



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“ CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI  
DIAGNOSTICADOS Y TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA ENTRE 2000 Y 2018 EN LA CIUDAD DE  
MÉXICO”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN**

**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. JUDY ALEXANDRA ROJAS RUIZ**

**TUTOR:**

**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**

**DRA. ANGÉLICA CECILIA MONSIVÁIS OROZCO**



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI  
DIAGNOSTICADOS Y TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA ENTRE 2000 Y 2018 EN LA CIUDAD  
DE MÉXICO”**



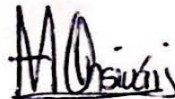
**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR**  
Director de Enseñanza



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**  
Profesor Titular del Curso de la Especialidad Hematología Pediátrica y  
Tutor de Tesis



**DRA. ANGÉLICA CECILIA MONSIVÁIS OROZCO**  
Médica Adscrita del Servicio de Hematología Pediátrica  
Asesor Metodológico

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. JUSTIFICACIÓN	9
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
5. OBJETIVOS	10
5.1 OBJETIVO GENERAL	10
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
6. MÉTODOS	11
6.1 DISEÑO	11
6.2 POBLACIÓN	11
6.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
6.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
6.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
6.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	11
6.4 VARIABLES	11
6.5 METODOLOGÍA	15
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
7. RESULTADOS	15
8. DISCUSIÓN	31
9. CONCLUSIONES	35
10. BIBLIOGRAFÍA	37
11. ANEXOS	36
11.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
11.2 PROPUESTA DE VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO EN AF	42

## 1. INTRODUCCIÓN:

La Anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de falla medular heredado, que se caracteriza por un espectro amplio de anomalías congénitas, con predisposición a neoplasias sólidas y hematológicas, puede ser diagnosticado desde el periodo neonatal, en edad escolar como anemia aplásica y en los adultos por neoplasias asociadas.<sup>1,2</sup> Es un desorden genético recesivo con herencia autosómica, los pacientes son homocigotos o doble heterocigotos, aproximadamente 2% de todos los casos puede ser una condición recesiva ligado al X (FANCB)<sup>3</sup>, que causa fragilidad cromosómica espontánea e inducida por agentes inductores de enlaces cruzados, la ruptura cromosómica hallazgo de las células de AF fue descrita en la década 1970 y en 1980 se inició a utilizar como método diagnóstico.<sup>4</sup>

En 1972 Guido Fanconi, pediatra suizo, fue el primero en describirla en 3 hermanos de edades entre 5-7 años con aplasia medular y malformaciones sistémicas.<sup>5</sup> La incidencia de AF se estima en 1:160.000 nacidos vivos por año.<sup>2</sup> Al menos 20 mutaciones son conocidas como causa en humanos, solo 15 de estos (FANCA, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, N, P, Q and T) cumplen todos los requisitos y expresan la triada clásica de fragilidad cromosómica, falla medular y malformaciones. FANCO, FANCR y FANCS se describen en la literatura como genes AF-Like son asociados con síndromes similares pero sin falla medular. El gen más frecuente es FANCA (65%) seguido por FANCC (14%) y FANCG (9%).<sup>6</sup>

Pacientes con AF se presentan con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, siendo estas, alteraciones esqueléticas en miembros superiores hasta en un tercio de los afectados, con hipoplasia, bífido o ausencia de pulgar, eminencia tenar plana, clinodactilia o polidactilia y radio hipoplásico o ausente.<sup>7</sup> Así mismo un tercio de pacientes pueden no mostrar signos evidentes pero son los más frecuentes encontrados; talla baja aislada, manifestaciones en piel con manchas color café con leche hiper o hipopigmentadas, microcefalia y falla en el medro.<sup>8</sup>

De acuerdo a frecuencia 71% presentan alteraciones esqueléticas incluidas la displasia de cadera, escoliosis con anomalías vertebrales, en el 64% pigmentación en piel, la talla baja se ve en el 63%, 38% microftalmia, alteraciones en el tracto urinario (aplasia renal unilateral, hipoplasia, riñones en herradura, doble sistema colector) en el 34%, genitales masculinos con testículos no descendidos e hipospadia hasta 20%, malformaciones gastrointestinales como atresia duodenal, anorectal y fistula traqueoesofágica en el 14%, anomalías cardíacas (ductus arterioso persistente, defecto septal ventricular, estenosis pulmonar y coartación) y auditivas en el 13 y 11% respectivamente, las menos frecuentes vistas en 8% de los pacientes son las anomalías en el sistema nervioso central con hidrocefalia,

ausencia septum pellucidum, defectos en el tubo neural. Sin embargo hasta un 30% de los pacientes no presentan anomalías.<sup>2</sup>

En un estudio en el 2001 cuyo objetivo fue determinar las endocrinopatías en AF, se encontró que en el 84% 44 pacientes de 54 presentaron, talla baja, hormona de crecimiento baja, hipotiroidismo, diabetes mellitus y en el 25% intolerancia a la glucosa, y 72% hiperinsulinemia, siendo las endocrinopatías una manifestación frecuentemente encontrada donde la talla baja es la principal seguida de alteraciones en intolerancia y resistencia a la glucosa.<sup>9</sup>

La AF es el más frecuente de los síndromes de falla medular, siendo esta la principal causa de morbilidad y mortalidad, con una media para edad de diagnóstico a los 6,5 años. Tiene alto riesgo de progresar a malignidades hematológicas y epiteliales. Los pacientes desarrollan pancitopenia y aplasia de medula ósea entre los 2 y 13 años, aunque algunos pacientes pueden presentarla en la adolescencia e incluso más tarde.<sup>5,10</sup> Macrocitosis es la primera alteración en la biometría hemática, la primera línea en comprometerse son las plaquetas, seguido por neutropenia, y anemia al igual que aumento de hemoglobina fetal (HbF). Típicamente la falla medular se presenta en la primera década de la vida. Aproximadamente el 40% de los pacientes tienen falla medular a los 20 años, y el 50% a la quinta década de la vida, el único tratamiento curativo para la falla medular hasta el momento es el trasplante de células hematopoyéticas, el riesgo de tumores sólidos y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) a los 50 años es de 30 a 10% respectivamente.<sup>7</sup>

En la AF hay una alteración en la vía de reparación del daño del DNA, y en particular de los enlaces cruzados, este defecto es considerado como el mayor causante de la enfermedad. Todos los genes de AF encontrados hasta la fecha demuestran un rol en la reparación de los enlaces cruzados ICL (interstrand crosslinks), causando una inestabilidad genética que es definida como un estado adquirido que permite una tasa de mutaciones genéticas espontáneas a lo largo del ciclo celular lo que explicaría la predisposición a cáncer. Se reconocen tres tipos: 1. Inestabilidad de microsatélites. 2. Inestabilidad de nucleótidos. 3. Inestabilidad cromosómica siendo la más frecuentemente observada con la mayor potencia para conducir a transformación oncogénica. Estudios demuestran que la respuesta a la inestabilidad genética está asociada con la falla medular.<sup>11,12,13,14</sup>

La AF resulta de falla en la vía FA/BRCA debido a daños en la reparación del DNA por los enlaces cruzados los cuales unen covalentemente las dos cadenas complementarias del DNA, impidiendo su separación en la replicación o la transcripción. Algunas sustancias que inducen enlaces cruzados son la mitomicina C (MMC) y el diepoxibutano (DEP) estas a bajas concentraciones inducen ruptura de cromosomas y muerte celular en células de AF por lo que son utilizadas como diagnóstico de AF.<sup>15</sup>

Las proteínas codificadas por 21 genes reportados hasta la fecha que se designan con el prefijo FANC y van seguidos de las letras del abecedario desde FANCA a

FANCV (Tabla 1.) La mayoría de proteínas AF (FANCA, B, C, E, F, G, I, L) forman un complejo nuclear necesario para la posterior activación de FANCD2 mediante la mono-ubiquitinación siempre en respuesta a un daño en el DNA. La activación de la vía de Fanconi inicia con la detección del daño en el DNA y se dan tres eventos: 1. Formación de complejos central, 2. Activación del dímero FANCD2/FANCI y 3. Reclutamiento de proteínas de reparación del DNA.<sup>16</sup> Otra función nuclear de las proteínas AF es que previene en mitosis la aneuploidía y acumulación aberrante en el centrómero.

TABLA 1. Genes de Anemia de Fanconi<sup>10</sup>.

GEN	SINONIMO	CROMOSOMA
<i>FANCA</i>		16q24.3
<i>FANCC</i>		9q22.32
<i>FANCG</i>	XRCC9	9p13.3
<i>FANCC</i>		9q22.32
<i>FANCE</i>		6p21.31
<i>FANCF</i>		11p14.3
<i>FANCL</i>		2p16.1
<i>FANCB</i>	FAAP95	Xp22.2
<i>FANCM</i>		14q21.1
<i>FANCI</i>		15q26.1
<i>FANCD2</i>		3p25.3
<i>FANCD1 BRCA2</i>		13q 13.1
<i>FANCI</i>	BRIP1	17q23.2
<i>FANCN</i>	PALB2	16p12.2
<i>FANCO</i>	RAD51C	17q22
<i>FANCP</i>	SLX4	16p13.3
<i>FANCQ</i>	ERCC4 y XPF	16p13.12
<i>FANCR</i>	RAD51	15q15.1
<i>FANCS BRCA1</i>		17q21.31
<i>FANCT</i>	UBE2T	1q31.3
<i>FANCU</i>	XRCC2	7q36.1
<i>FANCV</i>	REV7 y MAD2L2	1p36.22

Mutaciones en BRCA2 son responsables por la enfermedad entre el 2-4% de los pacientes con AF, teniendo fenotipo más severo con un temprano e incremento de incidencia de leucemia y tumores sólidos, si se compara con los niños con mutaciones en otros genes de AF. Tumor de Wilms, neuroblastoma, y tumores cerebrales tales como meduloblastoma, glioblastoma multiforme, astrocitoma son descritos en mutaciones BRCA2.<sup>11,17</sup>

En serie de casos con mutación BCRA2 se reporta una probabilidad de 79% de presentar leucemia tan temprano como a los 10 años, y de cualquier tumor 92% a la edad 5.2 años. En contraste con el registro de Internacional AF donde la probabilidad de leucemia es de 30% y tumores sólidos del 25% a los 30 años.<sup>1,18</sup>



Nuevas mutaciones como FANCR ejemplifican la presentación clínica heterogénea de AF, este se identificó en un paciente con microcefalia, disminución en ritmo de crecimiento, anomalía de extremidades y alteraciones en el aprendizaje.<sup>19</sup> con fragilidad cromosómica presente, sensible a múltiples quimioterapéuticos. Siendo normales en FANCD2 mono-ubiquitinación sugiriendo mutación en otro gen. No se presentó falla medular por lo cual se clasifico con AF-Like.

