

Aplicación de terapia génica en el tratamiento de enfermedades hematológicas: logros, aspectos económicos y éticos del tema

Artículo de revisión
Vol. 62
Supl. 1

Application of gene therapy in the treatment of hematological diseases: achievements, and economic and ethical aspects of the topic

Hector Diaz-Garcia^{1a}, Mari C. Moran-Espinosa^{2b}, Rocío Sánchez-Urbina^{2c}

Resumen

El descubrimiento de la estructura del ADN y los mecanismos que regulan la expresión de los genes durante la primera mitad del siglo pasado establecieron las bases teóricas y metodológicas para el desarrollo de tecnología que permite modificar un gen o genoma. La aplicación clínica de las técnicas que modifican la expresión de un gen se denomina terapia génica (TG). Estas técnicas incluyen plataformas (virales y no virales) que acarrean sistemas de modificación genética o genes sanos hasta las células blanco. La *ClinicalTrial.gov* es un repositorio sobre ensayos clínicos que incluye protocolos con uso de TG. En este trabajo se realizó una revisión sistemática de los trabajos registrados en *ClinicalTrial.gov* sobre el uso de TG en enfermedades hematológicas. Se encontraron un total de 41 ensayos clínicos relacionados con TG, de los cuales la mayoría estaba registrada en Estados Unidos de América del Norte (56.1%). El 41.46% de los protocolos obtuvieron financiamiento privado. Del 50% de todas las patologías solo las enfermedades de origen hematológico de origen monogénico (hemofilia A, hemofilia B y la anemia de Fanconi) recibieron TG. Por otro lado, el número de protocolos clínicos registrados por país se correlacionó de forma positiva con el desarrollo económico, el desarrollo científico, con la inversión en salud per cápita y con la calidad de vida. Finalmente, aún existen controversias bioéticas, sociales, políticas y económicas, que aún deben resolverse.

Abstract

The discovery of the structure of DNA and the mechanisms that regulate gene expression during the first half of the last century established the theoretical and methodological bases for the development of technology that makes it possible to modify a gene or a genome. The clinical application of techniques that modify the expression of a gene is called gene therapy (GT). These techniques include platforms (viral and non-viral) that bring genetic modification systems or healthy genes to the target cells. ClinicalTrial.gov is a repository of clinical trials that incorporates protocols using TG. In this work, a systematic review of the works registered in ClinicalTrial.gov on the use of TG in hematological diseases was carried out. A total of 41 GT-related clinical trials were found most of which were registered in the United States of America (56.1%). On the other hand, 41.46% of the protocols obtained private funding. Of 50% of all pathologies, only diseases of hematological origin of monogenic origin (hemophilia A, hemophilia B, and Fanconi anemia) received TG. On the other hand, the number of clinical protocols registered by country was positively correlated with economic development, scientific development, investment in health per capita, and quality of life. Finally, there are still many bioethical, social, political, and economic controversies that must be solved.

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Enfermería y Obstetricia. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Centro de Investigación en Malformaciones Congénitas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2375-4759^a, 0000-0002-1946-0790^b, 0000-0001-8018-7749^c

Palabras clave
Terapia Génica
Edición Genómica
Hemofilia
Anemia de Fanconi


Keywords
Genetic Therapy
Gene Editing
Hemophilia
Fanconi Anemia

Fecha de recibido: 11/08/2023

Fecha de aceptado: 17/10/2023

Comunicación con:

Rocío Sánchez Urbina

 roci0404@gmail.com

 55 5228 9917, extensión 3306

Cómo citar este artículo: Diaz-Garcia H, Moran-Espinosa MC, Sánchez-Urbina R. Aplicación de terapia génica en el tratamiento de enfermedades hematológicas: logros, aspectos económicos y éticos del tema. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62 Supl 1:e5591 doi: 10.5281/zenodo.10790539



