

## Medicina de precisión en hemofilia

### Precision medicine in hemophilia

Dunia de la Caridad Castillo González<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-4953-9440>

Roberto Lardoeyt Ferrer<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4921-5630>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

Recibido: 05/06/21

Aceptado: 17/08/21

#### **Al Director:**

*La hemofilia podría no ser considerada un problema de salud debido a su baja prevalencia, pero es una de las enfermedades de más alto costo para el presupuesto del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Hasta el momento no se ha abordado la asociación de elementos clínicos y moleculares de la enfermedad que permitan establecer una medicina más personalizada y predictiva para los pacientes que la padecen, lo que constituye una premisa del Programa de Hemofilia en Cuba.*

*El tratamiento de la hemofilia tiene como objetivo la disminución o desaparición de los sangrados y las complicaciones derivadas de la recurrencia de estos y, por tanto, que los hemofílicos tengan una calidad de vida comparada a la de las personas que no presentan esta enfermedad. Las complicaciones más temidas son las discapacidades físicas secundarias a las hemorragias músculo-articulares repetidas y la presencia de inhibidores.<sup>(1)</sup>*

*Lograr esta meta ni es, ni ha sido fácil. Diversas estrategias terapéuticas se han implementado para tratar a los pacientes con hemofilia, y no han sido pocos los escollos, pero más grandes han sido los avances de las ciencias para acercarnos a la medicina personalizada de precisión (MPP).<sup>(2)</sup> Este término también reconocido como medicina de las 4 P –preventiva, predictiva, personalizada y participativa– es a nuestro juicio y al de muchos investigadores, el camino correcto a transitar.<sup>(3,4)</sup>*

*Desde hace años, en la consulta de coagulopatías hereditarias del Instituto de Hematología e Inmunología “Dr. José Manuel Ballester Santovenia” (IHI) se establecieron estos principios, tal vez, porque correspondía instaurar un tratamiento ante un “caso complicado”, por la premura de dar una respuesta a una situación clínica determinada o por la necesidad de ahorrar los recursos. Lo cierto es que, sin muchas herramientas a la mano, se inició la medicina personalizada y de precisión para casi todos los pacientes con hemofilia a los que se les brindó atención médica. Entre los elementos claves fueron detectados el tipo y la gravedad de la enfermedad, dados por el laboratorio. Así como la valoración clínica que incluía: respuesta ante determinado tratamiento y evento de sangrado. Por último, el manejo individual y personal de la enfermedad, el entorno familiar, lugar de residencia, estilos de vida, entre otros aspectos.*

*En la actualidad, esta visión personalizada del tratamiento avanza con pasos firmes apoyada en la perspicacia médica, las tecnologías “ómicas”, las ciencias bioinformáticas y todo el basamento del desarrollo digital de la información.<sup>(2)</sup> El desarrollo de estrategias de estratificación de pacientes con hemofilia según resultados “ómicas” permitirá la identificación de grupos de expresividad clínica semejante y el establecimiento de medidas terapéuticas diferenciadas.<sup>(2,5)</sup>*

*Recientemente se concluyó la caracterización molecular y clínica de los pacientes con hemofilia en Cuba. Esta investigación se basó en la obtención de parámetros clínico-epidemiológicos en 496 personas con este diagnóstico en el país y en el estudio molecular directo a través de la técnica de secuenciación masiva en 109 pacientes. Se aplicó un algoritmo de trabajo que permitió la reclasificación y el diagnóstico de casos nuevos.<sup>(6)</sup>*

*Con la información “ómica” obtenida se pudo establecer la relación del genotipo con el fenotipo clínico y de laboratorio de 97 pacientes que acudían de forma sistemática a la consulta médica. Las alteraciones identificadas incluyeron los cambios puntuales, las pequeñas deleciones e inserciones, las variantes estructurales grandes y las inversiones de los intrones 22 y 1. Veinte pacientes mostraron más de una modificación mutacional y la mayoría presentó cambios en los genes F8 o F9 y en el gen factor von Willebrand. Se identificaron mutaciones nulas en todos los pacientes que presentaron inhibidores y asociaciones entre algunas variantes en relación con el color de la piel, el tipo y la gravedad de la hemofilia.*

*Los resultados obtenidos permitirán un asesoramiento genético y el perfeccionamiento del programa cubano de atención integral a la hemofilia y de prevención, diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedades genéticas y defectos congénitos en Cuba. También apoyará la selección de estrategias terapéuticas personalizadas y la inclusión de planes de distribución acorde a la población de hemofílicos en centros de tratamientos. Por otra parte, optimizará el registro nacional de coagulopatías hereditarias a partir de la inclusión de nuevos datos; y permitirá el acceso a una evaluación clínica y molecular acorde a diagnóstico ofrecido.*

Guio H afirmó que “se está viviendo un momento importante en la historia de la genética médica al estudiar todo el genoma de una persona para encontrar la causa de la enfermedad subyacente y de esa forma impactar en la respuesta clínica al tratamiento.”<sup>(7)</sup>

*La medicina personalizada de precisión se impondrá cada día más y necesitará el desarrollo de las ciencias “ómicas” y otras disciplinas relacionadas. En el contexto nacional se insta a profesionales cubanos al estudio y aplicación de la información derivada de los estudios moleculares con el objetivo de seleccionar a pacientes con los conocimientos de seleccionar mejor a los pacientes para diferentes esquemas de tratamiento y ofrecerles una estrategia adecuada de seguimiento clínico.*

## Referencias bibliográficas

1. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J ThrombHaemost.* 2017;15(11):2115-24.
2. Spadarella G, Di Minno A, Milan G, Franco N, Polimeno M, Castaldo F, et al. Paradigm shift for the treatment of hereditary haemophilia: Towards precision medicine. *Blood Rev [Internet].* 2020 Jan;39:100618. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100618>
3. Vidal Ledo M, Morales Suárez I, Menéndez Bravo JA, González Cárdenas LT, Portuondo Sao M. Medicina de precisión personalizada. *Educ Médica Super [Internet].* 2020 [acceso 19/05/21];34(1):1-15, Disponible en: <http://www.ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/2243>
4. Miguel J, Perón R. Medicina de precisión y medicina basada en la evidencia. *Rev Cub Med Mil [Internet].* 2019Dic [acceso 19/05/21];48(4):e321. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572019000400018&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572019000400018&lng=es)
5. Silva Zolezzi I. Genómica y medicina. 2011 [acceso 19/05/21];22(1):15-27. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2011000100004&lng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2011000100004&lng=es)
6. Nina Borrás Agustí, Dunia Castillo González, Natalia Comes Fernández, Laura Martín-Fernández, Consuelo Macías Abraham, Rene Antonio Rivero Jiménez, et al. Abstracts Book: Genetic diagnosis and molecular epidemiology description of a cohort of 109 hemophilic cubans (P018). *Haemophilia [Internet].* 2020Feb [acceso 19/05/21;26(S2):27-181. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.13911>
7. Guio H. Ciencias básicas y las “ómicas” en la práctica clínica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(4):629-32.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Dunia de la Caridad Castillo González:* concepción del trabajo, redacción del manuscrito original, revisión crítica de su contenido y aprobación de la versión final.

*Roberto Lardoezt Ferrer:* realizó aportes importantes al artículo, revisión crítica de su contenido y aprobación de la versión final.