

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA



TÍTULO

**“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE ANEMIA DE
FANCONI Y SU APOORTE EN EL ABORDAJE MÉDICO EN USUARIOS CON
DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO DURANTE I CUATRIMESTRE DEL 2023”**

Cristofher Chacón Vega

Andrea Vásquez Aburto

Tutor:

Dr. Tony Ruiz Chavarría

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. RESUMEN

La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno genético multisistémico raro, caracterizado por insuficiencia de la médula ósea (BMF); malformaciones somáticas; predisposición al cáncer, principalmente por leucemia mieloide aguda (LMA) y cánceres epiteliales de cabeza y cuello; y exquisita sensibilidad a las citocinas proinflamatorias y agentes alquilantes.

La AF es causada por mutaciones inactivadoras bialélicas en 1 de los 22 genes de la vía de reparación del ADN AF/BRCA. Además de la reparación del ADN, las proteínas de esta vía de reparación están involucradas en numerosas funciones, incluida la desintoxicación de aldehídos, la hipersensibilidad a las citoquinas inflamatorias y regulación del ciclo celular. La interrupción de estas funciones contribuye al agotamiento de las células madre hematopoyéticas (HSC), lo que conduce a BMF.

II. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecemos a Dios por la oportunidad que nos brindó de completar este proyecto de graduación, así como la oportunidad de poder ser formados como médicos y cirujanos. Agradecemos profundamente a nuestras familias, Luis, Flor, David, Marlon, Magaly, Elia Y Winston por el apoyo recibido durante todo el proceso, quienes creyeron en nosotros y nos alentaron a cumplir nuestros sueños.

Gracias a mi pilar: Fer, por siempre escucharme y darme los mejores consejos y regañadas que necesitaba escuchar a lo largo de la carrera junto con Jeison. A mejor amiga María por siempre estar ahí, escuchar mis tragedias y creer en mí no importa que. A mis amigos incondicionales Bro y Mario por adoptarme hace 7 años, alegrarme las traspasadas de estudio, acompañarme en mis lloradas y ayudarme a salir adelante, especialmente los últimos meses junto con Majo y Ro ¡lo estamos logrando amigos!

Agradezco desde lo más profundo de mi alma a mi padre por haberme brindado la disciplina desde pequeño y a inculcarme siempre las ganas de salir adelante y de ser alguien en la vida, por enseñarme a nunca darme por vencido, a mi madre, mi compañera de desveladas, mi fiel compañera, mi motivadora aún en momentos en los cuales no sabía cómo ponerme de pie, a la que me escucha a diario, la que siempre está cuando más la necesito, a mi abuela, mi mayor consejera, mi motivadora, mi fiel oyente, la que siempre me escucha sin juzgarme, la que siempre está cuando más la necesito, por su amor incondicional, a mi abuelo, por siempre creer en mí, por sus buenos consejos, por ser mi fiel oyente, por todas sus llamadas diarias de aliento, por enseñarme que para sentirse amado no debe ser expresado verbalmente, sino con actos, a Mari, quien siempre creyó en mí, mi fiel compañera, mi fan número 1, por su apoyo incondicional.

A nuestro tutor y amigo Tony, por enseñarnos que cada día es una oportunidad para ser mejores personas y mejores profesionales, por tenernos paciencia, por ser ese profesor que nunca tuvimos, que siempre nos recibe con una sonrisa, por sus consejos de vida, por escucharnos cuando lo hemos necesitado sin recibir nada a cambio, pero principalmente agradecerle por ser una persona sumamente especial, de las pocas personas con las que tenemos la suerte de encontrarnos en la vida, gracias Tony.

III. DEDICATORIA

Este trabajo de graduación está dedicado a tres personas importantes en nuestras vidas; a Adriana, que a pesar de que estuvo poco tiempo con nosotros en este mundo, nos enseñó muchísimo sobre el amor y la valentía con que se debe vivir el día a día, a mi gran amigo y hermano Alonsito, por enseñarme a creer en mí, por ser mi apoyo en todo este proyecto que se llama vida, que aunque hoy no esté con nosotros siempre me está alentando por sus buenos consejos de cómo vivir y seguir, por ser ese amigo incondicional el cuál pocas veces tenemos la suerte de encontrarlo, a mi abuelo Winston, por ser mi mayor apoyo, por enseñarme que los sueños se cumplen, y que aunque la vida se muestre cuesta arriba, siempre llegará el momento de plenitud y paz.

IV. TABLA DE CONTENIDOS

I. RESUMEN	2
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN	9
1.1. Introducción.	10
1.2. Planteamiento del Problema	11
1.3. Objetivos	12
1.3.1 Objetivo General	12
1.3.2 Objetivos específicos.	12
1.4. Justificación	13
1.5. Antecedentes.	14
1.5.1 Históricos	14
1.5.2 Internacionales	16
1.5.3 Nacionales	19
CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO	21
2.1. Hematopoyesis	22
2.1.1. Colonias de células madre progenitoras	23
2.1.2. Teoría monofilética de la hematopoyesis	26
2.2. Médula ósea	27
2.2.1 Médula ósea roja	28
2.2.2. Médula ósea amarilla	28
2.3. Aspirado y biopsia de médula ósea.	29
2.3.1 Indicaciones	30

2.3.2. Técnica de procedimiento	31
2.4. Hemograma	35
2.4.1 Parámetros de la serie roja.	37
2.4.2. Parámetros de la línea blanca	39
2.4.3. Parámetros de la serie plaquetaria	40
2.5. Anemia	41
2.5.1 Etiología de la Anemia.	42
2.5.2. Clasificación de las Anemias	44
a. Anemia microcítica	44
b. Anemia normocítica	44
c. Anemia macrocítica	45
2.5.3 Anemia hemolítica	46
2.5.4 Prevalencia de Anemias.	47
2.5.5 Claves para el Diagnóstico de la anemia.	48
2.5.6 Síntomas de Anemia.	48
2.6. Anemia de Fanconi	50
2.6.1. Etiología	50
2.6.2. Prevalencia y epidemiología.	51
2.6.3. Manifestaciones Clínicas.	52
a. Cabeza y cuello.	53
b. Sistema cardiovascular y gastrointestinal.	56
c. Defectos en los huesos y extremidades.	56
d. Sistema genitourinario.	57

e. Sistema Endocrinológico.	57
f. Sistema cutáneo.	58
2.6.4 Diagnóstico	58
2.6.4.1 Análisis de rotura cromosómica	58
2.6.5 Tratamiento	60
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO	62
3.1 Enfoque	63
3.2 Tipo de estudio	63
3.2 Fuentes de información	65
3.3. Criterios de búsqueda	65
3.3.1 Criterios de exclusión e inclusión	67
3.4 Análisis de información	68
3.4.1 Clasificación según nivel de evidencia	69
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	71
4.1 Fisiopatología Anemia de Fanconi	74
4.2. Patologías oncológicas asociadas a la AF	87
4.3. Manejo de anemia de Fanconi	100
4.3.1. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas	100
4.3.1.1 Fludarabina y su importancia como acondicionador previo a aloTHC	101
4.3.1.2 Irradiación como régimen de acondicionamiento en Anemia de Fanconi.	102
4.3.2. Terapia génica	108
4.3.3 Terapias alternativas	112
a. Cordón umbilical.	112

b. Andr6genos.	113
c. Metformina	113
d. Quercetina	114
e. Trombopag.	115
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	116
CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
CAPÍTULO VII. ANEXOS	125

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales factores involucrados en la hematopoyesis	26
Tabla 2. Diferencias en tipos de muestras	31
Tabla 3. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo	68
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.	70
Tabla 5. Niveles de evidencia	72
Tabla 6. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con anemia de Fanconi	74
Tabla 7. Funciones de las proteínas AF en la reparación de daños en el ADN	82
Tabla 8. Asociación de defectos en genes AF.	90

V. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Proceso de hematopoyesis durante la vida	24
Figura 2. Diferenciación de las células madres hematopoyéticas hasta las células maduras	28
Figura 3 . Trocar de tipo Jamshidi y sus componentes	34
Figura 4. Colocación de trocar Jamshidi en paciente en decúbito prono	35
Figura 5. Pinza de captura, una vez extraída, que contiene el cilindro	36
Figura 6. Valores normales de la serie roja en función de la edad y el sexo	38
Figura 7. Valores normales de la serie plaquetaria según edad.	43
Figura 8. Valores de anemia según la OMS en distintas poblaciones	44
Figura 9. Resumen de clasificación de anemias	49
Figura 10. Pterigium colli en paciente con Síndrome de Turner. Visión lateral.	56
Figura 11. Misma paciente, visión posterior.	56
Figura 12. Radiografía anteroposterior de tórax, donde se aprecia la elevación de la escápula izquierda junto con otras alteraciones esqueléticas(vertebrales y torácicas)	57
Figura 13. Prueba de fragilidad cromosómica	61
Figura 14. Análisis de información	71
Figura 15. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con anemia de Fanconi	75
Figura 16. Señalización de la Anemia de Fanconi en la vía de reparación del ADN por enlaces cruzados entre hebras del ADN.	77
Figura 17. Presentación esquemática de 216 familias de FA examinadas para mutaciones FANCA con su estado de complementación y mutación después de completar el estudio.	84
Figura 18. Tiempo de aparición de carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello	92
Figura 19. Incidencia acumulada de cánceres de lengua en pacientes con anemia de Fanconi.	96
Figura 20. Neoplasias malignas posteriores al trasplante en pacientes con AF.	97
Figura 21. Manifestaciones clínicas potencialmente mortales y opciones terapéuticas en la anemia de Fanconi.	108

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción.

La anemia de Fanconi (AF), es una enfermedad poco común, de carácter hereditario principalmente, sin embargo, hay casos reportados los cuales han sido provocados por factores ambientales o tóxicos¹.

Las manifestaciones clínicas de la Anemia de Fanconi características son las anomalías congénitas, manifestaciones hematológicas y una alta incidencia de tumores sólidos. Sus principales manifestaciones físicas se presentan en aproximadamente el 75% de los pacientes, dentro de los cuales pueden manifestar 1 o más de los siguientes signos y síntomas: baja estatura, pigmentación anormal de la piel, malformaciones esqueléticas de los miembros superiores como inferiores, oftalmopatías y patologías del tracto genitourinario. Entre la primera década de vida suelen expresarse como manifestaciones tempranas trombocitopenia o leucopenia. ².

La población diagnosticada con AF presenta una mayor susceptibilidad a la aparición de patologías oncológicas, comparado con la población general, ya que el ADN presenta incapacidad de reparación completa de sus hebras, aumentando así la tasa de aparición de estas patologías. Entre las presentaciones más comunes se encuentran los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello ³.

El desarrollo de síndromes mielodisplásicos, leucemia aguda o carcinoma de células escamosas, son las principales complicaciones asociadas a AF, no obstante, se relaciona a otras patologías oncológicas en menor prevalencia, sin mayor relevancia de la patología

oncológica que presente, el manejo de modo curativo se relaciona a trasplante de médula ósea¹.

A pesar de no existir aún criterios para la detección precoz de patologías oncológicas en pacientes diagnosticados con AF, la vigilancia de estos pacientes puede aumentar la posibilidad de la detección temprana, logrando así abordar la patología en sus etapas menos agresivas.

1.2. Planteamiento del Problema

La Anemia de Fanconi, es una enfermedad de rara aparición, de carácter genético, la cual frecuentemente se presenta en edades pediátricas, sin embargo, se puede presentar a cualquier edad. Ya que esta es una enfermedad de difícil aparición muchas veces se omite su diagnóstico, hasta que se relaciona con otras enfermedades. La AF es un diagnóstico en muchas ocasiones accidental, ya que los pacientes son estudiados por alguna neoplasia o tumor sólido y accidentalmente llegan a su diagnóstico. Existen muchos casos donde se describen pacientes con patologías de características oncológicas y además de esto AF, esto a su vez conlleva a preguntarnos ¿está relacionada la Anemia de Fanconi con la patología oncológica?

1.3. Objetivos

1.3.1 Objetivo General

1. Analizar el desarrollo de patologías oncológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia de Fanconi y su aporte en el abordaje médico en usuarios con diagnóstico establecido durante el I cuatrimestre del 2023.

1.3.2 Objetivos específicos.

1. Describir los aspectos fisiopatológicos de la anemia de Fanconi y su impacto en la salud de las personas diagnosticadas.
2. Identificar los tipos de patologías oncológicas más frecuentes en pacientes con el diagnóstico de Anemia de Fanconi.
3. Describir los principales manejos para pacientes diagnosticados con patologías oncológicas relacionadas a la anemia de Fanconi
4. Reconocer la importancia de la detección temprana de patologías oncológicas en pacientes diagnosticados con anemia de Fanconi y su aporte en el abordaje médico.

1.4. Justificación

La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria poco común, que presenta mutaciones en al menos 22 genes distintos, esta se caracteriza por una falla de la médula ósea, presentando así una diversa cantidad de manifestaciones clínicas. Al presentar alteraciones en la reparación del ADN se ha descrito que este puede aumentar la susceptibilidad al desarrollo de cáncer¹.

Los primeros casos reportados de pacientes con esta patología fueron en 1927 y, para el 2001, se habían reportado 1300 casos en Estados Unidos⁴, en este mismo país entre el año 1982 al 2008 se reportaron 1075 casos de AF, sugiriendo que en un lapso de 48 años se han descrito una cantidad similar a la primera registrada, esto podría deberse a que al ser una enfermedad con baja prevalencia no era tomada como un diagnóstico diferencial y este se establecía de manera tardía.

Otro factor que puede contribuir a un diagnóstico tardío es la heterogeneidad de la presentación clínica, lo cual ha mejorado con el paso del tiempo gracias a los distintos estudios médicos que ayudan a realizar un abordaje precoz, aumentando de manera considerada la prevalencia de la AF en los últimos años.

Dado que la información actual sobre la AF sigue siendo reducida, a pesar de los distintos avances y estudios médicos, es de suma importancia realizar una investigación en donde se describan las patologías oncológicas con mayor prevalencia en la población pediátrica y su relación AF, para así realizar un mejor abordaje diagnóstico, terapéutico y de seguimiento.

1.5. Antecedentes.

Una de las principales complicaciones de los pacientes que padecen Anemia de Fanconi, es la aparición de patologías de carácter oncológico, la causa principal que conlleva a este fenómeno aún se encuentra en estudio, sin embargo, un adecuado abordaje y vigilancia del paciente puede ayudar a realizar un abordaje temprano de las patologías de carácter oncológico, de esta manera se podría mejorar la calidad de vida del paciente.

Es indispensable el análisis previo de estudios internacionales que presenten un entorno al tema, los cuales, aunque no sea del mismo tema de investigación se relacionen a este, ya que, de esta manera se obtiene un mejor panorama de la cantidad y tipos de casos reportados de patologías oncológicas relacionadas a la Anemia de Fanconi, a continuación, se mencionan algunos de esos estudios.

1.5.1 Históricos

Alter ⁴, realizó un análisis estadístico descriptivo de todos los pacientes diagnosticados con AF de 1927 al 2001, logrando identificar 1300 casos de pacientes con el diagnóstico, donde 9% tenían Leucemia Mieloide Aguda (LMA), 7% Síndrome Mielodisplásico (SMD), 5% tumores sólidos y un 3% tumores Hepáticos, demostrando que los lugares de aparición más frecuentes de tumores sólidos en esta población son los carcinomas aéro - digestivos y el ginecológicos, además describe que la mediana de edad en la que se diagnostica el cáncer en esta población es a los 16 años y en comparación con la población general es a los 68 años. Dado los resultados concluyen que se debe estudiar todo factor de riesgo adicional que pueda interactuar la predisposición genética a los tumores sólidos que posee la AF. Asimismo, recalcan que se debe analizar el papel de otros genes que están particularmente involucrados

en la activación e inactivación de carcinógenos como posibles modificadores del riesgo de cáncer relacionado con AF.

De igual forma Lee et al ⁵, llevaron a cabo una revisión sistemática de los tratamientos para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes con AF, informados desde 1966 hasta 2020, definieron una cohorte de 119 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes con AF donde, 16 de estos presentaban carcinoma de células escamosas en esófago. Asimismo, mencionan que la incidencia de desarrollo de carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello, esofágico y vulvar es particularmente alto en comparación con la población general, sin embargo, el mecanismo que lleva a desarrollar este tipo de patología en sitios mucosos es poco conocido. Lee et al, describe el desarrollo de un informe de 4 pacientes, los cuales fueron diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, sin presentar antes la clínica sugerente y/o realizar un diagnóstico diferencial con la AF, estos

Rosenberg, et al., ⁶ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes norteamericanos con anemia de Fanconi y calcularon el riesgo relativo de padecer cáncer, comparando la población general y los pacientes con Anemia de Fanconi, en enero del año 2003, en el cual se utilizó a 145 pacientes con el diagnóstico de la Anemia de Fanconi, donde 9 de estos desarrollaron leucemia y 14 de ellos tumores sólidos, concluyendo que de cada 3 personas 1 de ellas puede llegar a desarrollar un tumor sólido a la edad de los 48 años. Destacan de que a pesar de que los mecanismos que llevan al desarrollo de tumores sólidos no están del todo estudiados, investigaciones recientes sugiere que BRCA1 y BRCA2 pueden estar involucrado en este mecanismo; también mencionan que la edad de aparición de estos

tumores en pacientes con AF es similar a la que se observa en otros síndromes con predisposición al cáncer, como el cáncer de mama hereditario, el cáncer de colon hereditario, el síndrome de Li-Fraumeni, etc. Además, se sugiere que las exposiciones a diferentes factores ambientales pueden desempeñar un papel en el desarrollo en exceso de tumores sólidos específicos en pacientes con AF.

Mediante una recolección de datos de forma prospectiva, Kutler, et al.,⁷ analizaron a 754 pacientes del Registro Internacional de Anemia de Fanconi, donde se refleja que 19 pacientes (aproximadamente un 3%) presenta Carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello, siendo esto una cifra significativamente alta en comparación con la población en general. El análisis demuestra una predominancia en pacientes femeninas de 2:1, además 3 los 19 pacientes tenían factores de riesgo ambientales, incluido el abuso de alcohol o tabaco y cinco pacientes fueron sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas antes del desarrollo del tumor primario. Esta investigación describe que una gran parte de estudios que investigan los tumores sólidos en pacientes con AF son basados en informes de casos y revisiones bibliográficas, las cuales están limitadas por el pequeño número de pacientes, el seguimiento limitado y los diagnósticos de AF no confirmados.

1.5.2 Internacionales

Por su parte Pinheiro, et al.,⁸ mediante una exhaustiva revisión bibliográfica, investigaron a 121 pacientes con cáncer oral diagnosticados previamente con AF. En esta investigación mencionan que a pesar de que el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es el tratamiento de elección, para la AF, este a su vez se convierte en un factor de riesgo ya que se asocia a un incremento de la aparición de tumores sólidos después de realizar

este procedimiento. Describen que al igual que en la población en general el sitio más frecuente de aparición es en lengua. Mencionan que a pesar de seguir siendo desconocido la ruta hacia el desarrollo de cáncer en esta población, la inestabilidad cromosómica asociada a una reparación defectuosa del daño en el ADN es una posible explicación, ya que estos pacientes no presentan factores de riesgo comportamentales tradicionales como el consumo de tabaco y alcohol.

El mencionado estudio mostró que noventa y tres pacientes diagnosticados con AF se inscribieron en un estudio realizado por Ruggiero, et al.,⁹ donde se investigaba la relación entre AF y el cáncer de piel, este incluía exámenes de la piel de todo el cuerpo y revisión del historial médico. Los principales resultados de esta investigación arrojan que ocho pacientes informaron antecedentes de cáncer de piel. Seis tenían antecedentes de carcinoma basocelular (CBC). Cinco tenían antecedentes de carcinoma cutáneo de células escamosas. La mayoría de las lesiones de carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas estaban en la piel expuesta al sol, más comúnmente en el cuero cabelludo y la cara. Factores de riesgo secundarios tales como el TCMH no presentó asociación con cáncer de piel, excepto si el paciente presentaba antecedentes familiares con cáncer de piel. Concluyendo que la combinación de la exposición a los rayos ultravioleta y la reparación alterada del ADN en los pacientes con AF puede contribuir a la gran cantidad de lesiones de cáncer de piel no melanoma, en el que la exposición crónica al sol es un factor de riesgo primario.

Yabe, et al.,¹⁰ realizaron un análisis retrospectivo de los registros nacionales de 163 pacientes con anemia de Fanconi (FA) que se sometieron a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) entre 1987 y 2015 en Japón. Se observaron neoplasias malignas posteriores después del TCMH en 15 pacientes. Un paciente desarrolló Leucemia

Mieloide Aguda de tipo donante después de una infección por parvovirus B19, otro desarrolló linfoma no Hodgkin y otro cáncer de hígado. Todos murieron a causa de la progresión del cáncer. El cáncer de esófago fue la neoplasia maligna más común, ocurriendo en 12 pacientes (5 pacientes lo presentaron en lengua, uno en paladar, uno en mucosa bucal, uno presentó cáncer oral localizado, dos en faringe y tres en esófago). Explican que es importante la detección temprana del cáncer de esófago y el análisis de los factores de riesgos posteriores al trasplante, especialmente la exposición a la radiación.

Un caso reportado por Imen, et al., el 2021 ¹¹, explica un caso raro de tumor de seno endodérmico en cuanto a sus manifestaciones clínicas, en una niña de 12 años que fue seguida desde su nacimiento por su diagnóstico de AF. Se sabe que la AF se asocia con un riesgo muy alto de desarrollar cáncer, se estima que alrededor del 30 % de los pacientes desarrollarán un tumor a lo largo de su vida, sin embargo, en este, el paciente desarrolló un tumor vitelino (TV), donde se cree que podría ser el primer caso de TV reportado en la literatura asociado a AF. Además, mencionan que a pesar de que existen varios síndromes predisponentes al cáncer, que se caracterizan por una inestabilidad cromosómica que puede favorecer la aparición de estas patologías, es de suma importancia comprender el mecanismo responsable de este fenómeno para así mejorar las futuras terapias contra el cáncer.

Petryk, et al., ¹² describe en su investigación la poca información que se ofrece hoy de la relación que posee de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes que han recibido terapia de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) que poseen AF, por lo tanto, este estudio se enfocó en comparar la DMO de los pacientes pediátricos que han sido tratados con TCH en pacientes con AF, con pacientes sanos o que poseen una neoplasia de carácter maligno que han recibido TCH, así brindando un mejor conocimiento de los cambios

en la DMO y los factores de riesgo que podrían estar relacionados a la pérdida ósea. Este estudio utilizó a 20 pacientes con AF post TCH, 13 pacientes con neoplasias de características malignas y 90 pacientes sanos, con una cohorte por edad y que posean menos de 18 años, los métodos mediante los cuales se basaron para medir la disminución ósea en columna lumbar y en el resto del cuerpo fue el Z score y la absorciometría de rayos x de energía dual, y se regulados por medio del Z score de edad por altura. No se detectaron cambios en la densidad ósea de la columna vertebral, sin embargo, la DMO en el resto del cuerpo fue considerablemente menor a la de la población general, con un resultado $<0,8$ DS, los pacientes con neoplasias malignas no difirieron en gran medida que aquellos con AF post TCH. Los pacientes diagnosticados con AF poseen un índice de masa corporal (IMC) más bajo que el resto de la población pediátrica sana, predisponiendo a tener una DMO disminuida.

1.5.3 Nacionales

En Costa Rica existe una carencia de información publicada acerca de la Anemia de Fanconi en general y en relación con cáncer pediátrico no hay artículos reportados, por lo tanto, esta investigación hará enfoque en los casos reportados en nuestro medio que posean relación con AF.

En la población femenina portadora de AF es muy difícil el llegar a la edad reproductiva e incluso el desarrollo de la gestación, Escalante et al .¹², reportan un caso de una femenina de 16 años portadora de AF la cual durante su embarazo presenta preeclampsia, convulsiones, trombocitopenia extrema y neumonía. Hasta el año 2008 en el que se reportó este caso, solo se habían reportado internacionalmente 31 casos de pacientes con AF y el

embarazo. En el año 1991 según Alter, et al.,¹⁴ se reportaron 6 casos pacientes gestantes con AF, estas pacientes tenían en común con la paciente costarricense que desarrollaron preeclampsia y eclampsia durante el período del embarazo.

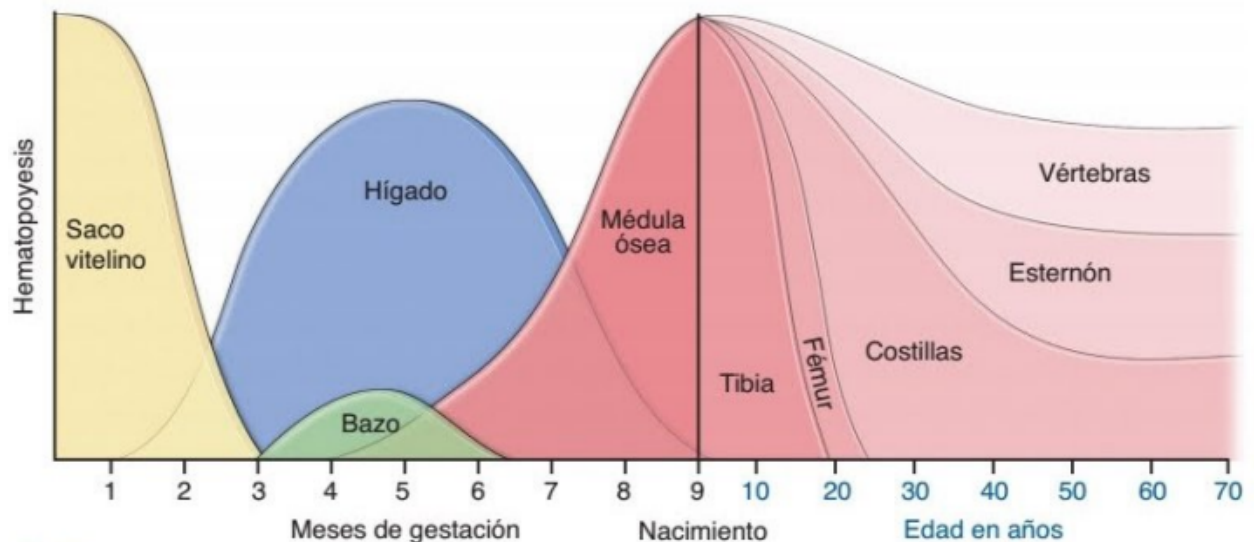
CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO

2.1. Hematopoyesis

La hematopoyesis es la producción de células sanguíneas, esta se lleva a cabo en distintos lugares durante el desarrollo:

1. En las primeras semanas de la vida embrionaria se realiza en el saco vitelino.
2. Desde el primer mes de la vida embrionaria hasta el nacimiento se lleva a cabo en el hígado y, en menor proporción, en el bazo, en los ganglios linfáticos y en el timo.
3. A partir del cuarto mes de la vida embrionaria: se inicia la hematopoyesis en el esqueleto (médula ósea).
4. En el momento del nacimiento prácticamente toda la médula ósea es hematopoyética¹⁵.

Figura 1. Proceso de hematopoyesis durante la vida



Fuente: imagen tomada de la referencia ¹⁶.

Ross, et al., explican que, en los niños y los adultos jóvenes, la hematopoyesis se produce en la médula ósea roja de todos los huesos, incluso los huesos largos como el fémur y la tibia. En los adultos, esta se mantiene principalmente en hueso planos (p. ej., huesos de la pelvis, sacro, costillas, esternón, cráneo y vértebras)¹⁶.

2.1.1. Colonias de células madre progenitoras

Las CMH se diferencian en la médula ósea en las dos principales unidades formadoras de colonias: Células progenitoras mieloides comunes (CPM), antes llamadas unidades formadoras de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos y células progenitoras linfoides (CPL)¹⁶.

Según Fortoul las células que dan origen a las células sanguíneas se pueden dividir en los siguientes 4 grupos:

- 1. Células troncales hematopoyéticas (CTH).** También conocidas como células madre hematopoyéticas, estas tienen la capacidad de autorrenovarse y de diferenciarse en cualquier linaje sanguíneo.
- 2. Células progenitoras hematopoyéticas (CPH).** Estas no cuentan con la capacidad de auto renovación, pero conservan la capacidad de proliferar. Pueden diferenciarse en varios linajes (multipotenciales), en dos linajes (bi potenciales) o a un solo linaje (mono - potenciales). Tanto las CTH como CPH tienen una morfología parecida a los linfocitos y no es posible distinguir las en el frotis de médula ósea.