Licencia CC 4.0

Copyright:© 2024 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

Las enfermedades hematológicas comprenden un amplio y heterogéneo grupo de trastornos, dentro de los que se encuentran las alteraciones como la hemofilia, las hemoglobinopatías, las anemias y el cáncer hematológico, entre otros.^{1,2} Su etiología puede ser de origen monogénico en el caso de la hemofilia (A o B) y en el cáncer hematológico su origen principal es multifactorial.^{3,2} Por lo tanto, el tratamiento de estas enfermedades es múltiple e individual, y abarca la utilización de fármacos, factores de coagulación, quimioterapia, trasplante de células precursoras hematopoyéticas, inmunoterapia, terapias biológicas, etc. No obstante, en los últimos años la terapia génica (TG), es decir, la modificación de la secuencia del ADN de un gen con el fin de transformar el nivel de expresión genético,⁴ se ha planteado como herramienta para el tratamiento de estas patologías.

El desarrollo de la TG inició empleando métodos físicos y químicos, que causaban modificaciones aleatorias dispersas en todo el genoma, por lo que se implementaron métodos más exactos, como la utilización de enzimas de restricción (corte en regiones específicas del ADN), ejemplos de esto son: el sistema CRISPR/Cas9, las nucleasas de dedos zinc (ZFNS, del inglés: *zinc-finger nucleases*) y nucleasas efectoras similares a factores de transcripción (TALENs, del inglés: *transcription activator-like effector nucleases*), que son herramientas con potencial en la aplicación clínica por su especificidad de reconocimiento en el DNA blanco.^{5,6,7,8} A pesar de esto, en la actualidad el método más empleado de TG es el uso de vectores virales que transportan un gen “sano” hasta las células blanco.⁹

Es importante señalar que la utilización de las herramientas para la edición genética en la terapia de las enfermedades requiere de recursos económicos, científicos y humanos especializados, además de prolongados tiempos de desarrollo, lo que eleva su costo y limita su progreso.^{10,11,12} No obstante el desarrollo de estas nuevas tecnologías de TG, conlleva a grandes beneficios para la humanidad, al mismo tiempo conlleva problemas sociales, éticos, legales en su implementación.¹³ Se ha propuesto que pueda convertirse en una herramienta que pudiera ser usada para fines lesivos contra sociedades o grupos de personas.^{14,15}

El objetivo de este trabajo es presentar los avances de la aplicación de la TG en enfermedades hematológicas de acuerdo con la base de datos de reportes clínicos *ClinicalTrials.gov*, y el análisis sobre el desarrollo económico, científico y humano de los países donde se registraron los protocolos de TG, así como la presentación de un caso de controversia bioética mundial de la aplicación de la TG.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de los protocolos registrados en *ClinicalTrials.gov* del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI). Para realizar esta búsqueda se emplearon los términos: *Hematologic Disorders, Blood Disease, Hematological Diseases, Hematologic Disease, Blood Disorders, Hematological Disease, Blood Diseases, Hematological Disorders, Blood Disorder, Hematologic and Lymphocytic Disorder, Hematologic Disorder, Hematological Disorder, Haematologic Disease, Haematological Disorders, Blood Dyscrasias, Blood Dyscrasia y Disease of the Blood*. Además, se obtuvo la información sobre la calidad de vida,¹⁶ producto interno bruto (en miles de millones de dólares),¹⁷ inversión per cápita en salud (dólares por persona)¹⁸ y número de artículos publicados por millón de habitantes,¹⁹ con el objetivo de analizar si estos factores pudieran estar asociados al desarrollo de protocolos de aplicación de terapia génica. Las variables discretas fueron representadas como frecuencias relativas y absolutas. Para el análisis de las variables continuas se realizó una normalización mediante transformación logarítmica y un análisis de correlación de Pearson. El análisis estadístico, procesamiento de datos y las figuras fueron realizados en lenguaje R versión 4.3.0 (GNU project, EUA).

