décadas, el tratamiento convencional para la hemofilia ha consistido en la administración del factor deficiente para prevenir o atenuar las manifestaciones clínicas. Sin embargo, esta terapia ha presentado desafíos significativos para los pacientes debido a la frecuencia y la incomodidad asociadas con la administración continua de estos tratamientos. Además, se ha encontrado que el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII limita considerablemente las opciones de tratamiento.

La terapia génica ha emergido como una alternativa viable a estos tratamientos tradicionales. Varios estudios clínicos han demostrado que esta terapia ofrece una expresión prolongada de los factores VII o IX, según el tipo de hemofilia que tenga el paciente, y reduce significativamente la tasa de hemorragias. Asimismo, la terapia génica permite la transferencia de un gen que facilita la expresión del factor deficiente con solo una administración intravenosa del fármaco, manteniendo su nivel circulante de manera estable y persistente.

Existe una diversidad de tipos de terapia génica que han demostrado ser relevantes en los resultados obtenidos tanto para la Hemofilia A como para la B. La mayoría de los estudios clínicos de fase I-II involucran la transferencia de un gen a través de un vector viral, en particular con virus adenoasociados. Entre estos, se han destacado tres terapias que ofrecen una vía de tratamiento prometedora: valoctocogén roxaparvovec, fidanacogén elaparpovec y etranacogén dezaparvovec.

En relación con los efectos adversos, se ha observado que la terapia basada en AAV puede implicar efectos hepatotóxicos que varían de leves a graves, dependiendo del paciente y de sus antecedentes. Además, es importante considerar que los AAV tienen la capacidad de acumularse en el hígado después de su administración intravenosa, aunque esto no se correlaciona necesariamente con el grado de expresión del transgén.

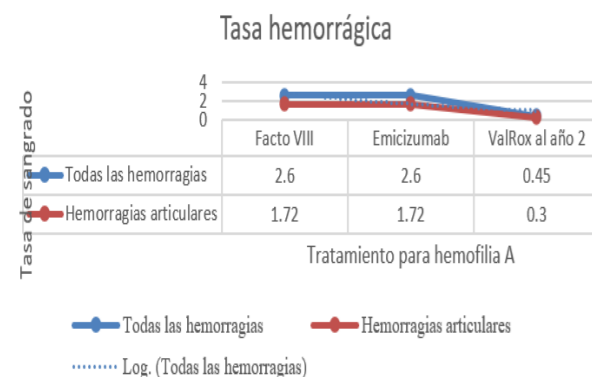
Las terapias ex vivo han demostrado ser prometedoras para el tratamiento de la hemofilia. En estos casos, se realiza un control de calidad antes del injerto de células en los pacientes, evitando alteraciones inmunológicas. Sin embargo, se sigue buscando mejorar y acondicionar las células madre hematopoyéticas para obtener resultados óptimos.

En relación con los costos, se ha encontrado que la terapia génica puede ser una opción más económica que el tratamiento convencional. Además, diversos estudios han demostrado una disminución de la tasa de hemorragias en los pacientes que han recibido terapia génica, particularmente con el uso de ValRox para la hemofilia A.

En conclusión, aunque la terapia génica todavía presenta desafíos, se ha demostrado que tiene el potencial para mejorar significativamente la vida de los pacientes con hemofilia, proporcionando una alternativa de tratamiento efectiva y potencialmente más económica a las terapias convencionales. Sin embargo, se necesita más investigación para optimizar estas terapias y expandir su uso en el tratamiento de otras enfermedades genéticas.

#### Figura 4

Tasa hemorrágica según tratamiento utilizado en la Hemofilia A



A pesar de los excelentes resultados que ofrece esta terapia en cuanto a mejorar la calidad de vida de las personas, la supervivencia y la disminución de la morbilidad, en Latinoamérica, su acogida es limitada debido a la falta de recursos económicos para la obtención y financiación de esta terapia convirtiéndose en un panorama desfavorable. A corto plazo es una inversión difícil, por lo que para que un tratamiento como

estos llegue hasta nuestra región es imprescindible que los costos se reduzcan y se tome en cuenta la importancia y el gran beneficio que esta terapia generaría en los servicios de salud.

#### Epidemiología e impacto de la Hemofilia en Ecuador

Aunque los datos epidemiológicos precisos para la hemofilia en Ecuador son limitados, la prevalencia de esta enfermedad genética a nivel mundial proporciona un indicio de su posible impacto local. La Organización Mundial de la Salud estima que 1 de cada 5,000 hombres nace con hemofilia A, mientras que la hemofilia B es menos común, afectando a 1 de cada 30,000. Proyectando estas tasas globales a la población de Ecuador, es probable que cientos de individuos en el país estén afectados por esta enfermedad (26).

