

Tecnologías genéticas para la hemofilia

Las tecnologías genéticas para la hemofilia evolucionan rápidamente.

Este documento informativo está diseñado para ayudarle a entender las similitudes, diferencias y estado actual de los conocimientos sobre las tecnologías genéticas existentes para el tratamiento de la hemofilia.

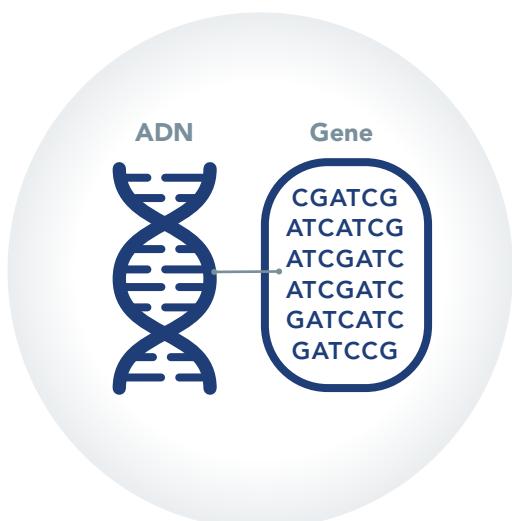
¿Qué es el ADN y qué son los genes?	2
Productos terapéuticos basados en tecnologías genéticas.....	3
¿Cómo modifican el ADN las tecnologías genéticas?	4
¿Cómo funcionan las tecnologías genéticas?	5
¿Qué es la terapia génica con VAA?	6
¿Qué es la terapia génica lentiviral?.....	8
¿Qué es la edición génica?	10
Resumen de tecnologías genéticas para la hemofilia	12
Referencias	13

¿Qué es el ADN y qué son los genes?

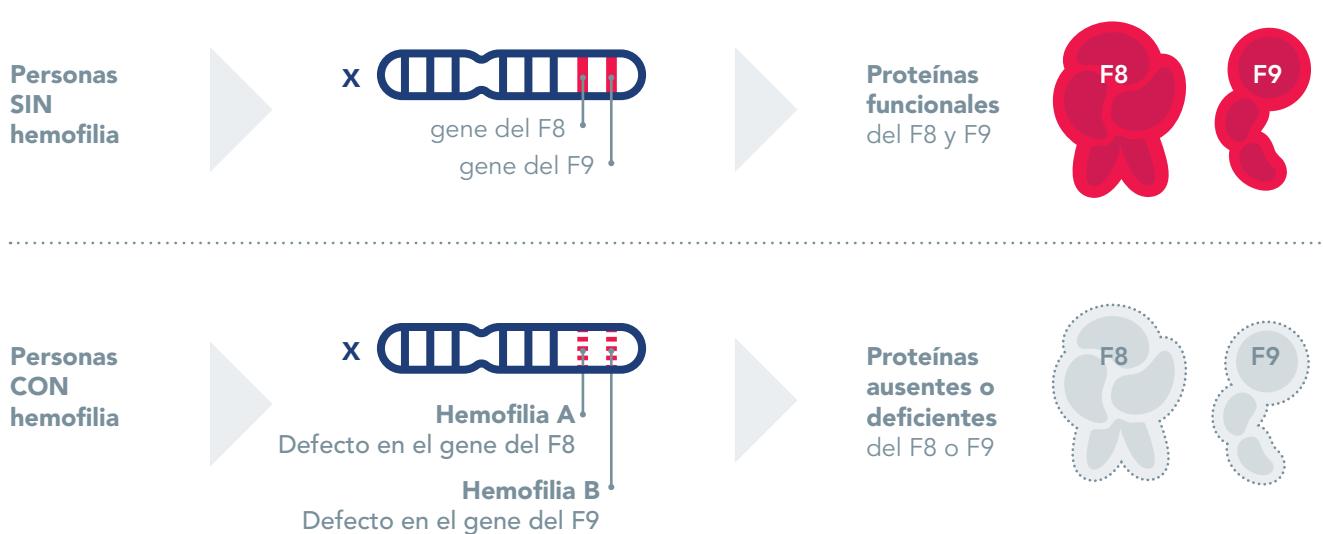
El cuerpo humano está formado por trillones de células, las unidades básicas que realizan todas las funciones necesarias para mantener vivos a los seres humanos. Al interior de la mayoría de las células se encuentra una sustancia química llamada ADN que contiene las instrucciones genéticas del cuerpo. El ADN está formado por cuatro bloques esenciales o "letras" (A, T, C y G), que pueden "leerse" como palabras u oraciones en un libro.

