



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

**“FACTORES ASOCIADOS CON LA TALLA BAJA, PESO BAJO
Y MICROCEFALIA EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.”**

PRESENTA:

DRA. FERNANDA JUDITH MORENO PAZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. BENILDE GARCIA DE TERESA

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO



CIUDAD DE MÉXICO, 2024



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.

**“FACTORES ASOCIADOS CON LA TALLA BAJA, PESO BAJO Y MICROCEFALIA EN
PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. BENILDE GARCIA DE TERESA
TUTOR DE TESIS**

Índice.

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	1
Introducción.	1
Anemia de Fanconi.	1
Crecimiento.	7
Evaluación del crecimiento.	11
Factores asociados con microcefalia, talla baja y peso bajo.	14
Factores que influyen en el crecimiento en el marco de la Anemia de Fanconi:.....	18
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	22
5. JUSTIFICACIÓN.....	22
6. OBJETIVOS.....	22
a) Objetivo General.....	22
b) Objetivos Específicos.....	22
7. HIPÓTESIS.	23
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	23
Clasificación de la investigación:	23
Población de estudio:	23
9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	34
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
12.RESULTADOS.	35
Características de la población de estudio.	35
Características de las madres de los pacientes previo y durante la gestación de los pacientes con AF.	39
Características generales de los pacientes con AF.....	41
Características somatométricas de los pacientes con AF.....	45
Somatometría al nacimiento de los pacientes con AF.....	45
Somatometría al ingreso al INP de los pacientes con AF.....	46
Somatometría en último registro en expediente clínico del INP de los pacientes con AF.	48

Comparación a través del tiempo de peso, talla y perímetro cefálico.	50
Estado nutricional al ingreso y en último registro de pacientes con AF en el INP.	52
Determinación de desnutrición crónica al ingreso y en último registro de pacientes con AF en el INP.....	53
Comparación de variables que afectan el crecimiento contra somatometría en último registro de pacientes con AF en el INP.	54
13.DISCUSIÓN.	62
14. CONCLUSIONES.	69
15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	70
16. BIBLIOGRAFÍA.....	71

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

Introducción.

Anemia de Fanconi.

La Anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de inestabilidad cromosómica, principalmente de herencia autosómica recesiva, por variantes patógenicas en al menos 22 genes, multisistémica causada por defectos en la capacidad celular para la reparación del ADN (1,2). Se caracteriza por presentar alteraciones del desarrollo físico muy diversas y en diferentes órganos hasta en un 70% de los casos, falla medular progresiva y predisposición a desarrollar síndromes mielodisplásicos, neoplasias principalmente leucemia mieloide aguda y tumores sólidos (2,3). Las manifestaciones clínicas son muy variables con afección multisistémica; por lo tanto, requiere un manejo integral e interdisciplinario (2).

Fue descrita en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi, en tres hermanos con diferentes malformaciones congénitas, astenia, infecciones de repetición y sangrados espontáneos por falla en la función de la médula ósea. El diagnóstico precoz permite para el paciente un buen control de la afectación hematológica, la planeación de los tratamientos quirúrgicos antes de la instauración de la trombocitopenia, y para la familia, un consejo genético adecuado con extensión diagnóstica que permita identificar hermanos afectados con fenotipos atenuados o diagnóstico prenatal o preimplantación que permita identificar productos que puedan ser posibles donantes de progenitores hematopoyéticos para un hermano afectado (4).

Epidemiología.

La AF es el síndrome hereditario de falla medular más frecuente en la infancia (4). La prevalencia mundial estimada es de 1 a 5 casos por millón de habitantes. Se ha calculado que la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1 en 300, aunque en algunos grupos endogámicos, en los que la frecuencia es mayor, como los judíos Askenazí o los gitanos españoles, en los que la frecuencia de portadores es de hasta 1 en 70 (5). Presentan mayor prevalencia de la enfermedad algunos grupos poblacionales por presentar mutaciones fundadoras o con alta tasa de consanguinidad (3). Mientras que en México no existen datos epidemiológicos exactos (6). Sin embargo, en el Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría de México, se diagnostican anualmente cerca de 10 casos nuevos de

entre unas 80 muestras provenientes de múltiples instituciones de salud de la República Mexicana (5). De acuerdo a la literatura, la proporción de hombres y mujeres es de 1.2:1 (7). La edad media al diagnóstico es de 8 años, sin embargo el 75 % de los casos se diagnostica entre los 4 y 14 años aunque hay casos reportados desde el nacimiento hasta los 48 años (3,8).