El impacto de la hemofilia en Ecuador, como en otros países, va más allá de los síntomas físicos de la enfermedad. Los individuos con hemofilia pueden enfrentarse a una serie de desafíos, incluyendo limitaciones en las actividades físicas, una mayor propensión a los accidentes y complicaciones de salud, y una disminución en la calidad de vida. Además, el coste del tratamiento para la hemofilia puede ser significativo, ejerciendo presión sobre los individuos afectados, sus familias y el sistema de salud en general (27).

La introducción de terapias genéticas para la hemofilia tiene el potencial de transformar el tratamiento de esta enfermedad en Ecuador. Estas terapias pueden ofrecer una solución a largo plazo o incluso una cura para la hemofilia, reduciendo la necesidad de inyecciones frecuentes de factor de coagulación. Sin embargo, el alto coste de estas terapias puede ser un obstáculo para su adopción generalizada en Ecuador. Por lo tanto, es crucial seguir realizando investigaciones y desarrollar políticas de salud que faciliten el acceso a estas terapias transformadoras.

#### Conclusiones

Emergiendo como una alternativa prometedora a los tratamientos tradicionales, la terapia génica ha demostrado ser una opción eficaz para el manejo de la hemofilia tipo A y B. Esta terapia permite una mayor producción de los factores de coagulación que normalmente están ausentes, proporcionando resultados duraderos que pueden extenderse por años o

incluso décadas. Según los hallazgos de esta revisión, se ha observado que la terapia génica de mayor importancia en la actualidad, debido a sus resultados probados, es la terapia basada en virus adenoasociados (AAV), siendo ValRox la opción aprobada a nivel global para el tratamiento de la hemofilia A.

La terapia con CRISPR-Cas 9, a pesar de su creciente popularidad y su rápido desarrollo, todavía requiere más ensayos clínicos para validar completamente su eficacia. En comparación con los enfoques de tratamiento tradicionales, la terapia génica ha ofrecido una nueva esperanza a los pacientes con hemofilia, mejorando significativamente su calidad de vida al permitirles participar en actividades de las cuales antes estaban excluidos.

A pesar de que la mayoría de estas terapias han demostrado tener un buen perfil de seguridad, siempre es necesario considerar los posibles efectos hepatotóxicos e inmunológicos en individuos con antecedentes médicos relevantes.

#### Referencias Bibliográficas

Robles-Rodríguez OA, Pérez-Trujillo JJ, Villanueva-Olivo A, Villarreal-Martínez L, Marfil-Rivera LJ, Rodríguez-Rocha H, et al. Advances in gene therapy for hemophilia. *J Biosci* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 15 de noviembre de 2022];45(1):88. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12038-020-00057-y>

Alblaihed L, Dubbs SB, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Hemophilia emergencies. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 25 de noviembre de 2022];56:21-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675722001309>

Castellano M, E M. General concepts on hemophilia A and on women carrying the disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 2 de noviembre de 2022];31:S1. Disponible en: [https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Abstract/2020/12001/General\\_concepts\\_on\\_hemophilia\\_A\\_and\\_on\\_women.2.aspx](https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Abstract/2020/12001/General_concepts_on_hemophilia_A_and_on_women.2.aspx)

Hermans C, Noone D, Benson G, Dolan G, Eichler

H, Jiménez-Yuste V, et al. Hemophilia treatment in 2021: Choosing the "optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. *Blood Reviews* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];52:100890. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X21000965>

Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood* [Internet]. 16 de septiembre de 2021 [citado 1 de noviembre de 2022];138(11):923-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003777>

Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 6 de diciembre de 2019 [citado 1 de noviembre de 2022];2019(1):1-8. Disponible en: [10.1182/hematology.2019000007](https://doi.org/10.1182/hematology.2019000007)

Hirayama AB, Silva AKC da, Rocha JS, Roberti M do RF. Prevalence of symptoms in hemophilia carriers in comparison with the general population: a systematic review. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 26 de noviembre de 2022];41(4):349-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137919300902>

Kadhim KAR, Al-Lami FH, Baldawi KH. Epidemiological Profile of Hemophilia in Baghdad-Iraq. *Inquiry* [Internet]. 12 de mayo de 2019 [citado 27 de noviembre de 2022];56:0046958019845280. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537227/>

Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Molecular Therapy* [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 16 de noviembre de 2022];28(4):997-1015. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001619305027>

Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost* [Internet]. septiembre



- de 2021 [citado 16 de noviembre de 2022];19(9):2112-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8456897/>
- Van Bergen EDP, Monnikhof M, Lafèber FPJG, Schutgens REG, Mastbergen SC, van Vulpen LFD. The fear for adverse bleeding and cardiovascular events in hemophilia patients using (non-)selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review reporting on safety. *Blood Reviews* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 27 de noviembre de 2022];56:100987. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X22000613>
- Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci* [Internet]. 14 de septiembre de 2021 [citado 15 de noviembre de 2022];28:64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442442/>
- Castaman G, Di Minno G, De Cristofaro R, Peyvandi F. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. *Int J Mol Sci* [Internet]. 6 de septiembre de 2022 [citado 3 de mayo de 2023];23(18):10228. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499514/>
- Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood* [Internet]. 31 de enero de 2019 [citado 2 de noviembre de 2022];133(5):407-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120428289>
- Ruiz-Sáez A. Tratamiento moderno de la hemofilia y el desarrollo de terapias innovadoras. *Investigación Clínica* [Internet]. marzo de 2021 [citado 15 de abril de 2023];62(1):73-95. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0535-51332021000100073&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0535-51332021000100073&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-associated Virus Gene Therapy for Hemophilia. *Annu Rev Med* [Internet]. 27 de enero de 2023 [citado 15 de abril de 2023];74:231-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8456897/>
- Ho BX, Loh SJH, Chan WK, Soh BS. In Vivo Genome Editing as a Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci* [Internet]. 12 de septiembre de 2018 [citado 16 de abril de 2023];19(9):2721. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163904/>
- Han JP, Kim M, Choi BS, Lee JH, Lee GS, Jeong M, et al. In vivo delivery of CRISPR-Cas9 using lipid nanoparticles enables antithrombin gene editing for sustainable hemophilia A and B therapy. *Sci Adv* [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2022];8(3):eabj6901. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8782450/>
- Segurado OG, Jiang R, Pipe SW. Challenges and opportunities when transitioning from in vivo gene replacement to in vivo CRISPR/Cas9 therapies – a spotlight on hemophilia. *Expert Opinion on Biological Therapy* [Internet]. 2 de septiembre de 2022 [citado 16 de abril de 2023];22(9):1091-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2090241>
- Croteau SE. Hemophilia A/B. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 16 de abril de 2023];36(4):797-812. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858822000302>
- Maestro S, Weber ND, Zabaleta N, Aldabe R, Gonzalez-Aseguinolaza G. Novel vectors and approaches for gene therapy in liver diseases. *JHEP Rep* [Internet]. 30 de abril de 2021 [citado 16 de noviembre de 2022];3(4):100300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8203845/>
- Ernst MPT, Broeders M, Herrero-Hernandez P, Oussoren E, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Ready for Repair? Gene Editing Enters the Clinic for the Treatment of Human Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 3 de julio de 2020 [citado 29 de noviembre de 2022];18:532-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393410/>
- Pavani G, Laurent M, Fabiano A, Cantelli E, Sakkal A, Corre G, et al. Ex vivo editing of human hematopoietic stem cells for erythroid expression of therapeutic proteins. *Nat Commun* [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 16 de noviembre de 2022];11:3778. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391635/>
- Cantore A, Naldini L. WFH State-of-the-art paper 2020: In vivo lentiviral vector gene therapy for haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. febrero de 2021 [citado 28 de noviembre de 2022];27(Suppl 3):122-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984334/>
- Yamaki Y, Fukushima T, Yoshida N, Nishimura K, Fukuda A, Hisatake K, et al. Utilization of a novel Sendai virus vector in ex vivo gene therapy for hemophilia A. *Int J Hematol* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 3 de mayo de 2023];113(4):493-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03059-6>
- Miesbach W, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 15 de abril de 2023];131(9):1022-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833265/>
- Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de enero de 2020 [citado 16 de abril de 2023];382(1):29-40. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908490>
- George LA, Monahan PE, Eyster ME, Sullivan SK, Ragni MV, Croteau SE, et al. Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 18 de noviembre de 2021 [citado 9 de abril de 2023];385(21):1961-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8672712/>
- Konkle BA, Walsh CE, Escobar MA, Josephson NC, Young G, von Drygalski A, et al. BAX 335 hemophilia B gene therapy clinical trial results: potential impact of CpG sequences on gene expression. *Blood* [Internet]. 11 de febrero de 2021 [citado 16 de abril de 2023];137(6):763-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885820/>
- Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de marzo de 2022 [citado 9 de abril de 2023];386(11):1013-25. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2113708>
- Xue F, Li H, Wu X, Liu W, Zhang F, Tang D, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with hemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial. *The Lancet Haematology* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 9 de abril de 2023];9(7):e504-13. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(22\)00113-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(22)00113-2/fulltext)
- Von Drygalski A MD, Gomez E, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SS, et al. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Advances* [Internet]. 9 de diciembre de 2022 [citado 16 de abril de 2023];bloodadvances.2022008886. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008886>
- Chowdary P, Shapiro S, Makris M, Evans G, Boyce S, Talks K, et al. Phase 1–2 Trial of AAVS3 Gene Therapy in Patients with Hemophilia B. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de julio de 2022 [citado 22 de abril de 2023];387(3):237-47. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119913>
- Li C, Samulski RJ. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet* [Internet]. abril de 2020 [citado 9 de abril de 2023];21(4):255-72. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0205-4>
- Garrison LP, Pezalla E, Towse A, Yang H, Faust E, Wu EQ, et al. Hemophilia Gene Therapy Value Assessment: Method-