AF con mosaicismo somático hematopoyético son frecuentemente difíciles de identificar tanto clínicamente como al realizar pruebas con agentes clastogénicos DEP, MMC; algunos eventos incluyen conversión del gen por delección o inserción, reversión de la mutación llevando a corrección de uno de los alelos mutados de AF en una célula madre hematopoyética o progenitor linfocito. Aunque muchos mosaicos tienen recuento de sangre periférica normal, tiene riesgo de progresar anemia aplásica, síndrome mielodisplásico (SMD), o LAM, el cual se desarrollara a partir de una célula madre latente no mosaica, así como de tumores sólidos.<sup>20</sup>

Recientes análisis de una cohorte de AF indican que el riesgo relativo de SMD es mayor de 5000 veces si se compara con la población en general, muchos pacientes con AF tienen clones citogenéticos en su medula ósea algunos de los cuales pueden fluctuar en su frecuencia.<sup>21</sup>

Múltiples citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión están involucradas en la respuesta inflamatoria incluidos los factores que pueden potenciar y otros que inhiben la capacidad de replicación de la célula madre pluripotencial, será importante determinar si el “estrés replicativo” inducido por las células de AF hematopoyéticas juegan un papel en dañar las células, o si la inducción supresora y pro-apoptótica de las citocinas hace este daño irreversible.<sup>10</sup>

El daño oxidativo del DNA es la principal fuente de inestabilidad genómica. La lesión más prevalente generada por las especies de reactivos de oxígeno (ROS) intracelulares es la 8-hidroxidodeoxi guanosina (8-oxodG), esta lesión causa una transversión y se considera altamente mutágena. Las células AF muestran una reducción de la variabilidad, aumento de aberraciones cromosómicas y alteraciones en el ciclo celular. La interacción entre FANCC y el citocromo P450 reductasa, produciendo sustancias tóxicas para las células y aumentando la destrucción de estas.<sup>21</sup>

En neonatos y lactantes menores, se debe realizar diagnóstico diferencial esta edad no es la usual de presentación de falla medular, debe ser con síndromes congénitos que presentan anomalías físicas similares con o sin alteraciones hematológicas, tales como; anemia Diamond, Blackfan, asociación VACTERL-H (anomalías Vertebrales, Atresia anal, defectos Cardiacos, atresia y/o fistula Traqueo-Esofágica, anomalías Renales y Radio, extremidades (Limb por su nombre en inglés) y Hidrocefalea. A lo largo del tiempo la anemia aplásica idiopática es el principal diagnóstico diferencial.<sup>2</sup>

Con respecto a la asociación VACTERL-H se considera que tiene fuerte relación con AF, sin embargo se considera que asociado con el acrónimo PHENOS: **P**igmentación de piel, **H**ead (microcefalea), **E**yes (microftalmia) **N**: Sistema Nervioso Central (SNC), **O**: oído, **S**: short estatura, por sus siglas en Inglés). Tiene mayor asociación con AF<sup>32</sup>.

De acuerdo a la literatura se considera que los pacientes cursan con asociación VACTERL-H si presentan 3 o más alteraciones, Alter et al (2016) encontró en una cohorte microftalmia en el 83% de los pacientes seguido de alteraciones en piel con 80% microcefalea y las alteraciones auditivas en el 50%, manifestaciones en SNC 37%. Cuando se comparó PHENOS con asociación VACTERL-H el 100% presento microftalmia y alrededor de 90% microcefalea. El acrónimo se utiliza para características únicas de pacientes con AF no descritas en VACTERL-H. Todos los pacientes con FA y VACTERL-H tuvieron cuatro de la seis características de PHENOS siendo estas: (HENOS: microcefalia, microftalmia, SNC anomalías, hallazgos otológicos y baja estatura)<sup>32</sup>.

Otras enfermedades que se asocian con inestabilidad cromosómica son: síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, síndrome de Nijmegen. Sin embargo solo AF muestra fragilidad cromosómica con agentes de enlace cruzados.<sup>2</sup>

El riesgo que amenaza la vida incrementa con la edad y evolucionara a SMD o LAM, así como también a tumores principalmente carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC). Como ya se ha mencionado los pacientes con AF tienen un alto riesgo en presentar malignidades comparado con la población en general incluye 20-50 veces más riesgo de cualquier cáncer, 20-40 veces para tumores sólidos, LMA 300-800 veces, HNSCC 200-800 veces, cáncer esofágico 1300-6000 veces, cáncer vulvar 500-4000 veces y SDM mas de 5000 veces. Esto determinado en diferentes cohortes de estudios comparando el número de pacientes con estos cánceres y el número esperado en la base de datos de vigilancia, epidemiología y finalizar resultados, ajustado por edad, sexo y cohorte de nacimiento.<sup>1, 23</sup>

El diagnóstico de AF es confirmado por fragilidad cromosómica después de la exposición de los linfocitos en sangre periférica con agentes de enlace cruzados DEP o MMC. El test positivo evidencia la ruptura en caso de mosaicismo o presentación de anomalías puede alterarse el resultado siendo un falso negativo. En este caso la fragilidad cromosómica tiene que realizarse en cultivo de fibroblastos en piel y requiere laboratorios especializados, diagnóstico molecular con técnicas modernas (NGS, WES o WGS) es posible y está siendo usado en algunos centros.<sup>3,6</sup>

La edad de falla medular es altamente variable aun entre hermanos, en un análisis de 754 individuos con variantes FANCA, FANCC y FANCG se identificó un promedio de 7,6 años, es muy raro encontrar anemia aplásica en infantes. El riesgo de desarrollar cualquier alteración hematológica es de 90% a los 40 años.<sup>21</sup>

### Clasificación de severidad de falla medular<sup>34</sup>

Parámetros	Leve	Moderado	Severa
Hemoglobina	<1500/mm <sup>3</sup>	<1000/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Conteo absoluto de neutrófilos	150.000-50.000/mm <sup>3</sup>	<50.000/mm <sup>3</sup>	<30.000/mm <sup>3</sup>
Conteo de plaquetas	>/- 8g/dL	<8g/dL	<8g/Dl

El tratamiento y terapia de soporte consiste en andrógenos, factores de crecimiento hematopoyético y productos sanguíneos. La terapia con andrógenos es la más utilizada, la mayoría de la literatura recomienda su uso cuando las citopenias progresan llevando a falla medular severa, la más descrita es oximetalona dosis de 2mg/k/día con un máximo de 5 mg/k/día y algunos otros con danazol la respuesta usualmente se ven a los 3 meses y se puede mantener por algunos años.

Respuesta hematológica es definida en varios artículos como el aumento en el valor de hemoglobina (Hb) o recuento de plaquetas, sin transfusiones mantenidas por 8 semanas, o recuento absoluto de neutrófilos por encima del nivel que determinó la falla hematológica (Hb> 8,0 g / dl, NA> 500 /mm<sup>3</sup>, o plaquetas> 30,000 / mm<sup>3</sup>).<sup>33,34,35</sup>

Los andrógenos usualmente orales, pueden potenciar la producción de eritropoyetina con incremento en hemoglobina, puede verse efecto en plaquetas y menor en neutrófilos. Efectos adversos como virilización, acné, cierre temprano de la epífisis afectando la talla final, alteración en enzimas hepáticas, y potencial riesgo de adenocarcinoma.<sup>24</sup>

Factor de formador de colonias (G-CSF) puede temporalmente mejorar la hematopoyesis en conjunto con andrógenos principalmente en los pacientes con neutropenia. Estudios escasos y en pocos pacientes con AF. Mostro mejorar el conteo de neutrófilos sostenido por más de un año sin evidencia transformación clonal, no es la el manejo de primera línea.<sup>25</sup>

Aunque las múltiples transfusiones se asocian con un aumento en la mortalidad, no se observó un mayor riesgo de falla del injerto. (Puede haber estudios controversiales) Es posible que la exposición a la transfusión sea un marcador sustituto de los factores que acompañan al retraso en el trasplante (Exposición a infecciones y sobrecarga de hierro) y puede explicar su asociación con una mayor mortalidad. No se dispone de datos suficientes para explicar la asociación observada de exceso de exposición a la transfusión y mayor riesgo de mortalidad. No obstante, los datos argumentarían para un trasplante temprano en aquellos con falla de la médula, antes del exceso de exposiciones a la transfusión.<sup>26</sup>

Hasta la fecha la única terapia curativa para la falla medular y aberraciones hematológicas de AF es el trasplante de células hematopoyéticas alogénico, obtener un quimerismo del donador completo es ideal para limitar el riesgo de

transformación leucémica de cualquiera célula AF mutada hematopoyética residual.<sup>27</sup>

Citopenias leves pueden ser tratadas con manejo conservador con andrógenos y/ transfusiones. El trasplante de células hematopoyéticas (TCHP) es recomendado para pacientes con anemia aplásica (Hemoglobina < de 8g/dl, neutrófilos absolutos < de 500/uL, o conteo de plaquetas <20.000UI sin respuesta andrógenos y aumento de requerimientos transfusionales, SMD o LAM. <sup>3,28</sup> Si bien el TCHP puede corregir las manifestaciones hematológicas, aumenta el riesgo de comorbilidades y segundas neoplasias y mortalidad. En los últimos años ha mejorado la supervivencia de los pacientes trasplantados con AF, con mayor supervivencia a 5 años en quienes recibieron TCHP donador relacionado por anemia aplásica aumento de 68% a 76% entre 1972 y 1999 a 2000 y 2009 en registros Europeos El riesgo de mortalidad relacionada al trasplante (TRM) depende de las características del donador y receptor. Generalmente los mejores resultados fueron en pacientes menores de 10 años quienes tenían donador relacionado emparentado.<sup>29</sup> El mejor receptor debe tener menos de 20 transfusiones de hemoderivados, bien de concentrado eritrocitario o plaquetas.

TCHP temprano referido en la literatura con el término “preventivo” ya que es antes de cumplir los criterios clínicos, de anemia aplásica, LMA, o SMD. Se ha sugerido que TCHP sea considerado en pacientes que han desarrollado citogenética clonal como ganancia del cromosoma 1q o 3q26q29, delección 7q o anomalía RUNX1, o eliminaciones de 5q, 13q y 20q. Sin embargo, es importante considerar si esos hallazgos clonales están en el contexto de MDS o AML, porque algunos pacientes pueden tener clonas anormales por tiempo prolongado sin evolución.<sup>29</sup>

La supervivencia de los pacientes con TCHP por AF ha aumentado en las últimas décadas, la recomendación actual para pacientes con falla de la médula ósea es acondicionamiento de intensidad reducida, con dosis bajas de ciclofosfamida, fludarabina y busulfan, e irradiación, así como depleción de las células T para reducir enfermedad injerto contra huésped. Las alternativas de manejo para las AF sin trasplante pueden incluir los andrógenos o la futura terapia génica.<sup>1</sup>

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Anemia de Fanconi es la causa más frecuente de los síndrome de falla medular heredados, es una enfermedad heterogénea con un espectro amplio de manifestaciones que puede ir de pacientes asintomáticos que se reportan en el 20-30%, hasta la presentación clínica con la triada clásica de falla medular, malformaciones y malignidades como síndrome mielodisplásico, LAM o tumores sólidos.<sup>2,3</sup>

Se considera una enfermedad rara, en la literatura médica se describen alrededor de 2000 casos, la incidencia es de 5 casos por 1 millón de nacimientos, sin embargo el estado de portador o heterocigoto es de 1/200-300.<sup>5,30</sup> Existen dos excepciones importantes los judíos asquenazíes con frecuencia de portadores de 1/90 y en Sudáfrica la incidencia de AF en menores de 16 años es de 1 en 22.000 nacidos vivos con una frecuencia heterocigota esperada 1/77.<sup>30,31</sup> puede presentarse con ligero predominio en hombres que en mujeres 1.2:1.<sup>2</sup>

No se conocen datos exactos con respecto a prevalencia en Anemia de Fanconi en México, sin embargo de acuerdo al estudio del Laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría (García B, Rodríguez A, Frías S. 2016) se realiza diagnóstico de 10 casos AF de 80 muestras recibidas del todo el País por año. El Instituto Nacional de Pediatría en la ciudad de México es el centro de referencia a nivel nacional y cuenta con uno de los servicios de hematología más grande del país, por lo que es importante caracterizar los pacientes con AF y conocer la prevalencia, presentación clínica, así como los desenlaces en diagnóstico, y tratamiento, estableciendo frecuencias en morbilidades y mortalidad. En los últimos años ha mejorado la supervivencia en los pacientes con AF siendo el trasplante de células hematopoyéticas el único tratamiento curativo disponible dirigido solo a las alteraciones hematológicas con mejores resultados si se realiza antes de los 10 años y sin manifestación de falla medular por lo que es indispensable conocer la población con el fin de identificar aquellos pacientes candidatos para uno u otro tratamiento.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La Anemia de Fanconi es considerada dentro de las enfermedades raras en la literatura médica, con impacto en la calidad de vida por la diversidad clínica, y alta morbimortalidad tanto por la evolución natural de la enfermedad, así como por el uso de medicamentos durante el tratamiento que pueden favorecer segundas neoplasias. Es claro que en las últimas décadas ha aumentado la supervivencia de los pacientes con Anemia de Fanconi a nivel mundial, sin embargo hasta el momento no es posible determinar resultados en nuestra población. El presente estudio está diseñado para determinar la prevalencia, así como las características epidemiológicas, clínicas y desenlaces en mortalidad en los pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría con Anemia de Fanconi ya que la mayoría de datos son extrapolados de la literatura internacional y algunos no pueden ser equiparados.

El Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México es un hospital de tercer nivel de atención, cuenta con un servicio de hematología que atiende pacientes de toda la República Mexicana, teniendo una gran responsabilidad en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades Hematológicas. El conocer la prevalencia de pacientes con Anemia de Fanconi y determinar el comportamiento de la enfermedad ayudara a proponer criterios y protocolos propios del Instituto para el tratamiento, convirtiéndose en un centro de referencia para esta clase de patología. Por otro lado identificar la epidemiología y comorbilidades de la enfermedad nos permite realizar diagnóstico temprano y tratamiento oportuno con lo que se optimizaran recursos disminuyendo costos en atención de pacientes con enfermedad en estado terminal. Finalmente se espera que este estudio puede ser el punto de partida para nuevas investigaciones.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál es la prevalencia y características clínicas de los pacientes pediátricos con Anemia de Fanconi diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México entre 2000 y 2018?
- ¿Cuáles son los desenlaces en morbilidad y mortalidad de los pacientes pediátricos con Anemia de Fanconi diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Establecer la prevalencia y los desenlaces en pacientes con Anemia de Fanconi diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México entre 2000 y 2018

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con Anemia de Fanconi diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir la edad de presentación de falla medular y número de transfusiones de hemoderivados previas al trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico y tratamiento en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Establecer la asociación de las características clínicas y fragilidad cromosómica en paciente con diagnóstico de Anemia de Fanconi en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar las variables de riesgo para morbilidad y mortalidad en los pacientes tratados con Anemia de Fanconi en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Conocer el número y porcentaje de muertes tratados con Anemia de Fanconi en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Determinar respuesta al tratamiento con andrógenos en los pacientes tratados con Anemia de Fanconi en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Conocer la frecuencia de desarrollo de enfermedades clonales y segundas neoplasias en los pacientes tratados con Anemia de Fanconi en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

## 6. MÉTODOS

### 6.1 Diseño

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

### 6.2 Población

Todos los pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados y tratados con Anemia de Fanconi en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018.

### 6.3 Criterios de selección

#### 6.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con Anemia de Fanconi diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018.

Los pacientes con falla medular severa y que requirieren inicio de tratamiento serán aquellos con HB < de 8g/dl, neutrófilos 500/mm<sup>3</sup>, plaquetas menor de 30.000/mm<sup>3</sup>.<sup>34</sup>.

Pacientes con respuesta andrógenos se consideraran aquellos que tengan HB >8g/dl con aumento de 2 g/dl de la línea basal, neutrófilos >750/mm<sup>3</sup>, plaquetas >30.000/mm<sup>3</sup> posterior al iniciar la terapia manteniendo disminución de requerimientos transfusionales por 8 semanas.

#### 6.3.2 Criterios de Exclusión

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con Anemia de Fanconi con diagnóstico y tratamiento en otra institución.

#### 6.3.3 Criterios de eliminación

- \* Pacientes con datos incompletos o insuficientes en el expediente.
- \* Paciente de quienes el archivo clínico no tenga disponibles los expedientes.

### 6.4 Variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Años cumplidos al momento de diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Sexo	Sexo biológico al que pertenece	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Masculino 2. Femenino



Herencia familiar	Antecedentes de familiares con AF padres y hermanos	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Si 2. No
Endogamia	Consanguinidad por unión con una ascendencia común	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Si 2. No
Año de Diagnóstico	Año en que se realizó diagnóstico de AF	Cuantitativa discreta	Año de diagnóstico
Edad de presentación de síntomas	Edad de inicio de síntomas relacionados con AF	Cuantitativa discreta	Edad al inicio de síntomas
Edad de Falla medular	Edad que presento la falla medular	Cuantitativa discreta	Edad de Falla medular
Anomalías hematológicas	Alteraciones hematológicas	Cualitativa, nominal politómica	1. Anemia 2. Neutropenia 3. Trombocitopenia 4. Bicitopenia 5. Pancitopenia
HB	Valor de HB al diagnostico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
VCM	Valor de VCM	Cuantitativa discreta	
Leucocitos	Valor leucocitos al diagnósticos	Cuantitativa Discreta	Valor al diagnóstico
Neutrófilos	Valor de Neutrófilos al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnostico
Plaquetas	Valor de plaquetas al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnostico
Síndrome mielodisplásico	Cambios displásicos – AMO	Cualitativa, Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Leucemia aguda Mieloide	Blastos >20% MO	Cualitativa, nominal dicotómica	1. Si 2. No
Estudió citogenético de MO	Cariotipo en MO	Cualitativo, nominal dicotómica	1. Si 2. No

Número de Transfusiones	Total de hemoderivados transfundidos	Cualitativa, Ordina politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;5</li> <li>2. 5-10</li> <li>3. &gt;10</li> </ol>
Anomalías Endocrinas	Alteraciones endocrinológicas al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Talla baja</li> <li>2. Resistencia a insulina</li> <li>3. Hipotiroidismo</li> <li>4. Otras</li> <li>5. Ninguna</li> <li>6. No Datos</li> </ol>
Anomalías en piel	Manifestaciones dermatológicas al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperpigmentación</li> <li>2. Manchas café con leche</li> <li>3. Hipopigmentación</li> <li>4. Ninguna</li> <li>5. No Datos</li> </ol>
Anomalías esqueléticas	Manifestaciones esqueléticas al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausencia de radio</li> <li>2. Hipoplasia tenar</li> <li>3. Alteración pulgar</li> <li>4. Otras</li> <li>5. Ninguna</li> <li>6. No Datos</li> </ol>
Anomalías cardiacas	Alteraciones cardiológicas al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAP</li> <li>2. CIV</li> <li>3. EP</li> <li>4. Otras</li> <li>5. Ninguna</li> <li>6. No Datos</li> </ol>
Anomalías gastrointestinales	Alteraciones gastrointestinales al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FTE</li> <li>2. Atresia duodenal</li> <li>3. Atresia ano-rectal</li> <li>4. Otras</li> <li>5. Ninguna</li> <li>6. No Datos</li> </ol>
Anomalías renales	Alteraciones renales al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoplasia</li> <li>2. Riñón en herradura</li> <li>3. Doble uréter</li> <li>4. Otros</li> <li>5. Ninguna</li> <li>6. No Datos</li> </ol>
Anomalías neurológicas	Alteraciones neurológicas al diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Microcefalia</li> <li>2. Hidrocefalia</li> <li>3. Defectos tubo neural</li> <li>4. Otros</li> <li>5. Ninguna</li> </ol>

			6. No Datos
Asociación VACTER	Presencia de las malformaciones VACTER	Cualitativa, nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Hipoacusia	Disminución de agudeza auditiva al diagnóstico	Cualitativa, nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Fragilidad cromosómica espontánea	Ruptura de DNA espontánea	Cualitativa, nominal dicotómica	1. Si 2. No
Fragilidad cromosómica con Diepoxibutano	Ruptura de DNA con agentes que producen enlaces covalentes cruzados	Cualitativa, nominal Dicotómica	3. Si 4. No
Fragilidad cromosómica con Mitomicina -C	Ruptura de DNA con agentes que producen enlaces covalentes cruzados	Cualitativa, nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Respuesta andrógenos	Requerimiento de transfusiones Posteriores a inicio de andrógenos	Cualitativa, nominal	1. Buena 2. Mala
Infecciones	Número de infecciones desde el diagnóstico	Cualitativa, nominal	1. <3 2. 3-5 3. >5
Tumores sólidos asociados	Presencia de otros tumores desde el diagnóstico	Cualitativa, nominal	1. Escamocelulares de cabeza y cuello 2. Escamocelulares vulvovaginales 3. hepáticos 4. otros
Trasplante de células hematopoyéticas	TCHP como tratamiento	Cualitativo, nominal	1. SI 2. NO
Edad de TCHP	Edad en años del TCHP	Cualitativo, nominal	1. <10 años 2. > 10 años
Terapia para acondicionamiento o TCHP	Medicamentos usados para acondicionamiento	Cualitativo, nominal	1. Fludarabina 2. Busulfan 3. Radiación 4. CFM

Donador para TCHP	TCHP alogénico con donador relacionado	Cualitativo, nominal dicotómica	1. Si 2. No
Muerte	Muerte durante tratamiento	Cualitativo nominal dicotómica	1. Si 2. No
Muerte posterior diagnostico	Año de muerte	Cuantitativa discreta	
Edad de mortalidad	Años cumplidos al desenlace.	Cualitativo, nominal dicotómica	1. <10 años 2. >10 años
Causa de muerte		Cualitativo nominal dicotómica	1. Infecciones 2. Sangrado 3. Otra

## 6.5 METODOLOGÍA

En el presente trabajo se realizará una base de datos en Excel 2010 con los expedientes de los pacientes pediátricos con Anemia de Fanconi diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018. Las variables cualitativas se analizarán mediante distribución de frecuencias absolutas y porcentuales. Para las variables cuantitativas se utilizarán los promedios, las desviaciones estándar, los valores mínimos y los máximos. Este análisis se hará a través del programa estadístico SPSS versión 22.

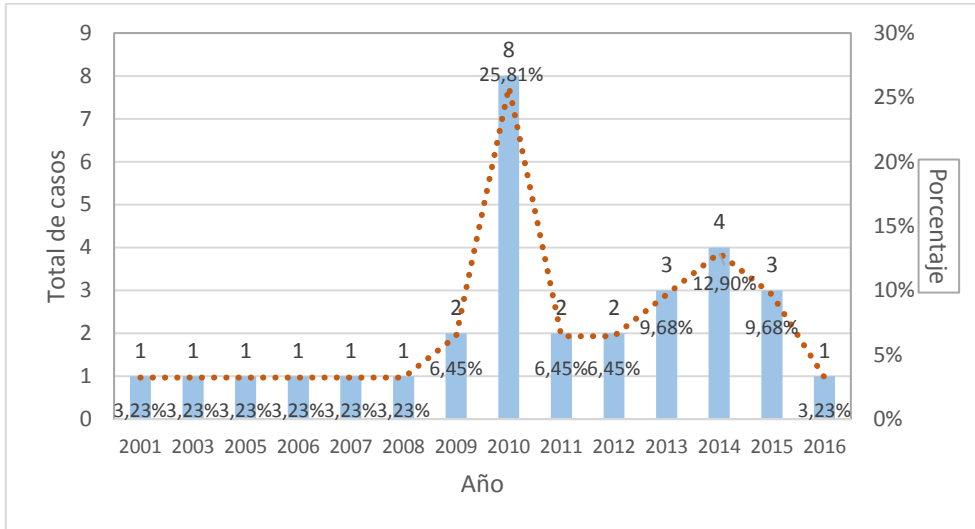
## 6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado, bivariado, calculando medidas de asociación para observar si existían diferencias significativas que expliquen el comportamiento entre las variables. Para las variables cualitativas se utilizara el test de Chi cuadrado de Pearson. Para todos los valores menores de 5 se utilizara la prueba de razón de verosimilitud. Se calcularan los Odds ratio (OR) de prevalencia para aquellas variables en las cuales se encontrara asociación, con su intervalo de confianza.