Fenotipo clínico.

Las alteraciones que se identifican en el fenotipo de la AF pueden dividirse en 3 grupos: hematológicas, oncológicas y alteraciones del desarrollo físico (9). Las manifestaciones hematológicas dan nombre a la enfermedad y aparecen hasta en el 96% de los casos (10). El desarrollo de neoplasias varía del 12 al 17%, según la población estudiada (10,11). La mediana de edad de inicio de las neoplasias, es de 16 años (3,11,12). Se ha reportado en casi el 80% de los casos con AF la presencia de al menos una alteración del desarrollo físico (13).

Hematológico.

La AF puede clasificarse como un síndrome de falla medular (8). Las manifestaciones hematológicas dan nombre a la enfermedad y aparecen en el 96% de los pacientes (10). Clínicamente, los pacientes presentan palidez, sangrado e infecciones de repetición y alrededor de 7% de los pacientes desarrolla síndrome mielodisplásico (14). La anemia aplásica está presente en más del 90% de los afectados, siendo esta la característica hematológica primordial. La pancitopenia se desarrolla entre los cinco y diez años. La primera manifestación es la macrocitosis, la siguen la trombocitopenia y la neutropenia (8). Las alteraciones hematológicas suelen presentarse pasando varios años, lo que dificulta la sospecha diagnóstica en caso de ausencia de defectos al nacimiento, por lo que no se deben pasar por alto las alteraciones de pigmentación y el retardo en el crecimiento pre y postnatal (15).

Oncológico.

Es un padecimiento que predispone a neoplasias, a la leucemia mieloide aguda, tumores sólidos como los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, tumores del tracto genitourinario y tumores hepáticos (7,14). El riesgo relativo de desarrollar cáncer en pacientes no trasplantados es de 19 veces más que en población general (11). Así mismo, se reporta una mayor predisposición de presentar diferentes neoplasias comparado con la población en general, con

riesgo relativo de 527 veces más de presentar carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y un riesgo relativo de 213 veces más de presentar leucemia mieloide aguda (11).

Alteraciones del desarrollo físico.

La anemia de Fanconi es un síndrome con alta frecuencia de anomalías dismorfológicas o alteraciones del desarrollo físico (16). El 60-79% de los casos presentan alguna malformación congénita, siendo el fenotipo extremadamente heterogéneo con afección multisistémica (2,13,17,18). Se presenta variación fenotípica intrafamiliar, con expresividad variable, se ha demostrado discordancia entre gemelos monocigóticos afectados, ya que un hermano puede tener alguna o múltiples malformaciones y el otro carecer de ellas (15).

Un estudio retrospectivo amplio de la literatura describió que las características mas frecuentes en un grupo estudiado de pacientes afectados con AF fueron talla baja (43-45%), defectos en las extremidades superiores (eje radial) (35-40%), cambios en la pigmentación de la piel (36-37%), malformaciones renales (24-27%) y microcefalia (26-27%); el resto de las anomalías estuvieron presentes en <20% de los pacientes (Figura 1) (13). El 4% de los pacientes presentaba talla baja como hallazgo aislado y el 21% no presentaba anomalías físicas (13). Sin embargo, se han reportado diversas manifestaciones en casi todos los aparatos y sistemas (9,13,19).

Se describe que la búsqueda intencionada de las alteraciones del desarrollo físico aumenta su detección, como en el caso de las alteraciones pigmentarias pueden detectarse después de la evaluación dermatológica hasta en un 97% y en relación a las anomalías estructurales del sistema nervioso central se pueden identificar hasta en un 90% de los casos posterior a la revisión de estudios de neuroimagen (20,21).

