



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2023-2024
Trabajo de Fin de Grado

TERAPIA GÉNICA EN HEMOFILIA

Mario Alejos Izquierdo

Tutora: María Antonia Fernández Contreras

RESUMEN

Introducción: La hemofilia es una enfermedad crónica que afecta al proceso natural de coagulación de la sangre, debido a un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, afectando principalmente a hombres. Los genes afectados son el F8, en la hemofilia A (HA), o el F9, en la hemofilia B (HB), los cuales producen respectivamente factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX). La terapia génica es una opción de su tratamiento a largo plazo y en cuyo desarrollo pretende alcanzarse la cura de esta enfermedad.

Objetivo: Analizar la eficacia de la terapia génica en pacientes con hemofilia en función de la disminución de sangrados.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science, donde se obtuvieron 22 artículos y de los cuales se incluyeron 13 en la revisión tras ser sometidos a una lectura crítica CASPe.

Resultados: La terapia génica logró resultados variados tanto en eficacia como en efectividad. Sin embargo, se aprecia una variabilidad importante en resultados tanto entre estudios como en pacientes del mismo estudio, destacando la relación entre la dosis y la expresión de factores de coagulación. También se analizaron los criterios de inclusión y exclusión y el seguimiento tras la administración de estas terapias.

Conclusiones: A pesar de la variabilidad en resultados, este tratamiento ha sembrado resultados a largo plazo que corroboran su efectividad y seguridad. Sin embargo, son necesarios más ensayos clínicos con muestras más amplias y con criterios de inclusión y exclusión menos estrictos.

Palabras clave: Hemofilia, Sangrados, Niveles de factor de coagulación, Virus adenoasociados, Transgén.

ABSTRACT

Background: Hemophilia is a chronic disease that alters the natural process of coagulation, due to an X-linked disorder, mainly affecting men. The mutated gene in hemophilia A (HA) is the F8 gene, whereas in hemophilia B (HB) it is the F9 gene, which respectively produce coagulation factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX). The genetic therapy is an optional treatment with long-term effect whose development could lead to the cure of hemophilia.

Objective: To analyse the effectiveness of genetic therapy in hemophilia patients based on the number of bleedings decrease.

Methods: A systematic research was made in PubMed, Scopus y Web of Science, where 22 articles were selected. After critical reading using CASPe device, 13 articles were included in the research.

Results: Genetic therapy achieved diverse results in terms of efficacy and effectiveness. However, the variability found in results among participants from all studies, especially with regards to the administered dose and the expression of coagulation factors. Inclusion and exclusion criteria and the follow-up process after the therapy administration were analyzed as well.

Conclusions: Despite the variety of results, this treatment has achieved long-term results, which support its effectiveness and security. On the other hand, clinical trials with bigger samples and laxer inclusion and exclusion criteria are required to establish it as the best treatment for hemophilia.

Key words: Hemophilia, Bleedings, Coagulation factor levels, Adeno-associated virus, Transgene.

Índice

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	II
1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	5
4. METODOLOGÍA	6
5. RESULTADOS.....	8
5.1 DIAGRAMA DE FLUJO.....	8
5.2 LA TERAPIA GÉNICA	9
5.3 TERAPIA EN HEMOFILIA B	10
5.4 TERAPIA EN HEMOFILIA A	14
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN ÓPTIMOS	18
5.6 SEGUIMIENTO Y/O CUIDADOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN	19
6. DISCUSIÓN	20
7. CONCLUSIONES	23
8. BIBLIOGRAFÍA	24
9. ANEXOS	27
9.1 ANEXO 1. TABLA CON VALORACIÓN DE ARTÍCULOS MEDIANTE METODOLOGÍA CASPE.....	27
9.2 ANEXO 2. NIVELES DE ACTIVIDAD DE FIX TRAS 6 MESES DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC.....	29
9.3 ANEXO 3. RATIOS DE SANGRADOS Y EMPLEO DE TRATAMIENTOS DE REEMPLAZO ANTES Y DESPUÉS DE LA TERAPIA GÉNICA.....	30

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
HA	Hemofilia A
HB	Hemofilia B
FVIII	Factor de coagulación VIII
FIX	Factor de coagulación IX
AAV	<i>Adeno-asociated virus</i> ; Virus adenoasociado
DeCS	Descriptores de Ciencias de la Salud
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
rAAV	<i>Recombinant adeno-asociated virus</i> ; Virus adenoasociado recombinante
AAVn ^o	Virus adenoasociado del serotipo determinado por n ^o
ADN	Ácido desoxirribonucleico
rAAVn ^o	Virus adenoasociado recombinante del serotipo determinado por n ^o
WT	<i>Wildtype</i> ; Silvestre
vg/kg	Genomas de vector por kilogramo de peso corporal: unidad de medida de las dosis de terapias génicas
NABs	<i>Neutralizing Antibodies</i> ; anticuerpos inhibidores
ALT	Alanina aminotransferasas
RAS	Ratio de sangrados anuales
IC	Intervalo de confianza
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
mARN	Ácido ribonucleico mensajero

1. INTRODUCCIÓN

La **hemofilia** es una enfermedad crónica que altera el proceso natural de **coagulación** de la sangre, debido a un **trastorno hereditario** ligado al cromosoma X, como un rasgo autosómico recesivo, afectando principalmente a hombres. Los **genes** afectados son el **F8**, en la **hemofilia A (HA)**, o el **F9**, en la **hemofilia B (HB)**, los cuales producen respectivamente **factor VIII (FVIII)** y **factor IX (FIX)**, lo que conlleva una deficiencia de uno de estos factores en el sistema de coagulación (1). En la actualidad 400.000 personas padecen hemofilia en el mundo, de las cuales en **España** hay alrededor de **3.000 casos**, representando la HA entre el 80 y el 85% de los casos españoles (2-4). A pesar de que representa un pequeño porcentaje de la población española, cabe destacar que la hemofilia es una de las enfermedades con mayor coste para el Sistema Nacional de Salud, no solo por el tratamiento enfocado a la deficiencia del factor de coagulación (concentrados de FVIII o FIX), el cual se estima en más de 400.000 € en algunos casos, sino también por otros costes asociados a la enfermedad como son la falta de tratamiento adecuado y/o inmediato, procesos de hospitalización prolongados y cirugías y terapias para las alteraciones que causa la hemofilia en las articulaciones (4,5).

El **tratamiento más común** es el concentrado de factor de coagulación, el cual forma parte de las **terapias de remplazo**, las cuales aportan directamente el factor deficitario (1,4). Sin embargo, el uso prolongado y en grandes cantidades de este tipo de tratamientos está asociado con el desarrollo de anticuerpos o **inhibidores** que neutralizan los factores de coagulación. Esto compromete en mayor medida la calidad de vida de los pacientes, pues las terapias que empleaban perderán eficacia y requerirán otras más complejas y caras (4,5).

Actualmente, encontramos dos modalidades de tratamiento mayoritarias. En casos de **hemofilia severa** predomina el uso de la **profilaxis de los sangrados**, con el fin de prevenir hemorragias espontáneas, pero especialmente las internas. Por otra parte, en pacientes con un **grado de hemofilia más leve**, se opta por el **tratamiento a demanda**, debido a que estos pacientes presentan una menor frecuencia en los sangrados, los cuales igualmente requieren atención

especializada de igual manera, ya que no es posible mantener el control del sangrado como sucedería en el caso de un individuo sin esta patología.

En consecuencia, se observa una **acusada disminución** de la **calidad de vida** de este grupo de pacientes debido a su necesidad de tratamientos tan específicos, en especial aquellos bajo un tratamiento profiláctico, teniendo que **acudir al hospital entre 1 y 3 veces a la semana**, en aquellos pacientes que no lleven a cabo el autotratamiento (6). Este autotratamiento, regulado por la Resolución de 28 de abril de 1982, de la Subsecretaría para la Sanidad, por la que se autoriza el autotratamiento en los enfermos hemofílicos, permite, entre otras consideraciones, la administración del factor de coagulación deficitario de manera autónoma o realizada por algún pariente de primer grado o conviviente. Esto solo se consideraría legal tras la autorización por parte del Jefe de la Unidad de Hemofilia del Centro sanitario correspondiente al paciente, para lo cual es necesario tutorización de la persona que vaya a recibir dicha autorización. La formación del paciente o de la persona encargada del tratamiento es responsabilidad del personal de Enfermería de la Unidad de Hemofilia (7).

