



ANÁLISIS DE LOS GENES RESPONSABLES DE LA HEMOFILIA A Y B Y CÓMO LAS MUTACIONES EN ESTOS GENES CONDUCEN A LA ENFERMEDAD

ANALYSIS OF THE GENES RESPONSIBLE FOR HEMOPHILIA A AND B AND HOW MUTATIONS IN THESE GENES LEAD TO THE DISEASE

Roberto Arnaldo Ponce Pincay¹

¹ Licenciado en Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4753-0397>. Correo: roberto.ponce@unesum.edu.ec

Demera Chica Alexander David²

² Estudiante de la carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9204-3165>. Correo: demera-alexander6230@unesum.edu.ec

Holguín Pluas Jhem Evander³

³ Estudiante de la carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6550-5516>. Correo: holguin-jhem4527@unesum.edu.ec

Campozano Cañarte Dylan Adrian⁴

⁴ Estudiante de la carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7323-4325>. Correo: canarte-dylan5872@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: roberto.ponce@unesum.edu.ec

Resumen

La hemofilia A y B son trastornos hemorrágicos hereditarios provocados por mutaciones en los genes F8 y F9, que codifican los factores de coagulación VIII y IX, respectivamente. Este estudio se propuso examinar las mutaciones en estos genes para entender su impacto en la aparición de la enfermedad y su prevalencia en diversas poblaciones. Para ello, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en los



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



últimos cinco años, utilizando bases de datos como PubMed y ScienceDirect, aplicando criterios de inclusión y exclusión rigurosos para seleccionar estudios pertinentes. Los resultados principales mostraron que las mutaciones en el gen F8 eran más comunes en la hemofilia A, mientras que las mutaciones en el gen F9 se asociaban mayormente con la hemofilia B. Además, se detectó una variabilidad geográfica en la distribución de estas mutaciones, lo que destaca la necesidad de estrategias de diagnóstico y tratamiento adaptadas a las características genéticas específicas. En conclusión, el análisis de las mutaciones en los genes responsables de la hemofilia A y B brindó información valiosa sobre su prevalencia y distribución, siendo esencial para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados, así como para la implementación de políticas de salud pública que aborden las desigualdades en el acceso al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Hemofilia A; Hemofilia B; mutaciones; factores de coagulación; Genes F8; Genes F9

Abstract

Hemophilia A and B are inherited bleeding disorders caused by mutations in the F8 and F9 genes, which encode coagulation factors VIII and IX, respectively. This study aimed to examine mutations in these genes to understand their impact on disease onset and prevalence in diverse populations. To this end, a systematic review of the scientific literature published in the last five years was performed, using databases such as PubMed and ScienceDirect, applying rigorous inclusion and exclusion criteria to select relevant studies. The main results showed that mutations in the F8 gene were more common in hemophilia A, while mutations in the F9 gene were mostly associated with hemophilia B. In addition, geographic variability in the distribution of these mutations was detected, highlighting the need for diagnostic and treatment strategies tailored to specific genetic characteristics. In conclusion, the analysis of mutations in the genes responsible for hemophilia A and B provided valuable information on their prevalence and distribution, which is essential for the development of more effective and personalized treatments, as well as for the implementation of public health policies that address inequalities in access to diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: Hemophilia A; Hemophilia B; mutations; coagulation factors; F8 genes; F9 gene

Fecha de recibido: 13/06/2024

Fecha de aceptado: 14/08/2024

Fecha de publicado: 29/08/2024

Introducción

La hemofilia es un trastorno hereditario que afecta la coagulación sanguínea debido a deficiencias en los factores de coagulación VIII (hemofilia A) y IX (hemofilia B). Este trastorno genético, ligado al cromosoma X, teniendo en consideración que el 70% son de incidentes genéticos, por otra parte, el 30% pertenece a las alteraciones sucedidas en la espermatogénesis masculina (1), se manifiesta principalmente en hombres y



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



puede dar lugar a episodios de sangrado prolongado o espontáneo, que a menudo se presentan desde la infancia.