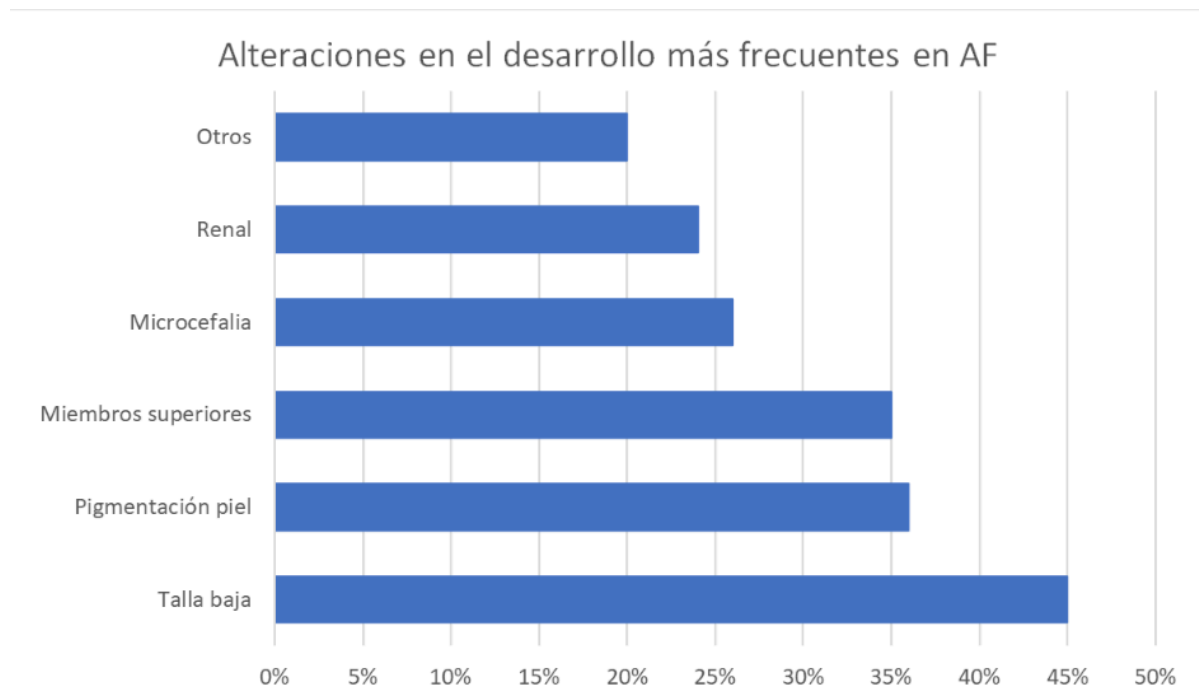


Figura 1. Alteraciones del desarrollo físico más frecuentes en pacientes con AF(13).

Dentro de las manifestaciones clínicas de en los pacientes con AF se describen los acrónimos VACTERLH y PHENOS, los cuales describen la asociación de diferentes manifestaciones clínicas presentes juntas con una frecuencia mayor que las esperadas por azar.

VACTERL-H.

La asociación VACTERL-H se describe cuando se presentan 3 o más anomalías congénitas incluidas en el acrónimo. En el cual se incluyen las siguientes anomalías congénitas: anomalías vertebrales (V), alteraciones anales (A), malformaciones cardíacas (C), fístula traqueoesofágica (T), atresia esofágica o duodenal (E), malformaciones renales (R), anomalías estructurales de miembro superior (eje radial) (L) e hidrocefalia (H) (22).

Los pacientes con AF a menudo presentan anomalías congénitas que sugieren el diagnóstico de asociación VACTERL-H (22). Se desconoce la frecuencia exacta de la asociación AF-VACTERL-H, sin embargo, este fenotipo se ha descrito presente entre 5 y 33% de los casos confirmados con AF (13,19,23). Se estima que hasta el 10% de los casos de AF se describen de manera inicial únicamente como asociación VACTERL-H (22). Las manifestaciones del

acrónimo VACTERL-H, en asociación con AF, es más frecuente encontrar anomalías renales con anomalías en extremidades superiores (radial y/o pulgar) en conjunto, se encuentran presentes hasta en el 93% de los casos de AF, mientras que estas mismas manifestaciones de manera aisladas, sin asociación con AF, se encontraban presentes en menor proporción, en menos del 30% de los casos; por lo que la presencia de estos defectos al nacimiento debe conducir a la sospecha de AF (22).