3. Células precursoras. Son aquellas que al madurar dan origen a las células que circulan en la sangre, forman más de 90% de las células de la médula ósea y son reconocibles por su morfología, de las cuales se hablará durante este capítulo. La CTH da origen a un progenitor multipotente (PMP), que se diferencia en progenitor linfóide común (PLC) o en un progenitor mieloide común (PMC). en la figura xx se resume el proceso de diferenciación de las células hematopoyéticas desde la célula madre hematopoyética¹⁷.

Tabla 1. Principales factores involucrados en la hematopoyesis.

Factores	Acción principal	Origen
Factor de célula madre	Promueve la hematopoyesis	Células del estroma de médula ósea
Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)	Promueve la diferenciación del progenitor granulocito/monocítico (CFU-GM)	Células endoteliales, células T, fibroblastos de médula ósea
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	Promueve mitosis y diferenciación de la unidad formadora de colonias de granulocitos (CFU-G)	Macrófagos, células endoteliales, fibroblastos de médula ósea
Factor estimulante de colonias de monocitos	Promueve mitosis y diferenciación de la unidad formadora de colonias de	Macrófagos, células endoteliales

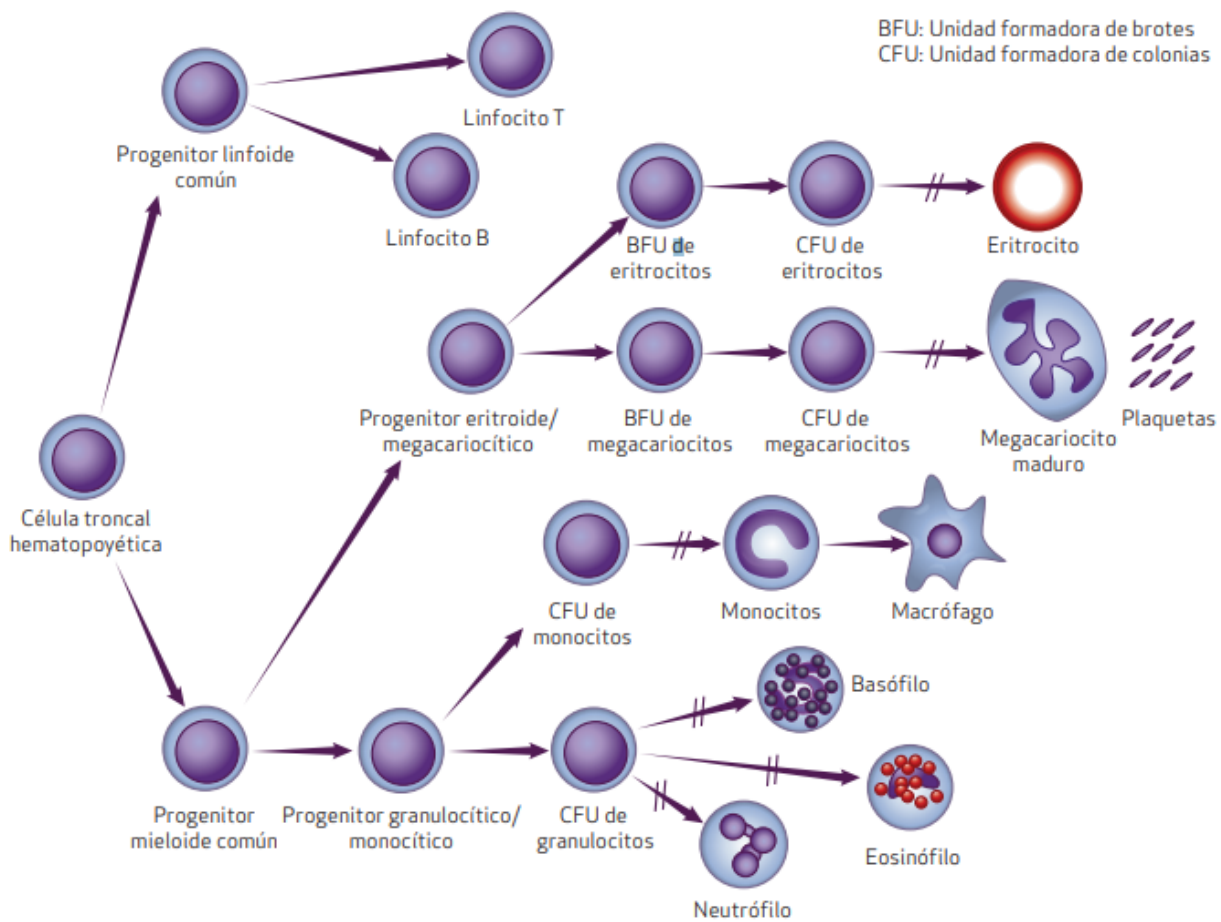
	monocitos (CFU-M)	
Interleucina 3 (IL-3)	En conjunto con IL-1 e IL-6 promueve la diferenciación de la célula troncal hematopoyética (CTH), células progenitoras y suprime precursores eritroides	Células T y B activadas
IL-4	Promueve diferenciación de basófilos	Células T activadas
IL-5	Promueve diferenciación de eosinófilos	Células T
IL-11	Promueve la trombopoyesis	Fibroblastos de médula ósea
Eritropoyetina	Diferenciación de la unidad formadora de colonias eritroide (CFU-E), mitosis de la unidad formadora de brotes (BFU-E)	Células endoteliales de capilares peritubulares del riñón, hepatocitos
Trombopoyetina	Proliferación y diferenciación de precursores megacariocíticos	Hígado, células del estroma de médula ósea

Elaboración propia a partir de referencia ¹⁷.

Este proceso se debe realizar en un microambiente controlado con factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas que son producidas de manera local por las células del estroma,

fibroblastos e incluso osteoblastos de la médula ósea, o de forma sistémica por el hígado o el riñón¹⁷.

Figura 2. Diferenciación de las células madre hematopoyéticas hasta las células maduras



Fuente: imagen tomada de referencia ¹⁷.

Las líneas dobles significan que hay células intermedias que no se ilustran en este esquema.

2.1.2. Teoría monofilética de la hematopoyesis

Ross et al. explican que esta teoría sugiere que todas las células hematopoyéticas provienen de una sola célula madre en común. Se dice que la célula madre hematopoyética (CMH), también llamada citoblasto pluripotencial (PPSC), es capaz no sólo de diferenciarse en todos los linajes de las células de la sangre sino también de autorrenovarse. Estudios recientes indican que las células madre hematopoyéticas también tienen el potencial de diferenciarse en múltiples linajes de células no sanguíneas y contribuir a la regeneración celular de diversos tejidos y muchos órganos. Estas células se han logrado aislar a partir de sangre del cordón umbilical, hígado fetal y médula ósea fetal y del adulto¹⁶.

Los procesos de formación de los principales linajes los podemos dividir en dos:

- Mielopoyesis. Formación de células del linaje mieloide de la sangre, que se divide en: Eritropoyesis, granulopoyesis, megacariopoyesis o trombopoyesis y monopoyesis
- Linfopoyesis. Proceso de formación y maduración de la serie linfocítica, que incluye a los linfocitos B, los linfocitos T y los linfocitos NK¹⁷.

2.2. Médula ósea

Fortoul explica que la médula está compuesta por unidades especializadas de vasos sanguíneos denominadas sinusoides, estos brindan una barrera entre el compartimiento hematopoyético y la circulación periférica. Se cree que el origen de las sinusoides deriva de vasos que han irrigado el tejido óseo cortical. La pared de estos vasos especializados está compuesta por un revestimiento endotelial (epitelio plano simple), una lámina basal discontinua y un recubrimiento incompleto de células adventicias¹⁷.

La médula ósea es un tejido hematopoyético localizado en la cavidad medular de los huesos. Esta se divide en dos; la médula ósea amarilla que está constituida por tejido adiposo y la médula ósea roja que es la que está activamente produciendo células hematopoyéticas. En los niños existe mayor cantidad de médula ósea roja, mientras que conforme se envejece comienza el recambio por médula amarilla¹⁷.

2.2.1 Médula ósea roja

Los cordones de las células hematopoyéticas contienen principalmente células sanguíneas en desarrollo, megacariocitos, macrófagos y algunas células adiposas. Las células sanguíneas se desarrollan en cúmulos o nidos, los cuales se encuentran cerca de la pared de una sinusoide, al igual que los megacariocitos. Los granulocitos se desarrollan en nidos celulares lejanos a la pared sinusal, cuando está finalmente maduro este migrará a la sinusoide y entra a la circulación¹⁷.

2.2.2. Médula ósea amarilla

También conocida como médula ósea inactiva, es la principal forma de la médula ósea en la cavidad medular de los huesos de los adultos que ya no son hematopoyéticamente activos. Por ejemplo, en los huesos largos de los brazos, piernas y los dedos de las manos y pies, la médula ósea roja se ha sustituido completamente por grasa¹⁷.

Sin embargo, la médula ósea amarilla es totalmente capaz de, luego de una hemorragia grave, convertirse en médula ósea roja tanto por la extensión del tejido hematopoyético hacia la médula amarilla como por la repoblación de esta con células madre

circulantes, esto gracias a que la médula ósea amarilla retiene su potencialidad hematopoyética¹⁷.

2.3. Aspirado y biopsia de médula ósea.

Hernández et al. explican que el aspirado y biopsia de médula (conocido como BMAB por sus siglas en inglés) son procedimientos de gran ayuda para el diagnóstico de distintas patologías, que incluyen anomalías hematológicas, neoplasias malignas no hematológicas, anomalías metabólicas y respuesta al tratamiento del tumor, como quimioterapia y trasplante de médula ósea, estadificación hematológica del tumor y sospecha infección en pacientes con fiebre de origen desconocido¹⁸.

La cresta ilíaca posterior sirve como el preferido y más sitio de destino común para BMAB debido a la facilidad técnica considerando la ubicación superficial y la falta de estructuras críticas a lo largo de la trayectoria de la aguja¹⁸.

Tabla 2. Diferencias en tipos de muestras.

Tipo de muestra	Resultado
Aspiración de médula ósea	Evaluación de recuentos diferenciales de células, caracterización de la morfología celular, citogenética (cromosoma) análisis, diagnóstico molecular y evaluación de citometría de flujo.
Biopsia médula ósea	Proporciona información sobre la celularidad de la médula, caracterización precisa de elementos

	<p>hematopoyéticos tales como número de megacariocitos, detección de infiltración de médula por tumor incluyendo malignidades hematopoyéticas y metástasis granulomatosas o infiltración de la médula metabólica e infección.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboración propia a partir de referencia ¹⁸.

2.3.1 Indicaciones

El aspirado y la biopsia de médula ósea es una parte importante del arsenal de trabajo del paciente con fines diagnósticos, de seguimiento terapéutico y de estadificación tumoral.

Entre las principales indicaciones para realizar aspirado de médula ósea se encuentran:

- Reconocimiento celular detallado
- Tipificación de blastos
- Estudio del hierro medular
- Células tesarismóticas
- Parásitos unicelulares
- Citoquímica, citogenética, citometría de flujo, cultivo microbiológico¹⁸.

Las indicaciones para realizar biopsia de médula ósea son:

- Reconocimiento de la estructura general normal y sus alteraciones
- Evaluación de la celularidad global y de la grasa
- Detección e identificación de lesiones focales (linfoma, granulomas, metástasis de cáncer epitelial, patrones infiltrativos en síndromes linfoproliferativos)
- Fibrosis medular (única técnica útil)

- Patrones histopatológicos de infiltración de neoplasias
- Valoración de hueso, vasos y estroma
- Identificación de células mediante inmunohistoquímica¹⁸.

No es correcto afirmar que alguna de las exploraciones es superior sobre la otra, sin embargo, es cierto que, dependiendo de la enfermedad o síndrome en estudio, alguna será de mejor rendimiento y, con alguna frecuencia, la enfermedad requiere de ambas¹⁸.

2.3.2. Técnica de procedimiento

Para la técnica de procedimiento Hernández et al, explican que la cresta ilíaca posterior es el sitio más seguro para realizar BMAB que se puede realizar utilizando puntos de referencia anatómicos y palpación. La porción superior o central del posterosuperior la espina ilíaca sirve como punto de referencia anatómico para BMAB. Guiado por imágenes mediante fluoroscopia y tomografía computarizada (TC) mejora la seguridad, el éxito y, rendimiento diagnóstico de BMAB¹⁸.

La técnica de BMO con el trocar de Jamshidi o variantes de uso generalizado, conforme a nuestro habitual proceder, consta de los siguientes pasos¹⁸.

:

Figura 3 . Trocar de tipo Jamshidi y sus componentes



Fuente: Imagen tomada de referencia ¹⁸.

1. Se inicia con las medidas básicas de asepsia (lavado de manos, guantes y campo estériles). No se requiere el uso de algún quirófano a menos que sea para realizar algún otro procedimiento a parte de BMAB.
2. El paciente debe estar en decúbito prono o decúbito lateral, los sitios anatómicos usados con mayor frecuencia para este procedimiento son: espina iliaca posterosuperior o espina iliaca anterosuperior, siendo la primera opción la más utilizada por su mejor tolerancia al dolor por los pacientes y que proporcionan muestras de mayor longitud.
3. Antes de empezar, se debe comprobar que el trocar no esté abierto o dañado, que no haya caducado y que el calibre de este sea el adecuado a la edad del paciente (generalmente 8 gauges para adultos y 11 para niños).
4. Se debe desinfectar la zona donde se realizará la punción con una gasa empapada en povidona yodada o clorhexidina, aplicada a la altura de ambas espinas ilíacas.

5. Aplicamos con aguja y jeringa un anestésico local en el punto de la piel donde se vaya a puncionar, desde el periostio hasta la piel, por planos. Dejamos actuar el fármaco al menos 5 minutos antes de proseguir.
6. Con ayuda de un bisturí de punta afilada (no roma) realizaremos una pequeña incisión de 2-3 mm, justo en el punto de aplicación de la anestesia, que permita introducir el trocar, el cual se introduce hasta tocar la cresta iliaca.
7. Una vez tenemos la seguridad de encontrarnos en el sitio apropiado, como punto de entrada en el hueso, se penetra no más de medio centímetro con la punta del trocar, mediante movimientos de muñeca a izquierda y derecha, ejerciendo una presión “controlada”.

Figura 4. Colocación de trocar Jamshidi en paciente en decúbito prono



Fuente: imagen tomada de referencia ¹⁸.

8. Una vez el trocar queda fijo en el hueso (debe quedar yerto, sostenido solo), se retirará el fiador y se seguirá penetrando lentamente unos 1,5-2,0 cm más. La experiencia, el sentido común y las condiciones del paciente (edad, obesidad, grado

de tolerancia, etc.) ayudarán a establecer cuánto se debe penetrar, aunque algunos dispositivos de biopsia incluyen un fiador-guía milimetrado que puede resultar orientativo con esta finalidad (Figura 4).

9. Una vez profundizado lo suficiente, se introduce el capturador de la muestra hasta el tope, se dan varias vueltas de 360° al mango del trocar alrededor del eje de la aguja y se retira todo el dispositivo en bloque con movimientos a izquierda y derecha, en dirección hacia fuera.
10. Justo al extraer el trocar, se aplicará presión con una gasa sobre el punto de punción para coartar pronto el posible sangrado.
11. Finalmente, se extrae la muestra del dispositivo capturador y se deposita en una porta, se realizan improntas del cilindro óseo apoyando suavemente una segunda porta sobre la muestra y se introduce la muestra ósea en un tubo que contenga una solución fijadora para su procesamiento histológico.

Figura 5. Pinza de captura, una vez extraída, que contiene el cilindro



Fuente: Imagen tomada de referencia ¹⁸.

12. Al paciente se le aplicará un apósito estéril, que deberá tapar la zona puncionada durante 72 horas, permaneciendo seco y cambiándolo por otro apósito estéril cuando se duche en este tiempo. Asimismo, debe guardar reposo en las 12-24 horas siguientes, para evitar sangrados diferidos, y tomar algún analgésico de tipo paracetamol.

Hernández, et al., sugiere que la longitud deseable sea de al menos 2,0 cm, siempre que sea posible. De este modo, aumenta de forma significativa la posibilidad de encontrar afectación medular en caso de lesiones focales (por ejemplo, en caso de linfomas, metástasis o enfermedades granulomatosas). Sin embargo, en ocasiones se puede diagnosticar una metástasis (por ejemplo, de un carcinoma), por lo específico de la patología y con ayuda de técnicas inmunohistoquímicas, en un escaso medio centímetro de muestra; por el contrario, muestras superiores a 2,0 cm pueden no darnos una respuesta, aunque esta última circunstancia es realmente excepcional. En general, cuando en vez de centímetros hablamos de espacios medulares inter trabeculares, se considera que una muestra que contenga al menos 5 espacios es suficiente en la mayoría de las enfermedades hematológicas. Se debe tener en cuenta que el patólogo trabajará más cómodamente y con mayor seguridad y precisión diagnóstica cuanto mayor sea el tamaño de la muestra¹⁸.

2.4. Hemograma

El hemograma es el principal examen de laboratorio solicitado para el diagnóstico y evaluación de enfermedades. Esta prueba incluye hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, plaquetas e índices más específicos de glóbulos rojos. Es de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedades tales como anemias, cánceres hematológicos, infecciones, estados hemorrágicos agudas, alergias e inmunodeficiencias.

La sangre periférica es el principal objetivo del hemograma, en este se realizan mediciones, en valores absolutos y porcentuales de las tres principales líneas celulares: leucocitos, eritrocitos y plaquetas.

Huerta et al. explican que los valores de referencia pediátricos son diferentes de los del adulto y que variarán según la edad y el sexo. Debe considerarse, asimismo, que los rangos de referencia incluyen al 95% de la población “normal”, es decir, la media poblacional ± 2 desviaciones estándar¹⁹.

Figura 6. Valores normales de la serie roja en función de la edad y el sexo

Edad	Hemoglobina		Hematocrito		Hematíes		VCM		HCM		CHCM		Reticulocitos	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Parto	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30	3,2	1,8
1-3 d	18,5	14,5	55	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29	3,0	1,5
1 sem	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28	0,5	0,1
2 sem	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28	0,5	0,2
1 mes	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29	0,8	0,4
2 mes	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29	1,6	0,9
3-6 m	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30	0,7	0,4
0,5-2 a	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30	1,0	0,2
2-6 a	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31	1,0	0,2
6-12 a	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31	1,0	0,2
12-18 a mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31	1,0	0,2
12-18 a varón	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31	1,0	0,2
18-49 a mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80	30	26	34	31	1,0	0,2
18-49 a varón	15,5	13,5	47	41	5,2	4,5	90	80	30	26	34	31	1,0	0,2

Fuente: Imagen tomada de referencia ¹⁹.

2.4.1 Parámetros de la serie roja.

A continuación, se explican los principales parámetros de la serie roja que se deben conocer en un hemograma.

a. Hemoglobina (Hb)

Es el principal parámetro para el diagnóstico de anemia. Se obtiene al multiplicar el número de hematíes x 3. Se debe tener en cuenta ciertos escenarios que podrían alterar su resultado, tales como la hemodilución o la hemoconcentración¹⁹.

b. Hematocrito (Hto)

Este se define como la relación entre glóbulos rojos y el volumen total de la sangre, se representa en porcentaje y es el resultado de la mezcla de anticoagulantes y muestras de sangre²⁰.

c. Índices eritrocitarios

Estos fueron establecidos por Wintrobe en los años 30 para luego ser actualizados por Coulter en los años 50 e incorporar nuevos parámetros como la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) y plaquetas (PDW). Torres explica que el propósito de los índices eritrocitarios es establecer cuánto mide el eritrocito promedio en volumen, peso y concentración de hemoglobina. Estas mediciones, las cuales son de gran utilidad para el diagnóstico de anemia, se explican a continuación²¹:

- 1. Volumen Corpuscular Medio (VCM).** Evalúa el promedio del volumen de cada eritrocito. Permite identificar macrocitosis, microcitosis o normocitosis en la muestra.

2. **Hemoglobina Corpuscular Media (HCM).** Representa la carga media de hemoglobina de cada eritrocito y nos permite identificar normo e hipocromía.
3. **Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).** Representa la concentración media de hemoglobina de cada eritrocito²¹.

d. Recuento de Reticulocitos

Representa la producción de glóbulos rojos jóvenes con ARN residual, por lo que se mide a qué velocidad son producidos por la médula ósea y liberados en la sangre, donde permanecen aproximadamente 2 días. Si estos se encuentran aumentados o disminuidos nos ayuda a clasificar las anemias en arregenerativas (hipo proliferativas) y regenerativas (hiper proliferativas)²¹.

i. Recuento absoluto de reticulocitos

Su valor está referido a una concentración normal de eritrocitos y no tiene en cuenta la salida prematura de reticulocitos desde la médula ósea, como sucede en la anemia debido al estímulo eritropoyético compensador. Disminuye el periodo de maduración intramedular y se alarga en sangre periférica (por ello, debe “corregirse” esta desviación para evitar una falsa imagen de aumento de la capacidad regenerativa de la médula ósea). El índice reticulocitario corregido (IRC) se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IRC} = \frac{\text{Reticulocitos (\%)} \times (\text{Hto paciente} / \text{Hto normal})}{d}$$

El factor de corrección (d) equivale a 1 basalmente y aumenta 0,5 cada vez que el hematocrito disminuye 10 puntos respecto al normal para la edad y sexo 4. Según el recuento corregido de reticulocitos, las anemias se clasifican en regenerativas (IRC >3) o arregenerativas (IRC <2)¹⁹.

2.4.2. Parámetros de la línea blanca

Son las células encargadas de la defensa frente a agresiones externas, mediante mecanismos de fagocitosis (neutrófilos, monocitos) o en la respuesta inmune celular o humoral (linfocitos, células plasmáticas, monocitos y eosinófilos)¹⁹.

- a. **Neutrófilos.** El aumento de estas células (neutrofilia) en el hemograma se debe normalmente por algún proceso infeccioso bacteriano, puede acompañarse de aumento de formas menos maduras de leucocitos como baciliformes y mielocitos, conocido este hallazgo como desviación a la izquierda. Entre otras causas no tan frecuentes de este hallazgo en el hemograma se encuentran la neutrofilia por procesos inflamatorios (colagenopatías, estrés, ejercicio intenso, hipoxia y asociada al uso de algunos medicamentos, etc.) o también dada por patologías hematológicas como Síndromes Mieloproliferativos. Si, al contrario, existe una disminución de neutrófilos (neutropenia) este proceso suele estar asociado con mayor frecuencia a medicamentos, tales como quimioterápicos, antiinflamatorios no esteroideos, antiepilépticos, psicofármacos. De igual manera la disminución de este grupo celular muchas veces es resultado de infecciones virales como hepatitis, influenza, HIV y también en sepsis graves se pueden observar neutropenias severas.
- b. **Basófilos.**
- c. **Eosinófilos.** El aumento (eosinofilia) suele estar asociado a alergias, parasitosis y algunos fármacos son sus causas más frecuentes.
- d. **Linfocitos.** Mayoritariamente el aumento se da por infecciones virales.

- e. **Monocitos.** Característica que puede haber una elevación por un período de recuperación de neutropenias y en convalecencia de cuadros infecciosos.

2.4.3. Parámetros de la serie plaquetaria

Huerta explica que las plaquetas tienen un papel fundamental en la hemostasia primaria y su recuento es similar a los adultos salvo en periodo neonatal. Las principales alteraciones que puede presentarse de esta línea celular en un hemograma son:

- a. **Trombocitopenia** Se define como el recuento plaquetario $<150\ 000/\mu\text{l}$, aunque muchos autores consideran más adecuada la cifra de $100\ 000/\mu\text{l}$. Las causas de trombopenia verdadera en niños son numerosas. Las infecciones virales son una de las causas más frecuentes, produciendo en general una disminución leve moderada, autolimitada y de recuperación rápida. La utilización de determinados fármacos puede producir trombopenia como efecto secundario, principalmente la heparina, quinidina y la mayor parte de los anticonvulsivantes¹⁹.
- b. **Trombocitosis.** En general, hay trombocitosis cuando la cifra de plaquetas es $>450\ 000/\mu\text{l}$. La causa más frecuente de esta alteración en edades pediátricas es por una infección (reactante de fase aguda) o asociadas a ferropenia. Hay que tener en cuenta otras causas como fármacos, enfermedades inflamatorias o hemorragia aguda. En estos casos, son leves, transitorias y no se asocian a fenómenos tromboembólicos¹⁹.

Figura 7. Valores normales de la serie plaquetaria según edad.

	Neonatos	Primer mes	Lactantes	Niños mayores
Plaquetas (n.º/ μ l)	100 000-470 000	200 000-450 000	200 000-400 000	150 000-400 000

Fuente: Imagen tomada de referencia ¹⁹.

2.5. Anemia

La anemia es descrita como una reducción en la proporción de los glóbulos rojos, la anemia propiamente no es un diagnóstico, sino la presentación de una afección subyacente, incluso el hecho que un paciente presente síntomas o no va a depender de la etiología, comorbilidades y de la agudeza del inicio de los síntomas, aunque el ser sintomático o no depende de la etiología la mayoría de los pacientes al presentar concentraciones por debajo de 7 g/dl van a experimentar síntomas²³.

Como ya se mencionó anteriormente la eritropoyetina (EPO) es el principal estimulador de la producción de glóbulos rojos, además que la hipoxia tisular es en el principal estimulador de la EPO, por lo cual los niveles de EPO son inversamente proporcionales a los niveles de Hb, por lo cual cuando un paciente presenta una concentración baja de Hb el organismo lo contrarresta aumentando la EPO, sin embargo hay algunos pacientes que no tienen o este mecanismo de defensa, hay que recordar que la EPO se produce a nivel renal, por lo tanto aquellos pacientes con insuficiencia renal van a presentar una respuesta disminuida, aunque este valor estará elevado, no lo estará tanto como debería, lo que al final se refleja en un respuesta relativa de EPO²³.

Los valores límites de Hemoglobina varían según sexo, embarazo y edades de los pacientes, sin embargo, en general se dice que los rangos normales según Turner, Parsi y Badireddy son²³:

- 12-15 g/dl hombres
- 13,5-18 g/dl Mujeres
- 11- 17 g/dl Niños

Figura 8. Valores de anemia según la OMS en distintas poblaciones

Población	Sin anemia	Leve	Moderada	Grave
Niños de 6-59 meses	11 o superior	10-10,9	7-9,9	7 ó menos
Niños de 5-11 años de edad	11,5 ó mayor	11-11,4	8-10,9	8 ó menos
Niños de 12-14 años de edad	12 ó mayor	11-11,4	8- 10,8	7 ó menos
Mujeres no embarazadas mayores a 15 años	12 ó mayor	11-11,9	8-10,9	8 ó menos
Mujeres Embarazadas	11 ó mayor	10-10,9	7-9,9	8 ó menos
Varones mayores a 15 años	13 ó mayor	10-12,9	8-10,9	8 ó menos

Fuente: Imagen tomada de referencia ²⁴.

2.5.1 Etiología de la Anemia.

La etiología de la anemia se divide en si es hipo - proliferativa (reticulocitos <2%) o hiper proliferativa (reticulocitos >2%), además las anemias de que presenta reticulocitos menores a 2% se subdividen en microcítica, normocítica, macrocítica según su valor de VCM, de lo cual se hablará más adelante²³.

El reconocer en un hemograma y clínicamente un paciente con anemia es de suma importancia además de algo que debería de ser básico, así como poder clasificar el tipo de anemia, para así poder obtener un diagnóstico adecuado y el manejo de la misma, algunos de los mecanismos de la anemia se describen en²²:

- Anemia por pérdida de sangre: este tipo de anemia ocurre en eventos hemorrágicos importantes, por ejemplo, en traumas donde es lastimado algún vaso sanguíneo. Está

descrito que el organismo puede reemplazar el plasma entre 1-3 días sin embargo la concentración de eritrocitos seguirá siendo baja, después de un evento hemorrágico se necesitan entre 3-4 semanas para normalizar el número de eritrocitos²².