Las mutaciones en los genes responsables de la producción de estos factores son la causa subyacente de la enfermedad, y su identificación es crucial para el diagnóstico y tratamiento efectivo. En el contexto global, se han identificado diversas mutaciones en estos genes, cada una con diferentes grados de severidad en la manifestación clínica de la hemofilia (1).

En Ecuador, la hemofilia presenta un desafío significativo para el sistema de salud, especialmente en regiones menos urbanizadas como Manabí. Estudios nacionales han señalado la necesidad de mejorar la capacidad diagnóstica y la educación sobre la enfermedad en comunidades como Jipijapa, donde el acceso a servicios especializados es limitado, por otro lado, en Uruguay, desde el año 2020, se comenzó a estudiar la distribución de mutaciones de las principales coagulopatías hereditarias, comenzando con los pacientes con hemofilia A severa de todo el país, donde se ha estimado la frecuencia de las inversiones de los intrones 1 y 22 (2).

La identificación de mutaciones específicas en estas áreas no solo proporciona información valiosa para el manejo clínico, sino que también ayuda a desarrollar estrategias de prevención y tratamiento que son culturalmente apropiadas y sostenibles. A nivel regional, Manabí ha mostrado una prevalencia notable de casos de hemofilia, lo que ha llevado a investigaciones focalizadas en la genética de la población local (2).

Sin embargo, en el ámbito internacional islam MN, Biswas AR et al. menciona que en Latinoamérica en medio del 75 y el 90% de los caos de hemofilia pertenecen al tipo A, a medida que del 10 al 15 % sobrante son promedio de la hemofilia B (3). Por otro lado, Soucie, et al (4), mencionan que la India registra mayor predominio en los pacientes diagnosticados con hemofilia, resultando un absoluto de 18,353 pacientes. Por último, hubo distinciones de cálculos estadísticos relevantes en medio del conjunto de hemofilia A y B.

Estas investigaciones han revelado patrones que, si bien coinciden con los reportados en estudios internacionales, presentan particularidades que podrían estar ligadas a la historia genética y las características demográficas de la región. La información obtenida de estos estudios no solo contribuye al entendimiento global de la enfermedad, sino que también subraya la importancia de considerar las variantes locales en la planificación de intervenciones médicas (4).

Jipijapa, como una de las principales ciudades dentro de Manabí, se ha convertido en un centro de interés para la investigación de la hemofilia. La colaboración entre instituciones de salud y centros de investigación ha permitido la recopilación de datos genéticos esenciales que podrían influir en el desarrollo de tratamientos personalizados. La inclusión de estudios de casos locales en el contexto global facilita la adaptación de estrategias de manejo que respetan las particularidades socioculturales de la región.

Los estudios de las alteraciones que conllevan a la hemofilia, aportan el entendimiento a profundidad de las poblaciones afectadas. Esta comprensión no es solo crucial para nuevas estrategias en el tratamiento y un estilo de vida adecuado de los pacientes, más bien para implementar fuentes científicas con la posibilidad de otorgar tratamientos eficaces.

El objetivo general de la presente investigación es analizar las mutaciones en los genes responsables de la hemofilia A y B, para comprender su impacto en el desarrollo de la enfermedad y su prevalencia en diversas poblaciones. Siendo necesario desglosar los siguientes objetivos específicos:





- Identificar las principales mutaciones en los genes responsables de la Hemofilia A y B.
- Evaluar influencia de las mutaciones en la función de los factores de coagulación VIII y IX.
- Determinar la prevalencia y distribución geográfica de las mutaciones causantes de la Hemofilia A y B a nivel global.