El ADN contiene miles de genes. Los genes son las instrucciones que las células necesitan para hacer proteínas. Las proteínas controlan la mayoría de las funciones esenciales del cuerpo, entre ellas la coagulación de la sangre en respuesta a una lesión.

Algunas veces, los genes podrían tener una letra incorrecta o faltante. Por ejemplo, una A donde debería haber una G. Esto causa confusión en la lectura de las instrucciones y puede generar una proteína disfuncional.



La hemofilia A y la hemofilia B son enfermedades hereditarias poco comunes causadas por un defecto en el gene del factor de coagulación ya sea VIII (F8) o IX (F9), respectivamente. Debido a esto, las personas con hemofilia no producen suficientes proteínas de factor de coagulación funcionales y su sangre no coagula adecuadamente, lo cual genera hemorragias espontáneas.



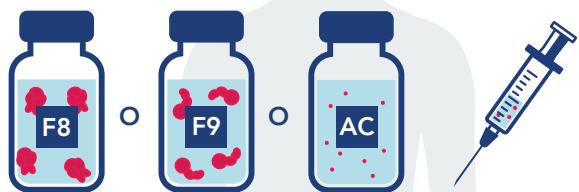
Visite la [Plataforma de aprendizaje electrónico](#) de la FMH para aprender más acerca de los trastornos de la coagulación



Productos terapéuticos basados en tecnologías genéticas

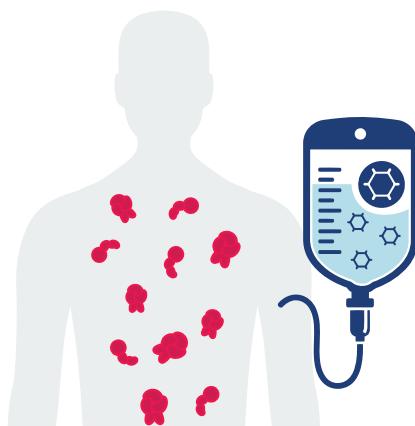


Debido a que la hemofilia es causada por una disfunción en un solo gene, es buena candidata para recibir tratamiento con productos terapéuticos basados en tecnologías genéticas.



Tratamiento preventivo

El manejo habitual de la hemofilia grave requiere tratamiento preventivo periódico (llamado profilaxis) y tratamiento a pedido de hemorragias mediante concentrados de factor de coagulación u otros agentes coagulantes (AC). Estos tratamientos permiten que la sangre coagule normalmente, pero se requiere su administración continua para que sigan siendo eficaces.



Tecnologías genéticas

El objetivo de todas las tecnologías genéticas para la hemofilia es restaurar la capacidad del cuerpo de producir sus propias proteínas funcionales de F8 o F9. Si el cuerpo lograra producir sus propias proteínas funcionales de F8 o F9, podría reducir, o probablemente eliminar, la necesidad de infusiones de factor de coagulación u otros tratamientos hemostáticos. Estos efectos no pueden transmitirse a los hijos.

Se están desarrollando múltiples tipos de tecnologías genéticas para el tratamiento de la hemofilia. Algunas veces se les denomina colectivamente “terapia génica”.

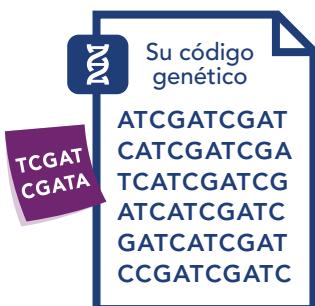
Cada tipo de tecnología genética presenta diferencias clave que afectan su administración, su funcionamiento y sus riesgos y beneficios de seguridad, tanto conocidos como desconocidos.