- Anemia aplásica: este tipo de anemia se presenta por la falta de funcionamiento adecuado de la médula ósea, como lo son exposiciones a radiación para tratamientos oncológicos, tóxicos, insecticidas, benceno de la gasolina, enfermedades autoinmunitarias como lo es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), estos últimos a grandes rasgos son patologías que atacan las células sanas de la médula ósea destruyendo así células precursoras conllevando a aplasia. Los pacientes con este tipo de anemia suelen tener una calidad de vida disminuida en relación con el resto de las personas sin ella, además que su tratamiento se basa en transfusiones de sangre o trasplantes medulares²².
- Anemia megaloblástica: Este tipo de anemia es muy frecuente en nuestro medio, siendo descrita como una deficiencia de vitamina B12, ácido fólico o factor intrínseco, el déficit de estas células conlleva a una lenta reproducción de eritrocitos en la MO, como resultado de esto los eritrocitos tienden a formar células de mayor tamaño llamadas "megaloblastos"²².
- Anemia hemolítica: Este tipo de anemia se debe por ruptura de los glóbulos rojos., Los eritrocitos suelen estar normal o aumentados de su valor normal en el hemograma, hay múltiples causas que suelen llevar a la destrucción del eritrocito, dentro de ellas una frecuente es la anemia Falciforme la cual a grandes rasgos es una anomalía en la composición de las cadenas de globina de la hemoglobina²².

2.5.2. Clasificación de las Anemias

Las anemias hipo proliferativas se subdividen según su volumen corpuscular medio (VCM):

a. Anemia microcítica

Estas cuentan con un VCM < 80 fl, entre sus principales causas se encuentran:

- i. Anemia por déficit de hierro: en este tipo de anemias hay una disminución del hierro sérico y del porcentaje de saturación del hierro, con un aumento en la capacidad total de unión que tiene el hierro, además de elevación de transferrina y el receptor de transferrina soluble²³.
- ii. Anemia sideroblástica: no es exclusiva de un VCM bajo, este puede estar elevado en algunos casos²³.
- iii. Talasemia: Los glóbulos rojos pueden encontrarse normales o altos, en el frotis periférico, suelen encontrarse un punteado basófilo y células diana, la talasemia tipo alfa se diferencia de la beta por una electroforesis de hemoglobina B normal, mientras que el tipo beta existe un elevado nivel de hemoglobina B A2/Hemoglobina fetal²³.
- iv. Envenenamiento por plomo: En el frotis periférico se documenta un punteado basófilo, sideroblastos en anillo en médula ósea y niveles elevados de plomo sérico²³.
- v. Anemia de enfermedad crónica

b. Anemia normocítica

Estas cuentan con un VCM < 80 fl, entre sus principales causas se encuentran²³:

- i. Enfermedad renal crónica: en este tipo de anemia usualmente se documenta elevación del nitrógeno ureico o elevación de la creatinina²³.
- ii. Anemia aplásica: En pacientes en lo que se sospecha anemia aplásica es fundamental la historia clínica²³.
- iii. Enfermedad crónica²³.
- iv. Aplasia pura de glóbulos rojos²³.
- v. Mielo fibrosis o procesos mieloptisis²³.
- vi. Mieloma múltiple²³.

c. Anemia macrocítica

Este tipo de anemias cuentan con un VCM $> 100\text{fl}$, y puede ser causada por hemólisis, trastornos hiper proliferativos o incluso ambos, por lo cual se debe corregir el recuento de reticulocitos, cuando se habla de anemia macrocítica el recuento de reticulocitos es menor al 2% y VCM mayor al 100fl, en aquellos que presentan reticulocitos mayores al 2% lo primero que se debe descartar son anemias de orígenes hemolíticos²³.

Las causas de anemia macrocítica son²³ .:

- i. Alcohol
- ii. Hepatopatías
- iii. Hipotiroidismo
- iv. Déficit de folato y vitamina B12
- v. Síndrome mielodisplásico (SMD)
 - o Anemia refractaria
 - o Anemia refractaria con sideroblastos anillados

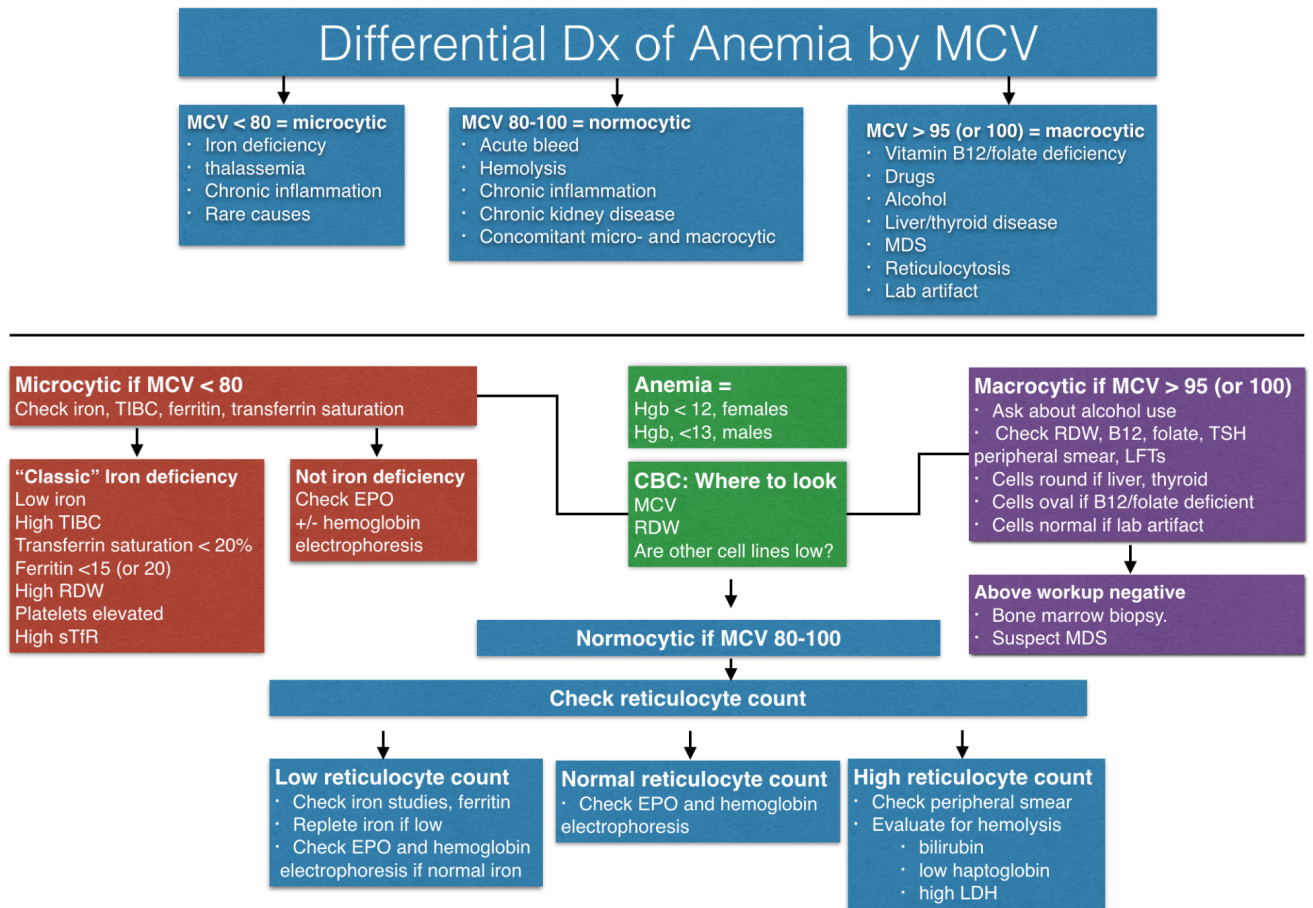
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
 - Leucemia mielomonocítica crónica
- vi. Inducido por drogas como diuréticos, quimioterapéuticos, hipoglicemiantes, antirretrovirales, antimicrobianos y anticonvulsivos.

2.5.3 Anemia hemolítica

La anemia hemolítica se divide según causas extravasculares como intravasculares²³:

- a. Hemólisis extravascular:** un gran porcentaje de la eliminación prematura de los GR se da en el hígado y el bazo, lo cual explica la mayoría de los casos de anemia hemolítica²³. Dentro de este grupo se encuentran hemoglobinopatías (C. Falciforme, talasemias), enzimopatías (déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, déficit de piruvato cinasa), defectos de membrana (esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria) y algunos casos inducidos por drogas²³.
- b. Hemólisis intravascular:** Es menos frecuente que la extravascular y se da por lisis de los GR en la circulación propiamente no en el bazo o hígado., Estas pueden ser por reacciones a transfusiones sanguíneas, infecciones, accidentes ofídicos.²³

Figura 9. Resumen de clasificación de anemias



MCV = mean cell volume, Dx = diagnosis, MDS = myelodysplastic syndrome, TIBC = total iron binding capacity, RDW = red cell distribution width, sTfR = soluble transferrin receptor, EPO = erythropoietin, LDH = lactate dehydrogenase, LFT = liver function test, TSH = thyroid stimulating hormone

Fuente: Imagen tomada de referencia ²⁵

2.5.4 Prevalencia de Anemias.

La prevalencia de la anemia aumenta con la edad, durante el embarazo y en ancianos, se dice que la prevalencia de anemia en mayores a 85 años es superior al 20% y en hogares de ancianos la incidencia es de aproximadamente 50-60% de la población, en pacientes en edades reproductivas la anemia más frecuente es la anemia por déficit de hierro debido a una menor ingesta y por la pérdida durante el ciclo menstrual. En pacientes adultos mayores es frecuente que se presente anemia por mal nutrición en especial por déficit de hierro y ácido fólico²³.

2.5.5 Claves para el Diagnóstico de la anemia.

Es fundamental un buen examen físico e historia clínica, un correcto y dirigido interrogatorio es la clave para un buen diagnóstico y por ende el manejo de lo que esté presentando en ese momento el paciente, algunas preguntas claves puede ser²³:

- ¿Existe un sangrado evidente?, ¿El sangrado menstrual está siendo muy abundante?
- ¿Cómo es la dieta del paciente, que acostumbran a comer en su hogar?
- ¿Está consumiendo sustancias que no son alimentarias?
- Hay signos clínicos que nos hacen pensar en malabsorción, por ejemplo: ¿heces voluminosas o grasosas con mal olor?
- ¿Existe algún procedimiento quirúrgico reciente?
- Antecedentes heredofamiliares de cáncer, trastornos hemorrágicos, ¿patologías relacionadas a la hemoglobina?
- ¿Qué medicamentos utiliza diariamente?

2.5.6 Síntomas de Anemia.

Los síntomas de la anemia dependen de la pérdida de hemoglobina, generalmente se manifiesta en debilidad, cansancio, letargia, dificultad para respirar especialmente al realizar ejercicio, síncope, intolerancia al ejercicio, dolor torácico en algunas anemias más graves²³.

Los signos de anemia suelen ser en general, piel fría al tacto, taquipnea, hipotensión ortostática, conjuntivas pálidas, en hemoglobinopatías se presenta ictericia por el aumento de la bilirrubina, mismo mecanismo que ocurre en anemias hemolíticas, en pacientes con

linfoma o leucemia suelen presentarse linfadenopatías, las anemias por déficit de hierro, folatos, alcoholismo y anemia perniciosa estas suelen presentarse con glositis (inflamación de la lengua), queilitis (labios agrietados)²³.

a. Signos y síntomas abdominales:

- Esplenomegalia en anemias hemolíticas, linfoma, leucemia y mielofibrosis²³.
- Hepatomegalia en pacientes alcohólicos, mielofibrosis²³.
- En pacientes que han requerido gastrectomía suelen producir anemia por disminución en la superficie de absorción con pérdida del íleon terminal lo cual conduce a déficit de vitamina B12²³.
- En pacientes que han requerido colecistectomía, el colesterol y los cálculos biliares pigmentarios se suelen relacionar a anemia de células falciformes y esferocitosis hereditaria²³.

b. Signos y síntomas Cardiovasculares:

A nivel cardiovascular presentan taquicardia, en algunos casos un soplo de flujo sistólico, en pacientes con anemia grave conducen a insuficiencia cardiaca de alto gasto²³.

c. Signos y síntomas neurológicos:

En el examen neurológico se puede encontrar disminución de la propiocepción y vibración en anemias por déficit de vitamina B12²³.

d. Signos y síntomas dermatológicos:

A nivel dermatológico los pacientes anémicos generalmente presentan palidez de membranas mucosas en lecho ungueal y en pliegues palmares, esto en aquellos con Hb menor a 9 mg/dL, en aquellos con trombocitopenia o vasculitis se manifiesta con petequias, en usuarios que presentan anemia por déficit de hierro por malabsorción- enfermedad celíaca se manifiesta con dermatitis herpetiforme, además en los que presentan déficit de hierro muestran coiloniquia lo cual es un aumento del volumen del lecho ungueal a veces llamado dedos en cucharón²³.

2.6. Anemia de Fanconi

Los primeros casos reportados fueron registrados en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi, el cuál durante su formación en el Hospital Infantil de la Universidad de Zúrich encontró en una familia en la que tres hermanos habían muerto de una enfermedad similar a la anemia perniciosa, la cual se manifestaba con anomalías congénitas, pero sin presencia de hemólisis. Debido a esto surgen hipótesis acerca de la etiología y el patrón genético de esta enfermedad. Sin embargo, alrededor de 40 años después del descubrimiento del Dr. Fanconi, el entusiasmo por explorar las anomalías cromosómicas condujo a los investigadores a descubrir que las células de pacientes con AF presentaban una tasa elevada de aberraciones cromosómicas²⁶.

2.6.1. Etiología

Los pacientes que portan la enfermedad son homocigotos o doblemente heterocigotos, afectando 1 de los 15 genes que causan a AF. Los genes que son clonados son los siguientes; FANCA, FANCB, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, entre otros, de estos genes ya se tenía información anteriormente, como lo es en el caso de FANCD1/BRCA2, FANCG/XRCC9, FANCI/BACH1 Y FANCN/PALB2, de estos genes es

importante resaltar los genes heterocigotos del BRCA2, BACH1 y PALB2, ya que están relacionados a una mayor incidencia de aparición de cáncer y en especial el cáncer de mama²⁷.

Las primeras 13 proteínas de la AF, poseen funciones indirectas con la formación de un complejo nuclear, esto conlleva a una ubiquitinación de las proteínas I y D2, siendo la proteína D2 de suma importancia, ya que esta es una reguladora de las quinasas y está encargada de la fosforilación de los genes supresores de tumores, por lo tanto, está involucrada en los mecanismos de respuesta del daño del ADN. El fenotipo de la AF es variado, el cual no suele estar sujeto de un gen específico involucrado, este depende de si la mutación es nula u orienta a un producto genético parcialmente funcional. Aún se desconoce la función de las mutaciones en los genes en la AF en los defectos congénitos, insuficiencia de médula ósea o en sí de la oncogénesis²⁷.

2.6.2. Prevalencia y epidemiología.

Se describe en literatura que la prevalencia global de la AF es acerca de 1-9 por millón²⁸. La prevalencia de esta patología puede variar según los diferentes grupos étnicos que se estudian, la población afrikáner de Sudáfrica presenta una frecuencia de portadores de 1:77²⁹ y la población judía asquenazí 1: 90³⁰, se dice que estos dos grupos étnicos son los que tiene una mayor prevalencia de AF por sus efectos fundadores y al aislamiento.

Por su parte en España, diferentes estudios comentan que los gitanos españoles reportan alta prevalencia con AF con una probabilidad de 1:64 a 1:70 aproximadamente³⁰. En Estados Unidos se describe una frecuencia aproximada de 1:181³¹. La proporción hombre: mujer fue de 1,2:1, una razón inexplicable³².

2.6.3. Manifestaciones Clínicas.

La AF es un trastorno que afecta a diferentes sistemas del cuerpo humano, provocando en sí una clínica muy floreada, sus características clínicas más frecuentes son las malformaciones somáticas, la tendencia a padecer cáncer y la insuficiencia de médula ósea (IMO), se cree que la anemia de Fanconi es la causa hereditaria más frecuente de síndromes de insuficiencia de médula ósea. La IMO normalmente aparece en la primera o segunda década de vida, sin embargo en los pacientes que presentan AF, se suele sospechar hasta que los pacientes presentan pancitopenia. Hoy se han reportado múltiples casos en los cuales los individuos presentan disfunción del sistema inmune principalmente en los linfocitos B, T, CD4+ y los natural Killer (NK), sin tener antecedentes de cáncer o trasplante de médula ³³.

Las anormalidades clínicas no solo se presentan de manera de malformaciones físicas, ya que la AF también afecta el sistema endocrino, provocando característicamente una baja estatura, esto por la afectación en el eje de la hormona de crecimiento, de hecho, se cree que existe una relación entre la AF y el síndrome de Laron²⁷, el cual se presenta como una estatura extremadamente baja o enanismo ³⁴.

No todos los pacientes presentan al nacer pancitopenia o talla baja, en algunos pacientes la presentación clínica se manifiesta como tumores sólidos, neoplasias hematológicas e infertilidad ³⁴. Las anormalidades físicas se manifiestan en alrededor del 75% de los casos de AF, acompañadas de bajo peso al nacer y baja talla postnatal, en algunos casos se relacionan con microcefalia, en el 25% restante de los casos es un desafío para el personal médico, ya que al no presentar anormalidades físicas puede retrasar la sospecha clínica o el diagnóstico oportuno y temprano ³⁴.

Para una mejor comprensión de este estudio, se dividirá a continuación las manifestaciones clínicas por sistemas.

a. Cabeza y cuello.

Las características físicas en los pacientes con AF son muy fácil de detectar, estos poseen una cara triangular, pliegues e-pícanticos bilaterales, micrognatia e hipoplasia facial media, poseen rasgos oculares como lo es la microftalmia, cataratas, astigmatismo, estrabismo, hipotelorismo, hipertelorismo y potosis. El cuello de estos pacientes suele ser corto con baja implantación de la línea del cabello, pueden desarrollar pterigión colli, deformidad de Sprengel y anomalía de klippel-feil ³⁴.

El Pterion Colli es una alteración anatómica, que suele presentarse en pacientes con AF, esta se presenta como un cuello alado, que tiene una consistencia de bandas o membranas de tejido subcutáneo, fascia, algunas veces fibras musculares, estas se dirigen desde la mastoides hacia el hombro, dando su inserción en la zona media de la clavícula, esta posee característicamente cabello en su zona posterior, este puede ser bilateral en la mayoría de los casos ³⁵.

Figura 10. Pterigium collí en paciente con Síndrome de Turner. Visión lateral.



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁵.

Figura 11. Misma paciente, visión posterior.



Fuente: Imagen tomada de la referencia ³⁵.

La deformidad de Sprengel es una elevación congénita de la escápula, siendo la malformación escapular más común ³⁶.

Figura 12. Radiografía anteroposterior de tórax, donde se aprecia la elevación de la escápula izquierda junto con otras alteraciones esqueléticas (vertebrales y torácicas)

Figura 1. Radiografía anteroposterior de tórax donde se aprecia la elevación de la escápula izquierda junto con otras alteraciones esqueléticas (vertebrales y torácicas).



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁶

b. Sistema cardiovascular y gastrointestinal.

En los pacientes con AF poseen una predisposición a desarrollar malformaciones cardíacas, como lo son; conductos arteriales persistentes, comunicación interauricular o del ventrículo, coartación de la aorta, tronco arterial común y situs inversus totalis ²⁶.

Según Moreno et al.²⁶, sólo el 5% de los pacientes presentan anomalías gastrointestinales, como lo es la fistula traqueoesofágica, atresia de esófago, duodeno o del yeyuno, ano imperforado, páncreas anular y malrotación intestinal.

Lipton ²⁷, describe que a nivel gastrointestinal también pueden desarrollar divertículo de Meckel, hernia umbilical, úvula hipoplásica, conductos biliares anormales, megacolon, diátesis abdominal, síndrome de Budd-Chiari y paladar alto.

c. Defectos en los huesos y extremidades.

Los defectos producidos en las extremidades son la clave para iniciar una sospecha de la AF, estas alteraciones se pueden presentar tanto en miembros superiores como en inferiores, de manera unilateral o bilateral, sin embargo como anteriormente se mencionó, no todos los pacientes van a presentar anormalidades a nivel de extremidades²⁶. En los miembros superiores las zonas que serán más afectadas son las manos, el radio y los pulgares, desarrollando hipoplasia de la eminencia tenar e hipotenar, las zonas que menos se afecta es la cubital. Las malformaciones se presentan comúnmente en los pulgares y palmas. En los miembros inferiores lo que destaca es la luxación congénita de cadera, sindactilia y talipes (también llamado pie zambo)²⁶.

Según Moreno, et al.,²⁶ el 2% de los pacientes pueden llegar a presentar espina bífida, escoliosis y anomalías a nivel vertebral como lo es; hemivertebras, anomalías en las costillas y aplasia coccígea.

Se han reportado anomalías auditivas por afectación de los huesos del oído medio, asociando hipoacusia conductiva, alteraciones en el pabellón auricular de carácter displásico, orejas de implantación baja, un canal auditivo interno estrecho o ausente, micro tía o huesecillos fusionados e inclusive una membrana timpánica ausente ²⁶.

d. Sistema genitourinario.

Existen reportes de malformaciones renales, como lo es el riñón en herradura, ectópico, hipoplásico, displásico o en algunos casos la ausencia de un riñón, también se han realizado reportes de hidronefrosis e hidrouréter²⁶. En la población varonil se reporta hipospadias, micropene, criptorquidia, oligospermia o azoospermia, infertilidad por una espermatogénesis anormal. Las pacientes femeninas pueden desarrollar mala posición del útero, útero bicornes y ovarios pequeños, Moreno et al.²⁶, menciona que el 50% de las mujeres son infértiles y cuando logran llegar a la gestación desarrollan patologías como preeclampsia, parto prematuro o falla de médula ósea.

e. Sistema Endocrinológico.

Moreno, et al.,²⁶ comenta que el 60% de los pacientes presenta anomalías de carácter endocrinológico, los pacientes con AF tienden a padecer baja estatura, déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, anomalías en la glucosa e insulina. Estas anomalías son afecciones en la regulación de los niveles de glucosa y su transporte a nivel pancreático, provocando complicaciones como la resistencia a la insulina o diabetes.

f. Sistema cutáneo.

A nivel del sistema cutáneo, los pacientes con AF tienden a presentar hiperpigmentación generalizada, hiperpigmentación focal (manchas cafés con leche), siendo el tronco, la axila y la ingle las zonas donde mayor se presentan²⁶.

2.6.4 Diagnóstico

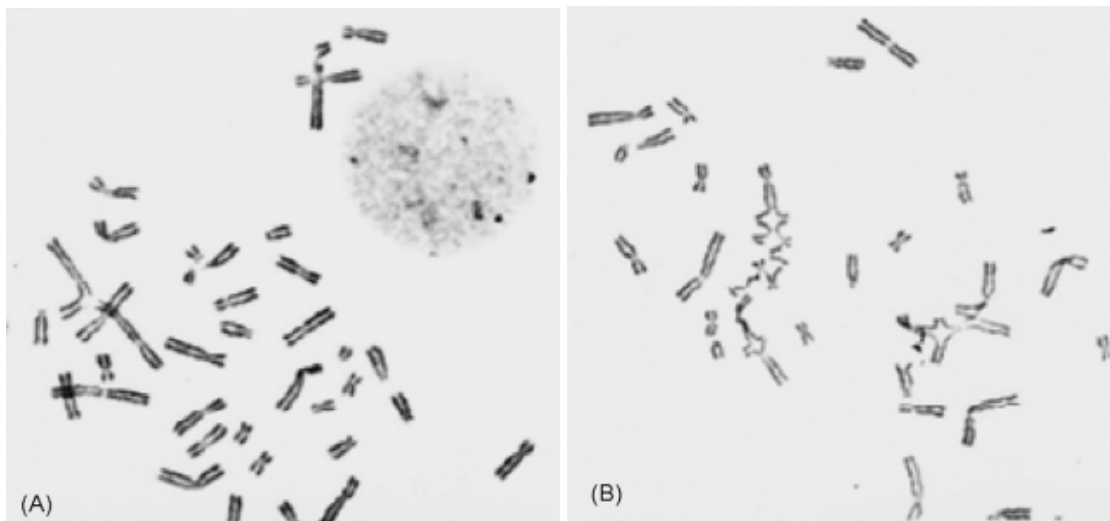
En 1964 se sugirió por primera vez el uso de la rotura cromosómica espontánea como marcador celular de AF, pero los estudios longitudinales de inestabilidad cromosómica en pacientes con AF mostraron que este hallazgo no era consistente. Por el contrario, la hipersensibilidad de las células de la AF al efecto clasto génico (rotura de cromosomas) de los agentes de entrecruzamiento proporciona un marcador celular confiable para el diagnóstico de este trastorno³⁷. Entre estos agentes se encuentran la mitomicina C (MMC), el diepoxibutano (DEB) y el cisplatino.

2.6.4.1 Análisis de rotura cromosómica

La inestabilidad cromosómica se presenta como un rasgo característico de un número de enfermedades humanas genéticamente conocidas como síndromes de rupturas cromosómicas. Algunas de estas incluyen: la AF, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia, y el síndrome de Nijmegen. En cada una de ellas, la inestabilidad ocurre en forma de un incremento de la frecuencia de roturas e intercambios que suceden tanto espontáneamente como después del tratamiento in vitro con varios agentes que dañan el ADN³⁷.

Después del descubrimiento de una sensibilidad extrema de las células de AF al efecto de ruptura cromosómica de los agentes reticulantes mitomicina C (MMC) y diepoxibutano (DEB), este procedimiento se ha utilizado de forma rutinaria para diagnosticar esta patología. En esta prueba, los linfocitos T en una muestra de sangre periférica se cultivan en presencia de un agente de entrecruzamiento, después de lo cual se cuantifican las aberraciones cromosómicas en la extensión de la metafase³⁸. Como método de confirmación se busca identificar cualquiera de los 22 genes de la anemia de Fanconi en el individuo y en cuántos alelos aparecen, ya que 19 de ellos deben ser bialélicos para provocar la enfermedad (los recesivos).

Figura 13. Prueba de fragilidad cromosómica



Fuente: Imagen tomada de la referencia³⁷.

(A) Parte de una propagación en metafase de un linfocito de anemia de Fanconi (AF) que muestra aberraciones cromátidas espontáneas.

(B) Parte de una propagación en metafase de un linfocito FA tratado con 0,1 g/ml de diepoxibutano (DEB)

A la hora de realizar las pruebas diagnósticas de AF se debe tener en cuenta el mosaicismo somático, el cual es definido como la presencia de poblaciones genéticamente distintas de células somáticas en un organismo dado, y este es relativamente común en la AF. Se ha demostrado que la presencia del mosaicismo somático en pacientes con AF está causado por nuevas mutaciones en el ADN o por la reversión espontánea de mutaciones heredadas. Esto puede dar como resultado a células con una ventaja selectiva debido a la pérdida de la sensibilidad característica del entrecruzamiento del ADN. Una población de células que ha perdido la sensibilidad al entrecruzamiento puede aparecer temprano en la embriogénesis o después del nacimiento, en un tejido distinto como las células madre de la médula ósea o las células progenitoras de linfocitos. El mosaico somático generalmente se detecta por primera vez en pacientes con AF cuando se les realiza una prueba de diagnóstico con un agente de entrecruzamiento de ADN en una muestra de sangre periférica.³⁷

2.6.5 Tratamiento

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se mantiene aún como el único manejo comprobado para las manifestaciones hematopoyéticas de la AF. Sin embargo, es un desafío único debido a la hipersensibilidad subyacente a los agentes alquilantes del ADN y a la radiación que se observa en estos pacientes. Debido a esta hipersensibilidad, los pacientes con AF solo pueden tolerar dosis significativamente reducidas de quimioterapia y radiación. En los últimos años se han logrado grandes avances en el manejo de la terapia de AF. La adición de fludarabina, el cual es un potente inmunosupresor, al preparativo régimen ha disminuido el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)³⁹.

Si bien, hubo grandes avances en la última década, la esperanza de vida luego de un TCHM en pacientes con AF se ve afectada en gran medida por el desarrollo de neoplasias malignas secundarias (de las cuales el 89% son tumores sólidos) directamente asociadas con la muerte. La edad en el momento del TCMH, EICH crónica, el uso de sangre periférica como fuente de células madre y la evolución clonal en el momento del TCMH se identificaron como factores de riesgo de neoplasias malignas secundarias⁴⁰.

CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo, se pretende realizar una descripción sistemática del método utilizado en esta investigación. Existe una estrecha relación entre la teoría y el método, ya que la teoría que se describió en capítulos anteriores permitirá la adecuada interpretación de los resultados, cuya búsqueda se basará en los criterios metodológicos descritos a continuación. Esta relación permite el desarrollo de la ciencia, generando conocimiento nuevo a partir de la evidencia científica. A continuación, se detallarán aspectos como el tipo de investigación, diseño y enfoque; además, se procura mostrar el tipo de fuentes de información utilizadas y su respectiva sistematización apegada al método científico.

3.1 Enfoque

El enfoque de la presente investigación es de tipo cualitativa, donde se recopilaron datos informativos no numéricos para adquirir un conocimiento profundo a través del análisis de textos, donde se utilizaron revistas médicas, artículos de carácter científico, sobre el desarrollo de patologías oncológicas en pacientes diagnosticados con Anemia de Fanconi, así como la importancia de la detección temprana.

3.2 Tipo de estudio

En este Trabajo final de Graduación se realizó una revisión bibliográfica con un alcance descriptivo basado en evidencias en revisiones bibliográficas, guías científicas, revistas científicas, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, con el fin de que la búsqueda de información sustentara el desarrollo de patologías oncológicas en pacientes diagnosticados con Anemia de Fanconi, así como la importancia de la detección temprana y sus principales abordajes terapéuticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con estas patologías. Esto permite que la descripción, basada en evidencia del fenómeno sometido a análisis, cree nuevas teorías acerca del tema, así como mostrar la situación actual de este,

permitiendo el desarrollo de recomendaciones en torno al contexto y momento en el que se fomenta una nueva investigación.

Esta revisión, por tanto, no es un ensayo de los propios puntos de vista y opiniones. Tampoco es una serie de citas o largas descripciones de trabajo de otras personas. Es un texto escrito que tiene como propósito presentar una síntesis de las lecturas realizadas durante la fase de investigación documental, seguida de unas conclusiones o una discusión. La elaboración de una típica revisión bibliográfica pasa por tres grandes fases: la investigación documental, la lectura y registro de la información, y la elaboración de un texto escrito.

El propósito de la revisión de la literatura es hacer uso de la crítica y de los estudios anteriores de una manera ordenada, precisa y analítica. Se presenta como un análisis crítico del tema de interés, al tiempo que señala las similitudes y las inconsistencias en la literatura analizada. Es decir; intervienen las voces de los autores a los que se referencia, pero la voz de autor actual también debe estar presente en ese nuevo diálogo. No basta simplemente con parafrasear o resumir fielmente las ideas de otros textos, sino que es necesario comentar, cuestionar e interrogar lo que dicen.

De igual manera, cabe señalar que este escrito no utiliza ningún método estadístico para la sistematización de la información, por lo que no existe una muestra de estudio ni hipótesis. El objetivo de la investigación se centra en la búsqueda de artículos científicos, como se mencionó previamente, que señalan la relevancia en la utilidad de biomarcadores moleculares la detección de un trastorno gineco obstétrico que afecta en un alto porcentaje la vida materna y fetal, como lo es la preeclampsia.

El objetivo de esta revisión es analizar el desarrollo de patologías oncológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia de Fanconi y su aporte en el abordaje médico en usuarios con diagnóstico establecido.

3.2 Fuentes de información

Para respaldar esta investigación, se utilizaron artículos científicos y diferentes bases bibliográficas, dentro de las cuales los motores de búsqueda se relacionaron a la Anemia de Fanconi, neoplasias más frecuentes relacionadas a ésta, en pacientes pediátricos y su prevalencia en la población en general.

Motores de búsqueda utilizados: Pubmed, SciELO, Redalyc, BINASS y Google Académico

3.3. Criterios de búsqueda

En la tabla 3 se describirán los criterios de búsqueda que se han utilizado durante esta investigación, donde se incluyen motores de búsqueda, período en el que se investigó y el idioma, esto basándose en los objetivos del estudio.

Tabla 3. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio.	Idioma de publicación
Describir los aspectos fisiopatológicos de la anemia de Fanconi y su impacto en la salud de las personas diagnosticadas.	Fisiopatología de la anemia de Fanconi.	Pubmed Elsevier Google Académico Redalyc	2017-2022	español/ inglés
	Impacto en la salud de los pacientes con Anemia de Fanconi.			
Identificar los tipos de patologías oncológicas más frecuentes en pacientes con el diagnóstico de Anemia de Fanconi.	Patologías oncológicas.	Pubmed Elsevier Google Académico Redalyc	2017-2022	español/ inglés
Reconocer la importancia de la detección temprana de patologías oncológicas en pacientes diagnosticados con anemia de Fanconi y	Detección temprana.	Pubmed Elsevier Google Académico Redalyc	2017-2022	español/ inglés

su aporte en el abordaje médico.				
Describir los principales manejos para pacientes diagnosticados con patologías oncológicas relacionadas a la anemia de Fanconi	Tratamiento medico	Pubmed Elsevier Google Académico Redalyc	2017-2022	español/ inglés

Fuente: elaboración propia, 2022.

Dentro de las combinaciones de palabras claves utilizadas mediante los operadores booleanos están las siguientes: “Fanconi anaemia”, “The Fanconi Anaemia pathway in cancer”, “genome instability”, “Stem cell therapy.”, “gene therapy”. “Hematopoetic stem cell transplantation”.

3.3.1 Criterios de exclusión e inclusión

En la tabla 4 se citan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la elección de los artículos.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión.
Se incluyeron revisiones bibliográficas de pacientes pediátricos diagnosticados con	Se excluyeron aquellas revisiones bibliográficas de pacientes embarazadas y

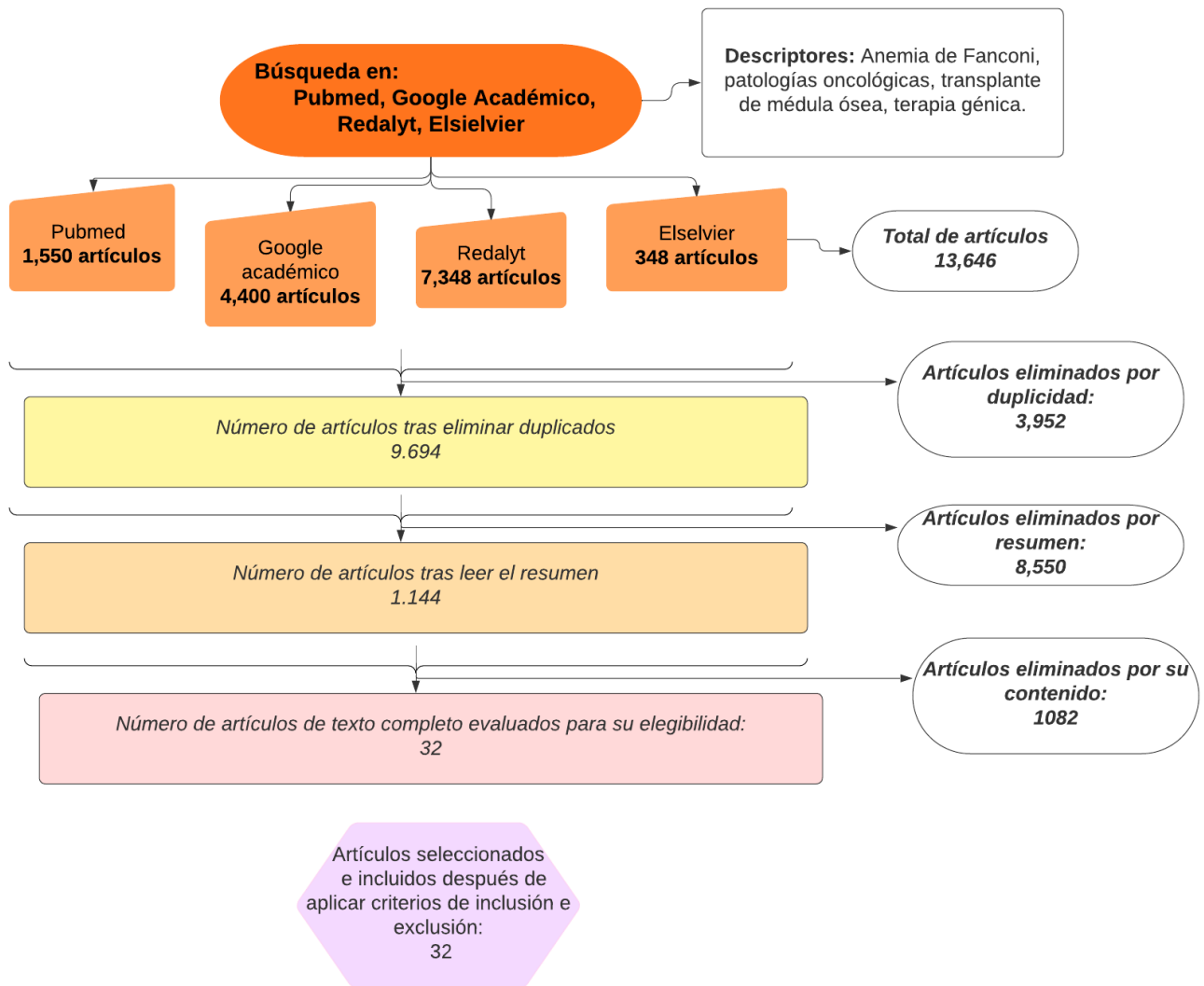
Anemia de Fanconi en edades pediátricas	adultos diagnosticados con Anemia de Fanconi.
Se utilizaron artículos de patologías oncológicas como complicación de tratamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de Anemia de Fanconi	Se excluyeron aquellos artículos donde las patologías oncológicas relacionadas con Anemia de Fanconi eran en pacientes adultos.
Se incluyeron revisiones bibliográficas donde se estudiaban la terapia génica y el trasplante de médula ósea como principal manejo para pacientes pediátricos con Anemia de Fanconi.	Se excluyeron aquellas revisiones bibliográficas donde se realizaba trasplante de médula ósea en anemias aplásicas.

Fuente: Elaboración propia 2022.

3.4 Análisis de información

En la búsqueda de información, se obtuvieron 13.646 artículos, entre el año 2017 y el 2022, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, al eliminar duplicados y leer el resumen de cada artículo, se redujo el número de artículos a 9,694. Se excluyeron aquellos que no cumplían con el objetivo del tema al ser artículos que abordaban otro tipo de población, patologías oncológicas no relacionadas a la Anemia de Fanconi, artículos que mencionaban pacientes adultos diagnosticados con Anemia de Fanconi, logrando reducir el número a 39. Estos se utilizaron por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido el objetivo de la investigación ya que abordan patologías oncológicas diagnosticadas en pacientes pediátricos con Anemia de Fanconi, además, los principales abordajes médicos y su aporte en el diagnóstico temprano.

Figura 14. Análisis de información



Fuente: Elaboración propia 2022.

3.4.1 Clasificación según nivel de evidencia

Los artículos en los que se ha basado esta tesis han sido calificados según el nivel de evidencia de Sackett, permite clasificar los artículos en 5 niveles, siendo 1 la mejor evidencia y el 5 la peor evidencia o la que contiene información con una menor calidad.

Entre la literatura revisada se recopilan 39 artículos, todos relacionados con la Anemia de Fanconi y las patologías oncológicas. En el anexo 1 se especifican los artículos

revisados, los cuales brindan sustento a dicha investigación, en lo cual se describe el autor, revista y año en que se publicó, además en la siguiente tabla se describe la cantidad de artículos utilizados, según tipo de estudio y evidencia.

Tabla 5. Niveles de evidencia

Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%	Nivel de evidencia según Sackett
Estudio cohorte retrospectivo	7	7	21,9%	2a
Revisión sistemática de estudios observacionales	4	4	12,5%	2b
Estudio analítico	2	5	15,6%	3a
Estudio transversal	1			3a
Epidemiológico transversal y cuantitativo.	2			3a
Revisión bibliográfica	16	16	50%	4
Total	32	32	100%	

Fuente: Elaboración propia 2022

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación, se muestra la sistematización que se realizó tras la lectura de los artículos, donde se determinó que existen tres grupos de temas: asociación inestabilidad génica-cáncer, clasificación de patologías oncológicas y trasplante de médula ósea.

Tabla 6. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con anemia de Fanconi, patologías oncológicas en pacientes pediátricos, manejo de anemia de Fanconi según la revisión bibliográfica durante el tercer cuatrimestre 2022

Temática de los artículos	Cantidad de artículos	Equivalencia porcentual
Inestabilidad génica-cáncer	14	43,7%
Patologías oncológicas	10	31,3%
Trasplante de médula ósea	8	25%
Total	32	100%

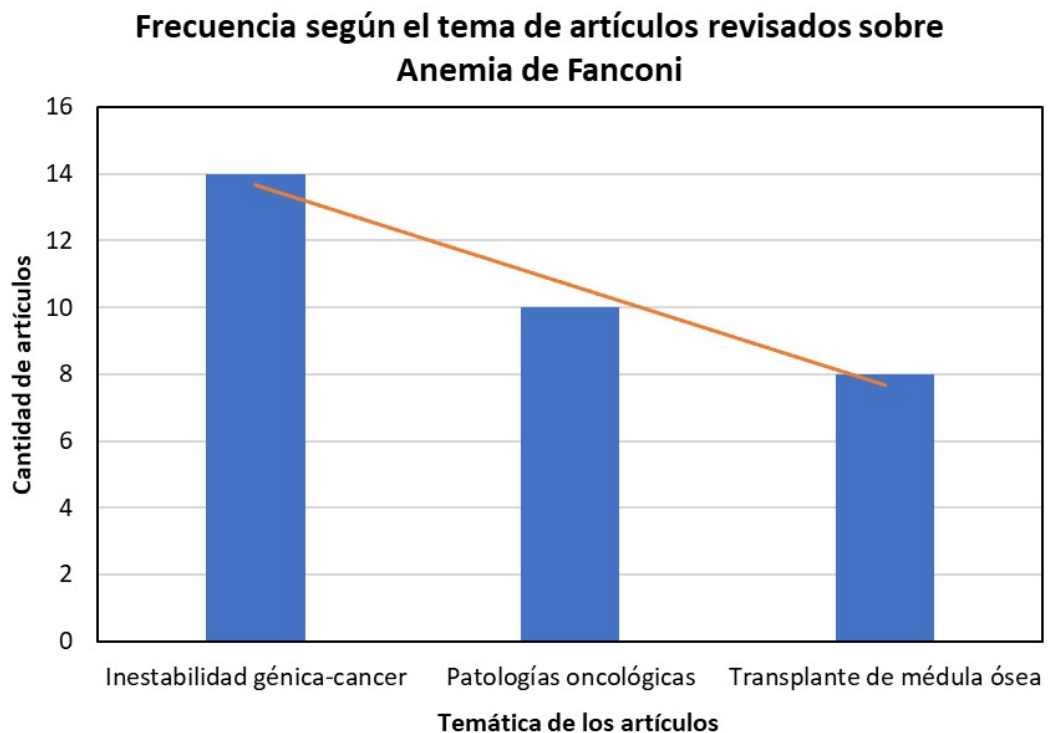
Fuente: Elaboración propia 2023

En relación con la tabla anterior se tiene que un 43,7% de los artículos analizados para la realización de este análisis correspondían a la asociación entre la inestabilidad génica con el cáncer en pacientes pediátricos con el diagnóstico de AF, así como también sobre aspectos generales y anatómicos de esta patología.

Otro 31,3% de la información abarcaba todo lo relacionado a las patologías oncológicas más frecuentes en pacientes tratados previamente con trasplante de médula ósea, donde un 25% correspondía a patologías oncológicas bucales, otro 25% a cáncer de células escamosas en cabeza y cuello, un 19% a neoplasias mieloides y el 31% restante abarcaba otro tipo de patologías oncológicas.

Por lo que se deduce que la mayoría de los artículos encontrados hablan sobre la asociación génica-cáncer de la anemia de Fanconi y patologías oncológicas más frecuentemente diagnosticadas en este grupo de pacientes, seguido por los avances en el manejo de esta patología.

Figura 15. Frecuencia según el tema de los artículos revisados en relación con anemia de Fanconi, patologías oncológicas en pacientes pediátricos, manejo de anemia de Fanconi según la revisión bibliográfica durante el tercer cuatrimestre 2022.



Fuente: Elaboración propia, 2023

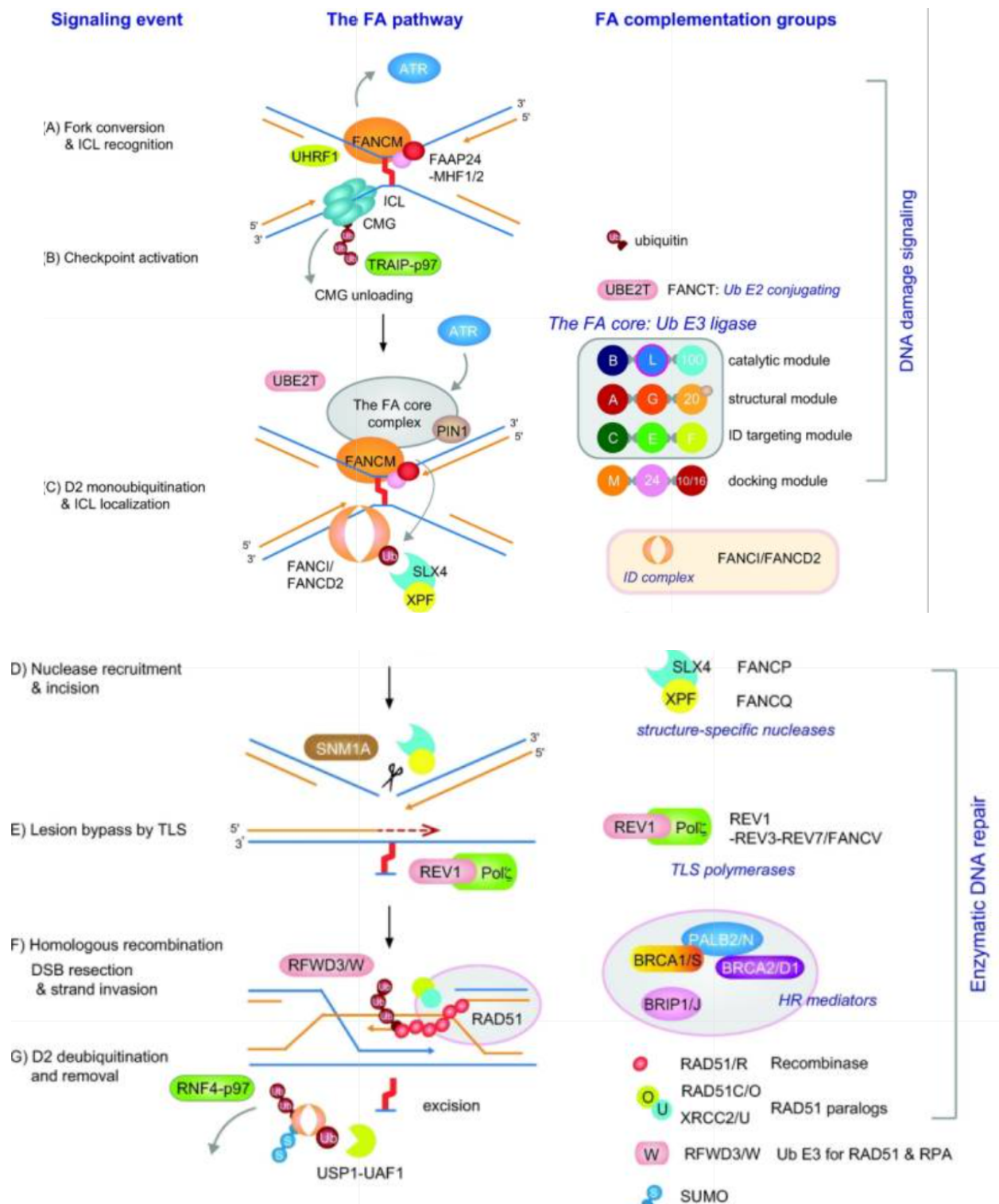
A continuación, se presentarán los resultados obtenidos durante la realización de la presente investigación, donde se le dará respuesta a cada uno de los objetivos específicos planteados con anterioridad.

4.1 Fisiopatología Anemia de Fanconi

Rageul, et al.,⁴¹ explican en su artículo científico de tipo revisión bibliográfica que la anemia de Fanconi es una enfermedad genética que afecta principalmente a niños, se caracteriza por una falla progresiva en la médula ósea y mayor susceptibilidad a múltiples neoplasias malignas, se han descubierto 22 genes de AF, desde el FAN-A al FAN-W, los cuales actúan de manera recesiva, excepto el FANCB que está unido al cromosoma, desde un punto de vista mecánico, la AF se le reconoce como una enfermedad de inestabilidad cromosómica, la cual es el resultado de un defecto en la reparación del ADN, principalmente en la falla para resolver los enlaces cruzados entre las hebras del ADN, para un mayor entendimiento de su patogenia se describirán las vías de señalización celular de la AF a continuación:

La vía de AF, como es conocida, es un mecanismo producto de los 22 genes conocidos actualmente del gen Fanconi, los cuales conforman una vía común de reparación del ADN, esta vía además coordina múltiples capas de señalización de daños o errores en el ADN, además de coordinar procesos de reparación enzimática del ADN, así como lo son los enlaces cruzados entre hebras encontrados durante la replicación del ADN⁴¹.

Figura 16. Señalización de la Anemia de Fanconi en la vía de reparación del ADN por enlaces cruzados entre hebras del ADN.



Fuente: Imagen tomada de referencia ⁴¹.

La figura 16, traduce la vía de señalización celular de la AF, en el punto A. el complejo FANCM junto al UHRF1 reconoce un enlace cruzado de hebras de ADN en las horquillas de replicación, lo cual provoca un estancamiento, la descarga de la Helicasa (CMG) es necesaria para que la horquilla de replicación se acerque a los enlaces, este proceso esta mediado por poli ubiquitinación, principalmente por ubiquitina E3 ligasa, en la punto B. FANCM en la bifurcaciones estancadas promueve el activamiento del complejo central FA, dirigiendo este a los enlaces cruzados de la hebras de ADN, este complejo central se divide en 3 módulos centrales, los cuales son responsables de la catálisis, integridad estructural y de brindar orientación del sustrato, en el punto C. La ubiquitina E2 (UBE2T) y el FANCD2 el cual es parte del complejo de la ubiquitina E3 se conjugan para dirigir el complejo FANCD1/FANCD2 hacia los enlaces entrecruzados, en el punto D. El FANCD2- ubiquitina funciona como plataforma donde se reclutan nucleasas como SLX4/FANCP-XPF/FANCD2 las cuales realizan la función de cortar y a su vez desenganchar los enlaces entre cruzados, además de facilitar el desvío de la corriente hacia abajo por medio de la unión de la exonucleasa SNM1A, en el punto E, se hace énfasis en el complejo de polimerasas REV1-pol, las cuales tienen la función de restaurar la hebra naciente y así reanudar la replicación, en el punto F. Los extremos de la ruptura de doble cadena de ADN (DSB) son procesados y reparados por mediadores HR (BRCA1/S, PALB2/N, BRCA2/D1, BRIP1/J), los cuales están mediados por la recombinasa RAD51/ FANCR, además se requiere la rotación controlada de RAD51 por medio de RFD3/FANCD2, para así completar el paso de recursos humanos, en el punto G, la ubiquitina FANCD2 es eliminada por el complejo de desubiquitinasa USP1-UAF1 y la extracción dependiente de p97 del complejo FANCD1/FANCD2, de las lesiones del ADN⁴¹.

Rageul, et al.,⁴¹ hace énfasis en que las subunidades del complejo central de AF experimenta modificaciones postraduccionales durante el ciclo celular, a su vez experimenta daño en el ADN, como fosforilaciones dependientes de ATR (proteína de respuesta al daño en el ADN), esto traduce que la actividad del complejo central está regulado por múltiples niveles. El complejo central de AF se compone de 3 módulos; BL-100, AG-20, CEF, en el módulo BL-100 se encuentra FANCL el cual actúa como una ubiquitina E3, la cual tiene como función monoubiquitinar el FANCD2, el módulo CEF hace función de conectar el complejo central AF con FANCM y FANCD2, mientras que el 3er módulo AG-20 realiza la función de selección de cromatina y andamiaje para el complejo central AF, además en este último módulo se encuentra el FAAP20 el cual tiene un papel clave en la preservación del complejo central FA al interactuar directamente con FANCA el cual es del mismo módulo, así evita la degradación proteasómica a su vez la pérdida de la actividad del complejo central. Se ha demostrado según Rageul, et al.,⁴¹ que la degradación mediada por la Ub-E3 ligasa modula la estabilidad de FAAP20, lo que preserva la integridad y función del complejo central durante las modificaciones postraduccionales dinámicas, además esta interacción FAAP20-FANCA permite regular actividad de la AF además de limitar la tumor génesis asociada a este, por lo que la eliminación de proteínas individuales de AF en el complejo central es suficiente para inhibir la monoubiquitinación de FANCD2 inducible por daño celular, por esta razón las mutaciones patológicas en la AF se encuentran en su mayoría en las subunidades del complejo central de AF, los cuales son requeridas para la activación de la vía, también es importante reconocer que por esta razón la mutación en el FANCA es la más prevalente.

Nepal et al⁴². en su investigación de tipo revisión bibliográfica comentan que las células de los pacientes con AF son hipersensibles a los agentes de entrecruzamiento del ADN y portan una forma distinta de anomalías cromosómicas, que se ha explotado como una herramienta clínica para diagnosticar la AF. Las características moleculares más la clínica que presenta el paciente que se muestran en cada subgrupo de AF sugieren que los productos codificados por el gen de FA pueden funcionar en una vía de señalización común. Esto se ha denominado vía FA o vía FA-BRCA, señalando que algunas de las proteínas FA son proteínas relacionadas con BRCA en el cáncer de mama.

De-Teresa et al⁴³, afirman que la vía FA/BRCA es parte del buen funcionamiento de procesos celulares, como es la reparación del entrecruzamiento entre cadenas, lesiones que unen covalentemente las 2 cadenas de ADN y alteran la transcripción y replicación de ADN. Además, mencionan que en estado estacionario las células pueden portar alrededor de 37 mil lesiones por genoma y que alrededor de 1500 de estas son enlaces entrecruzados de ADN, lo cual alude a exposición a productos exógenos bifuncionales como formaldehído, acetaldehído, acroleína y en una menor proporción crotonaldehído.

La ruta FA/ BRCA coordina la reparación de los cruces entrelazados de las hebras del ADN, mediante el mecanismo de reparación sin error (HR), cuando las variantes patogénicas afectan los genes FANC hace que esta vía no funcione, provocando el fenotipo FA, este se caracteriza por una fase prolongada del ciclo celular G2, lo que lo vuelve propenso a la apoptosis y a neoplasias malignas, una vía FA/BRCA no funcional es traducida a nivel

celular como una generación continua de rupturas de doble cadena provocando así aberraciones cromosómicas estructurales⁴³.

De igual manera, Nepal et al⁴². mencionan consistentemente que cuando la vía de FA está alterada, las células son hipersensibles al daño del ADN y no pueden reparar con éxito el ADN dañado. Como se mostró en la figura 16 y resumido en la tabla 7, la señalización de FA se ha ampliado más allá del reconocimiento de la vía FA comúnmente conocida. Para iniciar la activación de la vía FA, FANCM, la proteína 24 asociada a FA (FAAP24) y MHF (proteínas de plegamiento de histonas) forman un complejo que actúa aguas arriba de la vía FA. Similar a ATR (proteína de respuesta al daño en el ADN), el complejo FANCM-FAAP24-MHF funciona como un componente clave para detectar daños en el ADN e inicia vías de transducción de señales, que promueven la mono ubiquitinación de FANCD2 y FANCI. La investigación sobre FA ha demostrado continuamente que la señalización de FA puede actuar como una red, además del eje principal de la vía FA-BRCA.