PHENOS.

El acrónimo PHENOS incluye las características fenotípicas de pigmentación, microcefalia, microftalmos, afección a sistema nervioso central (no hidrocefalia), otológicas y talla baja, estas son características identificables en AF que no están incluidas en VACTERL-H(19). La asociación AF PHENOS se encuentra en el 9% de los pacientes (13). PHENOS puede estar asociado en los pacientes con AF y VACTERL-H hasta en un 4% de los casos (22). Se describe que los pacientes que tenían asociación AF-VACTERL-H presentaban microftalmos en todos los casos y alrededor del 90% tenían microcefalia y/o anomalías otológicas (19). En porcentajes se describe que la combinación de manifestaciones de PHENOS identificadas en pacientes con AF-VACTERL-H, fueron PHENOS (o PHENS o PHEOS) en un 67%, HENO (o HENOS) en un 22% y PENO o PENS en un 11% (19).

Herencia de la Anemia de Fanconi.

Los genes y grupos de complementación (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG/XRCC9*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCO/ERCC4/XPF*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/MAD2L2/REV7*, *FANCW/RFWD3*) afectados en la AF están involucrados la vía de respuesta ante el daño del ADN de tipo enlaces covalentes cruzados (7,24). Esta vía participa en la reparación del ADN, lo que genera rupturas y aberraciones cromosómicas, generando un fenotipo celular con fragilidad cromosómica y alteraciones en el ciclo celular que se exacerban por la exposición a agentes alquilantes (7). En la mayoría de los individuos con AF, se han identificado variantes en genes que se transmiten con un patrón de herencia autosómico recesivo, sin embargo, también se han identificado variantes con un patrón de herencia autosómico dominante, como es el caso *FANCR*, y herencia ligada al X en *FANCB* (7,25). Se han detectado variantes patogénicas en el gen

FANCA en 60-70% de los pacientes, en *FANCC* en 14% y en *FANCG* en 10%; el resto de los pacientes se distribuyen en el resto de los grupos de complementación presentando una frecuencia baja (3). Existen algunos pacientes con diagnóstico confirmado de AF a los que no ha sido posible asociar a alguno de los grupos de complementación conocidos, ya que probablemente tienen variantes patogénicas en otros genes que aún no han sido identificados como parte de la vía FA/BRCA (6).

Diagnóstico clínico diferencial.

La AF comparte características que se presentan en diferentes padecimientos, como los siguientes (15,26–29):

1. Alteraciones del eje radial: Asociación VATER/VACTERL-H, Síndrome de Baller-Gerold, Síndrome de trombocitopenia y aplasia radial, Síndrome de Townes- Brocks, Síndrome de Holt-Oram, Síndrome de Feingold.
2. Aplasia de médula ósea: Disqueratosis congénita, Síndrome de Shwachman-Diamond, Anemia de Diamond-Blackfan, Síndrome de Dubowitz.
3. Trastorno del crecimiento:
 - a. Peso bajo: Síndrome de Seckel, Síndrome de Bloom, Síndrome de Dubowitz.
 - b. Talla baja: Ataxia telangiectasia, Síndrome de Bloom, Síndrome de Dubowitz.
 - c. Microcefalia: Ataxia telangiectasia, Síndrome de Feingold, Síndrome de Dubowitz.
4. Hipersensibilidad a agentes que dañan el ADN: Síndrome de Nijmegen.

Diagnóstico de laboratorio.

Las pruebas diagnósticas de AF son altamente especializadas, por lo que solo los laboratorios con amplia experiencia deben realizar estas pruebas (2). Las proteínas de la vía FA/BRCA están encargadas de reconocer el daño y de la reparación del DNA; dicha vía es anormal en los pacientes con AF, lo que genera inestabilidad genómica e inestabilidad cromosómica espontánea (30). Así mismo presentan sensibilidad a la exposición a agentes alquilantes bifuncionales (mitomicina C (MMC) y el diepoxibutano (DEB)), lo que genera aberraciones cromosómicas (2). El estudio de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de sangre periférica, inducidas por agentes alquilantes bifuncionales, como DEB o la MMC), es el estándar de oro para el diagnóstico de AF (28,31,32).