Resultados

Estudios clínicos relacionados con terapia génica

Con respecto a las TG registradas en el repositorio de terapias clínicas *ClinicalTrials.gov* al momento de la consulta (03-07-2023), se observó que se habían registrado 30,410 ensayos clínicos a nivel mundial asociados a patologías de origen hematológico.

Características de los estudios relacionados a terapia génica

Dentro de las bases de datos se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos relacionados con la palabra clave: terapia génica, *Gene Therapy*, la cual arrojó coincidencia dentro de 58 estudios (0.17%). De estos, el 81.69% involucraron la aplicación de TG, el 20.69% fueron sobre seguimiento de personas que recibieron TG, el 3.45% sobre el estudio de la calidad de vida en pacientes con algún tratamiento con TG, otro 3.45% sobre la perspectiva y creencias sobre la TG en candidatos a recibirla, el 1.72% sobre asesoramiento al tratamiento con TG y otro 1.72% al Registro de la Federación Mundial sobre la Terapia Génica en Hemofilia.

Características de los estudios asociados a terapia génica

Los estudios clínicos con aplicación de algún tipo de terapia con relación a enfermedades hematopoyéticas fueron 41. Las características generales de estos se muestran en el cuadro I. La mayoría de los estudios incluyó tanto a mujeres como a hombres, y en su mayoría fueron enfocados en adultos y adultos mayores (cuadro I).

De los estudios analizados un gran número de los ensayos se encontraba en fase 1 o fase 2, y únicamente el 12% reportaron resultados de sus intervenciones. De estos estudios, los ensayos *ex vivo*, con células modificadas genéticamente e implantadas posteriormente en el sujeto de estudio, se llevaron a cabo con mayor frecuencia con linfocitos: T CD4+ ($n = 7$, 17.1%), CD8+ ($n = 3$, 7.3%) y CD34+ ($n = 1$, 2.4%) de origen autólogo. En los ensayos *in vivo* se emplearon principalmente vectores de adenovirus: FLT180a ($n = 3$), Adeno-associated Viral Vector (AAV) ($n = 5$), AAV6 ($n = 1$) o AAV8 ($n = 1$). En 6 estudios los investigadores no reportaron el estado de sus intervenciones.

En estos estudios, el país donde se desarrollaron mayor cantidad de protocolos sobre TG fue Estados Unidos, con un registro de más del 50% de los protocolos, además de haber colaborado en todos los estudios multicéntricos, y en segundo lugar, España e Inglaterra, los cuales registraron cuatro ensayos cada uno. Mientras que Alemania, Australia y Corea del Sur registraron un protocolo. Los estudios multicéntricos ($n = 4$) estuvieron conformados por la participación de 3 o más países (cuadro III).

Cuadro I Características generales de los estudios

Variable	Estudios <i>n</i> (%)
Sexo	
Hombres y mujeres	26 (63.41)
Hombres	15 (36.59)
Grupo etario	
Niños	4 (9.76)
Niños y adultos	6 (14.63)
Niños, adultos y adultos mayores	10 (24.39)
Adultos	2 (4.88)
Adultos y adultos mayores	19 (46.34)

Cuadro II Estado de avance de los estudios

Variable	Estudios <i>n</i> (%)
Estado	
Sin iniciar	6 (14.63)
Fase 1 (temprana)	1 (2.44)
Fase 1	17 (41.46)
Fase 1 y fase 2	11 (26.83)
Fase 2	4 (9.76)
Fase 3	2 (4.88)
Tipo de terapia génica	
No aplica	2 (4.88)
<i>Ex vivo</i> [§]	29 (70.73)
<i>In vivo</i> [§]	10 (24.39)
Resultados (Si, n, %)	5 (12.19)
Estado de estudio	
Desconocido	6 (14.63)
Reclutando	8 (19.51)
Reclutando por invitación	1 (2.44)
Sin reclutar	1 (2.44)
Activo, pero no reclutando	11 (26.83)
Concluido	14 (34.14)