Tabla 7. Funciones de las proteínas FA en la reparación de daños en el ADN

Mutación del gen AF	Mecanismo de reparación del ADN	Complejo funcional
FANCA	Reparación de enlaces cruzados entre hebras de ADN (ICL), HR	Complejo central FA
FANCB	Reparación de LCI,	Complejo central FA
FANCC	Reparación de ICL, HR	Complejo central FA
FANCD1	Reparación de ICL, HR	Complejo BRCA2
FANCD2	Recursos Humanos, NER, TLS	Complejo de identificación

FANCIA	Reparación de ICL, HR	Complejo central FA
FANCF	Reparación de ICL, HR	Complejo central FA
FANCG	Reparación de ICL, HR	Complejo central FA
FANCI	Reparación de ICL, HR	Complejo de identificación
FANCJ	Reparación de ICL, NER, HR,	Coopera con FAAP24, nucleasa FAN1, helicasa BLM
FANCL	Reparación de HR, ICL	Complejo central FA
FANCM	Se unen y metabolizan una variedad de sustratos de ADN,	Complejo FANCM-FAAP Complejo básico FA
FANCN	HR	Complejo BRCA2
FANCO	Reparación de HR, ICL	Un posible complejo de RRHH
FANCP	Reparación de ICL, HR, resolución de unión de vacaciones (HJ)	Un posible complejo de RRHH
FANCQ	Reparación de ICL, NER	Complejo ERCC1-XPF
FANCR	Resuelva la bifurcación de replicación estancada, proteja los nucleótidos de la degradación,	RAD51 se asocia con la nucleasa FAN1
FANCS	Reparación de ICL, HR,	complejo BRCA1
FANCT	Reparación de LCI,	Cooperar con el complejo ID
FANCU	Reparación de LCI,	Eliminación del complejo de reticulación
FANCV	TLS	Complejo de reparación

		posterior a la replicación
FANCW	Reparación de HR, ICL	Complejo RPA

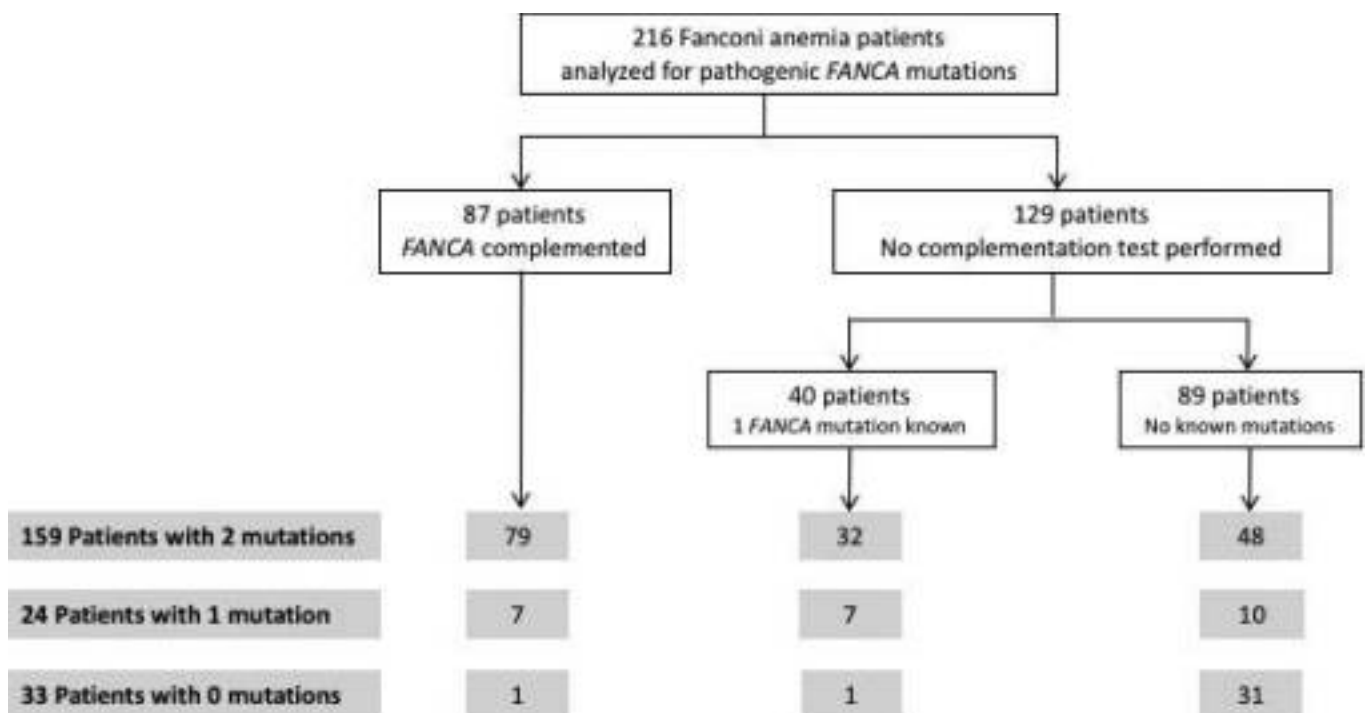
Fuente: Tabla tomada de referencia ⁴².

Kimble et al⁴⁴. explican que dos tercios de los pacientes con AF albergan variantes patogénicas en FANCA, lo que lo convierte en el gen de FA mutado con mayor frecuencia, mientras que el 20 % de los pacientes tienen mutaciones en FANCC o FANCG, y las mutaciones causales en los otros 19 genes de AF representan entre el 0,1 % y el 4 % de casos por gen. Del veinte al cuarenta por ciento de las mutaciones FANCA son deleciones grandes que se encontraron, principalmente, mediante análisis de sonda de ligadura múltiple. El estudio realizado por Kimble et al. busca grandes deleciones en todo el gen en las regiones del gen mediante hibridación genómica comparativa de alta resolución indica que casi la mitad de las grandes deleciones de FANCA se extienden más allá de los límites del gen. Además, debido a que el gen FANCA es grande, con 43 exones, alberga una heterogeneidad compleja de mutaciones en su mayoría privadas. Como resultado, muchos pacientes quedan con mutaciones FANCA causantes de enfermedades no caracterizadas.

En su estudio de cohorte donde examinaban a 216 familias diagnosticadas de AF de las cuales se incluía 87 familias asignadas al grupo FA-A con base en pruebas de complementación y 129 familias que no habían sido previamente puestas a prueba de complementación; identificaron que existían dos posibles variantes patogénicas en 79 de las 87 familias que se sabe que son FA-A. En siete de las 87 familias, solo se identificó una supuesta variante patógena. En una familia, no se encontraron mutaciones de FANCA, sino que se observaron dos variantes de FANCE patógenas putativas. En 129 familias sin pruebas de complementación, encontraron dos mutaciones en 80 familias y una mutación en 17

familias. No se identificaron mutaciones FANCA en 32 familias y lo más probable es que representen grupos de complementación no FA-A. En total, se pudo identificar dos variantes patogénicas de FANCA en 159 familias de FA⁴⁴.

Figura 17. Presentación esquemática de 216 familias de FA examinadas para mutaciones FANCA con su estado de complementación y mutación después de completar el estudio.



Fuente: Imagen tomada de referencia ⁴⁴.

Tan, et al.,⁴⁵ en su estudio analítico, cita que las células de pacientes con AF son excesivamente sensibles a los agentes de entrecruzamiento del ADN, esto agentes son aquellos quimioterapéuticos como el cisplatino, mostazas nitrogenadas y mitomicina C. Durante el bloqueo de la horquilla de replicación por los enlaces entrecruzados en las hebras de ADN se ensamblan 9 proteínas FA; FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, FAAP20, FAAP100, estas proteínas son ensambladas en el complejo central de AF, el cual es una enzima de ubiquitinación de múltiples subunidades.

Además, agregan en su estudio, que la monoubiquitination de ID2 desencadena la activación de factores de recombinación homóloga lo cuales reinician y complementan la replicación, la ausencia de la ubiquitinación de ID2 resulta en hipersensibilidad a los agentes inductores de enlaces entrecruzados de hebras de ADN, rotura cromosómica, formación de cromosomas radiales. Debido a la importancia de la mono ubiquitinación de FANCD2 en la reparación del ADN post quimioterapia, se cree que estas proteínas de la vía de Fanconi son potenciales quimio sensibilizadores en el tratamiento de cáncer, además en está en desarrollo activadores de molécula pequeñas de la vía de FA, en la cual se presente la restauración de la ubiquitinación FANCD2⁴⁵.

Tan et al⁴⁵, en su artículo hace referencia a la creencia que la AF ocurre en una secuencia de pasos;

1. Colisión de la maquinaria de replicación con un enlace entrecruzado entre hebras de ADN u otra colisión de bloqueo.
2. Activación de la ubiquitina ligasa del complejo central de AF y mono ubiquitinación de ID2.
3. Reclutamiento y activación de nucleasas.
4. Reclutamiento y activación de factores de recombinación homóloga.
5. Des ubiquitinación ID2 por la enzima desubiquitinante USP1-UAF1

Wooward, et al.,⁴⁶ comentan en su estudio de revisión bibliográfica, que estudios genéticos recientes relacionan a el BRCA2 como esencial en el desarrollo, recombinación y reparación de enlaces entre hebras, asociando que las mujeres con patogenia bialelicas de línea germinal tienen un mayor riesgo de cáncer hereditario de cáncer de mama y ovario, la

interrupción bialélica de BRAC2 se consideró letal desde el punto embrionario, además citan que alrededor del 3-5% de pacientes portadores de este gen presentan AF, el cual no tiene preferencia por sexo, en la mayor parte de los casos reportados con un fenotipo grave, con características clínicas asociadas a displasia radial, vertebral, anal, esofágica, cardíaca y renal, estos conocidos como (VACTER-L) por sus siglas en inglés, la mayoría de estos pacientes desarrollan neoplasias malignas agresivas y en algunas ocasiones cánceres múltiples a muy temprana edad, con una incidencia aproximadamente del 90% a la edad de los 5 años, estas neoplasias malignas asociadas BRCA también incluyen tumor de Wilms, tumores cerebrales embrionarios principalmente meduloblastoma y en ocasiones reportes de glioblastomas, hepatoblastoma, leucemia linfoblástica aguda de células T, neuroblastoma y en pocos reportes rhabdomioma.

Woodward et al⁴⁶, hace referencia en su estudio después de la identificación del gen BRAC2 como variante patogénica bialélica al fenotipo BRCA1/FANCS, el cual también tiene un gran predominio en pacientes con AF, esta población documentan casos de hipersensibilidad al entrecruzamiento celular, aberraciones del desarrollo celular así como predisposición al cáncer, ambos genes anteriormente mencionados tienen una función de suma importancia en la reparación de las rupturas cromosómicas de ADN de doble cadena, ambas cuentan con una función distinta, pero con el mismo fin, además que ambas ofrecen protección contra la toxicidad por aldehídos, el complejo BRCA1 facilita el ensamblaje de los complejos que señalan el daño del ADN promoviendo así la recepción de este, conduciendo a la formación de ADN monocatenario al final de la rotura del ADN bicatenario, este a su vez recluta la proteína PALB2 el cual tiene de función el reclutamiento de BRCA2 el cual a su vez recluta al gen RAD51 el cual como anteriormente se mencionó ofrece un tipo de base

homóloga para la síntesis y reparación del ADN, la ausencia de la proteína BRCA1 al igual que la BRCA2 son incompatibles con la viabilidad fetal.

Recopilando la información anterior de las diversas variantes patogénicas bialélicas de BRCA2 y BRCA1 se describen a continuación aspectos celulares comunes y aspectos clínicos⁴⁶:

a. BRCA1

- No presenta insuficiencia de médula ósea o transformación mieloide
- Es extremadamente raro
- Más frecuente en hombres
- Asociado a aparición de cáncer de mama y ovario a edades tempranas
- Asociado fuertemente a historia de cáncer familiar

b. BRCA2

- Asociado a SMD y LMA
- Los tumores de cerebro son comunes
- 3-5% aparición en AF
- Sin predisposición por sexo
- Usualmente se relacionan a fenotipos severos como VACTER-L.

Mc Reynolds et al.,⁴⁷ en su estudio de cohorte, concluyen que no todos los genes de la AF hereditarios predisponen a la aparición de cáncer, en especial se refieren a genes heterocigotos como lo son FANCA o FANCC, así mismo concluyen que los pacientes que desarrollaron cáncer no tuvieron una predisposición por el desarrollo de patología oncológica a edades tempranas, además hacen énfasis en estos 2 genes, ya que excluyen de su estudio los genes BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51C, ya que estos genes requieren de mayor

investigación, sin embargo, está documentado que aumentan la tasa de aparición de cáncer de manera hereditaria, así como una presentación en edades más tempranas.

Mamrak, et al.,⁴⁸ en su estudio de revisión bibliográfica, comenta que los últimos años se han agregado nuevos genes en la AF; RAD51, FANCR, BRCA1/FANCS, UBE2T/FANCT, XRCC2/FANCU y REV7/ FANCV. Los autores hacen principalmente referencia a la ubiquitina UBE2T/ FANCT es la enzima conjugadora de ubiquitina E2 para FANCD2 y FANCI, los cuales forman parte de la vía de FA-BRCA, en la cual se estima que el 90% o más de los pacientes con AF tienen defecto en esta mono ubiquitinación, estando fuertemente relacionado al aumento de falla en la médula ósea y aumento de desarrollo de cáncer.

Mc Reynolds et al.,⁴⁹ en su estudio tipo cohorte identifica genes con mayor predisposición al desarrollo de cáncer según la localización, en su estudio documentan que el FANCD1 está fuertemente relacionado a tumores en cerebro, tumor de Wilms, leucemia y neuroblastoma, además puntúan que la leucemia mieloide aguda es la más común de desarrollarse en todos los tipos de genotipos de AF, de sobremanera afirman que los tipos de tumor anteriormente mencionados no solo están relacionados a estos 2 tipos de genes, sino que solo ellos lo producen a esta tendencia se le llama cánceres asociados a D1-N.

Mc Reynolds, et al.,⁴⁹ en su cohorte documentan que las variantes FANCD1 se suelen presentar como primer o único cáncer en el 27% de tumores cerebrales, 30% en leucemias, 21% en tumor de Wilms, 6% en neuroblastoma, 15% en otros tipos de cáncer, asociado a la información recopilada documentan que los genotipos FANCD1 o FANCN se suelen presentar de manera significativamente más temprana en pacientes jóvenes, que los demás

fenotipos, también documentan que la leucemia se produce antes de los 5 años en pacientes con fenotipo FANCN.

4.2. Patologías oncológicas asociadas a la AF

Kimble, et al.,⁴⁴ refieren que las manifestaciones hematológicas se presentan a una mediana de 7 años, de edad, las cuales incluyen síndrome mielodisplásico, insuficiencia de médula ósea y leucemia mieloide aguda, además comentan que los pacientes con AF presentan una predisposición de hasta 700 veces mayor de desarrollar carcinoma de células escamosas, principalmente de cabeza y cuello, además de esófago y en la región perianal.

Nepal, et al.,⁴² nos indican que las mutaciones en las proteínas FA conducen a una alta incidencia de tumores. Además, indican que, en estudios acumulados, se ha encontrado que los genes y las proteínas de AF que funcionan mal están asociados con una variedad de pacientes con cáncer que no tienen AF. Estos hallazgos respaldan aún más las funciones supresoras de tumores generales que desempeñan las proteínas AF. En la tabla 8 se resume a que defecto en proteínas de AF está asociado cada tipo de cáncer y la frecuencia con la que se relacionan estos defectos.

Tabla 8. Asociación de defectos en genes AF.

Defectos en los genes FA	Tipos de cáncer asociados	Tasa de mutación en FA (%)
FANCA	Leucemia mieloide aguda (LMA), Cáncer de páncreas, Tumor sólido, cáncer de cuello uterino, Cáncer oral, Cáncer de próstata	64

FANCB	Cáncer de mama, leucemia infantil	2
FANCC	Insuficiencia de la médula ósea, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer bucal, cáncer de mama y de ovario	12
FANCD1	Leucemia mieloide aguda, cáncer de mama temprano	2
FANCD2	Leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de ovario, seminoma testicular, carcinoma de células escamosas de esófago, virus del papiloma humano (VPH asociados con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer oral	4
FANCIA	Carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC), cáncer de esófago y cáncer gástrico, Leucemia	1
FANCF	Cáncer gástrico, leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón. cáncer oral, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, insuficiencia de la médula ósea, cáncer de próstata	2
FANCG	Cánceres de páncreas, leucemia LMA, cáncer bucal, cáncer de vejiga, tumor pancreático, cáncer bucal, cáncer de ovario, anemia aplásica, cáncer de próstata, cáncer de mama	8
FANCI	Cáncer de mama, cáncer de próstata, Inestabilidad del genoma.	1

FANCJ	Cáncer de mama, seminoma testicular.	2
FANCL	Cáncer de cuello uterino, carcinoma de células escamosas de esófago, leucemia, seminoma testicular.	0.4
FANCM	Leucemia, síndrome de Blooms, cáncer de páncreas, ovario y mama.	0,1
FANCN	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas.	0,7
FANCO	Cáncer de mama y seminoma testicular	0,1
FANCP	Cáncer de mama	0.5
FANCQ	Leucemia, cáncer de mama	0,1
FANCR	Cáncer de Mama y Ovario	0.1
FANCS	Cáncer de mama y de ovario	0.1
FANCT	Cáncer de mama	<0.1
FANCU	Riesgo de cáncer de mama	<0.1
FANCV	Cáncer e insuficiencia de la médula ósea	<0.1
FANCW	Atrofia ovárica y testicular	<0.1

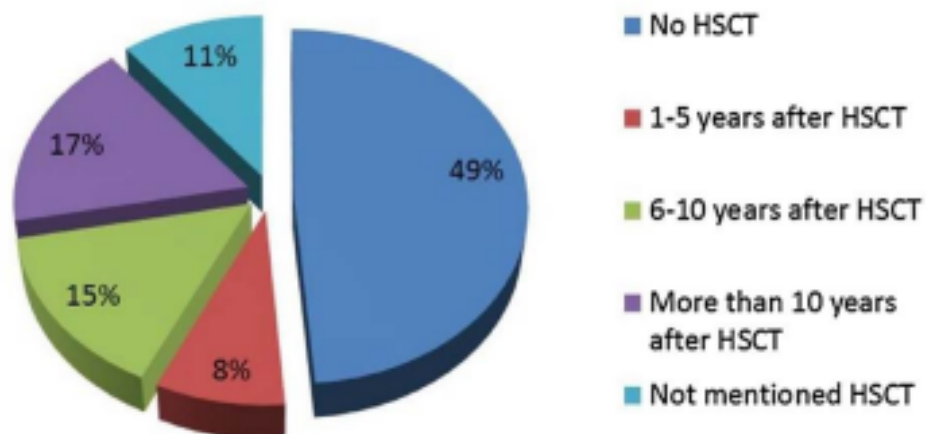
Fuente: elaborado a partir de información de fuente ⁴².

Furquim, et al.,⁸ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde se estudiaron un total de ciento veintinueve (121) personas afectadas por AF y cáncer oral. De este número, 69 (57%) eran del sexo femenino y 52 (43%) del sexo masculino, con edades comprendidas entre los 10 a 52 años, con una mediana de edad de 26,5 años. De la información documentada se reportó que 56 pacientes (46%) se habían sometido a un a lo HCT casos en

un tiempo medio de 10 años (rango de 2 a 22); seis casos (5%) no mostraron información sobre el trasplante y 59 (49%) casos no pasaron por el procedimiento de trasplante. Treinta y cuatro (28%) pacientes desarrollaron más de un tumor primario. A partir de estos, 17 casos se detectaron exclusivamente en la boca.

En su estudio describen que el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello es el tumor sólido más frecuente en pacientes con AF y estos se localizan con mayor frecuencia en cavidad bucal. Los pacientes con AF muestran una marcada predisposición a los carcinomas de las membranas mucosas de las áreas anogenital y oral. En la población general la etiología se asocia con el consumo de alcohol y tabaco, sin embargo, se cree que la microbioma local (bacterias y virus) puede contribuir al desarrollo cáncer oral; a pesar de que no hay suficiente evidencia para apoyar esto. También documentan que el sitio de mayor frecuencia de aparición del carcinoma de células escamosas es la lengua, confirmado por 73 casos (60%), seguida de la encía en 11 casos (9%) y de la mucosa bucal y trígono retromolar en 7 casos (6%). Sólo pacientes mujeres desarrollaron cáncer de labio y mandíbula⁸.

Figura 18. Tiempo de aparición de carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello



Fuente: imagen tomada de referencia ⁸.

En la figura 18 se logra observar como de los 121 pacientes un 49% de la población estudiada, a pesar de no realizarse el a lo HCT, sigue existiendo la posibilidad de desarrollo de carcinoma de células escamosas en algún momento de su vida, por otra parte el otro 51% nos describe que un 8% presentó esta patología oncológica de 1 a 5 años después de trasplante, otro 15% lo desarrolló después de 6 a 10 años del procedimiento, un 17% lo desarrolló luego de más de 10 años y 11% no se asoció con el trasplante de células madres hematopoyéticas⁸.

Furquim, et al.,⁸ sugieren que el tamizaje para cáncer oral en pacientes con AF debería iniciarse a la edad de antes de los 15 años de edad, ya que el primer cáncer oral publicado ocurrió a la edad de 10 años, y en ocho pacientes menores de 15 años. Además, se recomienda el autoexamen bucal como herramienta de prevención secundaria, a pesar que la precisión de este fue pobre, la motivación para incluir y capacitar a estos pacientes para que sean conscientes de los riesgos es de suma importancia, dado que estos tumores presentan una gran morbilidad y mortalidad.

Amenábar, et al.,⁵⁰ comentan que una característica importante de las células cancerosas es la inestabilidad genómica. Debido a que las personas con AF tienen una falla en la maquinaria de reparación del ADN, es común encontrar una gran cantidad de cánceres en estas personas. Mencionan que estudios retrospectivos han demostrado que, sin tener en cuenta la edad, aproximadamente entre el 8,2% y el 10,5% de los individuos con AF tenían un tumor sólido, principalmente carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Algunas veces, la AF permanece sin diagnosticar hasta la aparición del cáncer. Por lo tanto, los jóvenes que desarrollan este tipo de carcinoma deben realizarse pruebas de diagnóstico de AF. Se dice que en la población general el carcinoma oral se desarrolla a partir de la cuarta

década de vida, por otro lado, en pacientes con AF su aparición oscila entre los 10 y los 52 años (mediana, 26,5 años) con predominio femenino. Además, aproximadamente el 60 % de esta patología surge en la lengua.

Se sabe que los principales factores de riesgo más comunes para el desarrollo de este carcinoma, como se mencionó anteriormente, son el tabaquismo, el consumo de alcohol, el consumo de nuez de betel areca, la exposición a la radiación, las infecciones y la inflamación crónica. Sin embargo, es común que pacientes con AF desarrollen carcinoma oral sin estar expuestos a estos factores de riesgo. La causa precisa y los cofactores del alto riesgo de cáncer oral en estos pacientes siguen sin estar claros, pero parece que la inestabilidad genómica juega un papel importante⁵⁰.

Los estudios de expresión génica en líneas celulares y muestras de carcinoma de lengua recolectadas de pacientes con carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello esporádico mostraron mutaciones y represión transcripcional de proteínas de la vía FA como FANCB, FANCC, FANCF, FANCI y FANCM, así como amplificación de la región genómica asociada con BRCA1, BRCA2, FANCD2 y FANCG. Además, la expresión más baja de FANCA y FANCG puede estar asociada con la carcinogénesis en individuos jóvenes de bajo riesgo a través de un metabolismo carcinógeno defectuoso o capacidades de reparación del ADN⁵⁰.

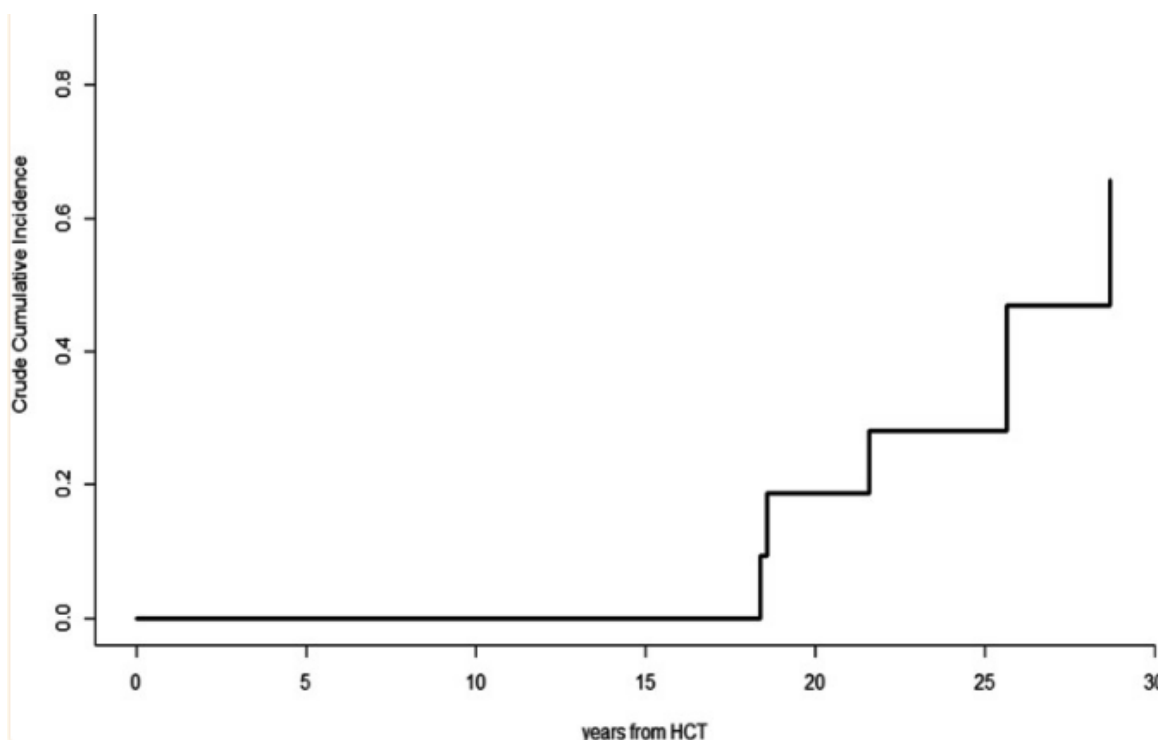
Además, Amenábar, et al.,⁵⁰ comentan que los pacientes con AF pueden presentar trastornos potencialmente malignos, especialmente la leucoplasia oral, definida por la Organización Mundial de la Salud como *“una mancha o placa blanca que no puede caracterizarse, ni clínica ni patológicamente, como ninguna otra enfermedad”*. Debido al

riesgo de transformación maligna de esta lesión, los pacientes con AF deben someterse a exámenes de seguimiento constantes. También es importante realizar una biopsia para identificar la presencia y el nivel de displasia.

Bartolomeo, et al.,⁵¹ realizaron un estudio de cohorte donde se incluía 12 pacientes consecutivos con AF que recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas entre mayo de 1986 y octubre de 2013 en el Centro de Trasplante de Médula Ósea de Pescara, Italia. El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional local. Se obtuvo el consentimiento informado para el trasplante de todos los pacientes y donantes o sus tutores legales de acuerdo con la Declaración de Helsinki. También se obtuvo de la base de datos otra información sobre el resultado clínico posterior al trasplante, incluido el injerto, la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, la supervivencia y las complicaciones más importantes.

Cinco pacientes (2 hombres) desarrollaron cáncer de lengua en un rango de edad entre 18,4 a 28,8 años, de edad después de realizarse el trasplante de células madre hematopoyéticas (como se logra observar en la figura 19). De los 12 pacientes 3 nunca habían sido fumadores y 2 tenían antecedentes de tabaquismo y eran fumadores en el momento del diagnóstico de cáncer de lengua. En cuanto al consumo de alcohol y abuso de drogas, solo un paciente era al mismo tiempo consumidor moderado de alcohol y drogadicto en el momento del diagnóstico de cáncer de lengua. Ningún paciente había mostrado signos de enfermedad de injerto contra huésped. El examen histológico mostró carcinoma de células escamosas en todos los casos⁵¹.

Figura 19. Incidencia acumulada de cánceres de lengua en pacientes con anemia de Fanconi.



Fuente: imagen tomada de referencia ⁵¹.