¿Cómo modifican el ADN las tecnologías genéticas?

Una diferencia clave entre las tecnologías genéticas es la manera en la que se modifica el ADN celular.



Si piensa usted en su ADN como si fuera un libro, en el que cada oración es un gene, las tres tecnologías dan lugar a que se agregue una oración completa que puede leerse y entenderse.



Terapia génica con VAA

Es como agregar una nota adhesiva con una oración nueva afuera del libro.



Terapia génica lentiviral

Es como insertar al azar una nueva oración en cualquier parte del libro, incluso en medio de una oración existente.



Edición génica

Es como corregir pequeños errores gramaticales en una oración o insertar una cláusula nueva y gramaticalmente correcta en medio de una oración existente.

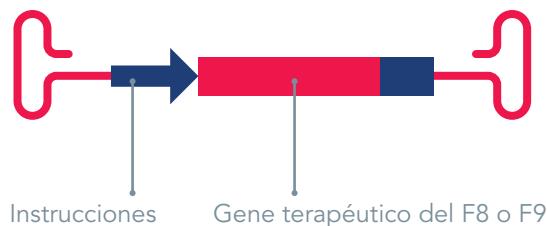
¿Cómo funcionan las tecnologías genéticas?

¿Por qué utilizan virus las tecnologías genéticas?

La mayoría de las tecnologías genéticas usan vectores virales para introducir el gene terapéutico a la célula diana. Los virus tienen una capacidad natural para entrar en las células, lo que los convierte en un medio eficaz para administrar el gene terapéutico. Los vectores virales están formados por la capa externa del virus y han sido modificados para eliminar todo el material causante de enfermedades.

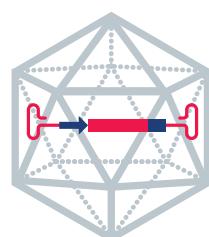
Transgene terapéutico

El gene terapéutico a menudo es llamado "transgene". El gene terapéutico también contiene instrucciones sobre dónde deben producirse en el cuerpo las proteínas funcionales del factor de coagulación.

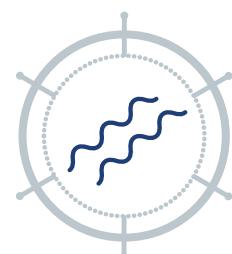


Vectores virales

Los vectores virales más comúnmente utilizados son virus adenoasociados (VAA) y lentivirus. Ambos tipos de vector funcionan para introducir el transgene a las células, pero pueden dirigirse a diferentes tipos de células y generar diferentes cambios en el ADN celular.



Virus adenoasociado
(Vector AAV)



Lentivirus
(Vector lentiviral)

Puede pensarse en los vectores como cajas de envío

que transportan el gene del factor de coagulación terapéutico a su destino final.



¿Qué es la terapia génica con VAA?

La terapia génica con VAA es un tratamiento para la hemofilia A o B que transporta una copia terapéutica del gene del F8 o del F9 al hígado, lo que permite a las células hepáticas producir proteínas funcionales de F8 o F9 que se liberan al torrente sanguíneo.

Hay cuatro productos de terapia génica con VAA aprobados y tres son un tratamiento disponible en algunos países.

Hemofilia A

TRATAMIENTO	PATROCINADOR
Roctavian® (valoctocogene roxaparvovec-rvox)	BioMarin

Aprobado por primera vez en 2022

Para el tratamiento de adultos con hemofilia A grave, sin historial de inhibidores del F8 y sin anticuerpos detectables del VAA5.

Disponible en Estados Unidos, Alemania e Italia.

Hemofilia B

TRATAMIENTO	PATROCINADOR
Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec-drlb)	CSL Behring

Aprobado por primera vez en 2022

Para el tratamiento de adultos con hemofilia B grave y moderadamente grave.

Disponible en Estados Unidos, Unión Europea, Reino Unido, Canadá, Suiza y Australia.