[§]Empleo de células modificadas genéticamente, no incluye a las CAR T Cells (por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptors*)

[§]Empleo directo de vectores virales

Cuadro III Financiamiento de los protocolos y lugar de desarrollo

Variable	Estudios <i>n</i> (%)
Tipo de financiamiento	
Industria	17 (41.46)
NIH	9 (21.95)
Otros	15 (36.59)
Lugar del estudio	
Alemania	1 (2.44)
Australia	1 (2.44)
Corea de Sur	1 (2.44)
Francia	1 (2.44)
Inglaterra	4 (9.76)
España	4 (9.76)
Estados Unidos de Norte América	23 (56.10)
Estudio multicéntrico [§]	4 (9.76)
Sin información	1 (2.44)

[§]Incluye a instituciones en EE. UU., Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Francia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Japón, Corea del Sur, Arabia Saudita, España, Suiza, Taiwán, India, Sudáfrica, Turquía e Irlanda

NIH: *National Institute of Health*

Principales enfermedades hematológicas tratadas con terapia génica

Dentro de las patologías tratadas con TG, la hemofilia A y B son las que tuvieron mayor frecuencia ($n = 12$, 29.26%). Seguidas de las intervenciones en pacientes con VIH y alguna condición agregada (sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, algún tipo de infección o VIH durante el embarazo), la enfermedad granulomatosa y para el tratamiento de células falciformes (cuadro IV).

Factores económicos, de salud, calidad de vida e investigación y el número de protocolos sobre terapia génica

Además, se investigó la asociación entre la calidad de vida, en artículos publicados por millón de habitantes, inversión en salud y producto interno bruto (PIB), que se correlacionaron de forma positiva con la cantidad de protocolos relacionados con terapia génica. Sin embargo, no se observó correlación significativa con las primeras dos variables, pero sí con la inversión en salud per cápita y con el PIB (figura 1).

Discusión

En las últimas décadas, los avances para determinar el origen genético de las enfermedades hematológicas han propiciado la aplicación de la TG para su control o curación.²⁰ En el presente trabajo se exploró el número de ensayos clínicos reportados sobre la aplicación de algún tipo de TG en padecimientos que afectan el sistema hema-

tológico, y se encontró que la hemofilia A y B, la infección por VIH y la anemia de Fanconi son los más frecuentes.

En nuestro análisis se encontró que los vectores virales basados en adenovirus para su tratamiento habían sido los más empleados.²¹ De estos métodos, la plataforma FLT180a (un adenovirus modificado) que transporta al factor de coagulación IX normal se empleó exitosamente en el tratamiento de pacientes con hemofilia tipo B.²² Ya que este tipo de vectores tiene una elevada afinidad por el hígado, sitio de síntesis de los factores VIII y IX de coagulación.²³ La TG con adenovirus resulta ser un tratamiento prometedor contra la hemofilia si se considera que tan sólo en México en el 2021 se reportaron 5,814 casos de hemofilia.^{24,25}