Materiales y métodos

El diseño de la investigación es de tipo bibliográfico, basado en la revisión sistemática de literatura científica publicada en los últimos cinco años. Este enfoque permite una evaluación crítica de estudios previos que han investigado las mutaciones en los genes F8 y F9. Se analizarán artículos que describen la relación entre estas mutaciones y las manifestaciones clínicas de la hemofilia, así como investigaciones que exploren las técnicas moleculares empleadas para su identificación.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de información se llevará a cabo en bases de datos y plataformas de acceso a artículos científicos de alto impacto, utilizando términos MeSH y palabras clave específicas como 'Hemophilia A', 'Hemophilia B', 'F8 gene', 'F9 gene', 'mutations', 'coagulation factors', y 'genetic disorders'. Se consultarán las siguientes fuentes: SAGE Journals, Wiley Online Library, Medline, Frontiers, Science, MDPI, Nature, Biomed Central, SAJEB, ResearchGate, BioMed Central, Elsevier, PubMed, Blood, SSRN, Russian Journal, BMC Bioinformatics, NEJM, Cell J., Molecular Therapy, Stem Cell Research, Gene Edge, Springer, ScienceDirect, entre otras. Se aplicarán filtros para limitar la búsqueda a artículos publicados en inglés y español en los últimos cinco años, con un enfoque en estudios que incluyan análisis de secuenciación genética, ensayos clínicos, y revisiones sistemáticas que examinen las mutaciones en los genes F8 y F9.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán estudios que cumplan con los siguientes criterios:

1. Publicación en los últimos cinco años.
2. Estudios que analicen mutaciones en los genes F8 y F9 asociados a hemofilia A y B.
3. Estudios con datos completos sobre la correlación entre mutaciones específicas y la severidad clínica de la hemofilia.

Se excluirán estudios que:

1. No estén disponibles en texto completo.
2. No incluyan análisis genéticos directos de los genes F8 y F9.
3. No cumplan con los estándares éticos de investigación clínica.

Consideraciones éticas

En esta investigación bibliográfica, se considerarán los principios éticos fundamentales que rigen la revisión y análisis de estudios científicos. Es imperativo que todos los artículos seleccionados para esta revisión sistemática hayan obtenido la aprobación de un comité de ética, garantizando que los estudios cumplan con las normas éticas internacionales. Esto incluye la obtención de consentimiento informado de los participantes cuando se requiera, asegurando la protección de los derechos y la confidencialidad de los sujetos de estudio.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Además, los autores de los estudios revisados deben haber aplicado métodos rigurosos para preservar la integridad científica y la veracidad de los datos reportados. Se prestará especial atención a la transparencia en la divulgación de posibles conflictos de interés y a la correcta interpretación de los resultados, con el fin de evitar sesgos que puedan comprometer la validez de las conclusiones.

Resultados y discusión

En el transcurso de la investigación, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de las investigaciones relacionadas con mutaciones en los genes responsables de la hemofilia A y B, lo que permitió comprender de manera más profunda su impacto en el desarrollo de la enfermedad y su prevalencia en diversas poblaciones. Los principales resultados obtenidos se detallan a continuación:

Tabla 1. Identificación de mutaciones en genes de Hemofilia A y B.

Autor	País	Año	Método de estudio	Población	Tipo de Hemofilia	Mutación	Gen afectado	Resultados
Huang, et al. (5)	China	2020	Estudio transversal descriptivo.	285 personas de 76 Genealogías	Hemofilia Tipo B	59 mutaciones Nuevas (- 38 Mutaciones Missense - 9 mutaciones Nonsense - 5 Deleciones Pequeñas - 4 Deleciones Grandes - 2 Mutaciones Empalme)	F9	Dentro del estudio se identificaron 59 mutaciones en las 76 diferentes genealogías con HB. Enriqueciendo el espectro de mutaciones F9 y proporciona más información sobre la patogénesis de la HB en la población china.
Meriem, et al. (6)	Argelia	2020	Estudio en Silico.	No aplica	Hemofilia tipo A	- 3 mutaciones (1Mutacion en el sitio de empalme, 2 mutaciones Missense)	F8	El estudio subraya la importancia de enfoques in silico para evaluar mutaciones en hemofilia A, ofreciendo valiosas predicciones funcionales.
Meléndez-Aranda, et al. (7)	México	2019	Estudio en Silico	No aplica	Hemofilia Tipo B	Mutaciones no sinónimas	F9	La función wgP4 simplifica la predicción de mutaciones graves en