Anak, et al.,⁵² en su estudio de carácter observacional estudiaron el desarrollo de cáncer especialmente de células escamosas como complicación tardía después de terapia de trasplante de células hematopoyéticas, haciendo enfoque en su baja supervivencia debido al retraso en el diagnóstico, progresión tumoral durante el tratamiento y las toxicidades relacionadas al acondicionamiento que estos pacientes requieren, además aluden a que la prevención, diagnóstico precoz y nuevas estrategias terapéuticas conservadoras son de suma importancia en el tratamiento de cáncer y podrían mejorar la supervivencia en pacientes con este tipo de neoplasia, a continuación se presenta una tabla con los resultados de su estudio.

Figura 20. Neoplasias malignas posteriores al trasplante en pacientes con AF.

TABLA 1 Neoplasias malignas posteriores al trasplante de pacientes con AF; (T/N/M) Clasificación, ubicación del cáncer, tratamiento y resultado

Diagnóstico de pacientes, Síntomas	T/N/M (Etapa), Ubicación	Tratamiento	Resultado
HNSCC; masa en la boca cavidad, ulceración, dolor	Estadio III T3 N1 M0 cavidad oral derecha trigono retromolar	tm primaria + disección radical de cuello; segunda resección tm RT(4250cGy)	Murió después de 6 meses; con progresión Tm, toxicidad RT
HNSCC; masa en oral cavidad y en la mandíbula	Estadio III T3 N1 M0 cavidad oral, izquierda trigono retromolar	tm primaria + disección radical de cuello; resección segunda tm RT(3230cGy)+ TC	Murió después de 6 meses; con progresión de tm, toxicidad RT + CT
HNSCC; masa en oral cavidad y en la mandíbula, ulceración, dolor	Estadio IV A T3N3 M0 cavidad oral, izquierda trigono retromolar, infraauricular,	Inoperable TR(3400cGy) + CT	Murió después de 6 meses; con progresión de tm, toxicidad RT + CT
(a)-HNSCC; bucal hinchazón, leucoplasia	Estadio I T1 N0 M0 cavidad bucal derecha trigono retromolar	Resección primaria tm	Murió 10 meses después del SCC de esófago; toxicidad RT estenosis del esófago.
(b)-Segundo primario tm: Esófago SCC; dolor retroesternal	etapa IIA T2 N0 M0 Tercio medio de esófago	TR(4590cGy), colocación de stent en esófago	Después de la perforación bronquial del stent, neumonía mediastinitis
SCC de esófago; disfagia	Estadio IIIA T3N1M0 Tercio superior de esófago	Esofagectomía, interposición colónica	Murió después de 6 meses con recurrencia de tm, toxicidad por TC, sepsis

Abreviaturas: CT, Quimioterapia; HNSCC, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello; M, metástasis; N, Nudo; RT, radioterapia; SCC, carcinomas de células escamosas; T, Tumor.

Fuente: imagen tomada de referencia ⁵².

Ruggiero, et al.,⁹ documentan en su estudio de tipo transversal a noventa y tres pacientes con AF, que incluían examen de piel de cuerpo completo exámenes y revisión de la historia clínica; en la edad media fue de 18,4. Ocho pacientes (8,6%) refirieron antecedentes de cáncer de piel. Seis (6,5%) tenían antecedentes de carcinoma de células basales. Cinco (5,4%) tenían antecedentes de carcinoma de células escamosas, con una edad promedio de aparición de 27 años. La mayoría de las lesiones de estos carcinomas estaban en la piel expuesta al sol, más comúnmente en el cuero cabelludo y cara.

Los factores de riesgo secundarios, incluido el trasplante de células madre y los riesgos asociados, no fueron significativos para el desarrollo de cáncer de piel, excepto por

tener antecedentes familiares de cáncer de piel. En un estudio de cohortes de EE. UU., solo el 0,05 % de las personas con carcinoma de células escamosas eran menores de 20 años y menos del 15% eran menores de 50 años. El paciente con AF más joven en tener cáncer de piel tenía 10 años. Es por esto por lo que se recomienda que las pruebas de detección del cáncer de piel comiencen antes de los 10 años en niños con AF. Algunos pacientes tenían múltiples lesiones de cáncer de piel. A pesar de que los adultos en la población general pueden tener múltiples cánceres de piel, tener más de 20 es excepcionalmente extraño⁹.

En este estudio no se logró identificar un factor de riesgo unificador para aquellos con un número muy alto de cáncer de piel. Se cree que la combinación de la exposición a los rayos ultravioleta y la reparación alterada del ADN en pacientes con AF puede contribuir al alto número de lesiones no melanomas de cáncer de piel, particularmente para carcinoma de células escamosas, en las que la exposición solar crónica es un factor de riesgo primario. Debido a que no se encontró asociación entre los factores de riesgo secundarios y el desarrollo de cáncer de piel, el aumento del riesgo de cáncer de piel es probablemente causado por el proceso de la enfermedad AF en sí⁹.

Beddok, et al.,⁵³ realizaron una revisión bibliográfica donde se buscó en PubMed artículos relacionados al carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello y AF. Se explica en este estudio que la leucemia, específicamente la leucemia mieloide aguda (LMA), fue la malignidad más frecuente en al menos un 8,9% de los pacientes, por otro lado, un 5,3% de estos presentaban tumores sólidos. Además del 5,3% de los pacientes con AF y tumores sólidos, un 67% eran mujeres y todos los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea desarrollaron cáncer en la cavidad bucal. Se cree que el exceso de riesgo de tumor sólido en pacientes diagnosticados con AF después del trasplante de células madre hematopoyéticas se

debe a regímenes previos al trasplante de acondicionamiento mediante irradiación corporal total, dosis de quimioterapia o tratamiento inmunomodulador como la profilaxis contra la enfermedad de injerto contra huésped.

Savage, et al.,⁵⁴ en su artículo científico describen que los pacientes con AF y falla medular deben ser monitoreados para el desarrollo de síndrome mielodisplásicos (MDS) y la progresión a LMA mediante el seguimiento de anomalías tanto citogenéticas como morfológicas. Los estudios a largo plazo de AF han demostrado que el riesgo de desarrollar MDS o LMA dentro de los tres años posteriores a la observación de un clon anormal fue aproximadamente de 1 en 3 (35 %) en comparación con 1 en 30 (3,3 %) para aquellos sin un clon identificable. Los hallazgos citogenéticos en las muestras de médula ósea de pacientes con AF pueden revelar cambios cromosómicos recurrentes de 1, 3 y 7 y estos hallazgos deben seguirse de cerca dado el riesgo de LMA en AF. Un hallazgo notable en la médula ósea de pacientes con AF es la presencia de aberraciones del cromosoma 3. En estos pacientes con anomalías identificables en el cromosoma 3, el riesgo de SMD/LMA a los 3 años fue del 90% y el 17%, respectivamente. En general, el esquema de clasificación para la LMA está evolucionando y se está volviendo más molecularmente centrado. Aún no se ha determinado qué tan aplicable será este esquema en evolución a los pacientes con AF y debe analizarse más a fondo en un mayor número de pacientes con AF.

Chao, et al.,⁵⁵ en su estudio de tipo observacional comentan que, como se ha comentado anteriormente, las personas con AF tienen un alto riesgo de desarrollar SMD y AML. Además, emplearon un panel de genes de neoplasia mieloide de secuenciación de próxima generación para determinar el espectro mutacional de MDS/AML relacionado con AF. Diez de 16 pacientes mostraron mutaciones sin sentido, sin sentido, de inserción o de

duplicación en 13 genes. En contraste con los hallazgos en SMD en la población general, rara vez se vieron afectadas las mutaciones en los genes implicados en el corte y empalme del ARN.

Las mutaciones en RUNX1 y genes de la vía RAS aparecieron más fundamental en la patogenia de las neoplasias malignas mieloides FA. Las mutaciones de RUNX1 se asociaron con una enfermedad más avanzada. Curiosamente, un paciente con anemia refractaria con sideroblastos en anillo albergaba la mutación SF3B1, lo que destaca el papel causal de la mutación en SMD con sideroblastos en anillo incluso en el contexto de FA. En general, nuestros hallazgos implican una arquitectura genética diferente de AF MDS/AML de MDS esporádicos en adultos. En particular, los eventos genéticos se asemejan a los descritos en MDS pediátricos⁵⁵.

Los SMD son un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas con características clínicas y biológicas variables entre los individuos afectados. Mientras que, por un lado, al igual que sus contrapartes sin AF, los pacientes con AF pueden adquirir una mutación SF3B1 que les confiere un SMD distinto. subtipo con sideroblastos en anillo [19]; por otro lado, a diferencia de los casos sin AF, las aberraciones de las vías RUNX1 y RAS parecen tener un papel más crítico en la patogénesis de FA MDS/AML. Estudios adicionales Es necesario analizar más pacientes de forma seriada para definir mejor los éxitos secundarios que conducen a la enfermedad mieloide FA. No obstante, nuestro estudio proporciona información sobre la biología de MDS/AML asociado con FA y tiene implicaciones para el pronóstico y las intervenciones terapéuticas para pacientes con AF que, debido a su defecto subyacente, no toleran los regímenes de quimioterapia estándar⁵⁵.

Ramirez, et al.,⁵⁶ en su estudio transversal cuantitativo, analizaron muestras de micronúcleos los cuales los utilizan como biomarcadores tumorales, estos fueron tomados en una población de 40 pacientes, 24 de los cuales eran pacientes sin AF, en sus resultados documentan un aumento de 3.1 veces en pacientes con AF en comparación a la población control, en el grupo control documentan frecuencia de 1,03/1000 células de micronúcleos, mientras que en los pacientes con AF se documenta 4.0/1000 células de micronúcleos, está establecido en la literatura que un valor mayor a 2,5 micronúcleos/1000 células aumenta potencialmente el riesgo de desarrollo de carcinoma de células escamosas en esta región (oral), los autores alegan que pacientes que han recibido a lo-HCT representan un mayor riesgo de presentar malignidad de cabeza y cuello. Por lo anterior mencionado se puede concluir que los pacientes con AF suelen presentar un mayor valor de micronúcleos por lo tanto mayor riesgo de cáncer bucal.

Giordano, et al.,⁵⁷. Realizaron un estudio de tipo retrospectivo donde se recogieron datos de 74 pacientes (36 varones) que se sometieron a lo-HCT con diagnóstico de AF. De esos 74, nueve habían sido reportados como SMD evolucionados en leucemia mieloide aguda (LMA) antes del inicio de los tratamientos: por esta razón en todos los pacientes se definió el tipo de transformación antes del inicio de cualquier tratamiento, y fue a Leucemia Aguda (LA) en 35 pacientes (47,3 %, seis a leucemia linfoblástica aguda [LLA 17 %] y 29 a LMA [83 %]), a SMD en 35 (47,3 %) mientras que sólo cuatro pacientes (5,4 %) presentaban anomalías citogenéticas sin blastos o displasia en la evaluación morfológica de médula ósea.

4.3. Manejo de anemia de Fanconi

4.3.1. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas

En un artículo científico publicado por Ebens, et al.,⁵⁸ afirma que la evolución histórica de la Af se basa en su principal régimen curativo que es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas conocido como a lo HCT , el cual es practicado desde 1980, en la década de los 80s se realizaron las primeras terapias de trasplantes, Ebens, et al., en su artículo describe que los primeros 5 pacientes con este régimen en realizarse a lo HCt con donante hermano histocompatible, fueron sometidos con ciclofosfamida con una dosis estándar utilizada en aquel momento de CY 100-200mg/kg, el cual fue una terapia de acondicionamiento exitosa en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica grave adquirida, estos 5 pacientes lamentablemente experimentaron enfermedad de injerto contra huésped, aguda grave tipo III y VI, lo cual provocó la muerte de 4 de ellos, luego de este suceso se realizaron múltiples estudios en laboratorio que demostrarán la hipersensibilidad de las células de AF a estos agentes alquilante in vitro y radiación in vivo, llegando a la hipótesis de reducir la dosis 10 veces a la estándar de ciclofosfamida (CY), además de una exposición de 500 cGY de irradiación toracoabdominal, lo cual mejoró la supervivencia en un 80%, disminuyo el fracaso del injerto en menos del 10%, sin embargo la enfermedad por injerto contra huésped seguía siendo un problema puesto que se manifestaba en hasta un 25-40% de manera aguda y crónica aproximadamente en 40% de los pacientes, por lo que encontrar la manera de prevenir esta reacción era una necesidad urgente, por lo cual se creó una asociación Enfermedad de Injerto contra huésped además de desarrollo de tumores sólidos después del trasplante, la cual impulsó los métodos de prevención más confiables.

4.3.1.1 Fludarabina y su importancia como acondicionador previo a lo THC

10 años después de las primeras pruebas de a lo HCT en la década de los 90s el principal limitante de la terapia seguía siendo la enfermedad de injerto contra huésped, por lo que en 1995 se adiciona la fludarabina el cual inhibe la síntesis de ADN inhibiendo la ADN polimerasa, activando células contra la división celular, favoreciendo el acondicionamiento previo al trasplante, lo cual mejoró la tasa de fracaso del injerto en un 24% y mejorando la sobrevida en los 2 primeros años al 16%, lo cual afirma que la adición de fludarabina como agente inmunosupresor es segura para administrarse en pacientes con AF, este siendo una alternativa a las dosis altas de radiación y ciclofosfamida, además redujo los efectos nocivos de los injertos en donadores no histocompatibles como lo es el fracaso del injerto⁵⁸.

En el año 2007 el registro Internacional de trasplantes de Sangre y médula (CIBMTR) actualizo la experiencia del uso de fludarabina en los efectos de la gripe en pacientes con AF, los cuales documentaron una recuperación superior de neutrófilos en un 89% frente al 69% en pacientes sin la adición de este inmunosupresor, así como plaquetas en un 74% versus un 23% , además documentan un aumento en la supervivencia a 3 años en el 52% a diferencia del 13% de los que no, así mismo describen que en pacientes menores a 10 años que cuenten con un estado serológico negativo para citomegalovirus y una exposición menor a 20 transfusiones de hemoderivados antes de la terapia a lo HCT, se relacionan como factores protectores para una mayor supervivencia, asimismo documentan que pacientes menores de 10 años los cuales serán sometidos a trasplante y en ausencia de síndrome mielodisplásico o leucemia linfocítica aguda se asocian a mejores resultados a largo plazo⁵⁸.

Por lo anterior mencionado se puede concluir que una dosis ajustada de ciclofosfamida con fludarabina es un método de acondicionamiento exitoso previo al a lo HCT, los cuales aumentan la tasa de supervivencia en hasta un 86% a 8 años, frente a pacientes sin este previo acondicionamiento en tan solo un 59%, disminuyendo así el principal limitante conocido, enfermedad del injerto contra huésped, además de una disminución en la mortalidad provocada por la gripe frente a pacientes que no lo utilizaron⁵⁸.

4.3.1.2 Irradiación como régimen de acondicionamiento en Anemia de Fanconi.

La irradiación ha sido utilizada como método eficaz en el agotamiento del receptor de linfocitos con el fin de suprimir el sistema inmunológico del huésped con el objetivo de evitar el rechazo al injerto y así suprimir la médula ósea.

Así mismo Ebens, et al.,⁵⁸ documenta que los primeros pacientes tratados con acondicionamiento previo con Fludarabina en dosis de 175 mg/m², ciclofosfamida 20 mg/kg y globulina anti timocito previo al trasplante de médula ósea con un donante hermano con agotamiento de células T, era posible y efectivo, con una supervivencia del 100%, incluso menciona que hasta el 2018 habían sido tratadas 20 personas, de las cuales 1 de ellas había presentado enfermedad de injerto contra huésped aguda, sin embargo no hubo reportes de éste de manera crónica, lo cual aumenta la supervivencia a 2 años en un 95% por lo que este reporte traduce que el acondicionamiento con fludarabina con irradiación son efectivas aun en dosis menores a las primeras planteadas. Ebens, et al., aclara que la presentación de enfermedad injerto contra huésped después de la terapia a lo THC aumenta el riesgo de presentar cáncer en pacientes con AF.

Dufour, et al.,⁵⁹ en su estudio establece una serie de indicaciones para la aplicación de trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con AF, haciendo énfasis en que esta terapia aumenta el riesgo y acelera la aparición de tumores malignos tardíos, por lo cual las indicaciones para este procedimiento deben ser estudiadas de manera exhaustiva por los riesgos como beneficios, por lo tanto se tomarán acciones según le sea mejor a cada paciente de manera individual. Las indicaciones establecidas incluyen citopenia severa o citopenia moderada con tendencia a ser grave, cambios citogenéticos de mal pronóstico y pacientes con SDM, así como LMA.

Dufour et al⁵⁹, al igual que Ebens, et al.,⁵⁸ concluyen que en los últimos 20 años la terapia a lo HCT ha disminuido drásticamente por la reducción de la dosis empleada en agentes alquilantes y de la radiación, además de la adición de fludarabina como acondicionamientos, asociado al uso de depresión o agotamiento de los receptores de células T, lo cual de manera importante mejor el injerto y disminuyen la tasa de enfermedad del injerto contra huésped. Además, comparten que la supervivencia en pacientes tratados con la terapia combinada aumenta en 84% a 95%.

Dufour, et al.,⁵⁹ hace mención de un estudio realizado en pacientes sometidos entre 1995 al 2012, el cual fue analizado en 2014, el cual incluyó 130 pacientes, los cuales se sometieron a trasplante de células hematopoyéticas con un donante alternativo, asociado a insuficiencia medular grave de fondo, en todos los pacientes se utilizó una fracción única de radiación corporal, ciclofosfamida 10mg/kg por día intravenoso (IV), dosis divididas de 10mg/kg IV por 4 días, y globulina antitimocítica equina, con ciclosporina A como agente principal profiláctico a enfermedad del injerto contra huésped, además con fludarabina 35 mg/m² por día IV por 4 días, con resultados de presentación en 20% de enfermedad por

injerto contra huésped de manera aguda y 10% de presentación crónica, con una media de seguimiento post a lo HCT de 7,7 años.

De igual forma, citan en su investigación un estudio realizado en 795 pacientes con AF en un lapso de tiempo desde 1972 a 2010, los cuales se sometieron a lo TCH, en el cual se observó una supervivencia global de 49% a los 20 años y un mejor resultado en trasplantes menores de 10 años, sin SMD o LMA, compartiendo los mismos resultados con Ebens, et al.,⁵⁸.

En el estudio anteriormente mencionado de los 795 pacientes estudiados, 179 eran pacientes trasplantados no emparentados compatibles con terapia combinada, en los cuales se documentó un 8% del fracaso de injerto, enfermedad de injerto contra huésped de manera aguda en el 36% a los 100 días y 12% de manera crónica al cumplir los 12 meses

Lee, et al.,⁶⁰ hace referencia a que la resección quirúrgica es el manejo primario en pacientes con tumores en cavidad oral, con una tasa alta de curación en detección temprana, sin embargo, en pacientes con extensión ganglionar, márgenes de resección positivos, múltiples ganglios afectados e invasión linfovascular o peri neural, se decide la administración de tratamiento coadyuvante como es la radioterapia. La radioterapia modulada es el tratamiento actual en este tipo de malignidad, se administra durante 5 días a la semana, durante 6-7 semanas sin interrupción, las interrupciones se asocian a peores resultados.

Dufour, et al.,⁵⁹ explican que a pesar de que a lo HCT es una de las mejores opciones para el manejo de AF, además de la mortalidad intrínseca del procedimiento, también aumenta el riesgo y acelera la aparición de tumores malignos tardíos. Por lo que es de suma

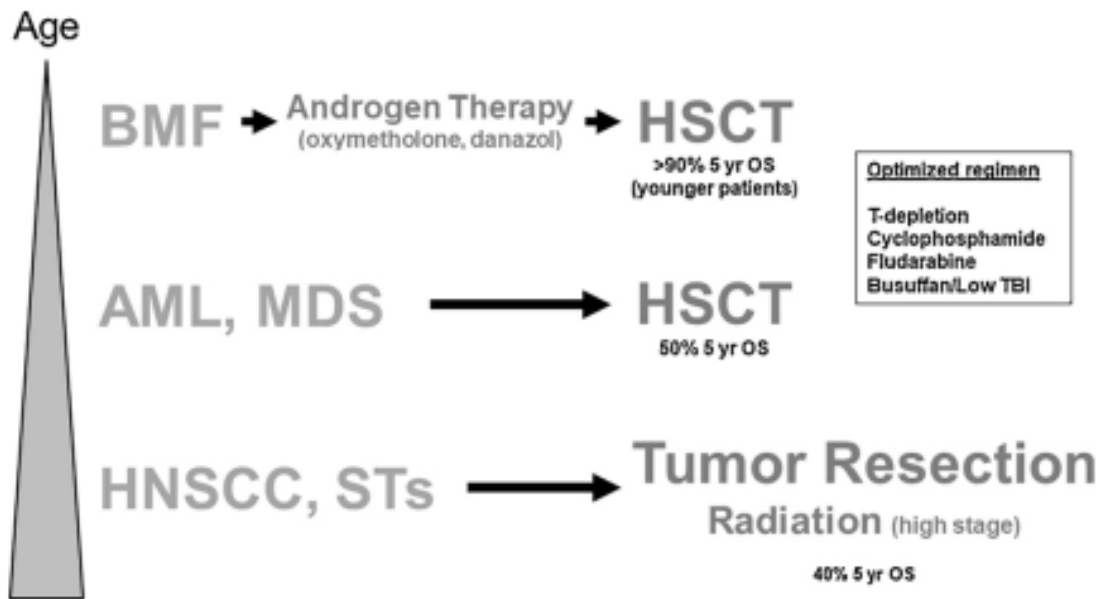
importancia, que el paciente cumpla con las indicaciones establecidas para este procedimiento:

- a. Citopenia severa o progresión de citopenia moderada
- b. Aberraciones citogenéticas de mal pronóstico
- c. Leucemia Mieloide Aguda/Síndrome Mielodisplásico.

Se cree que el momento adecuado para el trasplante es cuando hay un cambio de citopenia moderada a grave, justo antes de la dependencia de transfusiones, terapia con andrógenos y antes de la evolución clonal.

Según Min Guillón, et al.,⁶¹ la única terapia curativa actualmente frente a manifestaciones hematológicas es el a lo THC, incluido anemia aplásica, LMA o SMD, el autor menciona que es preferible someter al paciente a la terapia de trasplante antes de que se le realicen múltiples transfusiones para reducir la enfermedad injerto contra huésped, además cita que la población afectada con AF son muy sensibles a la quimioterapia y radiación, por lo que requieren acondicionamiento previos específicos y bajo un control riguroso, este protocolo acondicionador consta de ciclofosfamida a dosis bajas, radiación a baja dosis y agotamiento de células T con anticuerpos específicos, fludarabina., Min Guillón, et al., comentan que gracias a este protocolo la supervivencia ha aumentado a más de un 90% a 5 años en hermanos donantes en pacientes con fallo medular y un 50% en aquellos con SMD, LMA.

Figura 18. Manifestaciones clínicas potencialmente mortales y opciones terapéuticas en la anemia de Fanconi.



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁶¹.

Como se muestra en la figura 17, Min Guillón, et al.,⁶¹ en su estudio científico, detallan que la falla de médula ósea tiende a ocurrir en edades tempranas, el 80% de los pacientes en los primeros 10 años suele presentarlo. El autor puntualiza que la terapia curativa es el trasplante, sin embargo, menciona que el uso de andrógenos como oxymetholone o Danazol son terapias las cuales pueden atenuar o mejorar los hemogramas previos a la terapia curativa, además de las transfusiones sanguíneas. Las neoplasias malignas suelen aparecer en la segunda década de vida, con una incidencia de hasta un 25%, en la cual la terapia a lo THC sigue siendo curativa sin embargo representa una tasa de supervivencia más baja, alrededor de un 50% a 5 años. Los tumores de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), son los tumores sólidos (TS) más frecuentes presentados en la AF, los cuales suelen aparecer después a mediados de los 20 años, el cual representa hasta un 40% de incidencia, en esta población la terapia sugerida es resección de tumor, asociado a radiación paliativas en etapas mayores, además esta población representa en hasta un 40% la tasa de supervivencia a los 5 años, siendo la más afectada.

Wang, et al.,⁶² en su estudio de carácter observacional, incluyen a 15 pacientes los cuales se sometieron a lo THC sin irradiación como método de acondicionamiento, todos recibieron ciclofosfamida 60-80 mg/kg, 150 mg de fludarabina y 10 mg/kg de timo globulina, además de utilizar un régimen profiláctico contra enfermedad injerto contra huésped con ciclosporina A, micofenolato mofe tilo y metotrexate a corto plazo, además de profilaxis con antibióticos, antifúngicos de amplio espectro y aciclovir, asociado fueron sensibilizados con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), con un tiempo medio de recuperación de plaquetas en 18 días, se observó en 14 pacientes enfermedad injerto contra huésped aguda, los cuales 6 tenían grado III e incluso IV. De los 15 pacientes estudios, 14 estaban vivos con una mediana de seguimiento de 10,5 meses, de estos 12 presentaron un hemograma normal, 2 presentaron trombocitopenia leve, 2 fallecieron por infecciones intracraneales y pulmonares en el día 51 post trasplante, la tasa de supervivencia en el primer año fue de un 92,9%, no se presentaron tumores secundarios, sin embargo, se necesita más tiempo de seguimiento para valorar la efectividad de la terapia sin radiación y sus consecuencias.

Fink, et al.,⁶³ concluye en su estudio retrospectivo, que el trasplante de células madre hematopoyéticas no muestra resultados inferiores si se compara con los trasplantes de hermanos donantes compatibles, puntualizando en injerto, supervivencia, enfermedad de injerto huésped, además respaldan el uso de la médula ósea como fuente preferida de células madre en comparación de terapias alternativas como lo son el uso del cordón umbilical, recalcan que el trasplante de médula ósea presentan menos reacciones de hipersensibilidad y un injerto más rápido. Este artículo sustenta con sus datos que el quimerismo mixto estable es seguro para los pacientes con anemia de Fanconi, así como reduce el riesgo a desarrollar enfermedad por injerto contra huésped.

4.3.2. Terapia génica

En primer lugar; se destaca un artículo científico publicado por Min Guillón et al.,⁶¹ donde explican en su investigación que la terapia génica tiene un gran potencial para reemplazar el a lo HCT y poder disminuir las complicaciones letales que tiene este procedimiento como lo son los efectos secundarios causados por la quimioterapia, toxicidad pulmonar y renal, aumento aparición de tumores sólidos y endocrinopatías. Además, no todos los pacientes tienen acceso a un donante compatible o no son elegibles para a lo HCT. Por lo tanto, la terapia génica podría superar estos efectos no deseados, ya que la terapia génica consiste en recolectar las propias células madre del paciente, corregir los defectos genéticos, y devuelto al paciente a través de un trasplante hematopoyético autólogo de células madre.

Además, el acondicionamiento no es necesario o puede ser muy leve. Actualmente existen dos protocolos de terapia génica incluidos en ensayos clínicos:

1. Un protocolo en España, liderado por el equipo de J. Bueren, el cual se divide en dos ensayos, uno para mejorar la movilización de células madre hematopoyéticas de pacientes con AF y el otro para transducir células madre corregidas genéticamente.
2. El segundo protocolo liderado por HP de Kiem en los Estados Unidos

Estos ensayos clínicos españoles y americanos utilizan diferentes vectores lentivirales portando ADNc de FANCA, y todavía están en curso con resultados prometedores.

Ebens, et al.,⁵⁸ realizaron una revisión bibliográfica donde explican que a pesar de que existe la hipótesis de que la infusión autóloga de células madre progenitoras hematopoyéticas

corregidas (HSPC) genéticamente puede retrasar y/o eliminar el riesgo de fallo medular, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda, existen ciertas limitaciones como son las mutagénesis por inserción, la heterogeneidad genética, las manifestaciones de enfermedades no hematopoyéticas, las mutaciones adquiridas en las HSPC y su sensibilidad a la apoptosis que pueden afectar el éxito de esta terapia. Esto lo atribuyen a que las células corregidas deberían ser superiores en supervivencia y tener una ventaja proliferativa sobre las células de la AF, ya que estas últimas son propensas al estrés oxidativo, sensibles a las citocinas proinflamatorias y a la apoptosis.