Sin embargo, durante la última década se han desarrollado diversos tratamientos que proporcionan mejor calidad de vida debido a una mayor vida media y administración más fácil, disminuyendo las visitas al hospital, y obteniendo resultados en efectividad equiparables a los de las terapias más clásicas (8,9). Entre estas, se encuentra la **terapia génica**, la cual ha generado un nuevo panorama en la hemofilia, en el cual se incluye la **mejoría** de pacientes graves a leves, de la **calidad de vida** (9), e incluso la posibilidad de la “**curación funcional**” de la enfermedad (10).

Además, es importante recalcar que actualmente el perfil del paciente es un punto definitorio de si este podrá beneficiarse en mayor o menor medida. Los mejores perfiles son pacientes jóvenes que requieren niveles elevados del factor de coagulación y pacientes con afectación articular grave (9). Por otra parte, otro aspecto a tener en cuenta es que si el paciente tiene **anticuerpos neutralizadores** contra el **virus** empleado como **vector (NABs)**, debido a una exposición previa, el paciente no sería apto de recibir la terapia génica (8).

2. JUSTIFICACIÓN

La elección del tema de este trabajo de investigación surge principalmente por la realización de prácticas profesionales del autor en la Unidad de Banco de Sangre del Hospital Universitario Río Hortega durante la asignatura del Prácticum II durante noviembre de 2023. En este tiempo, se impartieron seminarios en los que se trataba en profundidad la hemofilia y se presentaba la terapia génica, una posible cura de esta enfermedad. Así, esta terapia resultó de gran interés para el autor debido a los cambios que esta podría implicar tanto en la calidad de vida de los pacientes como en los cuidados de enfermería.

Como ya se ha mencionado, la **terapia génica** está logrando **resultados similares** a los de **otros tratamientos** empleados para suplir los niveles insuficientes de FVIII o FIX para una coagulación adecuada.

Actualmente, el número de pacientes que pueden recibir este tratamiento es muy limitado debido a que la **mayoría de terapias** se encuentran **en desarrollo** en ensayos clínicos I y/o II. Estos ensayos cuentan con **criterios** de inclusión y exclusión que **limitan** en gran medida la muestra, pero mediante la investigación cabe la posibilidad de que con el tiempo cada vez más pacientes puedan beneficiarse de esta terapia. De este modo, **más pacientes** podrían gozar de una **mayor calidad de vida**, al **reducir** las **patologías asociadas** a las hemorragias frecuentes, como la hemartrosis, y al **disminuir** la frecuencia de **visitas al hospital**, lo cual a su vez significa **menor gasto público** y **menor carga de trabajo** para el personal sanitario. Además, este tipo de terapia es el primero que da cabida a una posible curación de una enfermedad que siempre ha condicionado a quien la padece durante toda su vida.

Además, esta **enfermedad** es **ideal** para ser tratada con **terapia génica** por distintos motivos. El primer motivo a destacar sería su etiología, puesto que al ser una **enfermedad monogénica** es más fácil tratar un solo gen (11,13,14,22). El segundo consiste en la **facilidad** que supone **medir** la **eficacia** del tratamiento, ya que mediante **pruebas de coagulación** puede valorarse si se han logrado aumentar los **niveles de FVIII o FIX**. Por último, también resulta muy

simple valorar la consecución de otros **objetivos secundarios**, como serían el número de sangrados o el consumo de concentrados de factores de coagulación (11).

Por último, cabe destacar que un **aumento** de un **5%** en los **niveles de factor** de coagulación en sangre es capaz de **mejorar el patrón de sangrados** (frecuencia y gravedad) (11,12).

El **propósito final** de la investigación es hallar una **conclusión** sobre la **efectividad** de este **tratamiento** en **personas con HA y HB**, con el objetivo de **promover su investigación y mejorar** así la **calidad de vida** de los pacientes.

3. OBJETIVOS

Los objetivos a alcanzar mediante la realización de esta revisión bibliográfica son los siguientes:

OBJETIVO GENERAL

- Analizar la eficacia de la terapia génica en pacientes con hemofilia en función de la disminución de sangrados.
- Dar a conocer que es la terapia génica en hemofilia

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la eficacia de la terapia génica en base a los títulos o los niveles de actividad de factor VIII o factor IX producidos.
- Designar unos criterios de inclusión y exclusión óptimos para esta terapia.
- Estudiar el seguimiento y/o cuidados tras la administración de la terapia génica.

4. METODOLOGÍA

Diseño de investigación

El diseño de este trabajo consiste en una revisión sistemática de documentos acerca de la terapia génica y su uso en el tratamiento de la hemofilia.

Pregunta de investigación

La pregunta de investigación se formulará siguiendo el formato PICO, incluyendo los siguientes conceptos:

- P (población, paciente): pacientes con hemofilia.
- I (intervención, indicador): terapias génicas.
- C (comparación, control): niveles de factor VIII o IX eficaces y no eficaces.
- O (outcome, resultados): disminución del número de los sangrados.

Así, surge la siguiente pregunta: “En pacientes con hemofilia, ¿la terapia génica produce niveles de factor VIII o IX capaces de disminuir el número de sangrados?”

Estrategia de búsqueda

Durante la investigación se realizaron búsquedas, en español y en inglés, en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scielo, Scopus y Web of Science. Inicialmente se buscó información sobre la enfermedad, para así más tarde centrar la investigación sobre la terapia génica en tal patología. En el proceso se emplearon los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) expuestos en la **Tabla 1**, combinados con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Tabla 1. DeCS y MeSH utilizados para la elaboración de la revisión sistemática. Fuente: elaboración propia.

Término natural	DeCS	MeSH
Hemofilia	Hemofilia	Hemophilia
Hemofilia A	Hemofilia A	Hemophilia A
Hemofilia B	Hemofilia B	Hemophilia B
Terapia génica	Terapia Genética	Genetic Therapy

Estrategia de selección

A continuación, se limitó la búsqueda bibliográfica mediante la aplicación de filtros, a partir de los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Artículos con texto completo en español y/o inglés.
- Publicaciones desde enero de 2020 hasta la actualidad.
- Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones previas a enero de 2020.
- Artículos que no presenten texto completo en español ni inglés
- Artículos con un diseño de investigación distinto a los descritos en los criterios de inclusión
- Ensayos clínicos cuya muestra no fuesen humanos.
- Documentos con una puntuación menor a 7 según los criterios de lectura crítica CASPe.

Después realizar esta búsqueda en las distintas bases de datos empleadas, se empleó una herramienta automatizada para eliminar registros duplicados. Finalmente, los documentos que hubieran pasado todo este proceso fueron sometidos a un análisis profundo, eliminando primeramente los considerados no aptos tras una lectura del título, después de esto del resumen y, por último, haciendo un cribado definitivo mediante la lectura crítica del texto completo con el apoyo de las listas de comprobación CASPe.

5. RESULTADOS

5.1 Diagrama de flujo

Se identificaron un total de 1503 artículos, de los cuales 73 fueron analizados, y de estos 22 llegaron al análisis mediante lectura crítica. Cabe destacar que 3 artículos de este último grupo no se pudieron incluir debido a que no fue posible acceder al texto completo libre. El desarrollo de la recopilación de artículos puede observarse en la **Figura 1**, mientras que la valoración mediante CASPe de los artículos incluidos está incluida en la **Tabla 2**. Además, otro aspecto de gran importancia es que todos los ensayos clínicos en los que se administró terapia génica son ensayos abiertos.