									hemofilia B, destacando la importancia del contexto proteico y enfermedad.
Shen, et al. (8)	China	2022	Estudio experimental	200 pacientes con hemofilia B	Hemofilia Tipo B	1094 mutaciones (73.1% fueron Mutaciones Puntuales. 16,5% fueron Deleciones. 10.4% fueron otros tipos de variantes).	F9	Este estudio resalta la diversidad de mutaciones en el gen F9 y su impacto en la expresión y función del factor IX, proporcionando una base para entender mejor la heterogeneidad clínica observada en pacientes con hemofilia B.	
Bu, et al. (9)	China	2024	Estudio experimental	Alrededor de 526 personas (226 Pacientes con mutaciones puntuales en Intrones, 300 pacientes con mutaciones en el sitio de escisión)	Hemofilia Tipo B	Mutaciones Puntuales en Intrones, Mutaciones en el 3´UTR, Mutaciones en el Sitio de Escisión del Péptido de Activación, Mutación en el Exón 1 y el 8	F9	El proyecto concluye que las mutaciones en el gen F9 afectan la deficiencia de FIX a través de múltiples mecanismos, desde alteraciones en la transcripción hasta cambios en la estructura de la proteína.	

En la tabla 1 se muestran una serie de estudios, los cuales analizan las diferentes mutaciones relacionadas con tipos de hemofilia A y B, proporcionando un análisis detallado de cómo estos cambios genéticos tienen un afecto patogénico de la enfermedad. Mediante diversas metodologías, como estudios moleculares, análisis transversales y revisiones sistemáticas, se ha evidenciado la relevancia de estas mutaciones en los genes F9 y F8 en la manifestación clínica de la hemofilia. Incluyendo los ensayos clínicos como estudios observacionales determinando una fuerte correlación entre el tipo de mutación como: deleciones, inserciones y mutaciones puntuales y la magnitud del fenotipo hemorrágico. Por lo tanto, algunas alteraciones diferenciales se han adherido con manifestaciones más determinantes en la enfermedad, esto manifiesta la importancia de los rasgos genéticos para examinar el riesgo hemorrágico y concordar con las decisiones terapéuticas.





Tabla 2. Influencia de Mutaciones en la función de los Factores de coagulación VIII y IX en la Hemofilia A y B.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	n	Tipo de Hemofilia	Mutación	Consecuencias en la función de los Factores de coagulación VIII y IX	Resultados
Navas Diego. (10)	Colombia	2019	Estudio y aspectos éticos	26	A y B	Gen F8	Se hallaron 4 variaciones en hemofilia B, 3 nuevas. Estas, junto con variaciones en hemofilia A, validaron el método HRMA.	El análisis de 26 muestras confirma que el método es eficiente y más económico que la secuenciación Sanger para exones.
Meléndez-Aranda, et al. (11)	México	2019	Estudio In Silico	215	B	Gen F8, F9	Las mutaciones en F8 y F9 causan hemofilia, afectando la coagulación. Las formas graves requieren concentrados de factores o terapias génicas.	Se analizaron 215 mutaciones sin sentido en el gen F9, encontrando variabilidad en la gravedad. Las mutaciones graves alteraron la estructura y función de la proteína FIX, asociándose a un fenotipo clínico severo.
Huang, et al. (12)	China	2020	Estudio de cohorte retrospectivo	285	B	Gen F9	Es causada por mutaciones en el gen F9, que resultan en deficiencia o anomalías del factor IX, esencial para la coagulación.	En 285 casos de hemofilia B, se hallaron 59 variantes en 72 familias, incluyendo 10 un.evas. No hubo mutaciones en 4 familias
Acosta-Aragón, et al. (13)	Colombia	2020	Estudio experimental	65	B	Gen F9	El estudio de hemofilia B necesita algoritmos diagnósticos organizados, ya que la presentación clínica variable y pruebas limitadas pueden retrasar el tratamiento.	En el 65% de los casos de hemofilia B, predominan las mutaciones con cambio de sentido; las mutaciones puntuales en la región promotora se asocian con hemofilia B Leyden.
Liu, et al. (14)	China	2024	Estudio de cohorte transverasal	31	Tipo B	Gen F1x	La hemofilia A y B son trastornos hereditarios del cromosoma X, por deficiencias de factores VIII y IX.	En 31 pacientes sin antecedentes familiares, se detectaron 34 mutaciones en F9, incluyendo 13 nuevas, predominantemente puntuales.