TRATAMIENTO	PATROCINADOR
BBM-H901 (dalnacogene ponparvovec)	Belief BioMed y Takeda China

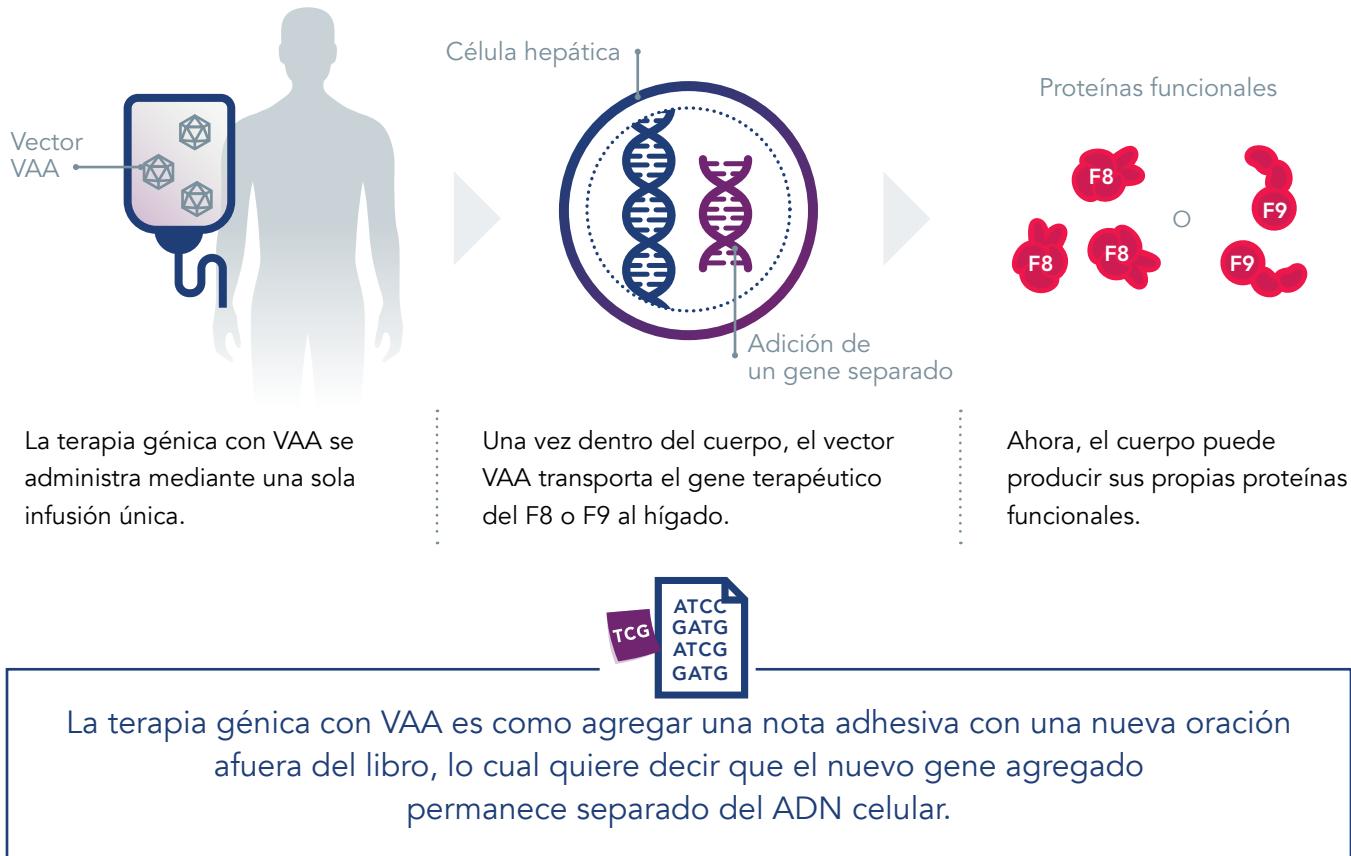
Aprobado en 2025

Para el tratamiento de adultos con hemofilia B, de moderada a grave.

Disponible en China.