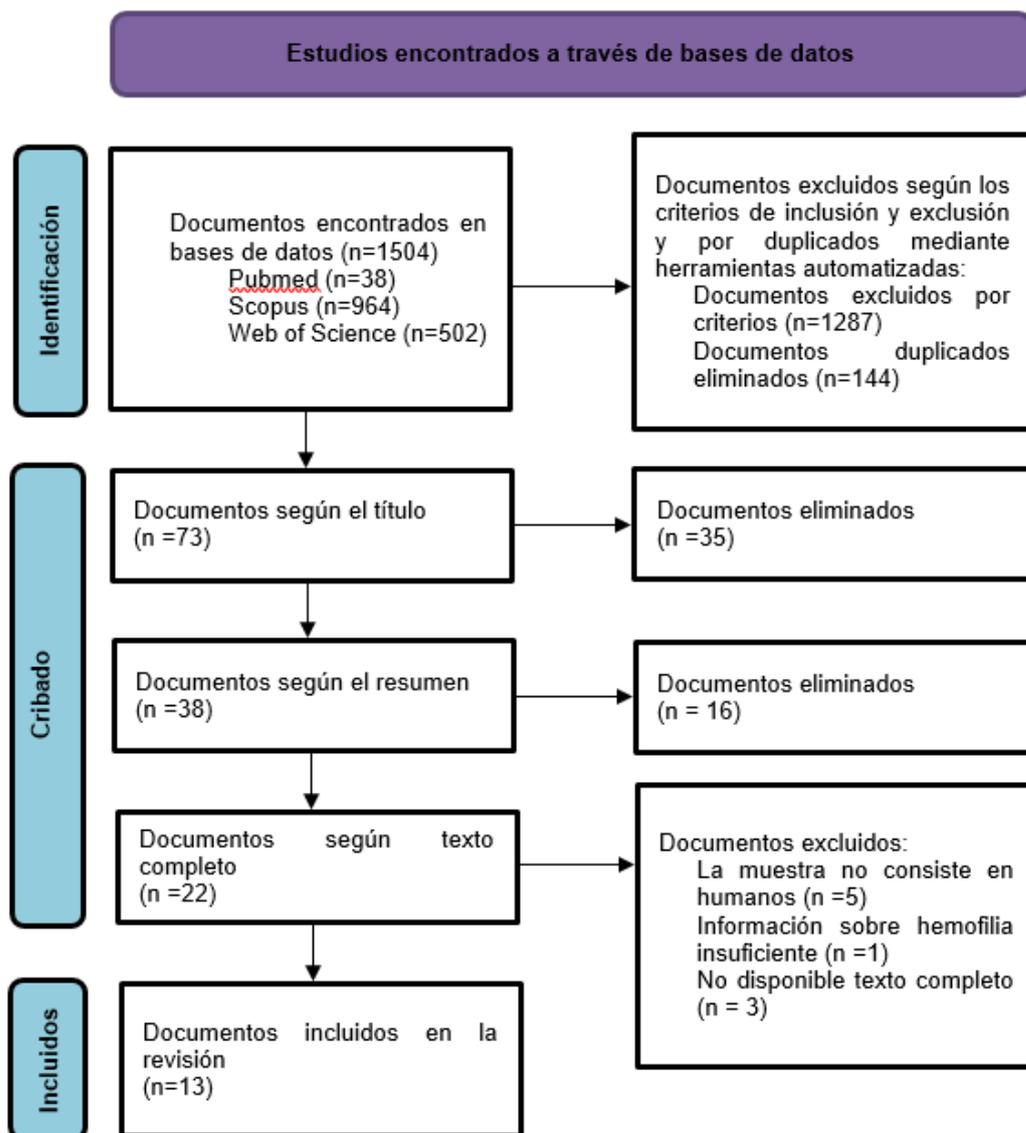


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda en bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science).

Fuente: elaboración propia.

5.2 La terapia génica

La terapia génica es un tratamiento orientado a pacientes cuya patología tiene su base en alguna alteración genética, ya sea la ausencia de este gen o su expresión errónea, y su objetivo consiste la transferencia de una copia funcional del gen respectivo (12,22). En el caso de la hemofilia, los genes alterados son F8 o F9.

Para lograr la llegada del gen terapéutico o **transgén**, es necesario un **vector** que funciona como medio de transporte. Este medio son los **AAV**, un grupo de virus que se asocian a otros para replicarse y que resultan de especial interés por varios motivos (11,12).

Primeramente, este tipo virus tiene una estructura muy pequeña y simple, lo que facilita que se sustituya su material genético por el que pretende emplearse en la terapia, proceso tras el cual el AAV se denominaría virus adenoasociado recombinante (rAAV).

En segundo lugar, la patogenicidad de los AAV en humanos es mínima, lo que hace de estos un vector más seguro (12,14).

Además, es de interés recalcar que en esta terapia es esencial elegir un tejido cuyas células recibirán el **transgén**, pues según ese tejido en el que se reproduzca el virus o **tropismo** puede alterar la eficacia de la terapia. Así, el hígado es el tropismo óptimo, pues los hepatocitos son los principales productores de factores de coagulación del organismo (11,14).

Por otro lado, existen varios métodos para modificar estos virus que dan lugar a mejores resultados, como son los siguientes:

- La **optimización del cassette génico**, es decir, mejorar el contenido genético incluido en el rAAV. Esto puede lograrse por varias maneras, como la elección del promotor (el virus al que se une el AAV), pues este puede modificar el tropismo del rAAV, o lo que es lo mismo, el tejido en el que se integrará el transgén. Otro método es la modificación del ADN encargado de producir el factor de coagulación, pues esto puede dar lugar a variantes con mayor producción o factores más eficientes, como es el caso de la variante **Padua** (11,12,14).

- La **elección** de la **cápside** y del **serotipo** del rAAV, pues estos factores también pueden modificar el tropismo (14).
- El **control** de la **integración** del transgén, mediante el uso de enzimas artificiales que permiten la inserción de forma segura del transgén en lugares específicos del genoma (14).

Además, cabe destacar el proceso que hace posible esta terapia, el cual consiste en los siguientes pasos:

1. **Infusión intravenosa** de la terapia.
2. **Llegada del virus** al tejido diana.
3. **Endocitosis del virus:** el virus es integrado en el citoplasma de la célula.
4. **Importación del virus al núcleo celular:** el transgén del virus es liberado en el citoplasma, y de aquí pasa al interior del núcleo. Cabe destacar que generalmente el transgén se mantendrá en el núcleo como un **episoma**, es decir, una porción de material genético que no está unido a los cromosomas, pero igualmente es capaz de replicarse. Por otro lado, hay una probabilidad muy pequeña de que el transgén se una al ADN del paciente.
5. El **transgén** comienza a ser **transcrito**, lo que inicia la **producción** de la **proteína** que pretende generarse con la terapia, en el caso de la hemofilia FVIII o FIX (13).

5.3 Terapia en hemofilia B

De los resultados de la búsqueda, se encontraron **8 artículos sobre HB**, 6 de ellos revisiones que trataban sobre HB y HA, 1 revisión que trataba exclusivamente HB y 1 ensayo clínico sobre una terapia con virus adenoasociado recombinante de serotipo 5 (rAAV5) para HB. La **muestra** de todos ellos consta solamente de **hombres** con hemofilia de grado severo y/o severo-moderado (niveles de actividad entre <1% y 2%).

En una revisión sobre la evolución de la terapia génica en HB y HA mediante AAV, en la que incluyeron **8 ensayos clínicos en HB**, 1 de ellos en fase I, 6 en fase I/II y 1 en fase IIb (11).

En uno de los ensayos, en el cual se empleó un **rAAV8** sin optimizar o **wildtype (WT)** en una muestra de n=10, divididos en **3 grupos** según la **dosis** administrada [(n=2; 2x10¹¹vg/kg), (n=2; 6x10¹¹vg/kg), (n=6; 2x10¹²vg/kg)], se observaron **valores mantenidos de FIX**. Los resultados fueron respectivamente 1,4%-2,2%, 2,1%-2,9% y 2,9%-7,2% a lo largo de **8 años de seguimiento**. Así, se concluyó que el resultado dependía principalmente de la dosis. De manera similar, se observó respuesta del sistema inmunológico en 4 pacientes del grupo con la mayor dosis. En otro ensayo realizado con **rAAV8**, pero con la variante **Padua**, el grupo con menor dosis (n=2; 2x10¹¹vg/kg) se le administró una dosis equivalente a la del estudio anterior, y se logró una mediana de niveles de FIX mayores (3,5%) (11).