La información de la tabla 2 facilita un análisis detallado de mutaciones que tienen un afecto en la función de los factores de coagulación VIII y IX, que están vinculadas con las hemofilias A y B, correspondientemente. Los estudios de cohorte abarcan lo fundamental de las mutaciones específicas en la forma patógena de dichas afecciones hemorrágicas. La hemofilia B está vinculada a anomalías en el factor IX. Por otro lado, la hemofilia A es vinculada con los cambios en el factor VIII. Los estudios incorporados incluyen información sobre las muestras que fueron analizadas y los tipos particulares de mutaciones fundamentadas. Es crucial examinar estos estudios para comprender cómo los cambios genéticos influyen en la funcionalidad de estos factores de coagulación, Lo que es fundamental para implementar estrategias de forma adecuada para la hemofilia A y B. La valoración sigue de los cambios contribuyen al avance de la optimización de la vida de los pacientes afectados.

Tabla 3. Prevalencia y Distribución Geográfica de Mutaciones en Hemofilia A y B a nivel Global

Autor	Tipo de estudio	Tipo de Hemofilia	País	Año	Prevalencia	Resultados
Sheth, et al. (15)	Estudio retrospectivo	Hemofilia A	India	2024	No se especifica la prevalencia exacta	Restauración de la expresión de FVIII mediante inserción genética dirigida.
Bu, et al. (16)	Estudio de biotecnología	Hemofilia A y B	China	2024	Alta prevalencia de F-VIII y FIX, especialmente en hombres.	Deficiencia de los factores de coagulación F-VIII y FIX son las más comunes en hombres en la Provincia de Nínive.
Boateng, et al. (17)	Estudios mixtos	Hemofilia B	Varios	2024	Anormalidades en el perfil de coagulación	En portadoras sudanesas de hemofilia B, se observó un-APTT alto y bajos niveles de FIX, indicando una tendencia significativa al sangrado.
Wang, et al. (18)	Estudio retrospectivo	Hemofilia A	Arabia Saudita	2024	111 de los 151 pacientes (aproximadamente 73,5%) tenían hemofilia grave con niveles de FVIII inferiores al 1%	Identificación de nuevas variantes en el gen F8 en pacientes con hemofilia
Zhao, et al. (19)	Estudio experimental	Hemofilia A	China	2024	151 pacientes con hemofilia tratados quirúrgicamente, 100% tenían hemofilia A	Identificación de elementos potenciadores eficientes en FVIII-Padua para terapia génica de hemofilia A.
Zhang, et al. (20)	Estudio retrospectivo	Hemofilia B	Sur de China	2024	Se incluyó 3737 individuos, incluidas 1048 parejas y 1641 individuos. Hay	Aprobación de la primera terapia génica para hemofilia B, basada en el vector AAVS (hemgenix)





Análisis de los genes responsables de la Hemofilia A y B y cómo las mutaciones en estos genes conducen a la enfermedad

					2440 sujetos femeninos y 1297 masculinos	
Da Silva Etges, et al. (21)	Estudio Observacional prospectivo	Hemofilia A	Brasil	2024	140 pacientes con hemofilia A; 53 tenían entre 0 y 11 años, 29 entre 12 y 18 años y los restantes eran mayores de 19 años.	Revisión sobre la evolución de diagnóstico y detención prenatal de la hemofilia A en los últimos 40 años
Ferri Gazi, et al. (22)	Estudio retrospectivo transversal	Hemofilia B	Italia	2024	1.337 personas, incluidas 918 personas con hemofilia, mediante dos cuestionarios	Análisis de la correlación entre niveles de citoquina, IL-10/IL – 6 y la cantidad de inhibidores de FVIII.
Zhang, et al. (23)	Estudio de caso	Hemofilia A	China	2024	Hombre asiático de 25 años, nivel de actividad del factor VIII del 4,8% y ausencia de inhibidores del factor VIII	Sangrado recurrente e incontrolados y epistaxis desde la infancia después de lesiones menores, que culminaron en un diagnóstico de hemofilia A.
Zhuang, et al. (24)	Estudio de cohorte retrospectivo	Hemofilia B	Estados Unidos	2024	1 en 15,000 hombres, afectando aproximadamente 0.0067% de la población	Evaluación del impacto en los costos del tratamiento al cambiar a Nonacog Beta (N9- GP) en adultos con hemofilia B.