Advertencia: Decidir someterse a la terapia génica con VAA es un proceso potencialmente largo y complejo que debería iniciar con una conversación de toma de decisiones compartidas con su proveedor de atención médica. Existen múltiples pruebas de elegibilidad y rigurosos requisitos de seguimiento a largo plazo, de hasta 15 años.

¿Cómo funciona la terapia génica con VAA?



¿Qué pasará con mis niveles de factor de coagulación?

No hay forma de predecir la manera en la que los niveles de factor de una persona responderán a la terapia génica con VAA o cuánto durarán sus efectos. La terapia génica con VAA no puede volver a administrarse y no puede usarse en niños.



En la mayoría de las personas con:

- **Hemofilia A** Los niveles de factor se incrementan hasta un rango de leve a normal, pero podrían disminuir con el tiempo o podrían estabilizarse después de una disminución inicial.

- **Hemofilia B** Los niveles de factor se incrementan hasta un rango de leve a normal y generalmente se mantienen a largo plazo.

Algunas personas tienen una baja respuesta o no responden a la terapia génica.

Para obtener más información sobre la terapia génica con VAA consulte la [Herramienta SDM](#) de la FMH y la [Plataforma de aprendizaje electrónico](#).



¿Qué es la terapia génica lentiviral?

La terapia génica lentiviral se estudia como posible tratamiento para la hemofilia A mediante la introducción de una copia funcional del gene del F8 a las propias células madre sanguíneas del paciente. Todas las células sanguíneas futuras producidas por estas células madre contendrán una copia funcional del gene del factor de coagulación, lo que permitirá al organismo producir su propia proteína del factor de coagulación.

La terapia génica lentiviral todavía se encuentra en fase de ensayos clínicos y, por ende, hay muchas preguntas que aún no tienen respuesta, particularmente en torno a la seguridad y la durabilidad a largo plazo. La terapia génica lentiviral ha sido aprobada para otros dos trastornos sanguíneos poco comunes: enfermedad de células falciformes y β-talasemia.

Hay dos terapias lentivirales para la hemofilia A actualmente en fase de investigación.

TRATAMIENTO

CD68-ET3-LV

**Bajo investigación clínica
(NCT05265767)**

PATROCINADOR

**Christian Medical College,
Vellore, India**

TRATAMIENTO

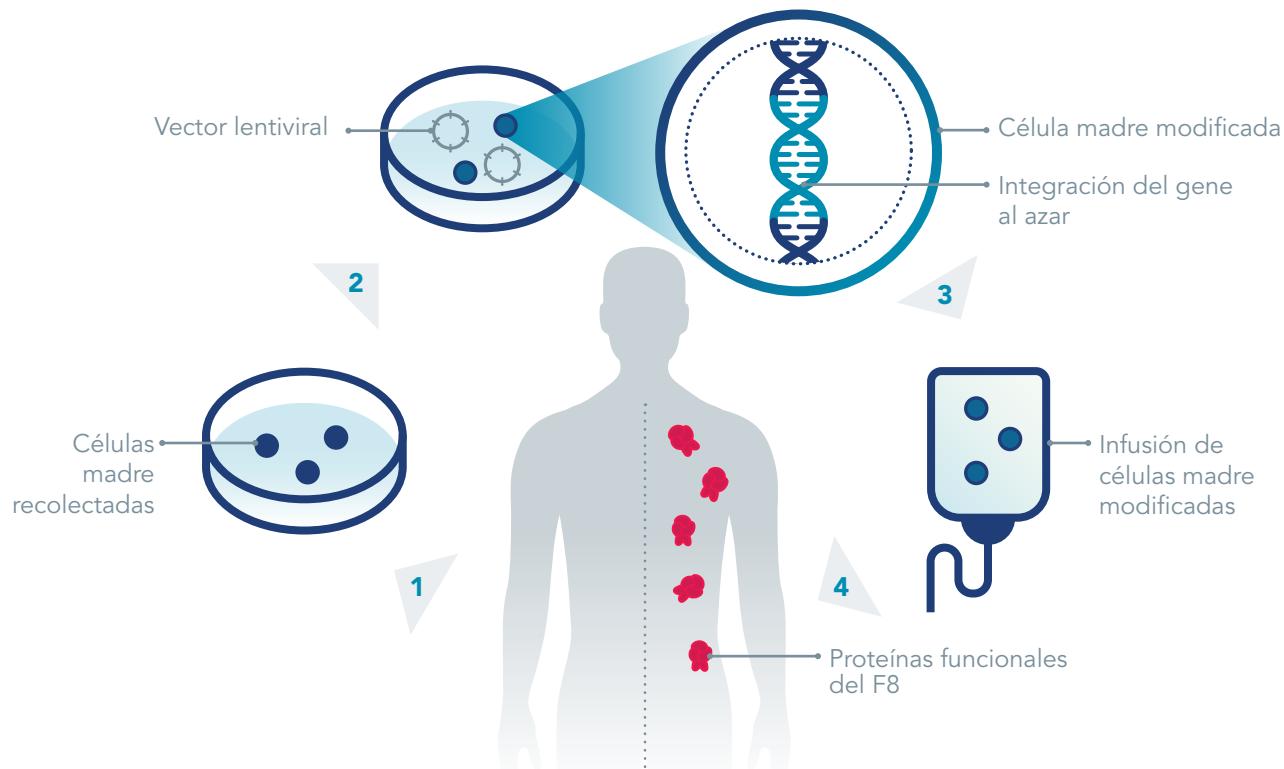
Pleightlet (MUT6)