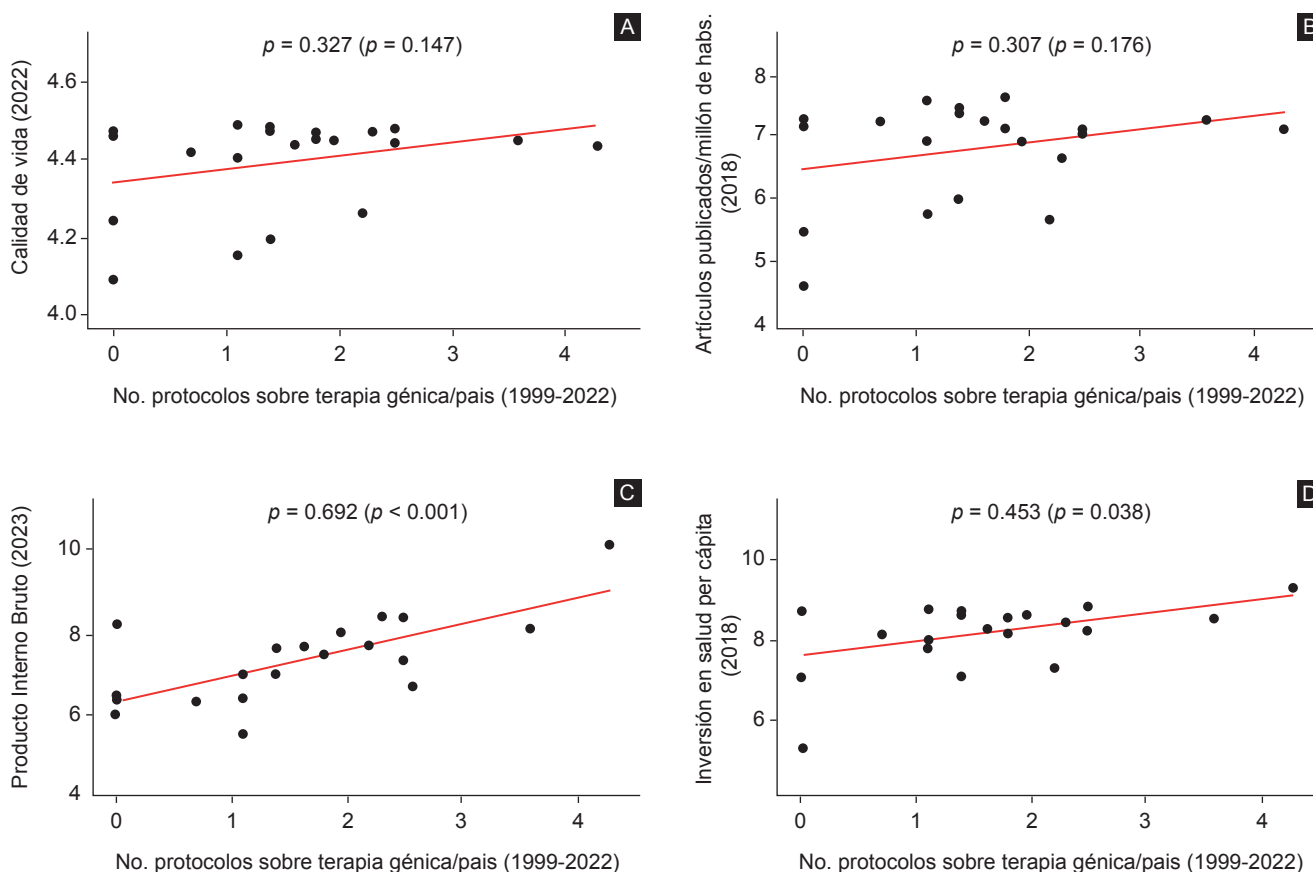
En el caso de la infección por VIH, los ensayos reportados en *ClinicalTrials.gov* se enfocaron en la modificación génica de linfocitos TCD4⁺. El tratamiento más desarrollado consiste en la modificación del gen *CCR5*, blanco del VIH en células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de un donador sano para trasplantarlas en el hospedero.²⁶

Finalmente, el número de protocolos sobre de TG sobre el tratamiento de la anemia de Fanconi fue similar a los de hemofilia y de VIH. La anemia de Fanconi es una condición donde se han reportado hasta 22 genes distintos afectados por la heterogeneidad genética del padecimiento. No obstante, la aplicación de TG para tratar pacientes con alteración en el gen que codifica para la proteína de anemia de Fanconi del grupo F (*FANCF*), recupera la función de la proteína que puede alcanzar hasta el 27%.²⁷ Por lo que el potencial de la TG para restituir la función génica es bastante prometedor.