## 7 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el periodo 2000 al 2018 se registraron 31 casos de Anemia de Fanconi (AF) en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, observándose en el año 2010 la mayor incidencia con 8 casos que representan el 25,81% del total del periodo evaluado, entre los años 2010 al 2016 se registraron 23 casos lo que representa el 74,19% de los casos observados; durante los años 2002, 2004, 2017 y 2018 no se registraron pacientes pediátricos con AF. (ver gráfico N° 1)

**Gráfico N° 1.** Cronograma de los casos de Anemia de Fanconi, pacientes pediátricos. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018

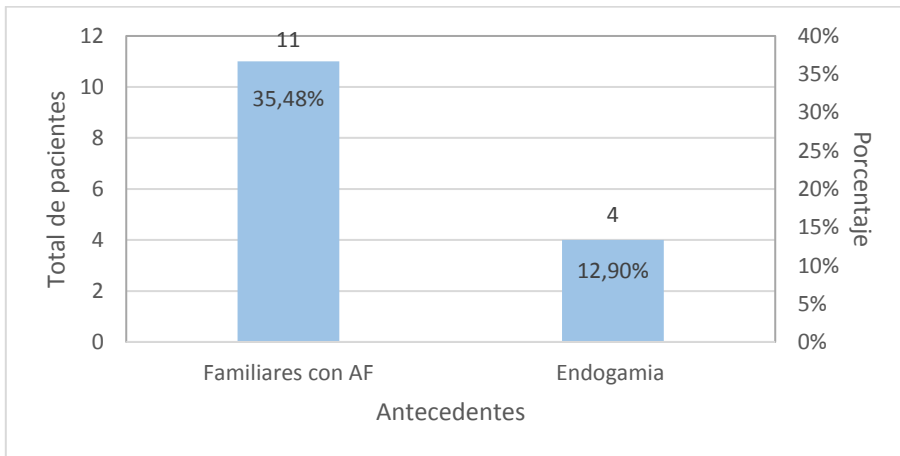


Fuente Elaboración propia.

### 7.1 ANTECEDENTES.

El 35,48% de los pacientes pediátricos presentó antecedentes de familiares con Anemia de Fanconi y 12,90% con endogamia. (Ver gráfico N° 2)

**Gráfico N° 2.** Antecedentes familiares y endogamia de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018

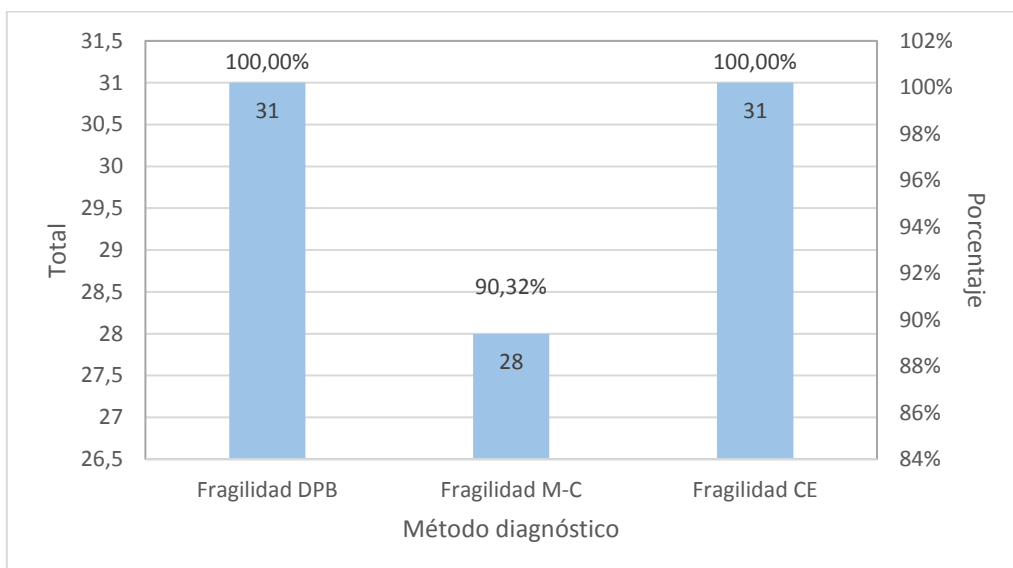


Fuente Elaboración propia.

## 7.2 MÉTODO DIAGNÓSTICO.

Entre los métodos diagnósticos se realizó Fragilidad Cromosómica Espontánea y Diepoxibutano en 100%, y con Mitomicina -C 90.32% (ver gráfico N° 3)

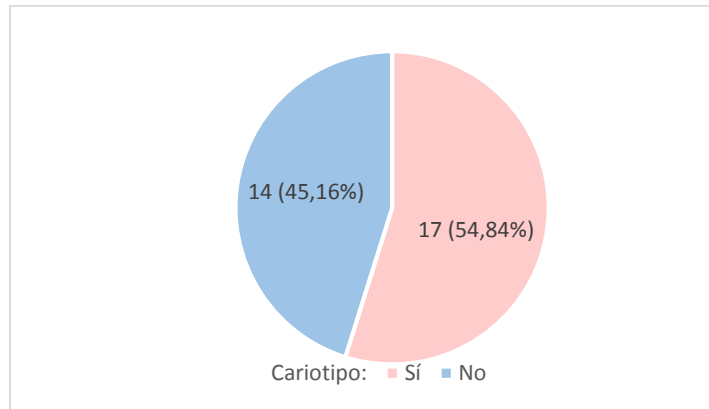
**Gráfico N° 3.** Métodos diagnósticos en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018



Fuente Elaboración propia.

Como apoyo diagnóstico para detectar otras alteraciones genéticas se utilizó cariotipo en el 54,84% de los pacientes. (Ver gráfico N° 4)

**Gráfico N° 4.** Estudió citogenético en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

### **7.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

La edad promedio actual de los pacientes pediátricos con AF fue de 11,55 años, con un rango de edad entre los 4 a los 19 años; la media de edad al diagnóstico y de inicio de síntomas fue de 6,8 y 7,04 años respectivamente. El 51,61% correspondía al sexo masculino y 48,39% al femenino; en cuanto a los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico se observó que las medias fueron para HB 9,25g/dl, VCM 97,59 fL, leucocitos 5.232,26  $10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos 1.773,55  $10^3/\text{uL}$ , plaquetas 143.716,13  $10^3/\text{uL}$ . (Ver cuadro N° 1)

**Cuadro Nº 1.** Características epidemiológicas y parámetros hematológicos en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018

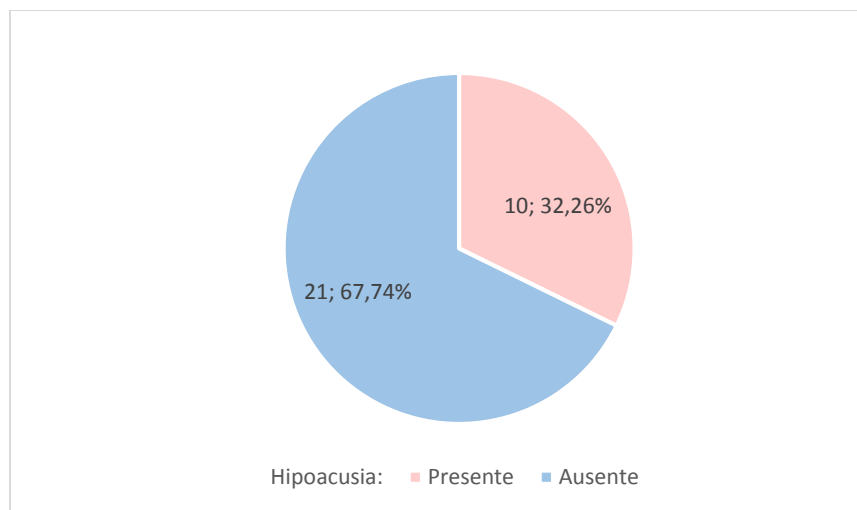
<b>Características epidemiológicas y parámetros hematológicos</b>	<b>Valores</b>
Edad actual (media (DE)) años	11,55 (4,62)
Rango de edad (Mín - Máx) años	4 - 19
Edad al diagnóstico (media (DE))	6,86 (4,68)
Edad de inicio de síntomas (media (DE)) años	7,04 (4,24)
Sexo (n (%))	
Femenino	15 (48,39%)
Masculino	16 (51,61%)
HB (media (DE)) g/dl	9,25 (3,97)
VCM (media (DE)) fL	97,59 (19,67)
Leucocitos (media (DE)) 10 <sup>3</sup> /μL	5.232,26 (3.511,35)
Neutrófilos (media (DE)) 10/uL	1.773,55 (2.296,69)
Plaquetas (media (DE)) 10/uL	143.716,13 (243.076,73)

Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración propia

Sobre la disminución de agudeza auditiva al diagnóstico se observó en el 32,26% de los 31 pacientes pediátricos evaluados. (Ver gráfico Nº 5)

**Gráfico Nº 5.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por hipoacusia. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

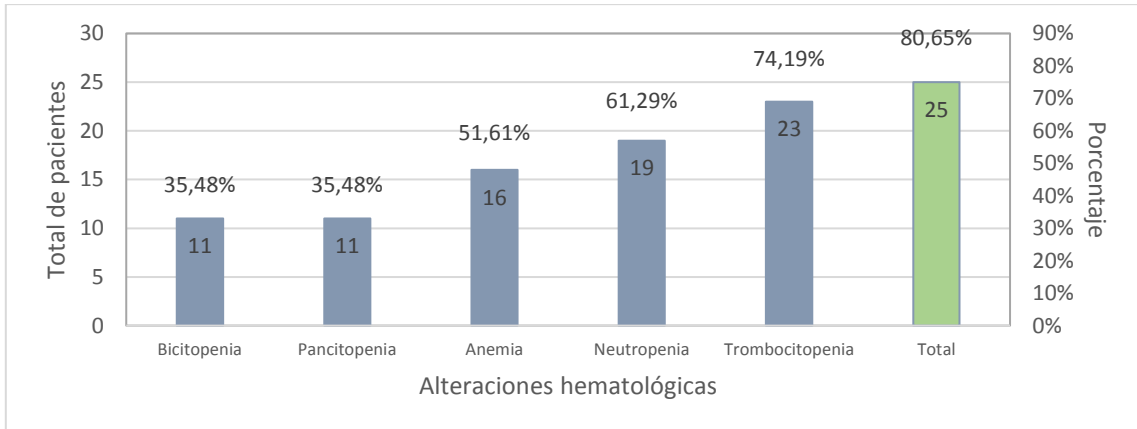


Fuente Elaboración propia.