**Bajo investigación clínica
(NCT03818763)**

PATROCINADOR

Medical College of Wisconsin

¿Cómo funciona la terapia génica lentiviral?



1. La terapia génica lentiviral se administra mediante **transferencia autóloga de células** "propias", en la que las propias células madre sanguíneas de una persona se recolectan y modifican fuera del cuerpo.
2. Estas células madre se modifican fuera del cuerpo con un lentivirus que transporta el gene terapéutico del F8.
3. Enseguida, las células madre modificadas se vuelven a infundir al cuerpo, y el gene terapéutico del F8 se transmite a todas las células sanguíneas futuras.
4. Con la inserción del gene terapéutico, el cuerpo puede producir sus propias proteínas funcionales del F8.



La terapia génica lentiviral es como insertar al azar una nueva oración en cualquier parte del libro, incluso en medio de una oración existente.

Esto quiere decir que el gene terapéutico del F8 se transmitirá a todas las células sanguíneas futuras, lo que generará efectos sostenidos del tratamiento.

Sin embargo, la incorporación al azar al ADN podría implicar riesgos de seguridad desconocidos.

¿Qué es la edición génica?

La edición génica utiliza una maquinaria especializada, conocida como CRISPR, para alterar de manera precisa secciones específicas del ADN en tipos específicos de células. La edición génica puede corregir pequeños errores genéticos o puede insertar genes en lugares seguros específicos. En el caso de la hemofilia, todas las tecnologías actualmente en desarrollo usan lugares seguros para incorporar una copia terapéutica del gene del F8 o del F9 al ADN celular.

La edición génica todavía se encuentra en fase de ensayos clínicos y, por ende, hay muchas preguntas para las cuales aún no existe una respuesta.

Hay tres terapias de edición génica para la hemofilia actualmente en investigación.

Hemofilia A

TRATAMIENTO	PATROCINADOR
MGX-001	Metagenomi
Bajo investigación preclínica	

Hemofilia B

TRATAMIENTO	PATROCINADOR
REGV131-LPN1265	Regeneron
Bajo investigación clínica (NCT06379789)	

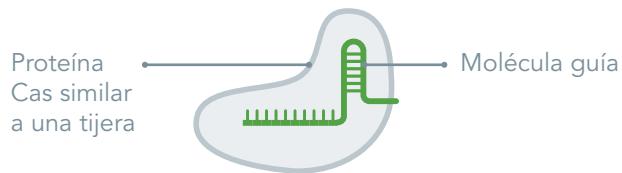
TRATAMIENTO	PATROCINADOR
BE-101	Be Biopharma
Bajo investigación clínica (NCT06611436)	

¿Cómo funciona la edición génica?