Se recomienda que el diagnóstico citogenético se realice tres meses después de la última transfusión o bien se cultiven fibroblastos de piel para realizar el estudio, ya que las transfusiones sanguíneas pueden generar resultados citogenéticos erróneos (6). También es posible utilizar métodos de genotipificación para la detección de variantes patogénicas en alguno de los genes asociados a AF (33–35).

Crecimiento.

Definición.

El crecimiento es un proceso biológico que va desde la fecundación hasta el término de la maduración esquelética y sexual. Se caracteriza por un incremento de masa (incluyendo peso y talla). La determinación del crecimiento es multifactorial, ya que se ve afectado por factores intrínsecos y extrínsecos (36). La valoración del crecimiento constituye un indicador sensible de su estado de salud y bienestar, ya que para el adecuado desarrollo del potencial genético de crecimiento se requiere un adecuado funcionamiento tanto de distintas variables como la nutrición, el entorno psicosocial, el medio interno, las estructuras físicas, los mecanismos biológicos de regulación, entre otros (37).

Componentes del crecimiento según “Modelo ICP”.

La curva que representa el crecimiento humano normal muestra una morfología sigmoide. Kalberg propuso un modelo matemático de la curva de crecimiento conocido como “modelo ICP” (Fetal- Infancy, **C**hildhood, **P**uberty), en la cual, el crecimiento normal estaría formada por tres componentes: 1) fetal-primera infancia; 2) prepuberal o de la segunda infancia; y 3) puberal (38). Este modelo permite relacionar cada uno de los componentes con los factores biológicos que los afectan; de forma que, la alteración de alguno de los componentes permite una orientación diagnóstica (37).

Componente fetal-primera infancia.

El componente fetal-primera infancia va desde la media gestación hasta los 2-3 años de edad. La velocidad de crecimiento es continua, con una mayor rapidez en la vida intrauterina. El crecimiento fetal, no depende únicamente del genotipo, sino del espacio disponible para crecer (tamaño uterino y materno), de la función placentaria y de la nutrición materna. Durante los primeros meses de vida, la nutrición es el principal factor determinante del crecimiento, sin

embargo se ve influenciada por el genotipo, como consecuencia, se producen aceleraciones o desaceleraciones en función de su potencial de crecimiento (talla blanco familiar) y/o de su ritmo de maduración (37).

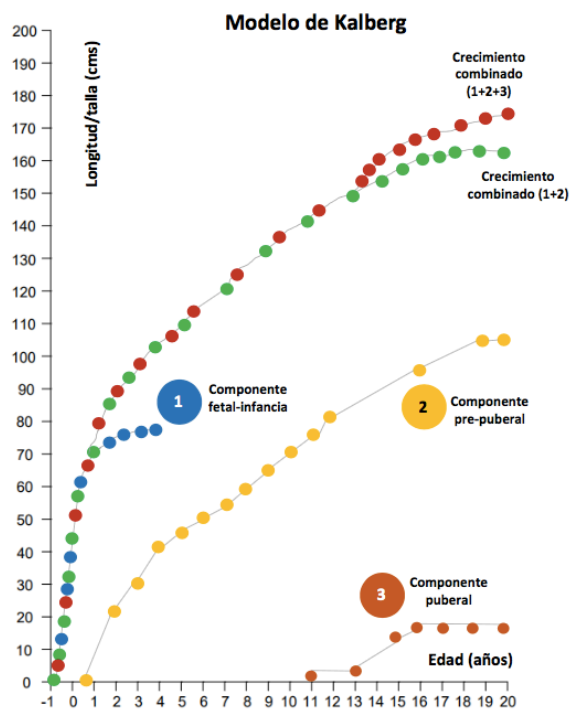
Componente prepuberal o de la segunda infancia.