En el 80,65% de los pacientes al diagnóstico se observó anomalías hematológicas, destacando trombocitopenia 74,19%, neutropenia 61,29%, anemia 51,61%, pancitopenia 35,48% e igual valor para bicitopenia. (Ver gráfico N° 6)

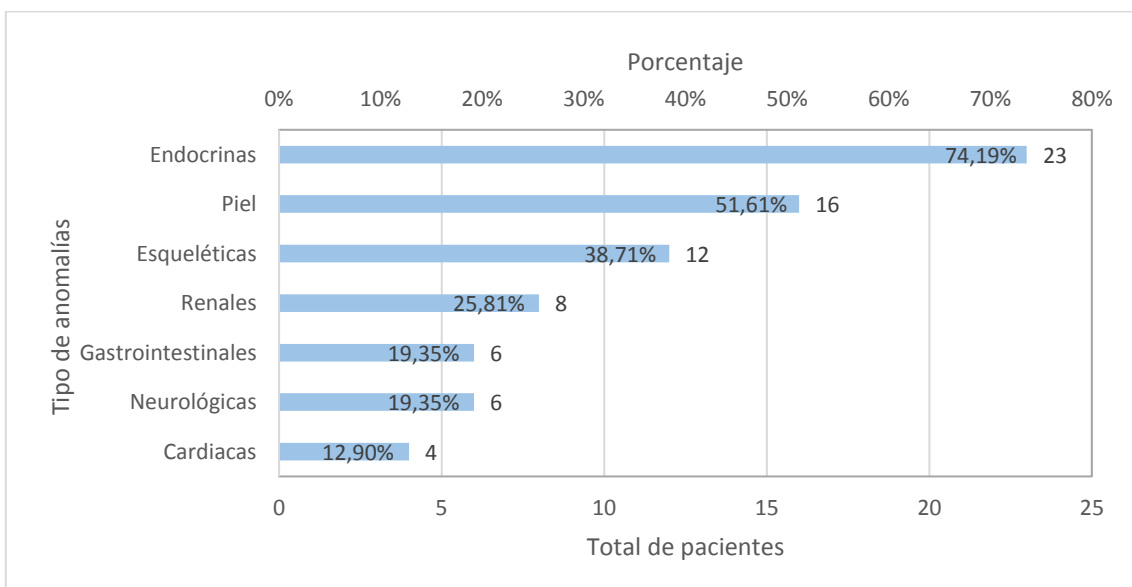
**Gráfico N° 6.** Alteraciones hematológicas de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

Las anomalías más frecuentes en los pacientes pediátricos con AF fueron endocrinológicas 74,19%, seguidos por dermatológicas 51,61%, esqueléticas 38,71%, renales 25,81%, gastrointestinales 19,35%, neurológicas 19,35% y cardíacas 12,90%. (Ver gráfico N° 7)

**Gráfico N° 6.** Alteraciones no hematológicas en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

En cuanto a las alteraciones por sistemas, se observó para las anomalías endócrinas las siguientes afectaciones, talla baja 77,78%, resistencia a insulina 3,70% e igual porcentaje para hipotiroidismo; para piel se tiene hiperpigmentación 38,10%, manchas café con leche 23,81% e hipopigmentación 9,52%; en esqueléticas se observó alteración de pulgar 31,58%, ausencia de radio 15,79% e hipoplasia tenar 10,53%; en las renales destacan hipoplasia y doble uretero con 4,17% cada uno; para gastrointestinales destacan Fístula Traqueo Esofágica (FTE) 33,33% y Malformación Ano Rectal Alta (MARA) 11,11%; en neurológicas se observaron microcefalia 15,38% y defectos tubo neural 7,69%; por último en las cardíacas destaca Persistencia Conducto Arterioso (PCA) 10,00%. (Ver cuadro N° 2)

**Cuadro N° 2.** Tipos de anomalías y defectos congénitos en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

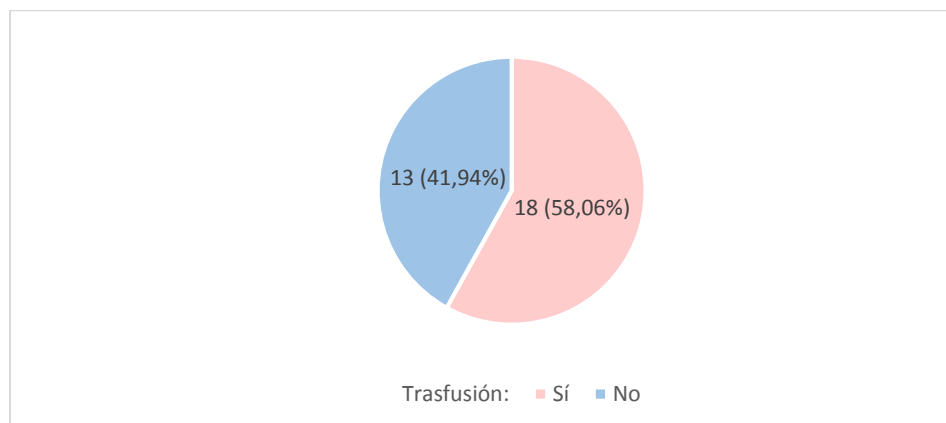
<b>Tipos de anomalías y defectos congénitos</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Anomalías Endocrinas</b>		
Talla baja	21	77,78%
Resistencia a insulina	1	3,70%
Hipotiroidismo	1	3,70%
<b>Anomalías en piel</b>		
Hiperpigmentación	8	38,10%
Manchas cafés con leche	5	23,81%
Hipopigmentación	2	9,52%
<b>Anomalías esqueléticas</b>		
Alteración pulgar	6	31,58%
Ausencia de radio	3	15,79%
Hipoplasia tenar	2	10,53%
Otras	1	5,26%
<b>Anomalías renales</b>		
Hipoplasia	1	4,17%
Doble uretero	1	4,17%
Otros	6	25,00%
<b>Anomalías gastrointestinales</b>		
Fístula Traqueo Esofágica	3	33,33%
Malformación Ano Rectal Alta	1	11,11%
Otras	2	22,22%
<b>Anomalías neurológicas</b>		
Microcefalia	2	15,38%
Defectos tubo neural	1	7,69%
Otro	3	23,08%
<b>Anomalías cardíacas</b>		
Persistencia Conducto Arterioso	2	10,00%
Otras	2	10,00%

Fuente: Elaboración propia

## 7.4 REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

El 58,06% de los pacientes pediátricos con AF requirieron transfusión de hemocomponentes. (Ver gráfico N° 7)

**Gráfico N° 7.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por transfusión de hemocomponentes. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

El promedio de transfusiones de hemocomponentes fue de 28, en un rango de 1 a 70, la mediana de transfusiones se ubicó en 23. (Ver cuadro N° 3)

**Cuadro N° 3.** Estadísticas descriptivas del número de transfusiones en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2001-2018.

Transfusiones				
Mínimo	Máximo	Media	DE	Mediana
1	70	28	21,75	23

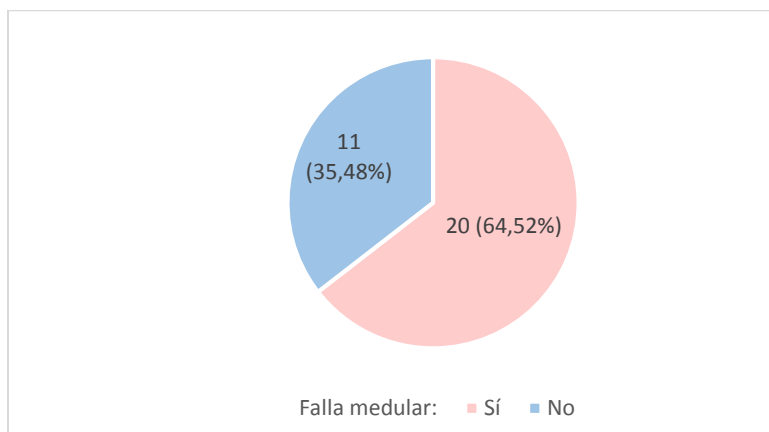
Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración propia

## 7.5 COMORBILIDADES.

El 64,52% de los pacientes pediátricos con AF presentaron falla medular. (Ver gráfico N° 8)

**Gráfico N° 8.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por presencia o no de falla medular. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

En cuanto a la edad de la falla medular se observó una media de 8 años, con rango entre 1 a 15 años, la mediana de la edad se ubicó en 9 años. (Ver cuadro N° 4)

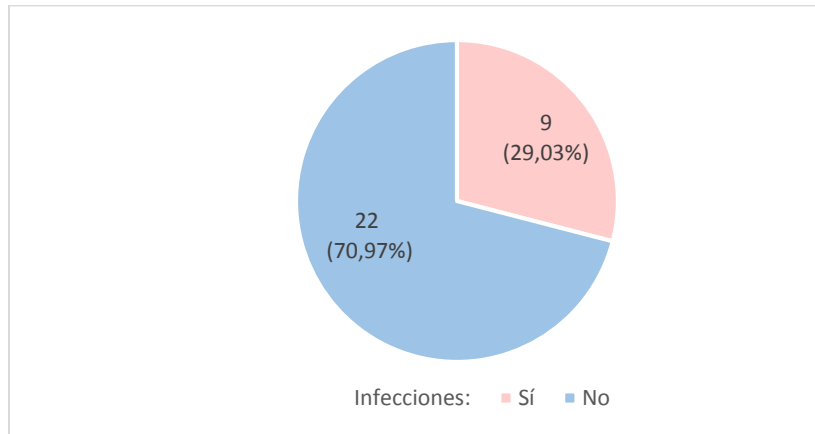
**Cuadro N° 3.** Estadísticas descriptivas de la edad de la falla medular en los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

Edad falla medular				
Mínimo	Máximo	Media	DE	Mediana
1	15	8	3,47	9

Nota: DE=Desviación Estándar  
Fuente: Elaboración propia

El 29,03% de los pacientes pediátricos presentó infecciones. (ver gráfico N° 9)

**Gráfico N° 9.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por presencia o no de infecciones. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

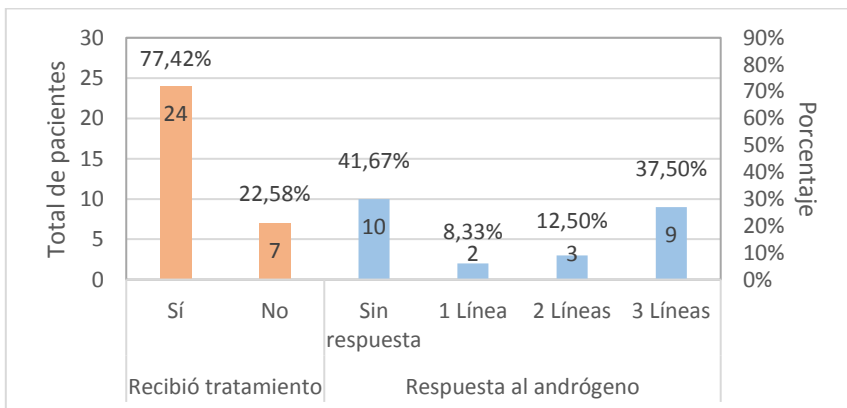


Fuente Elaboración propia.

## 7.6 TRATAMIENTO.

El 77,42% de los pacientes pediátricos con AF recibieron tratamientos de andrógenos, el 58.3% tuvo respuesta, el 37,50% respuesta en las tres líneas, 12,50% en dos líneas y 8,33% en una línea y el 41,63% no presentó respuesta. (Ver gráfico N° 10)

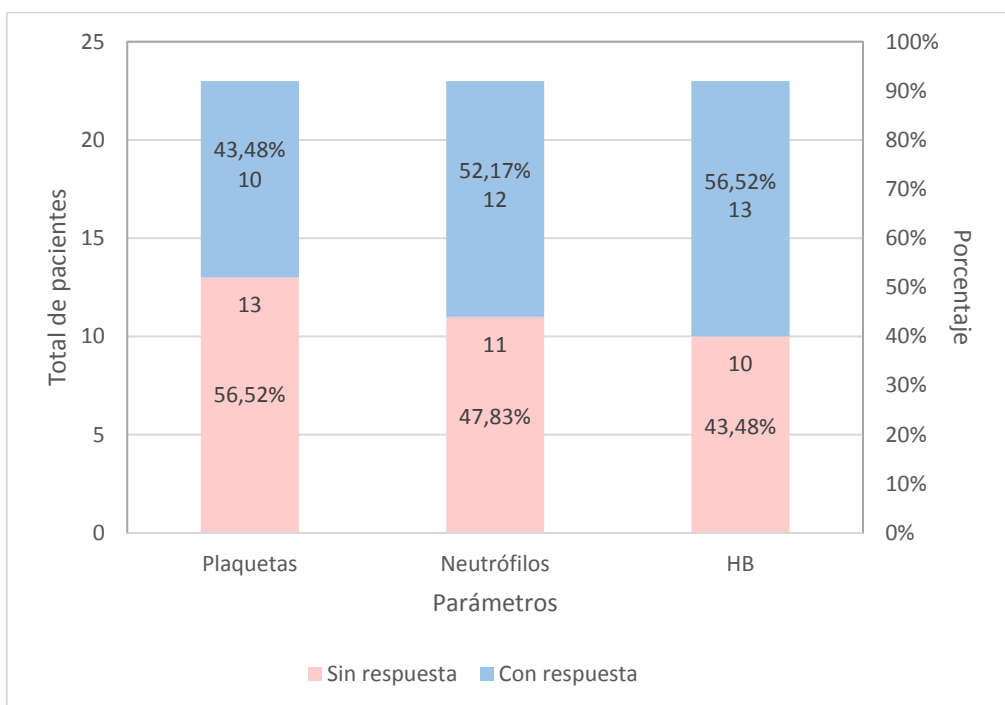
**Gráfico N° 10.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por tratamiento y respuesta a los andrógenos. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

En relación a la respuesta de los parámetros sanguíneos por el tratamiento con andrógenos, se tiene que la HB presentó la mayor respuesta en el 56,52% de los pacientes, seguido de neutrófilos 52,17% y plaquetas 43,48%. (ver gráfico N° 11).