Paso 1: Administración del gene terapéutico y de la maquinaria de edición génica

Maquinaria de edición génica

La maquinaria de edición génica consiste en una proteína Cas similar a una tijera y una molécula guía.



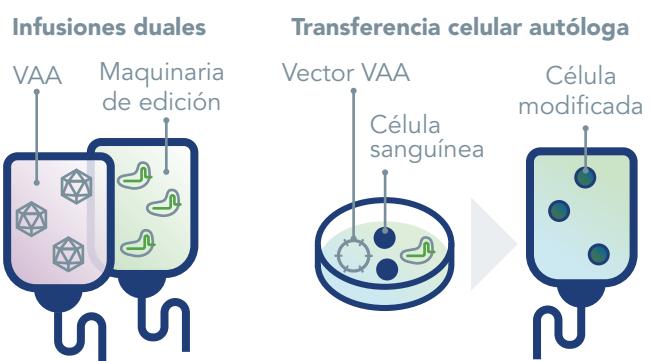
Dos métodos de administración

Las tecnologías de edición génica pueden usar múltiples métodos de administración para el paso 1, dependiendo del tipo del producto.

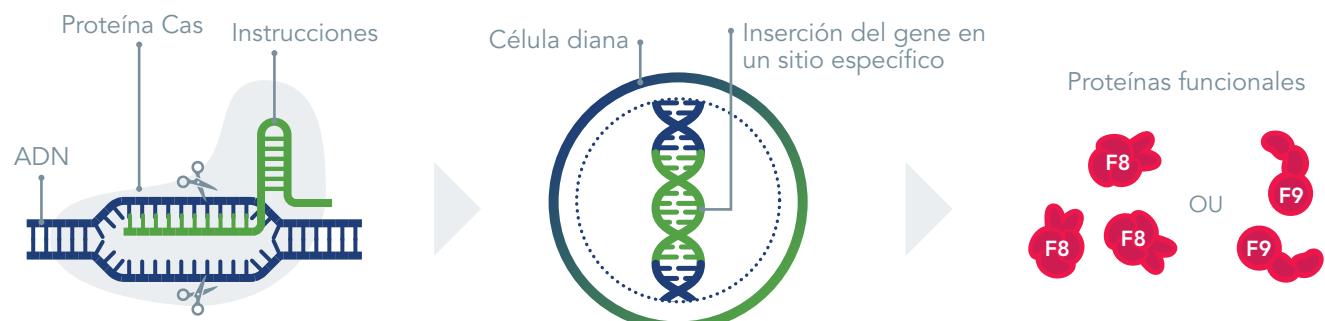
Infusiones duales: Como en la terapia génica con VAA, el tratamiento se administra dentro del cuerpo.

Transferencia autóloga de células "propias":

Como en la terapia génica lentiviral, el tratamiento se administra fuera del cuerpo después de recolectar las células sanguíneas.



Paso 2: Incorporación dirigida del gene terapéutico del F8 o F9



La molécula guía dirige a la proteína Cas al lugar exacto en donde realiza el corte.

El gene terapéutico del F8 o F9 se inserta en un lugar específico y seguro del ADN.

Con el gene terapéutico insertado, el cuerpo puede producir sus propias proteínas funcionales.



La edición génica es como agregar una cláusula gramaticalmente correcta en medio de una oración existente.