Cuadro IV Enfermedades consideradas para tratamiento por terapia génica

Patología reportada	Frecuencia absoluta (%)
Anemia de células falciformes	2 (4.76)
Anemia de Fanconi	7 (16.67)
Deficiencia de piruvato quinasa	1 (2.38)
Enfermedad granulomatosa	4 (9.52)
Hemofilia A	6 (14.29)
Hemofilia B	7 (16.67)
Hemoglobinopatías	1 (2.38)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	7 (16.67)
Inmunodeficiencia combinada severa	1 (2.38)
Leucemia mieloide aguda/cónica	1 (2.38)
Leucemia mieloide crónica	1 (2.38)
Mieloma múltiple	2 (4.76)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1 (2.38)
Supresión de la médula ósea (inmunosupresión terapéutica)	1 (2.38)

Figura 1 Correlación entre el número de protocolos sobre terapia génica por país y la calidad de vida (A), los artículos publicados por millón de habitantes (B), el producto interno bruto (PIB) (C) y la Inversión per cápita en salud (D)



Los datos fueron normalizados mediante transformación logarítmica. Análisis de correlación de Pearson (ρ). Los análisis fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0.05$. La base de datos no incluye a Taiwán

Aspectos científicos y económicos en el desarrollo de TG

Por otro lado, el análisis del número de ensayos reportados en *ClinicalTrials.gov* y el desarrollo económico y científico del país donde se aplica la TG mostró que Estados Unidos de América, la primera economía mundial del 2022, fue el país que en los últimos años ha invertido más en el desarrollo de TG, en contraste con la India, la sexta economía en ese mismo año, que únicamente participó en un estudio multicéntrico. Además, la calidad de vida, la producción científica, la inversión en salud per cápita y el producto interno bruto (PIB), se asoció al desarrollo de protocolos relacionados con TG en países con elevado potencial económico.

Asimismo, la industria privada ha tenido una importante participación en el financiamiento de los proyectos revisados en este estudio (41%). En los Estados Unidos el 25% (6/24) de los ensayos fueron patrocinados por la industria, y

podría considerarse que este porcentaje aumenta hasta el 62.5% si se consideran los proyectos patrocinados por terceros (15/24); mientras que en otros países, como España e Inglaterra, la participación de la industria privada es también considerable (75 y 75.6%, respectivamente). Lo cual indica que los países con mayor grado de desarrollo económico tienen mejores alternativas para el tratamiento de enfermedades empleando la TG. Por ejemplo, el costo en el 2018 el tratamiento de hemofilia A se estimó en 732,375 dólares y para la atrofia muscular espinal en 2,761,998 dólares en Estados Unidos.²⁸ Recientemente se reportó que la Agencia Gubernamental sobre Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) había aprobado el tratamiento más costoso para Hemofilia B, por el laboratorio Hemgenix (CSL Behring, Australia) de 3.5 millones de dólares.²⁹ Es importante mencionar que la *ClinicalTrials.gov* es un registro no obligatorio, por lo que países con elevado potencial económico podrían estar desarrollando protocolos de terapia génica sin que hasta el momento se conozcan los alcances obtenidos.¹¹

Aspectos éticos sobre el uso de terapia génica

A pesar de que la TG representa un importante avance para la medicina moderna, aún existen controversias bioéticas, políticas, sociales, legales y económicas,³⁰ en este trabajo se presenta el caso del uso no restringido de la TG.