Este componente, va de los 6 y 12 meses de edad postnatal y persiste hasta el inicio puberal . Se presenta una desaceleración progresiva de la velocidad de crecimiento, razón por la que se conoce como “depresión prepuberal de la velocidad del crecimiento”, presenta un ritmo de crecimiento entre 5-7 cm/año y persiste hasta el inicio del crecimiento puberal, momento en que se alcanza el nadir de 4,5 y 5 cm/año (37). Durante este periodo el principal regulador del crecimiento es el genotipo. Los niños con talla familiar baja o maduración lenta tienden a crecer con una velocidad de crecimiento media inferior al percentil 50; a diferencia de los niños con talla familiar alta o maduradores rápidos que tienden a hacerlo por encima del percentil 50. Esta diferencia es la principal responsable de la diferencia de la talla adulta (37).

Componente puberal.

El componente puberal es determinado por el genotipo, responsable del ritmo de maduración individual y del momento en que se inicia la pubertad. Su aparición se manifiesta por una clara aceleración en la velocidad de crecimiento, el llamado “estirón puberal”. En las niñas, la aparición del botón mamario (estadio II de Tanner) marca el inicio puberal, suele coincidir con el inicio del “estirón puberal”, a una edad media de 10,5-11 años. La menarca, es un fenómeno tardío, que se produce alrededor de 2 años después del inicio puberal (estadio IV de Tanner), cuando el estirón está prácticamente finalizado. El crecimiento postmenarquia es variable, entre 4 y 11 cm (media de 6-7 cm). En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el aumento del volumen testicular (≥ 4 ml), a una edad media de 11,5-12 años. En el varón, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, ya que inicia aproximadamente un año después (12,5-13 años), en un estadio III de Tanner. Esta etapa se ve influenciada por la acción de los esteroides sexuales, por sus acciones anabolizantes sobre el cartílago de crecimiento y porque incrementan la secreción de hormona del crecimiento; de forma que, su acción sinérgica es responsable del estirón puberal, pero también del cierre de los cartílagos de crecimiento. El

crecimiento cede en los varones a una edad media de 21 años y en las mujeres a una edad media de 17 años (37).



1 CURVA DE CRECIMIENTO HUMANA (SUMA DE LOS COMPONENTES 1,2 Y 3)
 La curva de crecimiento humano muestra una **morfología sigmoide**, formado por dos periodos de crecimiento muy rápido, prenatal-dos primeros años y puberal (componentes 1 y 3), separados por un periodo de crecimiento más lento y estable, entre los tres años y el inicio del estirón puberal (componente 2).

1 CURVA DE CRECIMIENTO HUMANA (SUMA DE LOS COMPONENTES 1,2 Y 3)
Componente fetal:
 - Crecimiento, en condiciones normales, dependiente de **nutrición y espacio físico** (tamaño materno uterino), pero no del **genotipo**.
 - Regulación hormonal por: insulina e IGFs, pero no por GH.
Componente de la 1era infancia (2do y 3er año):
 - Crecimiento dependiente de nutrición con progresiva influencia del **genotipo**:
 - ↑ Correlación entre la longitud/talla y la talla media parental o la talla adulta
 - Canalización del crecimiento entre el 2do y 3er año en función de la talla familiar y del ritmo de maduración.
 - El eje **GH-IGFs** asume progresivamente la regulación hormonal del crecimiento.

2 CURVA DE CRECIMIENTO HUMANA (SUMA DE LOS COMPONENTES 1,2 Y 3)
 - Crecimiento dependiente del **genotipo**.
 - Regulación hormonal por el eje **GH-IGFs**, aunque todos los ejes hormonales participan en la regulación del crecimiento (tiroideo, suprarrenal...)

3 CURVA DE CRECIMIENTO HUMANA (SUMA DE LOS COMPONENTES 1,2 Y 3)
 - Su apariencia es dependiente fundamentalmente del **genotipo**.
 - Regulación hormonal por la acción sinérgica de **esteroides sexuales (HS)** y eje **GH-IGFs**.

Figura 2. Componentes de la curva de crecimiento normal humano según el modelo de crecimiento de Kalberg (39).

Alteraciones del crecimiento.

Falta en la ganancia ponderal.