De manera similar, en un ensayo clínico con **rAAV5 WT**, con dos grupos con el mismo tamaño de muestra (n=5) pero dos dosis distintas, y seguimiento durante **4 años**, se alcanzaron **niveles de FIX** con medianas de 5,3% y 7,1% y con una **elevación de alanina aminotransferasas (ALT)** en un paciente del primer grupo y 2 del segundo. Por el contrario, en otro ensayo en el que se empleó una **rAAV5 Padua** con un grupo de muestra n=3 y al que se le administró la misma dosis que el grupo con mayor dosis de rAAV5 WT, se logró una mediana más elevada en niveles de FIX, con un valor de 40,8% (11).

En el **resto de estudios** sobre HB incluidos en la revisión también se puede apreciar una **relación** entre la **dosis**, los **valores de FIX** observados en sangre y los casos de **elevación de ALT**, junto a una **alta variabilidad** en los **niveles de FIX**. En 6 de los estudios analizados se consiguió un aumento eficaz de FIX, salvo en los grupos con la menor dosis de 4 de ellos y en el grupo con la segunda menor dosis de otro de ellos (11).

En la revisión no constan resultados sobre la disminución en el número de sangrados de los ensayos estudiados, pero hace referencia a un estudio en el que se concluyó que, en pacientes con **HA y HB no severa**, **niveles de factor de coagulación >20%** eran capaces de **prevenir** las **hemartrosis** en pacientes entre 25 y 44 años (11).

Concluyen planteando varios objetivos en el desarrollo de la terapia genética en hemofilia. El primero de estos es el estudio en pacientes con **NAbs**. Otros

objetivo sería la inclusión de **pacientes pediátricos** o hallar menor dosis capaz de producir niveles efectivos. Sin embargo, destacan especialmente la **importancia** de hacer **accesible** esta terapia para todos los pacientes, **independientemente** de su **situación socioeconómica** (11).

En una revisión sobre los resultados logrados en 2 ensayos clínicos, uno de fase IIb (n=3) y el otro de fase III (n=52), con **etranacogene dezaparvovec**, un **rAAV5** con la variante **Padua**, en los que la población objetivo fueron pacientes con HB severa. Ambos ensayos son ensayos clínicos abiertos, con dosis y grupo únicos y multicéntricos. Cabe destacar que toda la muestra de la revisión consiste en hombres, principalmente de raza blanca (74,5% de la muestra). El objetivo de esta revisión era predecir la perdurabilidad del efecto de la terapia.

En toda la muestra de la revisión se observó **actividad de FIX** en la 3ª semana tras la infusión de la terapia y entre la 3ª y la 12ª semana se comenzó a observar **niveles estables** pero **variables** entre individuos de expresión de FIX, relacionado con la aparición de hepatitis junto a un **incremento de ALT** y la necesidad de **tratamiento** con **corticoesteroides** en algunos de ellos, pudiendo afectar así a la expresión transgénica. Una respuesta inmunológica de linfocitos T contra los hepatocitos que han adquirido el rAAV es la principal hipótesis para la **pérdida de expresión transgénica** y del incremento de ALT, pues tales hepatocitos mueren como resultado.

Tras el **sexto mes**, en el que se observaron **niveles estables** en todos los pacientes con una media de 38,8 y una desviación típica de 18,76, se inició un seguimiento en los niveles de actividad de FIX de 30 meses, aunque solo se mantuvo una muestra significativa hasta los 18 meses con 53 pacientes. En la **Figura 2** se muestra la evolución de los resultados.

Las principales conclusiones son que tras el seguimiento en los ensayos clínicos se alcanzaron **niveles** de actividad **duraderos** y que según el análisis prospectivo, **etranacogene dezaparvovec** podría producir niveles de actividad de FIX eficaces como para que estos pacientes **no** requieran **terapias de reemplazo** de FIX durante **25 años** (15).

En el ensayo clínico de fase III comentado en la revisión anterior el objetivo

principal fue, mediante el **número de episodios de sangrados totales**, hallar una **ratio de sangrados anuales (RAS)** a partir del sexto mes tras la infusión, en el que los niveles de FIX ya eran estables, durante las siguientes 52 semanas. Cabe mencionar que se **excluyeron** pacientes con: “historial de **inhibidores** de factor IX, infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sin controlar o fibrosis hepática” (16). Otro motivo para que el análisis se iniciara a los 6 meses después de la infusión de etranacogene dezaparvovec fue que, tras ese tiempo, todos los pacientes que hubiesen requerido **glucocorticoides** por ALT elevadas habrían terminado este tratamiento.

Tras el tratamiento, se observó que el **RAS descendió** desde el periodo inicial del tratamiento de 4,19 con un intervalo de confianza (IC) del 95% con valores entre 3,22 y 5,45, hasta el periodo post-tratamiento (meses 7 a 18) de 1,51 con un IC del 95% con valores entre 0,81 y 2,82 (16).

En otro ensayo clínico de fase III, iniciado en 2019 y actualmente activo, se está estudiando un **rAAV** de serotipo **Spark100** y de variante *Padua*, denominado fidanacogene elaparvovec. La muestra actual (n=45) consta solo con hombres con edad entre 18 y 65 años con HB con actividad de FIX de 2% o menor. En el día 1 del estudio se administró a todos los pacientes una dosis de 5×10^{11} vg/kg, los cuales estarían sujetos a un seguimiento inicial de 52 semanas a 1 año tras la infusión y posteriormente a otro que durará desde el año 2 al sexto año del estudio. El **objetivo principal** del estudio fue analizar el RAS, incluyendo todos los sangrados, salvo los quirúrgicos, en un periodo “preinfusión” y en otro entre la semana 12 y el mes 15 tras la infusión.

En la etapa inicial se reportó un **RAS** con una media de 4,43 y un IC del 95% con valores entre 1,81 y 7,05 sangrados, mientras que en el segundo periodo se observó un RAS con media de 1,30 e IC del 95% con valores entre 0,59 y 2,02 sangrados (17).

En otras 4 revisiones (12,13,14,18), se repetían la mayoría de los estudios incluidos, pero contaban con algunos estudios no incluidos en esta revisión. En estos últimos, se considera la terapia con rAAV como la **principal terapia génica** tanto para HB como para HA. Aunque estos se centran principalmente en la

actividad mantenida de FIX, en la **Tabla 3** se aborda la efectividad lograda en la reducción de sangrados en 6 estudios.

En estos ensayos se emplearon los siguientes serotipos de rAAV: dos estudios sobre **rAAVS3**, un estudio sobre **rAAV2/6** y un estudio sobre **rAAV843**.

En los dos ensayos clínicos en los que se empleó el **rAAVS3** (12,13,17) se logró un **aumento** en el nivel de actividad **eficaz** para reducir significativamente los sangrados de estos pacientes. Sin embargo solo en el grupo con la menor dosis en ambos ensayos (12,13), se aprecian valores estables y la muestra de estos es muy reducida (n=2). Respecto al **RAS**, se observó una **disminución** del 75% (12). También cabe destacar sobre este último ensayo que uno de los pacientes del grupo con mayor dosis sufrió un evento de **trombosis**, quien llegó a tener niveles de actividad de 260% (12,13).

Aunque se ha hecho público que el ensayo con rAAV2/6 se ha iniciado, no hay ningún resultado publicado sobre este (12,14).

En cuanto al ensayo clínico del **rAAV843**, cabe destacar que **tras un año** se observaron **niveles estables** de 36,9% en 10 pacientes. Estos tuvieron un tratamiento profiláctico con 1mg/kg de prednisolona con un desescalamiento del tratamiento de 8 semanas. Aun con la profilaxis, dos pacientes tuvieron **incrementos de ALT** y de aspartato aminotransferasa junto a un **descenso** de la expresión de **FIX** (12).

5.4 Terapia en hemofilia A

De los resultados de la búsqueda, se analizaron 4 artículos, 3 de ellos ensayos clínicos y 1 de ellos una revisión, todos ellos específicos de HA.

En un ensayo clínico con **valoctogene roxaparvovec**, la primera terapia génica de HA en ser aprobada para su **comercialización**, se incluyó una muestra con las siguientes características: “hombres, con al menos 18 años, con HA congénita severa, que hayan estado recibiendo profilaxis con concentrados de FVIII durante al menos 1 año antes de unirse al estudio y sin inhibidores de FVIII” (18). Se **excluyeron** aquellos **pacientes** con **NAbs** de la cápside de **AAV5**, con **VIH** o **patologías hepáticas** (insuficiencia, fibrosis o cirrosis). La muestra final fue de n=181.