Dufour, et al.,⁵⁹ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde explican que la terapia génica es un tratamiento experimental que tiene grandes resultados cuando se realiza en etapas tempranas del fallo medular y cuando se infunden grandes cantidades de células CD34⁺ corregidas. Dufour, et al., describen que en la actualización del ensayo clínico español sobre el seguimiento a largo plazo del vector lentiviral, 4 de los 8 pacientes evaluados que recibieron una infusión pequeña de células CD34⁺ corregidas, requirieron un tratamiento alternativo luego. Sin embargo, 2 pacientes que recibieron grandes dosis de células CD34⁺ corregidas mejoraron los recuentos de células periféricas. Confirmando que a mayores dosis de células CD34⁺ corregidas, mejores serán los resultados.

Zhang⁶⁴ sugiere que la terapia génica es particularmente adecuada para la AF por distintas razones. Sin embargo, la principal razón es que se ha demostrado repetidamente que los defectos de las células AF pueden corregirse simplemente volviendo a agregar una copia sana del gen defectuoso. La complementación genética ha demostrado que corrige funcionalmente los defectos hematopoyéticos en modelos de ratones con AF y en pacientes con AF con mosaicismo somático que surge de la reversión espontánea de las mutaciones

genéticas (terapia natural génica). Además, los 21 genes causantes de la gran mayoría de los pacientes con AF ya están clonados, y los que causan las mutaciones en AF están bien documentados en la base de datos de mutaciones de la anemia de Fanconi. Parte del desafío en la terapia génica es elegir el vector más adecuado para el tratamiento de la enfermedad de interés. Los vectores virales se utilizan a menudo para llevar genes alterados a las células de los pacientes. Esto es porque pueden entrar fácilmente en las células y pueden también dirigirse a tipos específicos de células. Pero a veces pueden causar respuestas inmunitarias en los pacientes.

Zhang⁶⁴ explica que tanto los vectores retrovirales (γ -retrovirus y virus espumoso) como los lentivirales pueden transducir con éxito células de pacientes con FA y entregar una copia del gen de interés en las células. También existe la terapia génica dirigida con células CD34⁺. La mayoría de estas células son progenitores multipotentes y células de linaje restringido, no células madre hematopoyéticas, es por esto que, para lograr un tratamiento exitoso, como se mencionó anteriormente, se debe administrar una gran cantidad de células CD34⁺. Se dice que se debe llegar a un mínimo de tres millones por kg de peso corporal para restablecer la hematopoyesis. Sin embargo, los pacientes con AF a menudo tienen celularidad deficiente de la médula, por lo que a la hora de cumplir con este número de celular requisito puede ser un obstáculo importante para la terapia génica. Existe la posibilidad de ampliar las células madre hematopoyéticas, como los distintos estudios que se han realizado en el esfuerzo de la expansión ex vivo de células madre hematopoyéticas.

Los avances recientes en la ingeniería del genoma han ampliado las opciones de terapia génica para enfermedades hematopoyéticas. A diferencia de la estrategia de "adición de genes", el enfoque de "corrección de genes" utiliza una intervención ex vivo transitoria y no provoca inserción permanente de ADN extraño en el genoma. Sin embargo, una

desventaja del enfoque de "corrección de genes" es su baja eficiencia ya que la recombinación homóloga es un evento raro.

En un análisis sistemático publicado por Shafqat, et al.,⁶⁵ donde fueron incluidos 9 pacientes con una edad media de $10,7 \pm 5,7$ años, de los cuales tres o cuatro recibieron ciclos de transferencia de genes, cada uno con dos o tres infusiones de HSPC transducidas ex vivo con vectores retrovirales basados en genes *FANCC normales*. Hubo un aumento significativo en las colonias de HSPC in vitro y una mejora transitoria en la celularidad de la MO.

El tratamiento de la AF ha mejorado exponencialmente las últimas décadas y después de lo anteriormente expuesto, todos los artículos coinciden en que la terapia génica es una gran posibilidad para aquellos pacientes que no son candidatos a trasplante de células hematopoyéticas. Posee el gran beneficio que no genera complicaciones letales como lo es el a lo HCT, tales como el desarrollo de patologías oncológicas y endocrinopatías. Se cree que este podría mejorar considerablemente la tasa de supervivencia global de la AF. Dado que es una terapia relativamente nueva, aún están en desarrollo distintos estudios que se mencionaron anteriormente, en los cuales sus resultados preliminares son prometedores. Sin embargo, se deben realizar más investigaciones para estudiar los efectos a largo plazo de la terapia génica, para obtener evidencia concluyente de la posibilidad de convertirse en una forma estándar de tratamiento y sustituir el a lo HCT.

4.3.3 Terapias alternativas

El material de células madre de donantes para trasplante hematopoyético es un recurso limitado para los pacientes que carecen de un donante de médula ósea no

emparentado compatible con HLA, es por esto por lo que obtener fuentes alternativas para el manejo de pacientes con AF es de suma importancia. Entre las principales alternativas se encuentran:

a. Cordón umbilical.

En un artículo científico publicado por Zhang⁶⁴ describe que la sangre del cordón umbilical es rica en células madre hematopoyéticas, similares a las que se encuentran en la médula ósea. La sangre del cordón está siendo cada vez más una base experimental para el trasplante de células madre como recurso alternativo a la médula ósea. La recolección de sangre de cordón es relativamente fácil y no conlleva ningún riesgo para la salud a los donantes. Además, los estudios han demostrado que, a diferencia del trasplante de médula ósea tradicional, el trasplante de sangre de cordón sólo requiere que el donante y el receptor sean parcialmente compatibles. El principal problema es que la cantidad de células madre hematopoyéticas del cordón de la sangre es mucho más pequeña que la de la sangre en médula ósea. Debido al pequeño volumen de sangre de cordón recolectada, el hueso del injerto de médula es más lento con la sangre del cordón umbilical trasplantado. Los pacientes, por lo tanto, pueden ser más vulnerables a infecciones oportunistas. Este problema es más pronunciado para adolescentes y adultos. receptores, ya que a menudo necesitan más células madre para trasplante.

b. Andrógenos.

En su artículo científico Dufour, et al.,⁵⁹ explican que los andrógenos sintéticos como el Oximetolona y Danazol producen una respuesta hematológica transitoria en $\frac{2}{3}$ de los pacientes, generando un buen tiempo ventana para aquellos a los que esperan la posibilidad de trasplante.

Ebens, et al.,⁵⁸ describen que entre 1976 y 2014, el 68% de los 37 pacientes demostraron una respuesta parcial o completa con un 88% de las respuestas en 2 linajes. Explicando que los andrógenos suprimen la transcripción de osteopontina, lo que a su vez conduce al ciclo de HSC y la producción de células sanguíneas. Sin embargo, su uso prolongado normalmente conduce al agotamiento de HSPC y fallo medular. Dando como resultado que la respuesta a los andrógenos en pacientes con AF sea temporal. Así mismo los andrógenos se han visto asociados a con adenoma hepático, virilización y fusión prematura de las placas de crecimiento, limitando así su uso a largo plazo.

c. Metformina

Min Guillón, et al.,⁶¹ explican que la metformina es un fármaco con un muy buen perfil de seguridad y ya se utiliza para el tratamiento del tipo 2 diabetes, actuando como hipoglucemiante y antioxidante. Anteriormente se demostró que la metformina antagoniza la inhibición inducida por aldehído de enzimas antioxidantes como el glutatión peroxidasa y el superóxido dismutasa. Zhang, et al., Observó recientemente que la metformina reaccionaba con los aldehídos convirtiéndose ellos inertes, actuando como un carroñero. observaron que la metformina el tratamiento mejoró la hematopoyesis y retrasó la formación de tumores en Modelos de ratones con deficiencia de FancD2.

d. Quercetina

La quercetina es un compuesto flavonoide natural que se encuentra en una amplia variedad de frutas, verduras, hojas y granos, y tiene una amplia gama de biológicas actividades como eliminador de radicales libres, antioxidante, quelante de hierro, antiinflamatorio y anticancerígeno. Min Guillón, et al.,⁶¹ describen que recientemente se observó que en los ratones con AF tienen resistencia a la insulina y obesidad, características asociadas con altos niveles de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Al tratar a los ratones con quercetina restauraron la señalización de insulina y revirtieron el fenotipo propenso a la obesidad como consecuencia de la reducción de ROS.

Un ensayo de fase 2 en curso ([NCT03476330](#)) está evaluando la eficacia de una dosis máxima diaria de quercetina (4000 mg/d) en la reducción de los micronúcleos bucales, un marcador indirecto de daño en el ADN con susceptibilidad al carcinoma de células escamosas en pacientes con AF post-HSCT.

e. Trombopag.

Es la molécula pequeña mimética de la trombopoyetina, en su estudio de cohorte retrospectivo Min Guillón, et al.,⁶¹ describen que esta molécula ha demostrado recientemente ser eficaz para restaurar la hematopoyesis en la anemia aplásica grave adquirida. Esta molécula posee importantes propiedades inmunomoduladoras (disminuye los efectos del interferón γ , el factor de necrosis tumoral α y el factor de crecimiento transformante β) y promueve la tolerancia (al aumentar las células B y T reguladoras) con un deterioro paralelo

de las células dendríticas. la maduración celular y la actividad de los macrófagos. Además, el trombopag favorece la movilización celular del hierro, disminuyendo la sobrecarga de hierro con un potencial beneficio sobre la hematopoyesis. En este momento se encuentra en evaluación un ensayo clínico prospectivo de fase ⅓ ([NCT03204188](#)). Los resultados preliminares han demostrado que los 4 pacientes evaluables que alcanzaron el punto final de la evaluación de 6 meses mostraron una respuesta medular, y 2 de ellos mostraron respuestas de sangre periférica mono linaje y bilinaje 42 sin eventos adversos graves. Todo esto sin ningún tipo de efectos adversos.

4.3 Importancia detección temprana

Furquim, et al.,⁸ en su estudio hace alusión a que los pacientes con AF presenta una mayor predisposición a desarrollo de carcinomas en las membranas mucosa de áreas tanto anogenital como orales, además documenta que el sitio donde mayor frecuencia se presenta es en la lengua siendo el carcinoma de células escamosas más frecuente, por lo que la importancia de prevención en esta población estudiada es la revisión oral, la cual se debería de realizar con mayor frecuencia, en la literatura se dice que los pacientes con AF debería de tener citas odontológicas aproximadamente cada 6 meses, en búsqueda de prevenir las lesiones pre cancerígenas, Ramirez en su estudio documenta una mayor frecuencia de micronúcleos los cuales se realizan como biomarcadores tumorales, estos presenta un valor de 3 veces mayor en comparación con pacientes sin AF, por lo que la detectar tempranamente estas lesiones en esta población es de suma importancia pudiendo así aumentar la supervivencia de los pacientes así como mejorar su calidad de vida.

Además, Furquim, et al.,⁸ sugieren que el tamizaje en la población con AF se debería de iniciar antes de los 15 años, de edad, ya que hay reportes de casos en pacientes de 10 años, además refiere que el autoexamen bucal es una herramienta de prevención secundaria es de suma importancia, previniendo así una mayor morbimortalidad.

Amenábar, et al.,⁵⁰ comenta que existen numerosos estudios retrospectivos en los que aproximadamente el 8,2- 10,5% de los pacientes con AF presentan un tumor sólido, haciendo hincapié en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y en algunas ocasiones refiere que estos pacientes no tienen un diagnóstico de AF, hasta la evolución a cáncer, por lo que sugiere que los pacientes jóvenes con este tipo de carcinoma deberían realizarse pruebas diagnósticas de AF, ya que hay casos reportados que esta población llega a desarrollar más de un tipo de neoplasia, teniendo este screening se podría prevenir la aparición de otras malignidades por un rápido actuar si como un manejo de su patología de fondo.

Es importante el diagnóstico precoz de pacientes con AF, por su alta tasa de incidencia de tumores malignos, pudiendo así brindar educación a los pacientes sobre factores de riesgo, Amenábar et al, refieren cita factores de riesgo como lo es el tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de nuez betel areca, exposición a radiación, infecciones e inflamación crónica, por lo anteriormente dicho, estos pacientes con un diagnóstico temprano y educación sobre sus factores de riesgo se podría prevenir o disminuir incluso la tasa de aparición evitando o disminuyendo los factores de riesgo .

Se dice que la leucoplasia oral, la cual es definida como una mancha o placa blanca que no puede ser caracterizada ni clínica ni patológicamente como ninguna enfermedad, está

descrita como una lesión pre cancerígena la cual se podría estudiar y ser tratada, en pacientes con un diagnóstico temprano antes del desarrollo de una lesión cancerígena.

Bartolomeo, et al.,⁵¹ en su estudio cita que 2 pacientes masculinos se sometieron a terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas por carcinoma de células escamosas, de los cuales ambos habían tenían antecedentes de tabaquismo y eran actualmente fumadores al momento del diagnóstico de cáncer de lengua, estos pacientes desconocían si padecían de AF, quizás este desarrollo de neoplásica maligna de lengua se pudo haber prevenido si estos pacientes hubieran presentado un diagnóstico temprano de AF y haberle brindado educación sobre factores de riesgo.

Ruggiero, et al.,⁹ documenta en su estudio transversal en pacientes con AF, en el cual se realizó tamizaje por cáncer de piel, los autores comentan hallazgos de lesiones carcinomatosas en piel expuesta al sol, comúnmente en cuero cabelludo y cara, además hace alusión que el antecedente de trasplante de células hematopoyéticas no es un factor de riesgo significativo, sin embargo el antecedente familiar de cáncer de piel si, en su estudio hace reporte de casos de pacientes de 10 años con neoplasia maligna de piel, incluso de pacientes con múltiples lesiones malignas en la piel, por lo que los autores recomiendan pruebas de detección tempranas de cáncer de piel en esta población.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. El gen con mayor índice de mutación es el FANCA, seguido del FANCC, además el gen FANCA tiene como función la regulación de tumorigénesis, al haber aberraciones en este se vuelve más susceptible el desarrollo de neoplasia malignas.
2. La ausencia de mono ubiquitinación de FANCD2 es el mayor desencadenante de roturas cromosómicas, por su función en la identificación de enlaces entrecruzados, por lo que la ausencia de éste no conlleva a la reparación de roturas cromosómicas.
3. La exposición a agentes exógenos contribuye a la formación de enlaces entrecruzados de hebras de ADN, como lo son formaldehído, acetaldehído y acroleína.
4. Las principales patologías oncológicas en pacientes diagnosticados con AF se dividen en Síndromes mielodisplásicos/Leucemias mieloides agudas y carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello.
5. El sitio de mayor frecuencia de aparición del carcinoma de células escamosas es la cavidad oral donde los sitios más comunes de aparición son lengua, seguida de la encía, mucosa bucal y trígono retromolar.
6. Todo paciente joven diagnosticado con carcinoma de células escamosas y que no haya sido diagnosticado antes con AF, se debe tamizar por esta última ya que este tipo de patologías no son de aparición temprana en la población en general.
7. La única terapia curativa actualmente que ha mejorado la tasa de supervivencia en pacientes con AF es la terapia de trasplante alogénico de células hematopoyéticas fue dada por una disminución de la dosis de ciclofosfamida además de su acondicionamiento por fludarabina ya que las terapias sin este medicamento han fallado por el aumento enfermedad por injerto contra huésped. La terapia génica es una gran opción para reemplazar el trasplante de células madre hematopoyéticas, ya

que disminuye de complicaciones letales como lo son la aparición de tumores sólidos y endocrinopatías.

8. La radioterapia modulada en el tratamiento actual de tumores en cavidad oral, además de su resección quirúrgica, sin embargo, las interrupciones de esta se asocian a fracasos en el tratamiento.
9. Los trasplantes con hermanos donantes compatibles comparados con trasplantes de células madre hematopoyéticas no muestran resultados inferiores, comparados con terapias alternativas como lo es el uso de cordón umbilical.

Recomendaciones a la Universidad:

Fortalecer el conocimiento en los estudiantes de Medicina sobre dicha patología en el área de medicina interna para que, como futuros médicos generales, puedan enfrentarse con seguridad ante la detección de dichos pacientes y, saber cuándo es necesario referirlos a un especialista o cuándo y cómo poder manejarlo en atención primaria.

Incentivar a los futuros profesionales a realizar más proyectos de investigación en este tema, o cualquier otra patología que afecte a dicha población, para que puedan adquirir una mejor comprensión sobre estas enfermedades, e inclusive ser parte del aporte científico a nuevas investigaciones.

Recomendaciones para el personal de Salud en general:

Mantener el constante estudio, de parte de todos los miembros del personal médico a cargo de esta población, para poder generar mayores probabilidades diagnósticas, terapéuticas y preventivas de dicha patología.

Promover la investigación en Costa Rica, permitir que los médicos y residentes de diferentes especialidades puedan publicar sus hallazgos; esto permitiría no solo a nivel nacional, sino también latinoamericano, colaborar e informar a otros profesionales en Salud sobre los avances en el diagnóstico, tratamiento y métodos preventivos de la Anemia de Fanconi.

Revisar los protocolos o las pautas nacionales, para incluir prácticas basadas en las pruebas científicas, pero que se adapten a la población. El método de cada país para promover el uso de las recomendaciones debe adaptarse al contexto nacional y local específico. Además, que el personal médico a cargo se encuentre preparado y

conozca sobre dicha patología, por los riesgos que se puedan presentar, además de realizar diagnósticos tempranos, así disminuyendo la morbimortalidad en esta población y a su vez mejorando la calidad de vida.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McReynolds, L. Wang, Y. Thompson, A. Ballew, B. Kim, J. Alter, B. et al., Population Frequency of Fanconi Pathway Gene Variants and Their Association with Survival After Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Transplant Cell Ther.* [Internet]. 2020 [citado el 12 de febrero del 2022]; 26, 5. 817-822. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.01.011>
2. Mehta, P. Ebens, C. Fanconi Anemia. *Gene Reviews.* [Internet]. 2003 [citado el 12 de febrero del 2022]; Disponible en: : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
3. Fanconi Anemia Research Found. Pautas para el manejo clínico de la anemia de Fanconi. 5a ed. Suite. 201.2020
4. Alter, B. Cancer in Fanconi anemia, 1927–2001. *Cancer Cytopathol*[Internet]. 2003 [citado el 18 de febrero del 2022]; Volumen 97. 2. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.11046>
5. Lee, R. Kang, H. Yom, S. Smogorzewska, A. Johnson, D. Grandis, J. Treatment of Fanconi Anemia–Associated Head and Neck Cancer: Opportunities to Improve Outcomes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021[citado el 18 de febrero del 2022]; 27 (19): 5168–5187. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1259>
6. Rosenberg, P. Greene, M. Alter, B. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* [Internet]. 2003 [citado el 18 de febrero del 2022]; 101 (3): 822–826. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1498>
7. Kutler, D. Auerbach, A. Satagopan, J. et al., High Incidence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients With Fanconi Anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 [citado el 18 de febrero del 2022]; 129(1):106-112. Disponible en: [doi:10.1001/archotol.129.1.106](https://doi.org/10.1001/archotol.129.1.106)

8. Furquim, C. Pivovar, A. Amenábara, J. Bonfimb, C. Torres-Pereira, C. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2018 [citado el 10 de febrero del 2022]; 125. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.013
9. Ruggiero, J. Freese, R. Hook, K. Polcari, I. McGuinness, S. Boull, C. Skin cancer and sun protection practices in Fanconi anemia patients: A cross-sectional study. *JAAD Int* [Internet]. 2021 [citado el 18 de febrero del 2022]; 86, 1, pp. 179-181. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.029>
10. Yabe, M. Morio, T. Tabuchi, K. Tomizawa, D. Hasegawa, D. Ishida, H. et al., Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol* [Internet]. 2020 [citado el 18 de febrero del 2022]; 113, Pag.134–144. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02991-x>
11. Imen, C. Hibal, S. Nouhal, A. Nouha, B. Makrem, H. Samia, B. et al., Yolk Sac Tumor and Fanconi Anemia: Case Report. *Journal of Cancer Therapy* [Internet]. 2021 [citado el 18 de febrero del 2022]; 12, 585-592. Disponible en: doi: [10.4236/jct.2021.1210050](https://doi.org/10.4236/jct.2021.1210050)
12. Petryk, A. Polgreen, L. Barnum, J. Zhan, L. Hodges, J. Baker, K. et al., Bone Mineral Density in Children with Fanconi Anemia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015 [citado el 18 de febrero del 2022]; Volumen 21, Número 5, pp.894-899. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.01.002>
13. Escalante-Gómez Carlos, Jiménez-Torrealba Judith. Anemia de Fanconi y embarazo: una combinación inusual. *Acta méd. Costarricense* [Internet]. junio de 2008 [citado el 10 de febrero de 2022]; 50(2): 112-113. Disponible en:

DOI: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50n2/a09v50n2.pdf>

14. Alter, B. Frissora, C. Halperin, D. Freeman, M. Chitkara, U. Álvarez, E. et al., Anemia de Fanconi y embarazo. *Br J Haematol.* 1991 marzo; 77: 410-8. [citado el 10 de febrero del 2022]
15. Jesús F. San Miguel I. Fermín Sánchez-Guijo M. HEMATOLOGÍA, Manual básico razonado. 4ta edición. Barcelona: 2015
16. Michael Ross, Wojciech Pawlina. *Histología texto y atlas.* 8va ed. España: Wolters Kluwer: 2020.
17. Teresa Fortoul. *Histología y biología celular.* 2da ed. México: Mc Graw hill. 2013
18. Luis Hernández, José María Raya, Hugo Álvarez. *Biopsia de la médula ósea, Perspectiva clínico-patológica.* 2da ed. España: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia: 2017
19. Huerta, J. Cela de Julián, C. *Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación.* *Rev. AEPap.* [Internet]. 2018 [citado el 01 de septiembre del 2021]; 507-526. Disponible en:
https://www.aepap.org/sites/default/files/507-526_hematologia_practica.pdf
20. Tiraje, T. ¿Qué nos dice un hemograma? *Turk Pediatri Ars.* 2020; 55(2): 103–116.
21. Torres, M. Interpretación clínica del hemograma. *Med. clin. condes.* 2015; 26(6) 713-725]
22. Adair, Hall, Lohmeier, Davis, *Compendio de Fisiología médica.* 13ed. España; Elsevier. 2016. Anemia; p. 254-255
23. Turner, J. Parsi, M. Badireddy, M. Anemia. (Review), *StatPearls* [Internet]. 2022. [12 de marzo del 2023]; Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/#article-17527.s4>

24. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. NML. [Internet]. 2014. [12 de Marzo del 2023]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1161334/retrieve>
25. The Curbsiders [Internet]. Philadelphia: 2017 [citado el 01 de septiembre del 2021]; 507-526. Disponible en: <https://thecurbsiders.com/podcast/52-anemia-tips-tools-diagnosis-treatment/attachment/anemia-algorithm-watto>
26. Moreno, O. Paredes, A. Suárez, F. Rojas, A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review), Biomedical Reports[internet]. 2021. [citado el 3 de febrero del 2021]; 15. DOI: 10.3892/br.2021.1450
27. Lipton, J. Anemia de Fanconi. Medscape J Med [Internet]. 2020. [citado el 03 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/960401-overview>
28. Bagby, G. Multifunctional Fanconi Proteins, Inflammation and the Fanconi Phenotype, EBioMedicine [Internet]. 2016 [2 de marzo del 2022]; volumen (8), P10-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.005>
29. Tipping, A. Pearson, T. Morgan, N. Gibson, R. Kuyt, L. Havenga, C. et al., Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. Proc Natl Acad Sci U S A. [Internet]. 2001 [2 de marzo del 2022]; volumen (98). Disponible en: doi:10.1073/pnas.091402398
30. Callén, E. Casado, J. Tischkowitz, M. Bueren, J. Creus, A. Marcos, R. et al., A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. Blood Adv. [Internet]. 2005[2 de marzo del 2022]; volumen (105). 1946–1949. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2588>

31. Rosenberg, P. Tamary, H. Alter, B. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Méd. Genet.* [Internet]. 2011 [2 de marzo del 2022]; volumen 155:1877–1883. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34087>
32. Shimamura, A. Alter, B. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* [Internet]. 2010 [2 de marzo del 2022]; volumen 24 (3) :101-122. Disponible en: DOI: 10.1016/j.blre.2010.03.002
33. Hernández-Martínez Alejandro. Anemia de Fanconi. *Méd. interna Méx.* [Internet]. 2018.[citado el 03 de marzo del 2022];34(5): 730-734. DOI: <https://doi.org/10.24245/mm.v34i5.1836>
34. Chueca M.J., Berrade S., Oyarzábal M. Talla baja y enfermedades raras. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2008 [citado el 2 de marzo del 2022] ; 31(Suppl 2): 31-53. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400004&lng=es.
35. Acosta, V. Silvana. PTERIGIUM COLLI Y SU RECONSTRUCCIÓN. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2014 dic [citado el 3 de marzo del 2022]; 66(6): 599-602. DOI:d<http://dx.doi.org/10.4067/S718-40262014000600015>
36. Sanz Álvarez D., Manuel Enguíanos M.J. Deformidad de Sprengel. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2009 dic [citado el 03 de marzo del 2022] ; 11(44): 631-638. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000500010#:~:text=La%20deformidad%20de%20Sprengel%20se%20caracteriza%20por%20la%20presencia%20de,la%20cintura%20escapular%20m%C3%A1s%20com%C3%BA
[n](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000500010#:~:text=La%20deformidad%20de%20Sprengel%20se%20caracteriza%20por%20la%20presencia%20de,la%20cintura%20escapular%20m%C3%A1s%20com%C3%BA).

37. Auerbach, A. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res* [Internet]. 2009 [2 de marzo del 2022]; volumen 668:4-10 . Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013>
38. Oostra, A. Nieuwint, A. Joenje, H. Winter. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia*. [Internet] 2012. Volumen 23873: 9 páginas. Disponible en: DOI: 10.1155/2012/238731
39. Smith, A. Wagner, J. Current clinical management of Fanconi anemia. *Expert Rev. Hematol* [Internet] 2012. Volumen 5(5), 513–522. Disponible en: 10.1586/EHM.12.48
40. Latour, R. Porcher, R. Dalle, J. Aljurf, M. Korthof, E. Svahn, J. et al., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* [Internet] 2013. Volumen 122 (26): 4279–4286. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-479733>
41. Rageul, J. Kim, H. Fanconi Anemia and the Underlying Causes of Genomic Instability. *Rev. Mutágeno ambiental Mol* [Internet]. 2020 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 61(7): 693–708. DOI: [10.1002/em.22358](https://doi.org/10.1002/em.22358)
42. Nepal, M. Che, R. Zhang, J. Ma, C. Fei, P. Fanconi Anemia Signaling and Cancer. *Rev Trends cancer* [Internet]. 2017 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 3 (12) 840-856. DOI: [10.1016/j.trecan.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.10.005)
43. García-de-Teresa, B. Rodríguez, A. Frías, S. Chromosome Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences. *Rev Genes (basilea)* [Internet]. 2020 [citado el 01 de septiembre del 2022] 11(12): 1528. DOI: [10.3390/genes11121528](https://doi.org/10.3390/genes11121528)

44. Kimble, D. Lach, P. Gregg, S. Donovan, F. Flynn, E. Kamat, A. et al., A comprehensive approach to identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families. *Rev Hum Mutat* [Internet]. 2018 [citado el 01 de septiembre del 2022] 39(2): 237–254. DOI: [10.1002/humu.23366](https://doi.org/10.1002/humu.23366)
45. Tan, W. Deans, A. The ubiquitination machinery of the Fanconi Anemia DNA repair pathway, *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.09.009>
46. Woodward, E. Meyer, S. Fanconi Anaemia, Childhood Cancer and the BRCA Genes. *Rev. Genes (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 01 de septiembre del 2022] 39(2): 12(10): 1520. DOI: [10.3390/genes12101520](https://doi.org/10.3390/genes12101520)
47. McReynolds, L. Giri, N. Leathwood, L. Risch, M. Carr, A. Alter, B. Risk of cancer in heterozygous relatives of patients with Fanconi anemia. *Rev. Genetics in medicine.* [Internet]. 2022 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 24(1): 245-250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.08.013>
48. Mamrak, N. Shimamura, A. Howlett, N. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Rev. Blood Rev.* [Internet]. 2017 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 31(3): 93–99. DOI: [10.1016/j.blre.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.10.002)
49. McReynolds, L. Biswas, K. Giri, N. Sharan, S. Alter, B. Genotype-Cancer Association in Patients with Fanconi Anemia due to Pathogenic Variants in FANCD1 (BRCA2) or FANCN (PALB2). *Rev. Cancer Genet* [Internet]. 2021 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 258-259: 101–109. DOI: [10.1016/j.cancergen.2021.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2021.10.001)
50. Amenábar, H. Torres-Pereira, C. Tang, K. Punyadeera, C. Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia. *Rev. ACS journals.* [Internet].