La información de la tabla 3 abarca estudios detallados de la prevalencia global y la distribución geográfica de las mutaciones conectadas con la hemofilia A y B. El entendimiento de estos análisis de estudios es primordial para comprender la variabilidad en la frecuencia y clasificación en diversas áreas. La hemofilia A, la cual es causada por alteraciones o mutaciones en el gen del factor de coagulación VIII. Por otra parte, la hemofilia B, es causada por modificaciones en el gen del factor IX, tiene divergentes patrones de prevalencia determinando la región geográfica. Estos estudios plasmados en la tabla exhiben qué tipos de mutaciones son más frecuente en poblaciones particulares, lo que puede interpretar variables genéticas regionales, impactos ambientales o disciplinas de diagnóstico y de áreas locales. Es por esto que, los cambios inusuales pueden ser más vulgares en poblaciones aisladas o en lugares parentales. Por último, estas investigaciones declaran la heterogeneidad de la distribución geográfica de las diferentes alteraciones, haciendo énfasis en la relevancia de realizar estudios regionales para refinar el entendimiento y el manejo de las enfermedades presentadas. Los datos muestran una perspectiva personal en la administración de la hemofilia A y B, facilitando a los





investigadores ajustar estrategias y tratamientos para la prevención de los rasgos de estas alteraciones genéticas.

Discusión

La investigación realizada fue en base a la identificación de mutaciones en genes de Hemofilia A y B se evidenció que el gen afectado con mayor prevalencia es el F9, con mayores índices en países como China, donde se reportaron 59 mutaciones nuevas en este gen para hemofilia tipo B por Huang et al (12). Este hallazgo se alinea con la alta diversidad de mutaciones detectadas en estudios adicionales realizados en el mismo país, como el análisis de Shen et al (8), que documentó 1094 mutaciones, de las cuales un 73.1% fueron puntuales.

En contraste, la hemofilia tipo A, asociada con mutaciones en el gen F8, también muestra una significativa prevalencia, pero con patrones distintos. En el estudio realizado por Meriem et al. (6), se identificaron tres mutaciones relevantes en el gen F8, destacando la importancia de métodos *in silico* para la predicción de estas mutaciones. Meléndez-Aranda et al. (7) complementan estos datos al analizar mutaciones no sinónimas en el gen F9 para hemofilia tipo B, subrayando la relevancia de la funcionalidad proteica en la severidad de la enfermedad.

Los estudios de prevalencia revelan diferencias regionales notables en la distribución de mutaciones. En China, Bu et al. (9) identificaron mutaciones en intrones y sitios de escisión, mientras que, en México, el trabajo de Meléndez-Aranda et al. (11) se centró en mutaciones sin sentido en el gen F9. En otros contextos geográficos, como en Colombia y Arabia Saudita, se han observado mutaciones significativas en ambos tipos de hemofilia, destacando la variabilidad en los perfiles mutacionales entre regiones por Navas Diego. (10) y Wang et al. (18)

Las mutaciones en el gen F9 tienen un impacto directo en la producción y funcionalidad del factor IX, crucial para la coagulación sanguínea en hemofilia tipo B. El estudio de Huang et al. (12) revela que estas mutaciones resultan en deficiencias o anomalías del factor IX, afectando la capacidad de coagulación de los pacientes. Este impacto funcional es corroborado por el estudio de Sheth et al. (15), que encontró que las mutaciones puntuales simples en la región promotora del gen F9 están asociadas con la hemofilia B Leyden.