- ological Challenges and Recommendations. Value in Health [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 15 de noviembre de 2022];24(11):1628-33. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)01583-7/lltext?RL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.521015837%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)01583-7/lltext?RL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.521015837%3Fshowall%3Dtrue)
- Blair HA. Valoctocogene Roxaparvovec: First Approval. Drugs [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 10 de abril de 2023];82(14):1505-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01788-y>
- Rodríguez-Merchán EC, De Pablo-Moreno JA, Liras A. Gene Therapy in Hemophilia: Recent Advances. Int J Mol Sci [Internet]. 17 de julio de 2021 [citado 15 de noviembre de 2022];22(14):7647. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306493/>
- Shah J, Kim H, Sivamurthy K, Monahan PE, Fries M. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. Current Medical Research and Opinion [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 10 de abril de 2023];39(2):227-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2133492>
- Arruda VR. Why is AAV FVIII gene therapy not approved by the US Food and Drug Administration yet? Blood Advances [Internet]. 26 de octubre de 2021 [citado 3 de mayo de 2023];5(20):4313. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004760>
- Chen X, Niu X, Liu Y, Zheng R, Yang L, Lu J, et al. Long-term correction of hemophilia B through CRISPR/Cas9 induced homology-independent targeted integration. Journal of Genetics and Genomics [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 10 de abril de 2023];49(12):1114-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S167385272200159X>
- Lee JH, Han JP, Song DW, Lee GS, Choi BS, Kim M, et al. In vivo genome editing for hemophilia B therapy by the combination of rebalancing and therapeutic gene knockin using a viral and non-viral vector. Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2023;32:161-72.
- Doering CB, Denning G, Shields JE, Fine EJ, Parker ET, Srivastava A, et al. Preclinical Development of a Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Bioengineered Factor VIII Lentiviral Vector Gene Therapy for Hemophilia A. Hum Gene Ther [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 3 de mayo de 2023];29(10):1183-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196756/>
- Ten Ham RMT, Walker SM, Soares MO, Frederix GWJ, Leebeek FWG, Fischer K, et al. Modeling Benefits, Costs, and Affordability of a Novel Gene Therapy in Hemophilia A. Hemasphere [Internet]. 28 de enero de 2022 [citado 27 de mayo de 2023];6(2):e679. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8820916/>
- Agboola F, Rind DM, Walton SM, Heron-Smith S, Quach D, Pearson SD. The effectiveness and value of emicizumab and valoctocogene roxaparvovec for the management of hemophilia A without inhibitors. JMCP [Internet]. mayo de 2021 [citado 5 de junio de 2023];27(5):667-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004760>
- Aguirre M, Castillo E, López D. Diagnóstico de materiales y lesiones en las fachadas del centro histórico de Cuenca (Ecuador). Ge-Conservación. 2020; 17(1): p. 47-63.
- Guamán E, Castillo S, Dávalos Á, Moyano C. Epidemiología de endocarditis infecciosa en Ecuador durante el periodo 2016 - 2020. RevMICG. 2022; 3(5).

**Gobernanza Institucional desde la Perspectiva de la Administración Pública Post Burocrática**

**Institutional Governance from a Public Administration Perspective Post Bureaucratic**

Andrea Isabel Intriago-Brito<sup>1</sup>  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador sede Manabí - Ecuador  
[aintriago7941@pucesm.edu.ec](mailto:aintriago7941@pucesm.edu.ec)

Hilarión José Vegas-Meléndez<sup>2</sup>  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador sede Manabí - Ecuador  
[hvegas@pucesm.edu.ec](mailto:hvegas@pucesm.edu.ec)

**[doi.org/10.33386/593dp.2023.5.1987](https://doi.org/10.33386/593dp.2023.5.1987)**

V8-N5 (sep-oct) 2023, pp. 17-32 | Recibido: 15 de Agosto de 2023 - Aceptado: 01 de Septiembre de 2023 (2 ronda rev.)

1 Estudiante de la maestría en Administración Pública de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador sede Manabí, con experiencia en administración pública en el Gobierno Autónomo del Cantón Sucre, departamento de Juzgado de Coactiva tres años, y en la empresa Pública Manta Vial en el área de matriculación dos años hasta la presente fecha.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4773-697X>

2 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8526-2979>