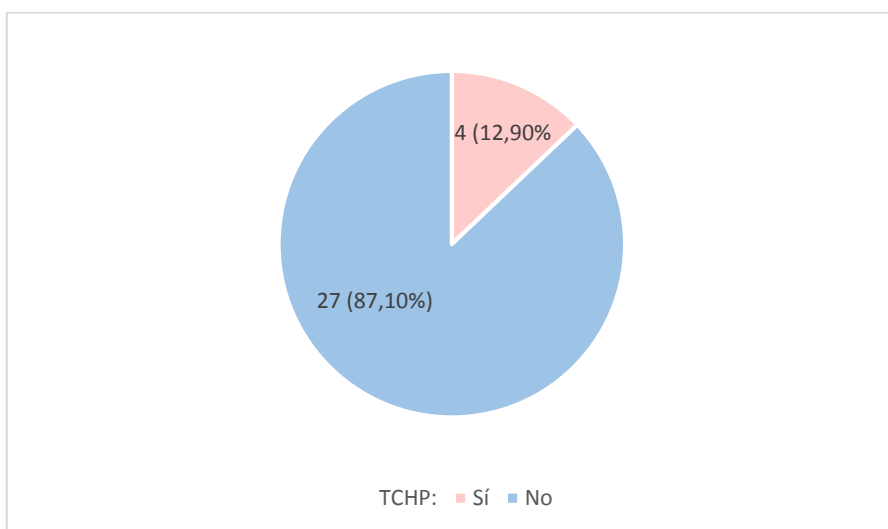
**Gráfico N° 11.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF y tratamiento de andrógenos por respuesta de los parámetros sanguíneos. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.



Fuente Elaboración propia.

El 12,90% de los pacientes recibió trasplante de células hematopoyéticas (TCHP). (ver gráfico N° 12).

**Gráfico N° 12.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por trasplante de células hematopoyéticas. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

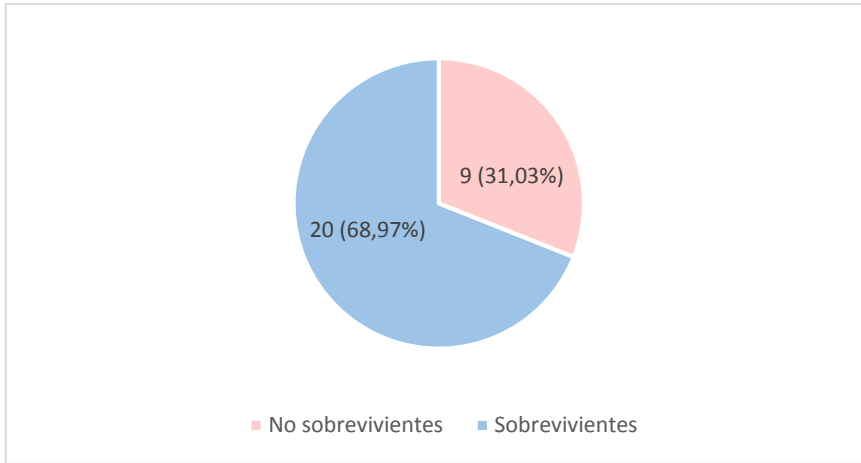


Fuente Elaboración propia.

## 6.7 MORTALIDAD

En cuanto a la condición final de los pacientes pediátricos al final del seguimiento, se tiene que el 31,03% fallecieron y 68,97% habían sobrevivido, se descartaron dos pacientes de los cuales se perdió su seguimiento. (Ver gráfico N° 13)

**Gráfico N° 13.** Distribución de los pacientes pediátricos con AF por condición de sobreviviente o no. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2001-2018.



Fuente Elaboración propia.

De los pacientes pediátricos fallecidos se tiene que la edad promedio de la defunción fue a los 13.63 años, en un rango de 7 a 17 años, la mediana se ubicó en 14 años. (Ver cuadro N° 4)

**Cuadro N° 4.** Estadísticas descriptivas de la edad de fallecimiento de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

<b>Edad</b>				
<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>
7	17	13,63	3,29	14

Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración propia

### **11.8 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON AF.**

Al considerar las características epidemiológicas y las alteraciones hematológicas al diagnóstico como posibles factores de riesgo en la mortalidad de los pacientes pediátricos con AF, se observó que solo la trombocitopenia tuvo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes fallecidos con p-valor de 0,013, el 40,91% que presentó trombocitopenia fallecieron, mientras que no hubo esta asociación en los pacientes que no presentaron esa alteración; aunque



no se observó diferencias estadísticas significativas en el resto de las variables, es importante describir los resultados que tienen relevancia clínica; la proporción de fallecidos por sexo fue de 28,57% en el femenino y 33,33% en el masculino; por grupo de edad las proporciones fueron de 30,80% en  $\leq 10$  años y 31,30%  $> 10$  años; En cuanto a la presencia o no de otras alteraciones hematológicas en el grupo de fallecidos, 7 pacientes (46,6%) que presentaron anemia murieron, y solo 2 pacientes (14,3%) sin anemia fallecieron; 6 pacientes con neutropenia (33,3%) murieron y 3 pacientes sin esta alteración (27,2%) están vivos. (Ver cuadro N°5)

**Cuadro N° 5.** Factores de riesgo epidemiológico y de alteraciones hematológicas al diagnóstico asociados a la mortalidad de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

Características epidemiológicas y alteraciones hematológicas	Condición		p-valor	OR	IC- OR 95%
	Fallecidos	Vivos			
	n (%)	n (%)			Li – Ls
<b>Sexo</b>					
Femenino	4 (28,57%)	10 (71,43%)	1,000	0,80	0,17 – 3,89
Masculino	5 (33,33%)	10 (66,67%)			
<b>Grupo de edad</b>					
$\leq 10$ años	4 (30,80%)	9 (69,20%)	1,000	0,98	0,20 – 4,76
$> 10$ años	5 (31,30%)	11 (68,80%)			
<b>Anemia</b>					
Presente	7 (46,67%)	8 (53,33%)	0,109	5,25	0,86 – 32,02
Ausente	2 (14,29%)	12 (85,71%)			
<b>Neutropenia</b>					
Presente	6 (33,33%)	12 (66,67%)	1,000	1,33	0,26 – 6,94
Ausente	3 (27,27%)	8 (72,73%)			
<b>Trombocitopenia</b>					
Presente	9 (40,91%)	13 (59,09%)	0,013*	-	-
Ausente	0 (0,00%)	7 (100,00%)			
<b>Bicitopenia</b>					
Presente	5 (45,45%)	6 (54,55%)	0,237	2,92	0,57 – 14,82
Ausente	4 (22,22%)	14 (77,78%)			
<b>Pancitopenia</b>					
Presente	4 (40,00%)	6 (60,00%)	0,675	1,87	0,37 – 9,49
Ausente	5 (26,32%)	14 (73,68%)			

Nota: \* diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes  $p < 0,05$ ; basada en la prueba de homogeneidad, estadístico Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher o Razón de verosimilitudes; Odds Ratio (OR); IC= Intervalo de Confianza;

Fuente: Elaboración propia

Para la relación entre anomalías y proporción de pacientes fallecidos, se excluyeron del análisis las anomalías gastrointestinales, neurológicas y cardíacas debido a las pocas observaciones lo cual dificultó el análisis estadístico.

Los resultados obtenidos para la presencia o no de las anomalías endócrinas, dermatológicas, esqueléticas y renales, no presentaron diferencias significativas en la proporción de pacientes fallecidos, se observó que el 33% de los pacientes con alteraciones endocrinológicas fallecieron y los que no presentaron alteración ninguno falleció. (Ver cuadro N° 6)

**Cuadro N° 6.** Factores de riesgo de anomalías congénitas asociados a la mortalidad de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

Anomalías	Condición		p-valor	OR	IC- OR 95%
	Fallecidos	Vivos			
	n (%)	n (%)			Li - Ls
<b>Endocrinas</b>					
Presente	7 (33,33%)	14 (66,67%)	0,294	-	-
Ausente	0 (0,00%)	4 (100,00%)			
<b>Dermatológicas</b>					
Presente	5 (31,25%)	11 (68,75%)	1,000	0,91	0,6 - 12,52
Ausente	1 (33,33%)	2 (66,67%)			
<b>Esqueléticas</b>					
Presente	2 (18,18%)	9 (81,82%)	1,000	0,56	0,06 - 5,24
Ausente	2 (28,57%)	5 (71,43%)			
<b>Renales</b>					
Presente	2 (28,57%)	5 (71,43%)	1,000	1,20	0,16- 8,80
Ausente	4 (25,00%)	12 (75,00%)			

Nota: basada en la prueba de homogeneidad, estadístico Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher o Razón de verosimilitudes; Odds Ratio (OR); IC= Intervalo de Confianza;  
Fuente: Elaboración propia

En relación a los requerimientos transfusionales se observó significancia al comparar la mortalidad entre los pacientes pediátricos que recibieron o no transfusión con p-valor de 0,034, para los que la recibieron en quienes la proporción fue del 44,44% en contraste al 9,09% en quienes no la recibieron, el resultado del

Razón de momios indica que la transfusión no es un factor de riesgo. Al comparar la mortalidad entre los pacientes con transfusiones > 25 o ≤ 25 se observaron diferencias significativas con p-valor 0,015, donde la proporción de pacientes fallecidos fue de 77,78% para transfusiones > 25 y de 11,11% para transfusiones ≤ 25; esto se relaciona muy probablemente a la progresión de la enfermedad con citopenias refractarias a tratamiento que con lleva a mas trasfusiones sin ser la transfusión un factor de riesgo para esta. (Ver cuadro N° 7)

**Cuadro N° 7.** Factores de riesgo de requerimiento transfusionales asociados a la mortalidad de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000-2018.

Requerimientos transfusionales	Condición		p-valor	OR	IC- OR 95%
	Fallecieron	Vivos			
	n (%)	n (%)			Li - Ls
<b>Trasfusiones</b>					
Sí	8 (44,44%)	10 (55,56%)	0,034*	8,00	0,84 - 76,37
No	1 (9,09%)	10 (90,91%)			
<b>Nº de transfusiones</b>					
> 25	7 (77,78%)	2 (22,22%)	0,015*	28,00**	2,07 - 379,25
≤ 25	1 (11,11%)	8 (88,89%)			

Nota: \* diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes  $p < 0,05$ ; basada en la prueba de homogeneidad, estadístico Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher o Razón de verosimilitud; \*\*Odds Ratio (OR) significativo; IC= Intervalo de Confianza;

Elaboración propia

Al comparar la proporción de fallecidos en cuanto a la respuesta al andrógeno se tiene que no hubo diferencias significativas, sin embargo, las proporciones observadas muestran relevancia clínica, donde el 60% de los pacientes que no presentaron respuesta fallecieron en contraste al 23,08% de los que si presentaron respuesta al andrógeno, este último resultado es basado en 23 pacientes a los que se le suministro el tratamiento, por tanto la ampliación de una muestra puede dar resultados estadísticos de relevancia. (ver cuadro N° 9)

**Cuadro N° 9.** Factores de riesgo del tratamiento asociados a la mortalidad de los pacientes pediátricos con AF. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México. Periodo 2000 -2018.