En noviembre del 2018 durante la Segunda Cumbre Internacional sobre Edición del Genoma Humano en la Universidad de Hong Kong, un investigador chino, el Dr. He Jiankui, dio a conocer sus resultados obtenidos sobre la edición de embriones humanos con el sistema CRISPR-Cas9.⁷ He Jiankui modificó el gen *CCR5* mediante CRISPR-Cas9 de embriones fertilizados *in vitro* con el objetivo de prevenir la infección por VIH, ya que el progenitor era VIH positivo y el *CCR5* es el blanco del VIH para infectar los linfocitos T CD4⁺. Sin embargo, aunque el procedimiento fue aparentemente exitoso comenzaron a surgir algunas interrogantes, tales como: ¿Las modificaciones habían tenido lugar exclusivamente en los linfocitos T CD4⁺ (blanco principal del VIH)? ¿Los padres conocían con certeza el tipo de tratamiento? ¿No era mejor prevenir el contagio por HIV mediante métodos comprobados?³¹ Desafortunadamente, las investigaciones legales mostraron que el Dr. He Jiankui nunca explicó a los padres en qué consistía el tratamiento, sus alcances y consecuencias. Además, tampoco se les informó a los padres los tratamientos existentes para la prevención del contagio del VIH durante la fecundación *in vitro*. Los resultados dados a conocer mostraron que al menos dos embriones fueron exitosamente implantados, siendo los productos dos mujeres clínicamente sanas;³² sin embargo, se desconocen las repercusiones psicológicas o físicas que el procedimiento pueda tener a largo plazo en

las niñas. Finalmente, este es un ejemplo de la forma en que se puede realizar TG cuando no se tiene un control riguroso de la misma y el investigador principal no sigue lineamientos éticos para su manejo y aplicación en seres humanos.³⁰

La TG es un logro sin precedente en la historia de la medicina, debido a que se cuenta con un tratamiento con potencial curativo. Sin embargo, aún quedan temas técnicos, éticos, sociales y económicos que deben resolverse antes de poder hacer accesible este tipo de tratamiento para diferentes enfermedades de origen o desarrollo genético en la población.

Conclusiones

El desarrollo de protocolos de TG en el tratamiento de enfermedades hematológicas son más frecuentes para la Hemofilia A y B, la infección por VIH y la anemia de Fanconi.

Los países desarrollados tienen un mayor número de proyectos de TG asociado principalmente al desarrollo económico.

El desarrollo y la aplicación de la TG debe tener un control con seguimiento de lineamientos éticos en seres humanos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Boström EA, Lira-Junior R. Non-Malignant Blood Disorders and Their Impact on Oral Health: an Overview. *Curr Oral Health.* 2019;6(2):161-8. doi: 10.1007/s40496-019-0211-9
2. Leukemia & Lymphoma Society. Facts and statics overview. Estados Unidos: Leukemia & Limphoma Society; 2023. Disponible en: <https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview>
3. Sonati MF, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84 Suppl 4: S40-51. doi: 10.2223/JPED.1802
4. Lapteva L, Purohit-Sheth T, Serabian M, et al. Clinical Development of Gene Therapies: The First Three Decades and Counting. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;19:387-97. doi: 10.1016/j.omtm.2020.10.004
5. Kilbey BJ. Charlotte Auerbach (1899-1994). *Genetics.* 1995; 141(1):1-5. doi: 10.1093/genetics/141.1.1
6. Maguin P, Marraffini LA. From the discovery of DNA to current tools for DNA editing. *J Exp Med.* 2021;218(4). doi: 10.1084/jem.20201791
7. Greely HT. CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'. *J Law Biosci.* 2019;6(1):111-83. doi: 10.1093/jlb/lisz010
8. Li H, Yang Y, Hong W, et al. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020;5(1):1. doi: 10.1038/s41392-019-0089-y
9. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, et al. Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle. *Frontiers in Oncology.* 2019;9:297. doi: 10.3389/fonc.2019.00297
10. Wong CH, Li D, Wang N, et al. Estimating the Financial Impact of Gene Therapy. *medRxiv.* 2020:2020. doi: 10.1101/2020.10.27.20220871
11. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med.* 2018;20(5):e3015. doi: 10.1002/jgm.3015
12. Zhou W, Wang X. Human gene therapy: A scientometric analysis. *Biomed & Pharmacother.* 2021;138:111510. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111510