El objetivo principal fue analizar el cambio en niveles de actividad de FVIII, desde antes del tratamiento hasta un periodo entre las semanas 49 y 52, momento en el que se observó una mediana de **FVIII** en sangre de 23,9UI/dL, con rango de intercuartiles de 11,9 y 62,3UI/dL.

Los sangrados fueron analizados mediante una **ratio anual de episodios de sangrados tratados**, que descendieron desde 4,8 episodios en el análisis previo al tratamiento a 0,8 sangrados anuales tras el tratamiento.

En comparación con las terapias de reemplazo, valoctogene roxaparvovec ha logrado **aumentos** duraderos y notables en los niveles de **FVIII** en sangre y **disminuciones** considerables en los **sangrados** y en el uso de otras terapias para HA. Sin embargo, otro resultado destacable es la **variabilidad en resultados** tanto individuales (variación de niveles de FVIII de un individuo) como interindividuales (diferencia de niveles de FVIII entre individuos) (19).

Además, en una revisión se realizó un estudio para comparar las **RAS** empleando **valoctocogene roxaparvovec**, comparando con **otras terapias** actuales como emicizumab o terapia de reemplazo mediante profilaxis con FVIII. Se analizó un ensayo clínico de fase III con la terapia génica y otro que empleaba emicizumab, en los que encontramos diferencias en los criterios de inclusión:

- El primer estudio aceptó pacientes con 18 o más años **sin VIH**;
- En el segundo la edad mínima de los pacientes fue 12 años y el criterio de exclusión fue la ausencia de inhibidores de FVIII, aunque en ambos estudios los pacientes recibieron 6 meses de tratamiento de reemplazo con FVIII previamente a iniciar el tratamiento objeto de cada estudio;
- Por otro lado, el estudio que empleaba profilaxis con FVIII era un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de pacientes que recibieron profilaxis, cabiendo destacar que parte de la muestra de este estudio formaría parte en los otros dos estudios (20).

En el **análisis de sangrados**, se observa que los pacientes a los que se les administró **valoctocogene roxaparvovec** sufrieron menos sangrados totales que aquellos con emicizumab. Además, en los pacientes con terapia génica se observó una mayor proporción del número de **participantes con cero sangrados** en comparación con los otros dos grupos (20).

En un ensayo en HA se estudió **giroctocogene fitelparvovec**, un **rAAV6**, en el que, a partir de una dosis inicial, se fue aumentando la dosis con el objetivo de alcanzar niveles de actividad entre 40 y 100%.

En el día de la infusión del tratamiento, se mantuvo a los participantes en observación las primeras 24 horas. Tras esto, se iniciaría un periodo de **20 semanas** en las que se monitorizó la actividad de FVIII y los niveles de enzimas hepáticas al menos una y dos veces a la semana respectivamente.

Los criterios de inclusión fueron el sexo (varones), la edad (18 o más años), el grado de HA (severa), la exposición a tratamientos de reemplazo y al menos 12 sangrados en el último año. Los criterios de **exclusión** fueron **NAbs** contra AAV6, historial de **inhibidores** de FVIII y patología renal o hepática crónica.

Los objetivos principales fueron la **seguridad** y la **actividad** de **FVIII** lograda. En lo respectivo al primero, se reportaron un total de 103 reacciones adversas, aunque **solo 28** de ellos se consideraron como **relacionadas** con el **tratamiento**, siendo la elevación de ALT la más común (5 casos). En cuanto a la actividad de FVIII, se observó un **aumento relacionado** con la **dosis**, llegando a, en el grupo con la mayor dosis, una media de 42,6%, con desviación típica de 53,5 y un rango de valores entre 7,8% y 122,3%, en un periodo de 52 a 104 semanas tras el tratamiento.

Sin embargo, con el tiempo se observó una **tendencia** a **disminución** en la **actividad de FVIII**, y solo un participante mantuvo valores normales. En el grupo con mayor dosis, en dos participantes llegó a estabilizarse la actividad de FVIII tras el decrecimiento, pero en los otros dos continuó disminuyendo, y la causa de esta diferencia es desconocida (21).

En una revisión sobre terapias génicas para HA, que incluye algunos estudios ya mencionados, destacan los **ensayos clínicos** para otras **5 terapias**:

- **Dirloctocogene samoparvovec**, desarrollado a partir de un **AAV3**, se administró a 18 hombres con HA, separados en 4 grupos. **Dos participantes perdieron** por completo la **expresión** de **FVIII lograda**, pero en el resto los niveles de actividad se estabilizaron. Además, **12 participantes** mantuvieron el **seguimiento** durante **>2 años**, en los

cuales el **RAS** llegó a reducirse un 91,5% tras la administración de esta terapia. Por otro lado, **7 pacientes** sufrieron **elevación de ALT**, todas leves salvo por un caso que requirió hospitalización para el tratamiento (22).

- **SPK-8016**, se probó en un ensayo clínico de fase I/II, abierto, no aleatorizado, en el que se incluyeron hombres con HA severa, sin inhibidores de FVIII ni NAbs contra AAV. Los resultados en **actividad de FVIII** fueron **muy inestables** y 3 participantes desarrollaron inmunidad contra el AAV. Cabe destacar que continua en desarrollo (22).
- **TAK-754**, se estudió esta terapia desarrollada a partir de un **rAAV8** en un ensayo clínico de fase I/II. En este, 4 pacientes de HA severa fueron divididos en 2 grupos con dosis distintas. Se empleó un **tratamiento profiláctico** con corticoesteroides para intentar prevenir el descenso de los niveles de actividad de FVIII, pero estos disminuyeron en todos los pacientes al iniciar la desescalada de dosis de corticoesteroides. Además, 3 de los participantes requirieron terapia de reemplazo tras 10 meses de la infusión (22).
- **BAY 2599023**, que emplea un **AAV** de serotipo **hu37**, logró **niveles estables** en un estudio con **9 participantes** durante **>23 meses**, y se concluyó que en pacientes que alcanzaron niveles de FVIII de >11UI/dL dejaron de requerir terapia con FVIII ante sangrados (22).
- **AAV8-HLP-hFVIII-V3**, probada en un ensayo clínico, dio resultados en **actividad de FVIII >5%** en los 3 participantes de este estudio. Cabe destacar que uno de los participantes logró niveles estables iguales a las de un paciente sin HA y los niveles elevados de ALT en los pacientes fueron resueltos con corticoesteroides sin que se produjera un descenso en actividad de FVIII (22).

El artículo, en su conclusión, señala que medidas como la elección de pacientes aptos para la terapia y el manejo de las expectativas de los pacientes con respecto a los resultados del tratamiento, pueden dar lugar a mejores resultados. (22).

5.5 Criterios de inclusión y exclusión óptimos

Para la selección de unos criterios de inclusión y de exclusión óptimos para próximos estudios, se halló información en 4 de los artículos ya comentados, y, además, se encontró otro artículo cuyo objetivo principal era este mismo objetivo.

Entre los estudios vistos, los **criterios más comunes** son:

- Pacientes de **hemofilia severa** (100% de los estudios) (11,13,19,22).
- Pacientes con **18 o más años** (100%) (11,13,19,22).
- Pacientes que no tengan ningún historial de presencia de **inhibidores** de FVIII o FIX, ni de **NAbs**, tanto en el pasado como en el momento de iniciar el tratamiento (100%) (11,13,19,22).
- Pacientes que hayan recibido **terapia de reemplazo** con FVIII o FIX, durante un periodo de tiempo, que varía según el estudio (75%) (11,13,19).
- Pacientes que **no** padezcan **VIH** (50%) (19,22).

Además, en un artículo se resalta el hecho de que, en **estudios** realizados con **animales**, se ha observado **disminución** e incluso **desaparición de inhibidores** contra factores de coagulación meses después de haber recibido la terapia génica. Por esto, se propone como futuro objetivo la **inclusión** de **pacientes** con este tipo de **inhibidores** en futuros estudios (11).