Resumen de tecnologías genéticas para la hemofilia

	Terapia génica con VAA	Terapia génica lentiviral	Edición génica
¿En qué etapa de desarrollo clínico se encuentran?	1 tratamiento aprobado y disponible para la hemofilia A. 3 tratamientos aprobado y 2 disponibles para la hemofilia B.	2 productos en fase 1 para la hemofilia A.	1 tecnología completó estudios preclínicos para la hemofilia A. 2 productos en ensayos clínicos de fase 1/2 para la hemofilia B.
¿Cómo se administran?	Dentro del cuerpo: infusión intravenosa única.	Fuera del cuerpo: recolección de células madre, modificación de células, y transferencia celular autóloga.	Dentro del cuerpo: infusión dual. Fuera del cuerpo: recolección de células, modificación de células, y transferencia celular autóloga.
¿Pueden usarse más de una vez?	Actualmente, todas las tecnologías genéticas son tratamientos de administración única porque, la mayoría de las veces, los vectores virales solo pueden introducirse al cuerpo una vez debido a la respuesta inmunológica que desencadenan. Si el tratamiento no tuviera éxito, los pacientes pueden volver de manera segura a su tratamiento anterior o considerar otras opciones de tratamiento no genético.	Se administra una sola vez.	Las tecnologías que utilizan VAA dentro del cuerpo son tratamientos que se administran una sola vez. Las tecnologías administradas fuera del cuerpo tienen la posibilidad de permitir tratamientos repetidos.
¿Cómo modifican al ADN?	La mayoría de los transgenes existen separados del ADN. Sin embargo, podría haber bajos ni-veles de integración al ADN, generalmente inferiores al 1%.	Todos los transgenes se insertan al azar al ADN.	Dirige con precisión la inserción de genes en secciones específicas del ADN.
¿Existen riesgos para el hígado?	Sí, aproximadamente 80% de las personas con hemofilia A y aproximadamente 20% de las personas con hemofilia B presentan aumento de las enzimas hepáticas.	Desconocidos y poco probables.	Es probable que las tecnologías que utilizan VAA dirigidos al hígado causen aumento de las enzimas hepáticas.
¿Qué tan duraderos son los efectos?	En el caso de la hemofilia A, el aumento en los niveles de factor muestra durabilidad variable. En el caso de la hemofilia B, el aumento en los niveles de factor parece ser de largo plazo.	La durabilidad dependerá del tipo de células a las que se dirijan. Actualmente se desconoce la durabilidad de estas tecnologías genéticas, pero tienen el potencial de ser duraderas a largo plazo.	
¿Pueden usarse en niños?	Esta terapia génica actualmente no está aprobada para usarse en niños con hemofilia.	Es poco probable que la terapia génica lentiviral esté disponible para usarse en niños con hemofilia.	Es probable que la edición génica esté disponible para usarse en niños con hemofilia.
¿Son hereditarios los efectos?	No. Todas las tecnologías genéticas están dirigidas a células no reproductivas; por ende, los efectos no pueden transmitirse a los hijos.		
¿Es reversible el tratamiento?	No. Una vez administrado el gene terapéutico, el proceso no puede detenerse ni revertirse.		

Referencias

1. Hermans C, Valentino LA, Thurnburg CD, et al. A novel gene editing lexicon strategy for the haemophilia community: Research plan for development and preliminary results. *Hemophilia*. 2024.
2. Kessler CM, Valentino LA, Thurnburg CD, et al. Development of a novel gene editing lexicon for hemophilia: methodology and results. *Res Pr Thromb Haemost*. 2025.
3. McKeown W, Hermans C, Unzu C, et al. Operationalising a Haemophilia Gene Editing Lexicon for Practical Use. *Haemophilia*. *Hemophilia*. 2025.

Descargo de responsabilidad: La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) no participa en el ejercicio de la medicina y en ningún caso recomienda tratamientos para personas específicas. La FMH no garantiza, de manera explícita o implícita, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en este documento sean correctas. Por estas razones se recomienda enfáticamente que, antes de administrar cualquiera de los fármacos mencionados en esta publicación, las personas obtengan la asesoría de un consejero médico y/o consulten las instrucciones impresas proporcionadas por la empresa farmacéutica. La FMH no respalda productos de tratamiento o fabricantes; cualquier referencia al nombre de un producto no constituye su respaldo por parte de la FMH.



Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)
© World Federation of Hemophilia, 2025

La FMH alienta la traducción y redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia/trastornos de la coagulación sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Datos e Investigación.

Esta publicación está disponible como archivo PDF en la página internet de la FMH:
www.wfh.org.

Federación Mundial de Hemofilia

1184, rue Sainte-Catherine Ouest
Bureau 500, Montréal (Québec) H3B 1K1
Canada

+1 514.875.7944
wfh@wfh.org

wfh.org