Tratamiento	Condición		p-valor	OR	IC- OR
	Falleció	Vivo			95%
	n (%)	n (%)			Li - Ls
<b>Respuesta andrógenos</b>					
Si	3 (23,08%)	10 (76,92%)	0,070	5,00	0,82 - 30,46
No	6 (60,00%)	4 (40,00%)			

Nota: \* diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes  $p < 0,05$ ; basada en la prueba de homogeneidad, estadístico Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher o Razón de verosimilitudes; Odds Ratio (OR); IC= Intervalo de Confianza

Fuente: Elaboración propia

## 8. DISCUSIÓN

La AF es la primera causa de síndrome de falla medular heredada, que puede presentarse con múltiples características clínicas así como con afectación a varios sistemas. En este trabajo se analizaron 31 expedientes que cumplían los criterios diagnósticos y fueron atendidos en el servicio de hematología del INP desde el año 2000-2018.

No se logró estimar prevalencia por no tener disponibilidad de número total de pacientes valorados en el servicio de Hematología durante todo el periodo de estudio, debido a que no se contaba en los primeros años con el sistema digital actual, y al inicio de periodo se reportaron pacientes en forma física datos que no se pudieron demostrar y esto puede generar sesgos de selección por lo cual se decidió establecer incidencia por año de presentación, siendo la mayor en 2010 con 8 pacientes con incidencia promedio de 1,72/año.

En cuanto a las características demográficas la edad promedio actual fue de 11,5 años, y la media para el diagnóstico e inicio de síntomas fue de 6,8 y 7,04 años no hubo diferencias significativas en sexo la distribución para masculino y femenino fue de 51 y 48%. Mathan 2017 et al refiere que la relación hombre mujer es de 1,2:1 La AF es una enfermedad autosómica recesiva y el 35% de los pacientes hubo antecedentes familiares.

14 pacientes (45%) tuvieron peso bajo para la edad gestacional característica descrita en la literatura médica para los pacientes con AF (Alter 2017) sin embargo en el 19,3% 6 pacientes no se encontró el dato al revisar los expedientes. Si se considera solo 25 pacientes el porcentaje de presentación aumentaría 56%.

Con respecto a los resultados hematológicos la falla medular se presentó en el 64% con una media de edad de 8 años, relacionándose con lo establecido en los estudios de cohorte reportados, (Rose et al., 2014 - Alter et al, 2010). Otros estudios refieren que se presenta entre el rango de 5-10 años, y se asocia con aumento de la hemoglobina Fetal y del volumen corpuscular medio (VCM) siendo este >100, (Savage, Dufour, 2017) de los 31 pacientes con AF encontramos este hallazgo en el 62%.

Las alteraciones hematológicas en orden de frecuencia fueron la trombocitopenia, seguido de neutropenia y anemia con un 74,19%, 61,29% y 51,61%, pancitopenia 35,48% e igual valor para bicitopenia. (Schifferli y Kühne, 2015) refieren que la primera línea en afectarse en sangre periférica son las plaquetas seguido de neutrófilos y anemia, tal como se reporta en este estudio.

La AF tiene un riesgo relativo de hasta 600 veces más para desarrollar LAM y de 6000 veces de SMD que la población en general con mayor frecuencia en la edad de adolescente y adulto. En los pacientes estudiados no se encontraron estas alteraciones. Los datos reportados son del análisis de varias cohortes comparando el número de pacientes con estos cánceres con el número esperado en la base de datos de vigilancia ajustado por edad, sexo. (Alter 2017). Sin embargo los estudios de cariotipo no se realizaron de manera rutinaria, y solo en el 54% se obtuvo este.

Sin embargo en el estudio realizado en servicio de hematología del INP de una cohorte de 109 pacientes con anemia aplásica severa durante el periodo de 1980-1989 se observó 10 pacientes con falla medular heredada y un paciente de estos hizo transformación a LMA M5b. (Joly, 1990).

No se encontró asociación VACTERL-H: V: vertebral; A: anal; C: cardiaca; TE: traqueoesofágica; R: renal; L: limb (extremidad en inglés, principalmente radial) H: hidrocefalia en nuestros casos, solo un caso cumplió criterios con alteraciones radial, renal y cardiaca sin embargo el servicio de genética descartó la asociación, si se considerara este correspondería al 3,2% por debajo del reportado en la literatura médica sin embargo la frecuencia de esta asociación no está bien establecida y esta descrita alrededor de 5% (Faivre et al, 2005 - Alter et al, 2013).

Esta frecuencia puede estar subestimada ya que no se realizó la búsqueda intencionada de las malformaciones en todos los pacientes y solo el 19,3% tiene radiografía de columna, en el 35,4% no se encontró estudios para valoración cardiaca, y en el 58% no hubo estudio de alteraciones a nivel de sistema nervioso central, por lo cual la frecuencia encontrada no puede valorarse para el estudio.

Las manifestaciones clínicas no hematológicas en orden de frecuencia fueron endocrinológicas en un 74%, siendo la talla baja la característica principal en el 77,78%, seguida de resistencia a la insulina e hipotiroidismo ambas con 3,75%. Alteraciones en piel la hiperpigmentación 38,10%, manchas café con leche 23,81%;

en esqueléticas se observó alteración de pulgar 31,58%, ausencia de radio 15,79%; en el 25% se observó compromiso renal, cuya característica principal con el 12% fue la ectopia renal y 1 paciente mono-reno; para gastrointestinales destacan FTE 33,33% y MAR 11,11%; en neurológicas se observaron microcefalia 15,38% y defectos tubo neural 7,69%; por último en las cardíacas destaca PCA 10,00%.

El Grupo Europeo de Investigación sobre AF (EURFAR por sus siglas en Ingles) ha recopilado los datos clínicos, moleculares y celulares de 245 con AF de 24 países: Sudáfrica (49), Reino Unido (33), Alemania (29), Turquía (27), Italia (20), Francia (18), Países Bajos (18), Emiratos Árabes Unidos (7), Egipto (6), los Estados Unidos de América (6), la India (4), el Pakistán (4) y España (4). Bangladesh (3), China (3), Arabia Saudita (2), Grecia (2), Líbano (2), Polonia (2), Rusia (2), África (1), Austria (1), Brasil (1) y Hungría (1). Faivre et al, 2000 reportaron la prevalencia de las anomalías por sistema el 47% presentó alteraciones en extremidades, 22% de riñón, 18% de esqueleto y 10% de anomalías cardíacas, siendo estas similares a las encontradas en el estudio.<sup>33</sup>

Las características principalmente descritas son hiperpigmentación, talla baja, alteraciones radiales, Dokal en el 2010 en una cohorte de 50 pacientes la frecuencia de mayor a menor fue 71% anomalías esqueléticas, piel con 64%, estatura baja 63% microftalmia 38%, renales y alteraciones en genitales masculinos en el 34% y 20% respectivamente. Seguimiento de manifestaciones gastrointestinales, cardíacas, sistema nervioso central. La pérdida de audición se reporta entre 11%-15% y en nuestro estudio se observó en el 32% de los pacientes. Hasta el 30% de los afectados pueden no presentar alteraciones clínicas o de laboratorios en la fase inicial de la enfermedad.

El diagnóstico se realizó con fragilidad cromosómica espontánea e inducida con mitomicina C y/o diepoxibutano el cual se obtuvo en el 100% de los pacientes, y en los pacientes con alta sospecha diagnóstica pero con resultados negativos se realizó cultivo de fibroblastos en piel siendo estos positivos en dos pacientes uno de los cuales fue mosaico y está descrito en la literatura que hasta en el 25% de los pacientes con esta alteración genética dan resultados falsos negativos en las pruebas iniciales.

El tratamiento en los pacientes de AF con alteraciones hematológicas se realiza con andrógenos, y terapia de soporte con transfusiones de hemocomponentes y uso de antimicrobianos de amplio espectro en caso de infecciones al presentar la falla medular, en el 77,42% se indicó terapia con andrógenos la mayoría de los pacientes con mesterolona y danazol sin embargo en México se ha tenido dificultad con la consecución de estos medicamentos por lo que el tratamiento es intercambiable de acuerdo a la disponibilidad. En algunos pacientes se dio tratamiento junto con prednisona a dosis bajas con la finalidad de mitigar los efectos adversos de los andrógenos en los pacientes. El 58% presentó respuesta, el 37,50% en las tres líneas celulares, 12,50% en dos líneas y 8,33% en una línea.

La HB presentó la mayor respuesta en el 56,52% de los pacientes, seguido de neutrófilos 52,17% y plaquetas 43,48%.

La terapia con andrógenos es ampliamente utilizada en la fase de citopenias sin altos requerimientos transfusionales y de acuerdo al protocolo de manejo se inician con datos de falla medular. Es frecuentemente citado en cohortes pequeñas en la literatura respuesta entre 50-70% con andrógenos (Dokal et al, 2006).

La cohorte Alemana de 37 pacientes con AF y tratamiento con andrógenos (Paustian et al, 2016) 32 pacientes fueron tratados con oximetolona, 3 con danazol, 1 con mesterolona y 1 con noretindrona. 25 pacientes 68% tuvieron respuesta a nivel de HB, plaquetas en el 57% mayor respuesta que el observado en este estudio, y neutrófilos solo se reportó 48% siendo este menor. La media de respuesta en nivel de Hb fue 14 semanas, para plaquetas 15 semanas y para neutrófilos 11.5 semanas. Sugiriendo que la respuesta ocurre entre los 3-4 meses.

Scheckenbach et al. en una revisión retrospectiva de 8 pacientes con AF que fueron tratados con danazol encontraron que en 7 pacientes, los valores para los recuentos de hemoglobina y plaquetas aumentó en promedio > 50% sobre los recuentos de inicio dentro de los 6 meses y se mantuvo estable durante hasta 3 años a pesar de la reducción de la dosis de danazol.

Finalmente el TCHP se realizó en 4 pacientes 12,90% los cuales progresaron a falla medular con aumento de requerimiento de transfusiones, 3 se realizaron de donador relacionado 100% compatible, 2 de fuente de médula ósea y uno de sangre periférica esto por deterioro clínico de paciente y requerir el TCHP de manera inmediata. Un paciente falleció por shock séptico de origen abdominal y falla mutiorgánica, teniendo una sobrevida 66% hasta el momento. Solo un paciente recibió TCHP haploidéntico de sangre periférica ya que no contaba con donador relacionado 100% pero la falla medular progresa con aumento en requerimiento de transfusiones e infecciones. El paciente falleció por shock séptico. Todos con quimerismo al 100% y sin presencia de Enfermedad Ijerto Contra Huesped (EICH).

Khan et al, 2015 refieren que el TCHP temprano (quizás "preventivo", antes del desarrollo de indicaciones clínicas aceptadas) puede eliminar la aparición de anemia aplásica, AML o MDS, con la compensaciones de mortalidad o morbilidad relacionada con el tratamiento y el beneficio de un procedimiento electivo en lugar de emergente. Si bien tiene ventajas con respecto a falla medular, LAM, SMD este se puede asociar con aumento de mortalidad secundaria a complicaciones del trasplante (Alter, 2017). Las recomendaciones actuales siguen estando a favor de TCHP en caso de progresión de falla medular y aumento de requerimientos transfusionales con persistencia de HB <8g/dl, NA <500, plaqueta <30.000 en caso de donador 100% compatible.