- 2019 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 125 (22): 3936-3946. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.32435>
51. Bartolomeo, M. Anesi, A. Pellacani, A. Negrello, S. Natale, A. Figurelli, S. et al., Tongue cancer following hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Rev. Clin Oral Investig* [Internet]. 2022 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 26(9): 5943–5952. DOI: [10.1007/s00784-022-04554-2](https://doi.org/10.1007/s00784-022-04554-2)
52. Anak, S. Yalman, N. Bilgen, H. Sepet, E. Deviren, A. Gürtekin, B. et al., Squamous cell carcinoma development in Fanconi anemia patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Pediatr Transplant*. [Internet]. 2020 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 00: e13706. DOI: <https://doi.org/10.1111/petr.13706>
53. Beddoka, A. Kriegerb, S. Casterab, L. Stoppa-Lyonnetc, D. Thariatd, J. Management of Fanconi Anemia patients with head and neck carcinoma: Diagnosis and treatment adaptation. *Rev. Oral oncology* [Internet]. 2020 [citado el 01 de septiembre del 2022]; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104816>
54. Savage, S. Walsh, M. Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, and Cancer Surveillance in Fanconi Anemia. *Rev. Hematol Oncol Clin North Am*. [Internet]. 2019 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 32(4): 657–668. DOI: [10.1016/j.hoc.2018.04.002](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.04.002)
55. Chao, M. Thomay, K. Goehring, G. Wlodarski, M. Pastor, V. Schlegelberger, B. et al., Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms. *Rev. Klin Padiatr*. [Internet]. 2017 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 229(06), 329–334. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-117046>
56. Ramírez, M. Min Guillón, J. Loveless, S. Lake, K. Carrasco, E. Stjepanovic, N. et al., Chromosome fragility in the buccal epithelium in patients with Fanconi anemia. *Rev.*

- Cancer letters [Internet]. 2020 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 472, 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.008>
57. Giardino, S. Latour, R. Aljurf, M. Eikema, D. Bosman, P. Bertrand, Y. et al., Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group. *Rev. Am J Hematol.* [Internet]. 2020 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 95:809–816. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25810>
58. Ebens, C. MacMillan, M. Wagner, J. Hematopoietic cell transplantation in fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. *Rev. Expert Rev Hematol.* [Internet]. 2017 [citado el 01 de septiembre del 2022]; 10(1): 81–97. DOI: [10.1080/17474086.2016.1268048](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1268048)
59. Dufour, C. Pierri, F. Modern management of Fanconi anemia. *Rev. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* [Internet]. 2022 [citado el 01 de marzo del 2023]; 2022(1): 649-657. DOI: [10.1182/hematology.2022000393](https://doi.org/10.1182/hematology.2022000393)
60. Lee, R. Kang, H. Yom, S. Smogorzewska, A. Johnson, D. Grandis, J. Treatment of Fanconi Anemia-Associated Head and Neck Cancer: Opportunities to Improve Outcomes. *Rev. Clin Cancer Res* [Internet]. 2021 [citado el 01 de marzo del 2023]; 27(19): 5168–5187. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-)
61. Min Guillón, J. Surrallés, J. Therapeutic research in the crystal chromosome disease Fanconi anemia. *Rev. Mutat Res Gen Tox En* [Internet]. 2018 [citado el 01 de septiembre del 2022]; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.05.012>
62. Wang, J. Huang, X. Zhang, Y. Tang, F. Han, T. Mo, X. et al., Successful hematopoietic stem cell transplantation with haploidentical donors and non-irradiation conditioning in patients with Fanconi anemia. *Rev. Chin Med J* [Internet]. 2021

[citado el 01 de septiembre del 2022]; 134(20): 2518–2520
DOI:[10.1097/CM9.0000000000001471](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001471)

63. Fink, O. Even-Or, E. Avni, B. Grisariú, S. Zaidman, I. Schejter, Y. et al., Two decades of stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: Analysis of factors affecting transplant outcomes. *Rev. Clinical transplantation* [Internet]. 2022 [citado el 01 de marzo del 2023]; DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.14835>
64. Zhang, Q. Stem Cell Therapy for Fanconi Anemia. *Rev. Adv. Exp. Medicine, Biology* [Internet]. 2017 [citado el 01 de marzo del 2023]; DOI: [10.1007/5584_2017_67](https://doi.org/10.1007/5584_2017_67)
65. Shafqat, S. Tariq, E. D. Parnesb, A. Dasouki, M. Ahmed, S. Hashmi, S. Role of gene therapy in Fanconi anemia: A systematic and literature review with future directions. *Rev. Hematol Oncol Stem Cell Ther.* [Internet]. 2021 [citado el 01 de marzo del 2023]; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.02.001>

CAPÍTULO VII. ANEXOS

7.1. Lista de abreviaturas

AF. Anemia de Fanconi

HSC. Células madre hematopoyéticas

LMA. Leucemia Mieloide Aguda

SMD. Síndrome mielodisplásico.

TCMH. Trasplante de células hematopoyéticas.

TV. Tumor vitelino.

DMO. Densidad mineral ósea

CPM. Células progenitoras mieloides comunes

CPL. Células progenitoras linfoides

CPH. Células progenitoras hematopoyéticas.

PPSC. Citoblasto pluripotencial

BMAB. Aspirado y biopsia de médula ósea.

Hg. Hemoglobina

Hto. Hematocrito

VCM. Volumen Corpuscular Medio

HCM. Hemoglobina Corpuscular media

CHCM. Concentración de hemoglobina corpuscular media

EPO. Eritropoyetina

LES. Lupus eritematoso sistémico

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según el nivel de evidencia

Autor ¹ / Revista ² / Año ³	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Rageul J, Kim H/ Mutágeno ambiental Mol/ 2020	41	Fanconi Anemia and the Underlying Causes of Genomic Instability.	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico sobre la comprensión de la señalización asociada con el ADN ICL reparación, así como la base molecular subyacente BMF e Inestabilidad	Una serie de estudios genéticos durante la última década han revelado que la desintoxicación de aldehídos constituye un barrera esencial para limitar la genotoxicidad contra la función HSC, previniendo así la manifestación de BMF en pacientes con AF.

						genómica en pacientes con AF.	
Nepal M, Che R, Zhang J, Ma C, Fei P/ Trends cancer/ 2017	42	Fanconi Anemia Signaling and Cancer	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico los avances en el estudio de AF y comprensión de la tumorigénesis humana y el tratamiento del cáncer.	Aunque la investigación de AF comenzó estudiando una rotura cromosómica relativamente oscura síndrome con anemia aplásica, se ha avanzado mucho, como ahora podemos determinar roles de las proteínas FA en la reparación del daño del ADN, replicación, progresión del ciclo celular, tumorigénesis y tratamiento del cáncer.
García-de-Teresa B,	43	Chromosome	Revisión	4	N/A	Conocimiento	Las dos alternativas para las células que no pueden reparar su ADN

Rodríguez A, Frias S/ Genes (basilea)/ 2020		Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences	bibliográfica			teórico actual sobre la función de la vía FA/BRCA y las consecuencias negativas que resultan de la falla de esta vía crítica tanto a nivel celular como del organismo.	dañado son la muerte celular y la supervivencia a pesar del daño genómico; estos dos destinos celulares están en el centro de la presentación fenotípica de los pacientes con AF. Los eventos estocásticos, incluida la exposición al aldehído en etapas particulares de desarrollo, parecen ser importantes; sin embargo, las investigaciones mecánicas sobre el fenotipo físico de los pacientes con AF es un área que espera ser explorada.
Kimble D, Lach P, Gregg S, Donovan F, Flynn E,	44	A comprehensive approach to	Estudio cohorte retrospectivo	2a	Muestras de ADN genómico, cultivos de	Más detalles sobre los métodos de	La identificación de la naturaleza molecular precisa de las variantes a nivel genómico es un

Kamat A, et al. / Hum Mutat/ 2018		identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families.			fibroblastos y linfoblastoide inmortalizado por EBV las líneas celulares procedían de personas diagnosticadas con AF y registradas en el (IFAR)	secuenciación y análisis, y métodos adicionales están presentado en línea como material complementario	requisito previo para el manejo clínico eficiente de los pacientes con AF, asesoramiento genético para las familias, comprender el proceso de la enfermedad para explorar nuevas opciones terapéuticas y descubrir correlaciones genotipo-fenotipo con implicaciones pronósticas.
Tan W, Deans A./ Progress in Biophysics and Molecular Biology/ 2020	45	The ubiquitination machinery of	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico respecto a la maquinaria de	Las estructuras recientes del complejo central FA y el ID2 monoubiquitinado revelan la

		the Fanconi Anemia DNA repair pathway				ubiquitinación de la vía de reparación del ADN de la Anemia de Fanconi,	base molecular de la unión de ID2 al complejo central de FA y el requisito de ID2 para ubiquitinación.
Woodward E, Meyer S/ Genes (Basel)/ 2021	46	Fanconi Anaemia, Childhood Cancer and the BRCA Genes	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico sobre la Anemia de Fanconi, cáncer infantil y genes BRCA	El descubrimiento de las variantes patogénicas BRCA1/2 que subyacen a los trastornos similares a la FA pone los esfuerzos para comprender la FA a nivel celular en el contexto de la respuesta al daño del ADN, y clínicamente en el contexto de la predisposición al cáncer

							hereditario
McReynolds L, Giri N, Leathwood L, Risch M, Carr A, Alter B/ Genetics in medicine/ 2022	47	Risk of cancer in heterozygous relatives of patients with Fanconi anemia	Estudio epidemiológico transversal y cuantitativo	3a	Se evaluó el riesgo de cáncer en los familiares de pacientes con AF en la cohorte de Síndrome de Insuficiencia Ósea Hereditaria del Instituto Nacional del Cáncer.	Se genotiparon todos los familiares disponibles y se determinó las tasas, los tipos de cáncer y la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de cáncer.	Comprender el riesgo de cáncer en individuos con variantes patogénicas únicas de AF es fundamental para el asesoramiento y el tratamiento. No encontramos un mayor riesgo de cáncer en estos individuos. Estos hallazgos no se extienden a los genes FA autosómicos dominantes conocidos de predisposición al cáncer, a saber, BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1 y RAD51C.

Mamrak N, Shimamura A, Howlett N/ Blood Rev/ 2017	48	Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio práctico sobre la patogenia molecular del síndrome de insuficiencia medular hereditaria Anemia de Fanconi	El descubrimiento de estos cinco nuevos genes fidedignos de FA refuerza aún más los vínculos moleculares entre la FA y la reparación del ADN. Estos descubrimientos no solo aclaran aún más las facetas clave de la vía de reparación de FA-BRCA, sino que también tienen implicaciones importantes para las pruebas genéticas de FA. Como hay muchos pacientes con AF que actualmente no pueden ser asignados a ninguno de los grupos de complementación
---------------------------------------------------	----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	---	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							existentes, es seguro que se descubrirán más genes de AF.
McReynolds L, Biswas K, Giri N, Sharan S, Alter B/ Cancer Genet/ 2021	49	Genotype-Cancer Association in Patients with Fanconi Anemia due to Pathogenic Variants in FANCD1 (BRCA2) or FANCN (PALB2)	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico sobre la asociación genotipo-cáncer en pacientes con anemia de Fanconi por variantes patogénicas en FANCD1	Existe una asociación única de genotipo-cáncer en FANCD1 y FANCN anemia de Fanconi. FANCN y FANCD1 Los pacientes con anemia de Fanconi a menudo desarrollan tumores embrionarios en etapas tempranas de la vida. Las pruebas funcionales basadas en células madre embrionarias de ratón mejoran la curación de la variante FANCD1 .

<p>Furquim C, Pivovar A, Amenábara J, Bonfimb C, Torres-Pereira C/Oncol Hematol/ 2018</p>	<p>8</p>	<p>Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases</p>	<p>Estudio cohorte retrospectivo</p>	<p>2a</p>	<p>121 casos de cáncer de cavidad oral en pacientes afectados por AF</p>	<p>base de datos MEDLINE utilizando los siguientes términos: cáncer de células escamosas Fanconi; cáncer de cabeza y cuello Fanconi; tumores malignos orales Fanconi; cáncer oral Fanconi y cáncer de boca</p>	<p>En los pacientes afectos de AF, el TCMH fue un factor de riesgo para una lesión oral más temprana. transformación maligna en comparación con los pacientes no trasplantados. El riesgo de cáncer oral pareció aumentar como una complicación tardía tanto en individuos trasplantados como en no trasplantados. Al igual que en la población general, la lengua fue el sitio más afectado.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------	----------	-----------------------------------------------------------	--------------------------------------	-----------	--------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						Fanconi.	
Amenábar H, Torres-Pereira C, Tang K, Punyadeera C/ ACS journals/ 2019	50	Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico sobre carcinoma bucal en pacientes con AF y la necesidad de un diagnóstico temprano	El uso de nuevas técnicas de biología molecular parece prometedor para identificar biomarcadores de carcinoma de células escamosas en cavidad oral y generar nuevos protocolos para la detección del cáncer oral.
Bartolomeo M, Anesi A, Pellacani A, Negrello S, Natale A, Figurelli S/ Clin Oral Investig/ 2022	51	Tongue cancer following hematopoietic cell transplantation	Estudio de cohorte retrospectivo	2a	12 pacientes afectados por AF de la base de datos de pacientes del Centro de	Base de datos de pacientes del Centro de Trasplante de Médula Ósea de Pescara para	BNuestro estudio confirma la alta incidencia de tumores y en particular de lengua en pacientes alotrasplantados con AF. Se debe mantener una evaluación cuidadosa durante toda la vida

		for Fanconi anemia			Trasplante de Médula Ósea de Pescara	inscribir pacientes con AF. También se recopilaron datos de pacientes, donantes, HCT y exámenes de detección para buscar la incidencia y el tratamiento de TC.	
Anak S, Yalman N, Bilgen H, Sepet E, Deviren A,	52	Squamous cell carcinoma development in	Revisión sistemática de estudios	2 b	Veinticuatro pacientes con AF (12 niños y 12	datos base de la Facultad de la Universidad de	El desarrollo de cáncer, especialmente SCC, es una complicación tardía en pacientes

<p>Gürtekin B, et al/ <i>Pediatr Transplant</i>/ 2020</p>		<p>Fanconi anemia patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation</p>	<p>observaciones</p>		<p>niñas) con una mediana de edad de 8 años (rango 6-14) sometidos a HSCT de donante emparentado compatible con HLA</p>	<p>Estambul de Estambul Medicina, Our Children Leukemia Foundation BMT Center</p>	<p>con AF después de HSCT. La supervivencia del SCC es baja debido al diagnóstico tardío, progresión tumoral bajo tratamiento y toxicidades relacionadas con el tratamiento de el RT y/o CT habitualmente reducidos. Prevención, diagnóstico precoz y nuevas estrategias terapéuticas conservadoras son cruciales en el manejo de cánceres, y pueden mejorar la supervivencia en pacientes con AF con SCC.</p>
-----------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Ruggiero J, Freese R, Hook K, Polcari I, McGuinness S, Boull C/ JAAD Int/ 2021</p>	<p>9</p>	<p>Skin cancer and sun protection practices in Fanconi anemia patients: A cross-sectional study</p>	<p>Estudio transversal</p>	<p>3a</p>	<p>Noventa y tres pacientes con AF se inscribieron en este estudio transversal, que incluyó piel de cuerpo completo exámenes y revisión de la historia clínica</p>	<p>Pacientes presente con cambios cutáneos, notablemente mal definidos máculas café con leche y máculas hipopigmentadas.</p>	<p>La combinación de ultravioleta exposición y alteración de la reparación del ADN en pacientes con AF puede contribuir al elevado número de lesiones de cáncer de piel no melanoma, particularmente para cSCC, en el que la exposición crónica al sol es un factor primario factor de riesgo. Debido a que no se encontró asociación entre los factores de riesgo secundarios y el cáncer de piel desarrollo, el aumento del riesgo de cáncer de piel es</p>
---------------------------------------------------------------------------------------	----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------	-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							probablemente causado por el propio proceso de la enfermedad de AF.
Beddoka A, Kriegerb S, Casterab L, Stoppa-Lyonnetc D, Thariatd J/Oral oncology/ 2020	53	Management of Fanconi Anemia patients with head and neck carcinoma: Diagnosis and treatment adaptation.	Revisión bibliográfica	4	N/A	Se realizaron búsquedas bibliográficas en PubMed de los siguientes términos: “head and neck cancer AND Fanconi Anemia”, “head and neck squamous cell carcinoma AND	El vínculo entre HNSCC y síndrome FA ahora está bien establecido. El manejo de pacientes con AF con HNSCC debería estar más estandarizado. El desalojo de factores de riesgo como el tabaco, el alcohol y la infección por VPH (a través de la vacunación contra el VPH) parece ser fundamental para los pacientes con un riesgo muy alto de HNSCC. Cuando se

						<p>Fanconi Anemia”, “germline alter AND Fanconi Anemia genes” y “alteración somática Y genes de anemia de Fanconi”.</p>	<p>diagnostica el HNSCC, se requiere una adaptación del tratamiento con dosis y volumen objetivo, siendo fundamental el uso de técnicas que permitan la mejor preservación de los tejidos sanos.</p>
<p>Savage S, Walsh M. / Hematol Oncol Clin North Am/ 2019</p>	54	<p>Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, and Cancer Surveillance in</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	4	N/A	<p>Estudio teórico sobre el síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y vigilancia del</p>	<p>La anemia de Fanconi es un síndrome de reparación del daño en el ADN causado por variantes patogénicas en componentes del complejo de reparación del ADN de Fanconi.</p>

		Fanconi Anemia.				cáncer en la anemia de Fanconi	<p>Los pacientes con anemia de Fanconi tienen un riesgo muy alto de insuficiencia de la médula ósea, mielodisplásica síndrome, leucemia, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y otras neoplasias malignas.</p> <p>El tratamiento de pacientes con anemia de Fanconi y cáncer debe adaptarse cuidadosamente porque de exquisita sensibilidad a las radiaciones ionizantes y a los fármacos alquilantes</p>
--	--	--------------------	--	--	--	--------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Chao M, Thomay K, Goehring G, Wlodarski M, Pastor V, Schlegelberger B, et al/ Klin Padiatr/ 2017</p>	<p>55</p>	<p>Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms</p>	<p>Estudio observacion al</p>	<p>3a</p>	<p>15 registros de niños FA inscritos en el Grupo de Trabajo Europeo de SMD Infantiles</p>	<p>Uso del panel de secuenciación mieloide Illumina TruSight (Illumina, San Diego, CA), realizamos secuenciación de próxima generación (NGS) en ADN extraído de muestras de médula ósea</p>	<p>Los SMD son un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas con características clínicas y biológicas variables entre los individuos afectados. Mientras que, por un lado, al igual que sus contrapartes sin AF, los pacientes con AF pueden adquirir una mutación SF3B1 que les confiere un SMD distinto.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	---------------------------------------------------------------------------	-------------------------------	-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Ramírez M, Minguillón J, Loveless S, Lake K, Carrasco E, Stjepanovic N, et al. / Cancer letters/ 2020</p>	<p>56</p>	<p>Chromosome fragility in the buccal epithelium in patients with Fanconi anemia.</p>	<p>Estudio epidemiológico transversal y cuantitativo.</p>	<p>3a</p>	<p>40 pacientes con AF de Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, España), Hospital Vall d'Hebron (Barcelona, España) y Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, EE.</p>	<p>Muestras de mucosa bucal</p>	<p>Los pacientes con AF tienen frecuencias aumentadas de MN en células bucales y sugiere que este ensayo podría ser un biomarcador útil de cromosoma 12 fragilidad en un tejido propenso a desarrollar malignidades sólidas y, en consecuencia, puede ser utilizado en estudios longitudinales para detectar cambios antes de la aparición de SCC. Futuros ensayos clínicos sobre la quimioprevención del cáncer o el tratamiento de</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	---------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	-----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					UU.)		HNSCC pueden beneficiarse del uso de MN bucal como biomarcador para mostrar la reducción de la fragilidad cromosómica en la mucosa bucal.
Giardino S, Latour R, Aljurf M, Eikema D, Bosman P, Bertrand Y, et al./ Am J Hematol/ 2020	57	Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic	Estudio de cohorte retrospectivo	2a	Pacientes con AF entre 1999-2016	Los datos de pacientes con AF con diagnóstico de SMD o AL o portadores de anomalías citogenéticas sin otros criterios de evolución clonal,	En general, este estudio sugiere que en un paciente con AF transformada recién diagnosticada, el logro de una RC previa al TCMH es un objetivo significativo, que es un determinante importante del resultado posterior del trasplante. Para optimizar las posibilidades

		hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group				que se sometieron a cualquier tipo de TCMH entre 1999 y 2016, se recopilaron del Registro EBMT.	de la única opción curativa para la AF en la transformación maligna, una terapia citorreductora secuencial seguida de HSCT parece un enfoque razonable en pacientes con AF con AL, si un donante previamente identificado está disponible rápidamente.
Ebens C, MacMillan M, Wagner J/Expert Rev Hematol/ 2017	58	Hematopoietic cell transplantation in Fanconi	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico sobre el trasplante de células	Mejoras secuenciales en los regímenes de acondicionamiento y manipulación de células donantes para

		anemia: current evidence, challenges and recommendations				hematopoyéticas en Fanconi Anemia	alloHCT en AF ha resultado en una mejor supervivencia general (SG a 5 años: >90 % en pacientes más jóvenes) con BMF, 50-60% para aquellos con malignidad hematológica
Dufour C, Pierri F/ Hematology Am Soc Hematol Educ Program/ 2022	59	Modern management of Fanconi anemia	Estudio de cohorte retrospectivo	2a	Un caso clínico de un recién nacido en Bangladesh	Estudio teórico sobre el manejo de la AF y estudio de un caso clínico	La FA es un trastorno muy heterogéneo con las principales morbilidades de la BMF y un mayor riesgo de cáncer. Hasta el momento no se dispone de un tratamiento definitivo. El TCMH es la única opción actualmente capaz de curar la BMF, aunque aumenta el riesgo de neoplasias

							<p>malignas tardías ya inherentes a la enfermedad. Los resultados del HSCT han mejorado notablemente en los últimos 20 años, gracias a las estrategias dirigidas a reducir las complicaciones, principalmente la EICH, un determinante importante de los tumores postrasplante. En este sentido, el advenimiento del TCMH haploidéntico, con estrategias in vivo y ex vivo para TCD, ofrece una mayor accesibilidad a este tratamiento y resultados</p>
--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							alentadores.
Lee R, Kang H, Yom S, Smogorzewska A, Johnson D, Grandis J/ Clin Cancer Res/ 2021	60	Treatment of Fanconi Anemia–Associated Head and Neck Cancer: Opportunities to Improve Outcomes	Revisión cohorte retrospectivo	2a	119 pacientes con FA-HNSCC (incluidos 16 con SCC esofágico) con estos criterios, con información demográfica	Búsqueda en PubMed utilizando los términos: “(anemia de Fanconi) AND (oral OR head OR neck OR mouth OR tongue OR buccal OR pharynx OR pharyngeal OR oropharyngeal OR oropharyngeal	El reconocimiento de FA-HNSCC como una entidad distinta permitirá que las instituciones individuales recopilen y compartan estrategias y resultados de tratamiento con toda la comunidad médica. Con la colaboración global, podemos comenzar a construir una base de datos accesible completa con datos de seguridad y eficacia, lo que proporcionaría un recurso invaluable para guiar terapias

						OR larynx OR laryngeal OR esophagus OR esophageal) Y (carcinoma O cáncer).”	bien pensadas y basadas en evidencia para futuros pacientes con anemia de Fanconi con HNSCC.
Minguillóna J, Surrallés J	61	Therapeutic research in the crystal chromosome disease Fanconi anemia	Revisión bibliográfica	4	N/A	Estudio teórico sobre las terapias y los medicamentos actuales utilizados hasta ahora en los ensayos clínicos para tratar la	El tratamiento de la AF ha mejorado drásticamente la supervivencia de los pacientes en el últimos 30 años, principalmente gracias a la mejora de los protocolos de HSCT. Ochenta por ciento de los pacientes desarrollará BMF o neoplasias hematológicas

						<p>anemia de Fanconi .</p>	<p>en su primeras dos décadas de la vida, y además de la terapia con andrógenos, el HSCT es el único tratamiento capaz de mejorar la esperanza de vida, con una buena tasa de supervivencia en pacientes con BMF [12]. Sin embargo, no todos los pacientes pueden acceder a la tratamiento, las tasas de supervivencia deben mejorar en caso de AML y MDS, y efectos secundarios severos incitan a seguir presionando para encontrar terapias mejoradas.</p>
--	--	--	--	--	--	----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Wang J, Huang X, Zhang Y, Tang F, Han T, Mo X, et al/ Chin Med J/ 2021	62	Successful hematopoietic stem cell transplantation with haploidentical donors and non-irradiation conditioning in patients with Fanconi anemia	Observacional	2b	15 pacientes trasplantados con un promedio de edad de 8 años	Estudio observacional	El trasplante de donante haploidéntico bajo un régimen de acondicionamiento sin radiación podría ser una alternativa adecuada para mejorar el resultado en pacientes con AF. Teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes y el corto período de seguimiento de este estudio, se necesitan más estudios para validar nuestros resultados.
Fink O, Even-Or E, Avni B, Grisariú S, Zaidman I,	63	Two decades of stem cell transplantation	Estudio de cohorte retrospectivo	2a	Pacientes con AF que se sometieron a	Los datos se recopilaron de las historias clínicas	El HSCT para AF de AD no muestra resultados inferiores en comparación con los trasplantes

Schejter Y, et al./Clinical transplantation/ 2022	in patients with Fanconi anemia: Analysis of factors affecting transplant outcomes	HSCT en el Centro Médico Hadassah desde noviembre de 1996 hasta septiembre de 2020.	e incluyeron datos genéticos, datos clínicos previos al TCMH, datos relacionados con el trasplante y resultados.	de MSD en términos de supervivencia, injerto y GVHD. Nuestros hallazgos respaldan el uso de BM como fuente preferida de células madre, con menos GVHD que los injertos de PBSC y un injerto más rápido que los injertos de UCB. Además, nuestros datos sugieren que un estado de quimerismo mixto estable no solo es seguro para los pacientes con AF, sino también una ventaja con respecto al riesgo de desarrollar GVHD. Sin embargo, se necesitan
---------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							estudios adicionales para determinar el porcentaje mínimo de células donantes requeridas para mantener un quimerismo mixto estable.
Zhang Q/ Adv. Exp. Medicine, Biology/ 2017	64	Cell Therapy for Fanconi Anemia	Analítico	3a	N/A	Estudio teórico sobre las diferentes terapias para la AF	El donante emparentado o no emparentado puede curar las manifestaciones hematológicas de la mayoría de los pacientes con AF y BMF. Terapéutico enfocado para pacientes trasplantados con MDS/AML hay que mejorar. Nuestro estudio trae la fuerza de usando un régimen de acondicionamiento

							uniforme y el unificado enfoque nacional multicéntrico de una enfermedad rara. Esto es contexto, es crucial armonizar las estrategias de tratamiento para estos pacientes dentro de estudios multicéntricos internacionales. El seguimiento de pacientes con AF revelará el largo plazo resultados del TCMH
Shafqat S, Tariq E, D. Parnesb A, Dasouki M, Ahmed S, Hashmi S/ Hematol Oncol Stem Cell Ther/ 2021	65	Role of gene therapy in Fanconi anemia: A systematic and literature	Análisis sistemático	3a	Personas con AF de cualquier edad o sexo, independientemente de la	Esta revisión sigue las pautas de Elementos de informe preferidos para	En resumen, GT parece ser una estrategia de manejo segura y prometedora para la AF, con resultados clínicos beneficiosos en el futuro. Sin embargo, se

		review with future directions			geografía.	revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).	deben realizar más investigaciones para estudiar los efectos a largo plazo de GT, para obtener evidencia concluyente del potencial para convertirse en una forma estándar de tratamiento. También es necesario explorar nuevos estudios que involucren técnicas de edición de genes, en los que el HCT es la única terapia curativa conocida actualmente.
--	--	----------------------------------	--	--	------------	-----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------