En el artículo sobre la elección de pacientes, se incluyeron **en un inicio un total de 87 participantes**. Esta muestra fue sometida a una serie de criterios: en los ensayos en terapia génica solo se incluyen varones de 18 o más años, por lo que se excluyeron 2 mujeres; se excluyeron otros 11 pacientes por tener 65 o más años; otros 6 contaban con historial o presencia en el momento del estudio de inhibidores de factores de coagulación; ningún paciente sufría VIH, pero se excluyó un paciente que tenía hepatitis C y otros 2 por abuso de alcohol; además, 5 pacientes más fueron excluidos por comorbilidades sin controlar; finalmente, se excluyeron 2 pacientes por ser participantes de otros ensayos clínicos y a 1 por no haber tenido una exposición suficiente a tratamientos de reemplazo de factor de coagulación.

Tras este cribado inicial, los **57 participantes** restantes fueron estudiados por los hematólogos que participaban en el estudio, y estos excluyeron a 7 pacientes

más, considerados como inapropiados para recibir terapia génica por distancia a centros de atención (n=4), problemas con el idioma (n=3), motivos socioeconómicos (n=3) y por gran discapacidad (n=1).

Finalmente, se realizó una última criba, en la que se descartaron otros 7 pacientes, por deterioro cognitivo (n=3), por dudosa implicación (n=2), por distancia (n=1) y 1 paciente se excluyó sin motivo aparente. Después de todo este proceso, fue **decisión de los participantes** aceptar o no ser tratados con terapia génica, momento en el que **14 pacientes aceptaron**, pero los 29 restantes se negaron por los siguientes motivos: preferencia de otras terapias más conservativas (n=16), falta de motivación (n=12), miedo (n=3), preferencia de otras terapias en periodo de investigación (n=2), motivos religiosos (n=1), deseo de tener hijos (n=1) (23).

Las conclusiones de este estudio son que a pesar de que pocos pacientes pudieron ser incluidos, en el futuro los criterios serán más permisivos debido a los resultados de las terapias que ya son comercializadas en la actualidad, y que casi la mitad de los pacientes que fueron excluidos se debió a factores psicosociales, algunos de ellos siendo fácilmente modificables (23).

5.6 Seguimiento y/o cuidados tras la administración

Entre todos los artículos incluidos en los que se detallaba información sobre el seguimiento de los pacientes, destacan los siguientes datos:

- El tiempo de **seguimiento** de los **pacientes**, con una media de 187,75 semanas (3,6 años) y una mediana de 117 (2,25 años) (11,16,17,19-22).
- El empleo de **tratamiento** de **corticoesteroides** para tratar **incrementos** en los niveles de **ALT** y prevenir el descenso de actividad de los factores de coagulación (11,14,15,19,21,22).
- La **obtención** de los **valores** de niveles de actividad y/o niveles en sangre de los **factores de coagulación** mediante **test cromogénico** y/o mediante el **tiempo de tromboplastina parcial activado** (11,16,19-22).
- También es recomendable que, en las visitas de los pacientes, los hematólogos recuerden los beneficios de este tipo de terapia y les informen sobre los resultados que van obteniéndose durante su seguimiento (23).

6. DISCUSIÓN

La terapia genética con AAV es un tratamiento con décadas de evolución con resultados muy variados pero seguros. En la actualidad existe una gran variedad de rAAV con métodos de optimización variados y todos los estudios toman el hígado como tejido diana. Sin embargo, se están estudiando otros métodos distintos, destacando principalmente la tecnología CRISPR/Cas9 o Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente interespaciadas, tecnología la cual no se ha valorado incluir en esta revisión debido a la falta de estudios en seres humanos. Otra terapia génica en desarrollo son las nanopartículas lipídicas, empleadas como vector de ARN mensajero, pero aún no han sido probadas para el tratamiento de pacientes con hemofilia.

En lo respectivo a **reducción de sangrados**, la imagen global de los diferentes estudios da a entender la efectividad de la terapia, pero los resultados son muy variables entre pacientes. Además, se ha observado en varios estudios casos de pacientes con sangrados elevados aun tras haber logrado un aumento de niveles de actividad >5%. Por otro lado, resulta notable que en algunos ensayos se producen grandes descensos en las medias de RAS y de otras ratios estudiadas (13,16-18,22).

En cuanto a los **niveles** de actividad o de concentración en sangre de los **factores de coagulación**, de manera general se producían aumentos en los niveles eficaces para prevenir los sangrados, destacando la relación dosis-resultado encontrada en la mayoría de los ensayos clínicos analizados. Este hecho se observaba especialmente en aquellos estudios en los que se dividían la muestra en grupos, pues en aquellos en los que se administraban las dosis más altas se lograban rangos de niveles normales (11,12,13,15,19,22).

Aunque no se sabe si es la única causa, se sospecha que la **respuesta inmunológica** ante el AAV administrado o los hepatocitos transgénicos son el principal motivo de una expresión inicial de factores menor o para un descenso temprano de estos (11). De este modo, se justifica el tratamiento conjunto con corticoides, especialmente en los casos con afectación hepática. Sin embargo,

en ningún estudio se ha establecido una causa para el **descenso** de niveles a **largo plazo**, ni para la gran variabilidad en niveles (11-16,18,19, 21,22).

Por otro lado, cabe mencionar algunos logros o aspectos de estudios no incluidos en esta revisión. En primer lugar, destacan los resultados obtenidos por esta terapia en estudios con animales. Sin embargo, el principal hallazgo a recalcar es que, en algunos de estos estudios, cuya muestra incluían **animales con inhibidores** frente a factores de coagulación, se ha observado **descenso** e incluso **desaparición** de estos **inhibidores** meses después de haber recibido la terapia génica. Este hecho no se ha observado hasta el momento en humanos, aunque tampoco existen estudios que incluya valorar este aspecto entre sus objetivos.

Además, existen herramientas para **medir** la **calidad de vida**, algunas específicas para pacientes con hemofilia, como *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* o *Haemophilia Specific Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Short Form*. Estos cuestionarios no se han empleado en gran medida en pacientes con terapia génica por el momento, pero están empezando a emplearse en algunos estudios. Resultaría interesante que estas herramientas se incluyeran en mayor medida en los estudios en desarrollo y en futuras investigaciones.

A la hora de diseñar unos **criterios** de inclusión y de exclusión que no solo favorezcan los resultados de los estudios, sino que también aseguren la mayor seguridad del paciente, destacan el rango de **edad**, entre 18 y 65 años; el grado de **severidad** de la hemofilia, aceptándose el grado severo y en algunos estudios el severo-moderado; la ausencia de **inhibidores** de factor de coagulación o de **NAbs**, la exposición a terapias de reemplazo de factores de coagulación y algunas patologías crónicas, principalmente hepáticas y VIH (11,13,19,22).

Sin embargo, los resultados en seguridad y la existencia de terapias que ya se están comercializando (valoctocogene roxaparvovec y etranacogene dezaparvovec) son alicientes, junto a los resultados en estudios en animales, para ampliar de los criterios de inclusión o disminuir la restricción que suponen los criterios de exclusión.

La principal **limitación** encontrada durante este estudio es la **muestra restringida** de estudios en terapia génica en hemofilia en **humanos**, ya que la gran mayoría de estudios existentes sobre terapia génica actualmente han sido probados en animales, una muestra no válida para la investigación en **Enfermería** que se quería desarrollar en esta revisión.

Por otro lado, el objetivo general de varios estudios incluidos y de gran variedad de otros excluidos consiste en la seguridad, mientras que el de esta revisión era la efectividad en la reducción de sangrados, aspecto que en ocasiones no se estudiaba.

Por esto, junto a la búsqueda de su eficacia a largo plazo, los ensayos de esta terapia requieren periodos de seguimiento que duren años, algo muy difícil de cumplir, ya sea por baja adherencia de los participantes, por cese de recursos para continuar el estudio o por interés de los investigadores, ya que los resultados pueden empeorar con el paso del tiempo.