13. Hersh MA. Science, Technology and Values: Promoting Ethics and Social Responsibility. *AI* . 2014;29. doi: 10.1007/s00146-013-0473-z
14. Walsh JP. Social media and moral panics: Assessing the effects of technological change on societal reaction. *Int J Cult Stud*. 2020;23(6):840-59. doi: 10.1177/1367877920912257
15. Rothschild J. Ethical considerations of gene editing and genetic selection. *J Gen Fam Med*. 2020;21(3):37-47. doi: 10.1002/jgf2.321
16. Social Progress Index. Global Index 2022: Results [Internet]. Social Progress Index; 2022 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://www.socialprogress.org/global-index-2022-results/>
17. International Monetary Fund. GDP, current prices. List 2023 [Internet]. IMF DataMapper; 2021 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://www.imf.org/external/datamapper/NGDPD@WEO/OEMDC/ADVEC/WEOWORLD/USA/GBR/AUS/BEL/BRA/CAN/FRA/DEU/NLD/GRC/ISR/ITA/JPN/KOR/SAU/ESP/CHE/SWE/TWN/TUR/IND/ZAF/IRL>.
18. Ortiz-Ospina E, Roser M. Global Health [Internet]. Our World in Data; 2023 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/health-meta>
19. Ritchie H, Mathieu E, Roser M. Research and Development. Our World in Data; 2023 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/research-and-development>
20. Al-Saif AM. Gene therapy of hematological disorders: current challenges. *Gene Ther*. 2019;26(7-8):296-307. doi: 10.1038/s41434-019-0093-4
21. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, et al. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transd and Target Ther*. 2021;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
22. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, et al. A Novel Adeno Associated Virus (AAV) Gene Therapy (FLT180a) Achieves Normal FIX Activity Levels in Severe Hemophilia B (HB) Patients (B-AMAZE Study). *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4 Suppl 1. Disponible en: <https://abstracts.isth.org/abstract/a-novel-adeno-associated-virus-aav-gene-therapy-flt180a-achieves-normal-fix-activity-levels-in-severe-hemophilia-b-hb-patients-b-amaze-study/>.
23. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology*. 2022; 2022(1):569-78. doi: 10.1182/hematology.2022000388
24. Mehta P, Reddy-Reddivari AK. Hemophilia. En: *Statpearls Publishing*;2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>.
25. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, et al. Consenso de Hemofilia en México. *Gac Med Méx*. 2021;157 Suppl 1. doi: 10.24875/gmm.m20000451
26. Cornu TI, Mussolino C, Müller MC, et al. HIV Gene Therapy: An Update. *Hum Gene Ther*. 2021;32(1-2):52-65. doi: 10.1089/hum.2020.159
27. Anurogo D, Yuli Prasetyo Budi N, et al. Cell and Gene Therapy for Anemia: Hematopoietic Stem Cells and Gene Editing. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6275. doi: 10.3390/ijms22126275
28. Cohen JT, Chambers JD, Silver MC, et al. Health Affairs Blog [Internet]. Washington, DC: National Pharmaceutical Council. 2019 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://www.healthaffairs.org/content/forefront/putting-costs-and-benefits-new-gene-therapies-into-perspective>. DOI: 10.1377/forefront.20190827.553404
29. Perrone M. \$3.5M gene therapy for hemophilia gets FDA approval [Internet]. Estados Unidos: Associated Press; 2022 [citado 2023 nov 02]. Disponible en: <https://apnews.com/article/science-technology-health-business-gene-therapy-57070989d02f8f6459b106ba0e36764a>
30. World Health Organization. Human genome editing: a framework for governance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030060>
31. Raposo VL. The First Chinese Edited Babies: A Leap of Faith in Science. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):197-9. doi: 10.5935/1518-0557.20190042
32. Cyranoski D. What CRISPR-baby prison sentences mean for research. *Nature*. 2020;577(7789):154-5. doi: 10.1038/d41586-020-00001-y