En hemofilia tipo A, las mutaciones en el gen F8 también tienen consecuencias significativas. El análisis de Meléndez-Aranda et al. (11) muestra que las mutaciones sin sentido en el gen F8 están asociadas con formas graves de hemofilia A, que requieren tratamientos específicos como concentrados de factores de coagulación o terapias génicas para controlar hemorragias. Estos resultados son consistentes con los encontrados por Huang et al. (12) en su estudio de cohorte retrospectivo, que identificó varias variantes genéticas en el gen F8.

La distribución geográfica de las mutaciones en hemofilia A y B varía considerablemente. Estudios recientes, como el de Buth et al. (16) en China y Boateng et al. (17) en Varios países, han mostrado una alta prevalencia de hemofilia y anomalías en el perfil de coagulación, especialmente en hombres. Estos datos subrayan la necesidad de enfoques específicos en el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia en diferentes regiones.





Además, se han logrado avances significativos en el tratamiento de la hemofilia, como la terapia génica para hemofilia B destacada en el estudio de Zhang et al. (23) y la identificación de nuevas variantes en el gen F8 en Estados Unidos por Zhuang et al. (24). Estos avances ofrecen nuevas perspectivas para la mejora en el manejo de la enfermedad y la personalización de las terapias según el perfil mutacional del paciente.

Conclusiones

Los resultados de la investigación sugieren que identificar las mutaciones clave en los genes responsables de la hemofilia A y B es esencial para profundizar nuestra comprensión de las bases genéticas de estas enfermedades. Este conocimiento puede conducir a diagnósticos más precisos, mejores estrategias de tratamiento y mejores opciones de asesoramiento genético para las familias afectadas. Al identificar mutaciones específicas, podemos desarrollar terapias dirigidas y personalizadas, mejorando así la eficacia del tratamiento clínico para los pacientes.

Se mostró que estos procesos de coagulación sanguínea complican por las anomalías en los genes de los factores VIII y IX, influenciando en la estructura y funciones. Estos ajustes pueden provocar sangrado espontáneamente, lo que puede indicar predominio en un diagnóstico genético exacto y tratamientos únicos para controlar y disminuir de manera adecuada estas enfermedades. Estas alteraciones afectan al mecanismo de estas variables, resultando en complicaciones y alteraciones de la coagulación sanguínea como la hemofilia A. Esta está adherida al factor VII y la hemofilia B, la cual está vinculada al factor IX. La variabilidad de las mutaciones se relaciona con la magnitud de estas malformaciones.

Los estudios analizados sobre la hemofilia A y B muestran una heterogeneidad de la multiplicidad geográfica. Tomando en consideración estudios ejecutados en Asia, Oriente Medio, África, Europa y América del Norte. No obstante, una cantidad considerada de estos estudios no proporcionan datos fundamentales y relevantes sobre el porcentaje de casos en poblaciones con hemofilia, lo que incita a requerir datos verdaderos y exactos para la implementación de nuevas estrategias saludables. Todo lo obtenido es vital para dar a conocer tratamientos productivos.

Referencias

1. Avendaño Castro P, Martínez Martínez R, Prado Matamba L. Prevalencia de hemofilia en pacientes pediátricos en el hospital Alfredo Noboa Montenegro [Tesis]. [Ambato]: Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2022.
2. Vega-Requena , Berro M, Rodríguez I, Hidalgo PC. Etiología genética de las coagulopatías congénitas en Uruguay: resultados preliminares del estudio GENHEU. Rev. Méd. Urug. 2023; 39(4): p. e973.
3. Islam N, Biswas A, Nazneen H, Chowdhury N, et al. Clinical profile and demographic characteristics of moderate and severe hemophilia patients in a tertiary care hospital of Bangladesh. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17(1): p. 254.