Entre las **fortalezas** de esta revisión, principalmente destacarían una **amplia búsqueda** de artículos junto al seguimiento riguroso de las medidas establecidas para la realización de la investigación. Por otra parte, al no contar con apoyo de ninguna empresa relacionada con el desarrollo de estas terapias, no ha habido un conflicto de intereses y se ha intentado cubrir todos los resultados, tanto positivos como negativos.

Algunas **futuras líneas de investigación** posibles para esta terapia serían el tratamiento de pacientes pediátricos, pacientes con hemofilia de grado moderado y pacientes con inhibidores de factores de coagulación. Aunque la variabilidad en los resultados ha sido algo común en todos los estudios, se está demostrando su seguridad y eficacia a corto plazo. Dicho esto, cabe esperar a que con el paso del tiempo se desarrollen nuevas terapias con resultados más estables y se recaben más resultados sobre los efectos a largo plazo. Por último, cabe esperar la implementación de herramientas para medir la calidad de vida de los pacientes en estos estudios.

7. CONCLUSIONES

La **terapia génica** es una opción en el tratamiento de pacientes con hemofilia que ofrece seguridad y resultados a largo plazo, con la posibilidad de evolucionar en la **cura** de esta enfermedad crónica. Esta posibilidad se muestra a la vez atractiva, por el beneficio económico de pacientes y de sistemas públicos de salud, y alcanzable, en vista de los resultados observados hasta ahora.

Los **sangrados** producidos por esta enfermedad son una de las principales preocupaciones de los pacientes y causa de otras patologías crónicas asociadas a esta enfermedad. Sin embargo, la terapia génica ha demostrado múltiples datos en la **reducción significativa** de estos episodios, llegando a lograr que varios pacientes no tengan ningún sangrado durante al menos un año, sin la necesidad de ningún otro tipo de tratamiento para esta enfermedad.

Por otro lado, en muchos estudios se ha alcanzado un **incremento eficaz** para reducir significativamente los sangrados, considerado como el aumento de los niveles estables de actividad de **factores de coagulación** en más de un 5%. Esto se ha visto en un amplio número de pacientes participantes en estos estudios, destacando algunos casos que mantienen niveles iguales a los de una persona sin esta coagulopatía.

Además, se ha llegado a unos criterios comunes para la aceptación de pacientes para esta terapia y como podrían desarrollarse estos criterios en un futuro.

Finalmente, se ha observado que el seguimiento tras la infusión del tratamiento consiste por lo general en un periodo de entre 2 y 3 años, en el que se evalúan los sangrados y los niveles de factores de coagulación, mediante pruebas cromogénicas y de tiempo de tromboplastina parcial activado, junto a otros valores sanguíneos para preservar la seguridad del paciente y la efectividad del tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fedhemo: Hemofilia [Internet]. Madrid: FedHemo; 2021 [consultado 9 Ener 2024]. Disponible en: <https://fedhemo.com/que-es-la-hemofilia/>
2. Roche. ¿Qué es la hemofilia? [Internet]. Roche Farma, S.A.U. y Roche Diagnostics, S.L.U.; 2024 [consultado 12 Ener 2024]. Disponible en: <https://www.roche.es/que-hacemos/areas-terapeuticas/hematologia/hemofilia/que-es-hemofilia#:~:text=Actualmente%20400.000%20personas%20padecen%20hemofilia,como%20un%20rasgo%20autosómico%20recesivo>
3. Roche. La hemofilia en España [Internet.] Roche Farma, S.A.U. y Roche Diagnostics, S.L.U.; 2024 [consultado 12 Ener 2024]. Disponible en: <https://www.roche.es/historias/hemofilia-espana>
4. García-Sacristán AA, et al. Impacto económico de emicizumab en pacientes con hemofilia a con inhibidor en un hospital de tercer nivel. OFIL·ILAPHAR [Internet]. 2021 [consultado 18 Ener]; 31 (2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2021000200167#:~:text=El%20coste%20anual%20promedio%20resultante,económica%20para%20el%20sistema%20sanitario
5. Bautista J. Impacto del tratamiento de las coagulopatías congénitas en el servicio de farmacia. En: VII Jornadas Farmacéuticas sobre el tratamiento de las coagulopatías congénitas. Madrid; 2012 [consultado 19 Ener 2024] https://www.sefh.es/sefhjornadas/11_3_F.J.Bautista.pdf
6. Altisent C, et al. Atlas de hemofilia [Internet]. Salerno: Momento Médico; 2013 [consultado 25 Ener 2024]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/380229174/Atlas-de-Hemofilia-booksmedicos-org>
7. Resolución de 28 de abril de 1982, de la Subsecretaría para la Sanidad, por la que se autoriza el Autotratamiento en los Enfermos Hemofílicos (Boletín Oficial del Estado, número 131. páginas 14771 a 14772. Sección I Disposiciones Generales de 2 de junio de 1982).
8. Granada J. Ensayos clínicos y nuevas opciones de tratamiento revolucionan el abordaje. Diario Médico [Internet]. 2021 [consultado 3 Febr 2024]. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2506121261/532EA258E6E24D6BPQ/16?accountid=14778&sourcetype=Newspapers>
9. Nieto C. Una puerta a la curación de la hemofilia: la terapia génica. Diario Médico [Internet] 2021 [consultado 7 Febr 2024]. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2585231658/532EA258E6E24D6BPQ/15?accountid=14778&sourcetype=Newspapers>
10. Núñez R, et al. Terapia génica en hemofilia. RFVE [Internet] [consultado 26 Febr 2024] Disponible en: [AF-GUIA-TERAPIA-GENICA-web_accessible.pdf \(rfve.es\)](#)
11. Arruda V.R., Doshi B.S. Gene therapy for hemophilia: facts and quandaries in the 21st century. Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]. 2020 [consultado 28 Abril 2024]; 12(1):

- e2020069, Disponible en: [Gene Therapy for Hemophilia: Facts and Quandaries in the 21st Century - PubMed \(nih.gov\)](#)
12. Nathwani A.C. Gene therapy for hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2022 [consultado 7 Mayo 2024]; 2022(1): 569-578. Disponible en: Gene therapy for hemophilia - PMC (nih.gov)
 13. Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene therapy for hemophilia—opportunities and risks. Dtsch Arztebl [Internet]. 2022 [consultado 6 Mayo 2024]; 119: 887–94. Disponible en: Gene Therapy for Hemophilia—Opportunities and Risks - PMC (nih.gov)
 14. Muczynski V, Nathwani A.C. AAV mediated gene therapy for haemophilia B: From the early attempts to modern trials. Thrombosis Research [Internet]. 2024 [consultado 6 Mayo 2024]. 236: 242-249. Disponible en: AAV mediated gene therapy for haemophilia B: From the early attempts to modern trials - ScienceDirect
 15. Shah J, et al. 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]. 2023 [consultado 30 Abril 2024]; 39 (2): 227-237. Disponible en: [Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B - PubMed \(nih.gov\)](#)
 16. Pipe S.W. et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. NEJM [Internet]. 2023 [consultado 7 Mayo 2024]; 388 (8): 706-718. Disponible en: [Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B - PubMed \(nih.gov\)](#)
 17. ClinicalTrial.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019 [revisado 2024; consultado 4 Mayo 2024]. Disponible en: Results Posted | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Factor IX Gene Therapy With PF-06838435 in Adult Males With Moderately Severe to Severe Hemophilia B | ClinicalTrials.gov
 18. Leebek F.W.G, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. Blood [Internet]. 2021 [consultado 5 Mayo 2024]; 138 (11): 923-931. Disponible en: Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues - ScienceDirect
 19. Ozelo M.C, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. NEJM [Internet]. 2022 [consultado 9 Mayo 2024]; 386 (11): 1013-1025. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85126644329&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=971da5b64e264ecd89b101e17820e7f7&sot=b&sdt=b&s=%28TITLE-ABS-KEY%28valoctocogene+AND+roxaparvovec+AND+gene+AND+therapy+AND+for+AND+hemophilia+AND+a%29+AND+AUTH%28Ozelo%29%29&sl=38&sessionSearchId=971da5b64e264ecd89b101e17820e7f7&relpos=6>
 20. Astermark J, et al. Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparvovec gene therapy, emicizumab

- prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis. *Haemophilia* [Internet]. 2023 [consultado 9 Mayo 2024]; 29 (4): 1087-1097. Disponible en: Scopus - Document details - Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparvovec gene therapy, emicizumab prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis | Signed in
21. Leavitt A.D, et al. Giroctocogene fitelparvovec gene therapy for severe hemophilia A: 104-week analysis of the phase 1/2 Alta study. *Blood* [Internet]. 2024 [consultado 11 Mayo 2024]; 143 (9): 796-806. Disponible en: Giroctocogene fitelparvovec gene therapy for severe hemophilia A: 104-week analysis of the phase 1/2 Alta study - PubMed (nih.gov)
 22. Castaman G, et al. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. *Int. J. Mol.* [Internet]. 2022 [consultado 12 Mayo 2024]; 23 (18): Disponible en: IJMS | Free Full-Text | The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A (mdpi.com)
 23. Krumb E, et al. Patient selection for hemophilia gene therapy: Real-life data from a single center. *RPTH* [Internet]. 2021 [consultado 16 Mayo 2024]; 5 (3): 390-394. Disponible en: Patient selection for hemophilia gene therapy: Real-life data from a single center - PMC (nih.gov)

9. ANEXOS

9.1 Anexo 1. Tabla con valoración de artículos mediante metodología CASPe.

Tabla 2. Valoración de artículos mediante metodología CASPe. Fuente: elaboración propia

AUTORES	ARTÍCULO	PUNTUACIÓN CASPe
Arruda V.R., Doshi B.S.	Gene therapy for hemophilia: facts and quandaries in the 21st century.	7/10
Shah J, et al.	Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparovec gene therapy in the treatment of hemophilia B.	8/10
Pipe S.W. et al.	Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B.	9/11
-	ClinicalTrial.gov (sitio web)	9/11
Leebek F.W.G, Miesbach W.	Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues.	7/10
Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A.	Gene therapy for hemophilia—opportunities and risks.	9/10
Muczynski V,	AAV mediated gene	

Nathwani A.C.	therapy for haemophilia B: From the early attempts to modern trials.	8/10
Nathwani A.C.	Gene therapy for hemophilia.	8/10
Ozelo M.C, et al.	Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A.	9/11
Astermark J, et al.	Matching-adjusted indirect comparison of bleeding outcomes in severe haemophilia A: Comparing valoctocogene roxaparvovec gene therapy, emicizumab prophylaxis, and FVIII replacement prophylaxis.	10/11
Leavitt A.D, et al.	Giroctocogene fitelparvovec gene therapy for severe hemophilia A: 104-week analysis of the phase 1/2 Alta study.	9/11
Castaman G, et al.	The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A.	9/10
Krumb E, et al.	Patient selection for hemophilia gene therapy: Real-life data from a single center.	8/11

9.2 Anexo 2. Niveles de actividad de FIX tras 6 meses después del tratamiento con etranacogene dezaparvovec.

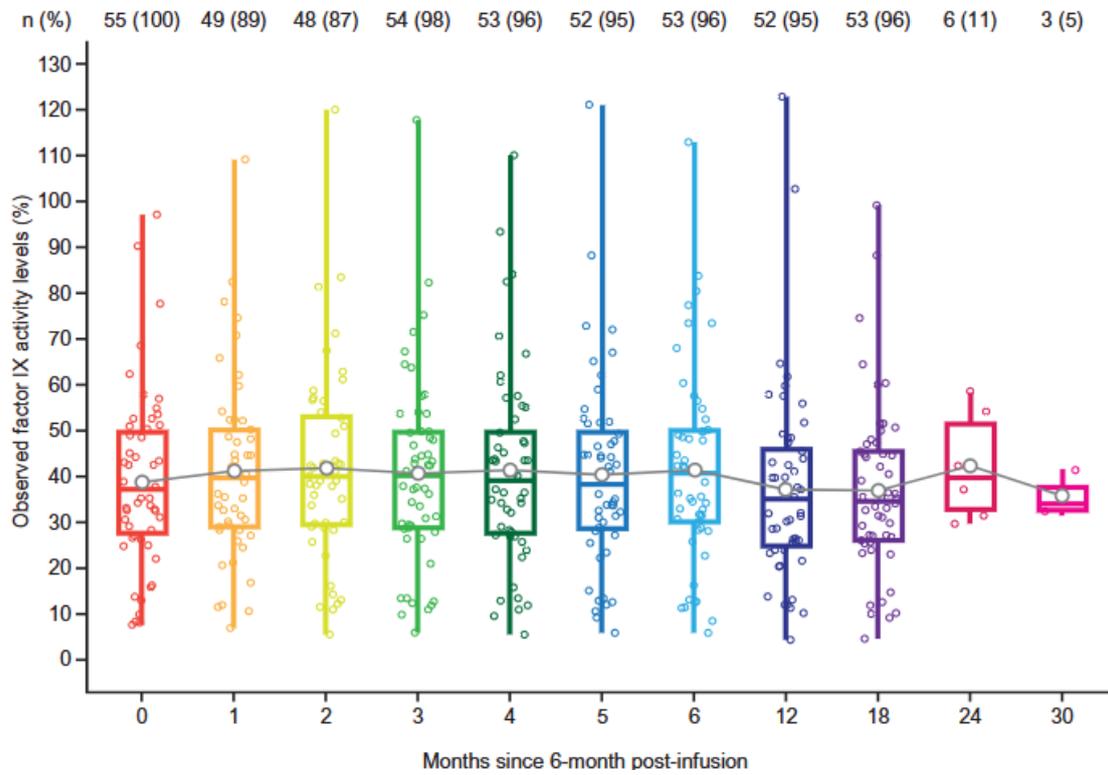


Figura 2. Niveles de actividad de FIX después del tratamiento con etranacogene dezaparvovec (11).

9.3 Anexo 3. Ratios de sangrados y empleo de tratamientos de reemplazo antes y después de la terapia génica.

Tabla 3. Ratios de sangrados y empleo de tratamientos de reemplazo antes y después de la terapia génica (11).

TABLE 3							
Bleeding rate and factor replacement before and after gene therapy							
Study	Number of patients	Annual bleeding rate before vs. after	Change in bleeding rate	Annual factor use (thousand IU/kg) before vs. after	Change in factor use	Annual factor infusion rate before vs. after	Change in factor infusion rate
Hemophilia A							
GENEr-1 ¹ (28)	134	Mean of 4.8 vs. 0.8 Median of 2.8 ¹ vs. 0	-4.1 Bleeds (95% CI: [-5.3; -2.8]), reduction: 83.8% (p < 0.001)	Mean of 3961.2 vs. 56.9 Median of 3754.4 vs. 0	Reduction: 98.6% p < 0.001	Mean of 135.9 vs. 2.0 Median of 128.6 vs. 0	Reduction: 98.6%
SPK-8011 ² (29)	18	Median: 8.5 (0-43) vs. 0.3 (0-6.5)	Reduction: 91.5% (95% CI: [88.8; 94.1])	Not specified	Not specified	Median of 57.5 (IQR 24-245) vs. 0.6 (IQR 0-28.6)	Reduction: 96.4% 95% CI: [95.7; 97.1]
Hemophilia B							
UCL/St.Jude (11)	6	Median of 15.5 (IQR 10.3-19.3) vs. 1.5 (IQR 1.0-4.0)	Reduction: 96% p = 0.009	Median of 2613 (IQR 1671-4513) vs. 206 (IQR 79-948)	Reduction: 92% p = 0.002		
SPK 9011 (18)	10	Mean of 11.1 (IQR 0-48) vs. 0.4 (IQR 0-4)	p = 0.02	Mean of 2908 (IQR 0-8090) vs. 49.3 (IQR 0-376)	p = 0.004		
AMT-060 (14)	10	Cohort 1: mean of 9.8 vs. 4.6 Cohort 2 (four patients): mean of 3.0 vs. 0.9	Cohort 1: Reduction: 53% Cohort 2: Reduction: 70%	Cohort 1: Mean of 1774 vs. 331 Cohort 2 (four patients): mean of 866 vs. 232	Cohort 1: reduction: 81% Cohort 2: reduction: 73%		
HOPE-B (21)	54	Mean: 4.19 vs. 1.51	Reduction: 64%, p = 0.0002	Mean of 257 vs. 8 (13-18 months)	p < 0.0001		