Soporte transfusional fue requerido en el 58% de los pacientes con promedio de 28 transfusiones con rangos entre 1 hasta 70, a mayor transfusiones mayor riesgo de

complicaciones y Alter, 2017 describe que menos de 20 transfusiones antes de TCHP tiene mejor sobrevida que los que tiene mayor número de transfusiones.

Con respecto a la mortalidad de 31 pacientes 9 fallecieron corresponde 31%, 2 pacientes perdieron seguimiento y no fueron contados en estos, la edad promedio fue a los 13 años, la causas de muerte fueron causas infecciosas y hemorragias intra-cranianas secundarias a falla medular. Así mismo se observó que solo la trombocitopenia presentó significancia en la proporción de pacientes fallecidos con p-valor de 0,013, donde el 40,91% de los pacientes con trombocitopenia murió. Se realizó la descripción de las características demográficas y clínicas de 31 pacientes con AF siendo esta un número significado comparado con lo reportado en la literatura, y estos datos son el punto de partida para nuevos estudios con la finalidad de establecer factores de riesgo asociados para morbimortalidad así como establecer los eventos secundarios al uso prologado de andrógenos, este estudio tiene sesgos por ser retrospectivo y cuya fuente de datos son los expedientes diligenciados por diferentes personas, en muchos casos no se encontraron y en otros están incompletos otros pacientes perdieron seguimiento clínico.

## **9. CONCLUSIONES:**

- AF es una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones que requiere manejo inter-disciplinario dado la morbimortalidad asociada y transformaciones a otros cánceres por lo que requieren seguimiento estrecho y continuo.
- No se evidenció transformación clonal a LMA o SMD en este estudio, sin embargo debe realizarse estudio de cariotipo anual en todos los pacientes para identificar el SMD de manera precoz.
- Dado que la terapia con andrógenos resulta efectiva hasta en dos tercios de los pacientes y se observó respuesta en nuestro estudio comparable a la literatura médica, se recomienda establecer protocolos de seguimientos para poder determinar de manera oportuna los eventos adversos al uso crónico incluso años de estos medicamentos. Está descrito estudios de laboratorios de control cada 3-6 meses y US hepatobiliar cada año por el riesgo de adenomas y compromiso hepático.
- El uso de corticoides no se ha establecido y no se recomienda como manejo en pacientes con AF. Inicialmente se utilizó a dosis bajas para disminuir efectos adversos por los andrógenos, sin embargo no existen estudios controlados ni metaanálisis que evidencien algún beneficio y dado que el riesgo supera el beneficio no se debe implementar como terapia conjunta.



- La frecuencia de asociación VACTER-H en nuestra población fue baja sin embargo este pudo ser debido a que muchos pacientes no completan los estudios requeridos para establecer la presencia o ausencia de esta, es necesario crear un esquema de abordaje para pacientes con sospecha de AF aún sin alteraciones hematológicas características, se sugiere realizar una hoja de valoración inicial específica para aquellos pacientes con sospecha de la enfermedad y de seguimiento de los pacientes con diagnóstico establecido, así se podrá obtener una frecuencia real y comparar con la literatura.
- El acrónimo PHENOS podría ser una herramienta útil para la valoración inicial de los pacientes con sospecha de AF, tiene otras características distintas con la asociación VACTER-H pero frecuentes en estos pacientes y la combinación de las dos demuestra una alta asociación con AF.
- Finalmente es necesario estudios prospectivos de AF con posibilidad de seguimiento en el adulto con lo que se podrá establecer frecuencias de presentación de comorbilidades asociadas a la evolución natural de la enfermedad.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alter B. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre and post- transplant. *Blood*. 2017;130 (21):2257-2264.
2. Schifferli A, Kühne T. Fanconi Anemia: Overview of the Disease and the Role of Hematopoietic Transplantation. *Journal of Pediatric Hematoly Oncoly* 2015;37:335–343.
3. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management, 4th ed. Eugene, OR: Fanconi Anemia Research Fund, Inc.; 2014-
4. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*. 1989;73:391-396.
5. Yamashita T, Nakahata T. Current Knowledge on the Pathophysiology of Fanconi Anemia: From Genes to Phenotypes. *International Journal of Hematology* 2001;74:33-41.
6. Savage SA, Dufour C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Seminars of Hematology*. 2017; 54(2):105-114.
7. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol*. 2017; 177(4):526-542.
8. Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an International Fanconi Anemia Registry study. *Am J Med Genet*. 1997; 68:58–61.
9. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 2001;107: 744–754
10. Bagby G. Recent advances in understanding hematopoiesis in Fanconi Anemia. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):105
11. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *Journal Medicine Genetic* 2007;44:1–9.

12. Duxin JP, Walter JC. What is the DNA repair defect underlying Fanconi anemia? *Curr Opin Cell Biol.* 2015;26(37):49–60.
13. Cheung RS, Taniguchi T. Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers. *Int J Hematol* (2017) 106:335–344-
14. Palovcak A, Liu W, Yuan F, Zhang Y. Maintenance of genome stability by Fanconi anemia proteins. *Cell Biosci* (2017) 7:8.
15. Knies K, Inano S et al. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. *The Journal of Clinical Investigation* 2017;127(8):3013–3027.
16. Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, *et al.*: Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell.* 2001; 7(2):24962
17. Offit K, Levrán O, Mullaney B, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1548–1551.
18. Kasiani Myers et al. The Clinical Phenotype of Children With Fanconi Anemia Caused by Biallelic *FANCD1/BRCA2* Mutations *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:462–465
19. Ameziane N, May P, et al. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in *RAD51*. *Nat Commun.* 2015;18(6):8829.
20. Fargo J, Rochowski A, Giri N et al. Comparison of Chromosome Breakage in Non-Mosaic and Mosaic Patients with Fanconi Anemia, Relatives, and Patients with Other Inherited Bone Marrow Failure Syndrome. *Cytogenet Genome Res.* 2014 ; 144(1): 15–27
21. Shimamura A, Alter B. Pathophysiology and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Blood Rev.* 2010 May ; 24(3): 101–122.
22. Du W, Rani R, Sipple J, *et al.*: The FA pathway counteracts oxidative stress through selective protection of antioxidant defense gene promoters. *Blood.* 2012; 119(18): 4142–51.
23. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute Inherited Bone Marrow Failure Syndrome Cohort After 15 Years of Follow-up. Washington, DC: American Society of Hematology; 2016

24. Pavlatos AM, Fultz O, Monberg MJ, et al. Review of oxymetholone: a 17 alpha-alkylated anabolic-androgenic steroid. *Clin Ther.* 2001;23:789–801;
25. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, et al. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *J Pediat.* 1994;124:144–150.
26. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood.* 2007;109:2256–2262.
27. Khan NE, Rosenberg PS, Alter B. Preemptive Bone Marrow Transplantation and Event-Free Survival in Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 October ; 22(10): 1888–1892.
28. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood.* 2013; 122:4279–4286.
29. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood.* 2016;127(24):2971-2979.
30. Tipping AJ, Pearson T, Morgan NV, 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.* 2001; 98(10):5734-9.
31. Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A-->T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood.* 1995; 86(11):4034-8.
32. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet Part A* 170A:1520–1524.
33. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 2010;150:179–188.
34. Rose SR, K MO, et al. Oxandrolone for the Treatment of Bone Marrow Failure in Fanconi Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:11–19.
35. Scheckenbach K, Morgan M. Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 48 (2012) 128–131.

36. Paustian L, Chao MM, et al. Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. *Pediatric Hematology and Oncology* 2016; Vol 33, No 5: 1-12
37. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. *European Fanconi Anemia Research Group. Blood* 2009, 6:4064– 4070.
38. Joly RF. Respuesta clínica de altas dosis de metilprednisolona en el manejo de la anemia aplásica severa. (Tesis de Post – Grado para obtener Título de especialidad Hematología Pediátrica). Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Pediatría México. (1990).
39. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors, *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2018.
40. Azik FM, Ileri T, et al. Fanconi Anemia: 29 Years Experience in a Single Center. *International Journal of Hematology and Oncology*. UHOD Number: 4 Volume: 20 Year: 2010.

## 10 ANEXOS

### 10.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Nº	FASE/ ACTIVIDAD	ENE/18	FEB/18	MAR/15	ABR/18	MAY/18	JUN/18	AGO/18	SEP/18
1	Realización de protocolo	■	■	■	■	■	■	■	■
2	Presentación de protocolo a la unidad evaluadora	■	■	■	■	■	■	■	■
3	Recolección de Datos	■	■	■	■	■	■	■	■
4	Análisis estadístico	■	■	■	■	■	■	■	■
5	Discusión y conclusiones	■	■	■	■	■	■	■	■
6	Informe final	■	■	■	■	■	■	■	■
7	Presentación de tesis	■	■	■	■	■	■	■	■

### Propuesta para Valoración y Seguimiento Pacientes con AF

Antecedentes y Sistemas		Exámenes e imágenes	Seguimiento
-Familiares	Si-----; No----- Endogamia: Si-----; No-----		
-Perinatales	EG: Peso: P Talla: P RCIU:		
-Hematológicas	Hb NA Plaquetas Falla medular edad: LAM SMD	BH, AMO, BMO Cariotipo DX	BH cada 2-3 meses de acuerdo a evolución cariotipo y AMO cada 2-3 años antes si síntomas
-SNC	Microcefalea P Hidrocefalia Alteración en hipófisis Defectos septum Defectos tubo neural	RMN cerebral al Dx	
-Esqueléticas	Espina bífida Hemivertebras Escoliosis Alteraciones Radio Alteraciones pulgar Hipoplasia Tenar DDC	Rx de columna al Dx  Rx de huesos largos al Dx	Único
-Ojos	Microftalmia Hipertelorismo Catarata Ptosis	Valoración oftalmología al Dx	Única si es NL
-Oído	Hipoacusia tipo Alteración en morfología Alteración en habla	Audiometría al Dx y realizar cada 2-3 años	Valoración ORL al Dx >10años nasolaringoscopia Dx.
-Cardiacas	PCA CIA CIV Estenosis Pulmonar Estenosis aórtica CoAo	Ecocardiograma al Dx Rx de tórax al Dx	Única si es NL

-Gastrointestinal	FTE MARA Atresia esofágica o intestinal Pancreas anular Pobre ingesta	Us Abdominal	
-Renal	Riñón en herradura Ectópico Alteraciones ureteros	Us al Dx	Valoración nefrología al Dx
-Genitales M	Hipospadia Criptorquidia		
-Genitales F	Hipogonadismo Alteraciones en Útero Infertilidad		Aplicación VPH obligatorio luego de 9 años Valoración G/O desde los 13 años, Exploración vulva-vaginal >18 años Papaniculao >18 año anual o al IRS
-Piel	Hipopigmentación Manchas café leche Hiperpigmentación		
-Endócrinas	Talla baja P Resistencia insulina Hipotiroidismo Diabetes	**Función tiroidea, lípidos Glucosa al DX *Carpograma , *IGF-1 – IGFBP-3 + *DMO - 14 años	Endocrinólogo valoración anual y seguimiento de acuerdo evolución
-Estomatología	Riesgo de Ca orales	Valoración al Dx	>10 años valoración cada 6 meses
-Genética		Valoración Dx	
Asociación Acrónimo	V: A: C: T: E: R: L: H:	P: H: E: N: O: S:	
Fragilidad Cromosómica	Si----- No-----	Espontanea MMC DPB	



<b>Tratamiento</b>	<b>Andrógenos</b>	<b>Valoración función hepática Dx Us hepato-biliar DX</b>	<b>PFH cada 3 meses Us hepato-biliar anual</b>
--------------------	-------------------	---	--

\*De acuerdo a la clínica, " anual,