4. Soucie J, Miller M, Dupervil , Le B, et al. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020; 26(3): p. 487-493.
5. Huang L, Li L, Lin S, Chen J, Li K, Fan D, et al. Molecular analysis of 76 Chinese hemophilia B pedigrees and the identification of 10 novel mutations. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020; 8(11): p. e1482.
6. Meriem A, Feriel T, Mahmoudi S, Zemani F. Pathogenic Effects of F8 Gene Mutations Identified in the Algerian Population Using In Silico Methods. *South Asian Journal of Experimental Biology*. 2020; 10(5): p. 344-351.
7. Meléndez-Aranda L, Jaloma-Cruz AR, Pastor N, Romero-Prado MMdJ. In silico analysis of missense mutations in exons 1–5 of the F9 gene that cause hemophilia B. *BMC Bioinformatics*. 2019; 20(363).
8. Shen G, Gao M, Cao Q, Li W. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *MDPI Open Access Journal*. 2022; 23(5): p. 2762.
9. Bu Z, Lou J, Xu W, Zhang L, Tang Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-based gene therapy for hemophilia B using scAAV-DJ/8-LP1-hFIXco transduction. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024; 15(210).
10. Navas Calixto L. Genética molecular de la hemofilia A y B: aplicación del análisis de curvas de denaturación de alta resolución (HRMA) para el apoyo en su diagnóstico. [Tesis de Maestría] [d, editor. [Colombia]: Universidad de Los Andes ; 2019.
11. Lennon Meléndez-Aranda, et al. Análisis in silico de mutaciones sin sentido en los exones 1 a 5 del gen F9 que causan hemofilia B. *Bioinformática BMC*. 2019; 20(363).
12. Huang , Li L, Lin S, Chen J, et al. Molecular analysis of 76 Chinese hemophilia B pedigrees and the identification of 10 novel mutations. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(11): p. e1482.
13. Acosta-Aragón A, Álvarez-Mina AR, Velásquez-Paz C, Vizcaíno-Carruyo JC. Hemofilia B o enfermedad de Christmas. *Medicina & Laboratorio*. 2020; 24(4): p. 273-289.
14. Liu D, Guo R, Fu Z. Study on the Mutation of FIX Gene in 31 Patients with Type B Hemophilia. *linical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024; 30.
15. Sheth J, Nair, Sheth FS, Ajagekar F, et al. Burden of rare genetic disorders in India: twenty-two years' experience of a tertiary centre. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024; 19(295).
16. Bu , Lou , Xu W, Zhang , Tang Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-based gene therapy for hemophilia B using scAAV-DJ/8-LP1-hFIXco transduction. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024; 15(210).





17. Boateng-Kuffour A, Skrobanski H, Drahos J, Kohli P, et al. Appropriateness of the EQ-5D-5L in capturing health-related quality of life in individuals with transfusion-dependent β -thalassemia: a mixed methods study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2024; 22(54).
18. Wang , Zhu , Wang S, Feng , Weng S. Incidence and treatment-related risk factors of inhibitor development after intensive FVIII replacement for major orthopaedic surgery in previous treated haemophilia A. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024; 19(358).
19. Zhao JJ, Sun XY, Tian N, Zhao Z, Yin MD, et al. Decoding the complexity of on-target integration: characterizing DNA insertions at the CRISPR-Cas9 targeted locus using nanopore sequencing. *BMC Genomics*. 2024; 25(189).
20. Zhang X, Chen Q, Li , Luo X, Luo J, et al. The effectiveness of expanded carrier screening based on next-generation sequencing for severe monogenic genetic diseases. *Human Genomics*. ; 18(9).
21. da Silva Etges A, Schneider A, Roos C, Zago Marcolino A, et al. Cost of hemophilia A in Brazil: a microcosting study. *Health Economics Review*. 2024; 14(62).
22. Ferri Grazzi , Hawes C, Camp C, Hinds D, et al. Exploring the relationship between condition severity and health-related quality of life in people with haemophilia A across Europe: a multivariable analysis of data from the CHES II study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2024; 22(58).
23. Zhang Q, Chen , Zhou H, Chen G, Tong P. Crohn's disease in hemophilic arthropathy patient: a case report. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024; 25(505).
24. Zhuang T, Wang S, Yu X, et al. Current status and future perspectives of platelet-derived extracellular vesicles in cancer diagnosis and treatment. *Biomarker Research*. 2024; 12(88).