La falta de ganancia ponderal o la pérdida aguda de peso produce una disminución del peso para la talla, situación conocida como “wasting” (delgado, consumido), que refleja un proceso ocurrido en un periodo reciente, puede desarrollarse rápidamente y también ser revertido con rapidez. Cuando la situación se hace crónica acaba afectándose la talla, que se reduce para la edad, conociéndose como “stunting” (bajo, atrófico) (Figura 3) (39).

Estado nutricional según afección en peso y/o talla.

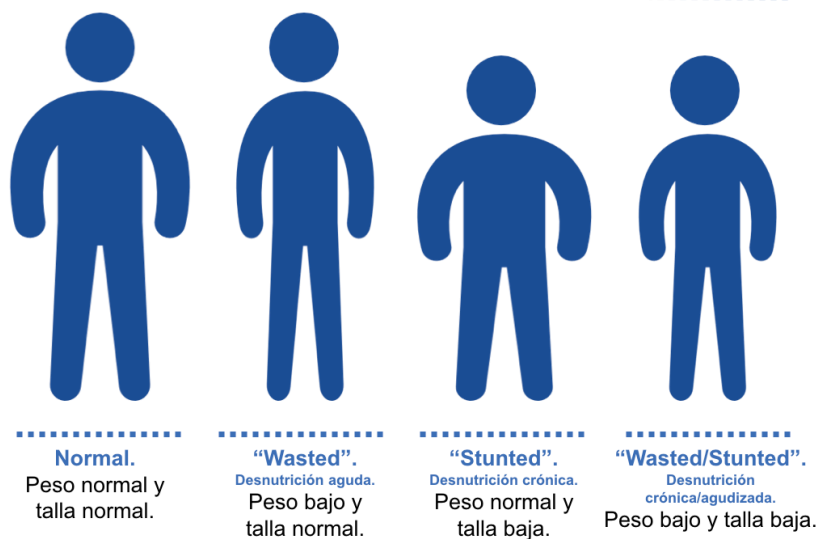


Figura 3. Se ejemplifica los estados nutricionales de los pacientes según la afección del peso o la talla (40).

Falta en la ganancia de talla.

La falta de ganancia en la talla se asocia con frecuencia a enfermedades crónicas o graves, o pueden ser el único síntoma de descuido o abuso parental. Aunque un crecimiento normal no elimina una enfermedad grave o crónica, en general apoya el juicio de que el niño está sano, excepto por enfermedad agudas, con frecuencia benignas, que no afectan al crecimiento (41).

Los patrones de crecimiento normales tienen picos y mesetas. Sin embargo, las variaciones con percentiles muy amplios requieren estudio, y lo mismo sucede con las discrepancias entre los percentiles de la talla, el peso y el perímetro cefálico (25).

El retraso en el crecimiento de causa conocida, representa alrededor del 20%, siendo por patologías que alteraran la capacidad de crecimiento como osteocondrodisplasias, alteraciones del metabolismo óseo, retrasos de crecimiento intrauterino, cromosomopatías, síndromes dismórfológicos, por causa endocrinológica, malnutrición, patología crónica o por trastorno emocional, entre otras causas (37). Se describe que cuando la ingesta calórica es inadecuada, de manera inicial disminuye el percentil de peso, después el de la talla y por último, el del perímetro cefálico (41).

Es útil identificar el inicio de la afección, ya sea pre o postnatal, ya que nos ayuda a identificar la potencial causa. La afección de inicio prenatal suelen ser el resultado de una agresión al

ambiente fetal o de un defecto genético; por el contrario, los de inicio postnatal suelen responder, a una agresión fuera del período intrauterino (37).

Evaluación del crecimiento.

La auxología es la ciencia que estudia el crecimiento y el desarrollo; la antropometría es su fundamento (40). La antropometría es el estudio de las medidas corporales (42). Las medidas antropométricas, se deben de analizar de acuerdo con la edad y el género del paciente para su interpretación (42). Es fundamental que en el análisis del crecimiento, se cuente con la edad cronológica exacta del paciente y en prematuros se debe calcular la edad postnatal corregida hasta los 18 meses para el perímetro cefálico, 24 meses para el peso y 3.5 años para la talla (43). De las medidas antropométricas se tiene peso, talla, perímetro cefálico y los índices basados en las relaciones entre ellos. Existen otros parámetros para evaluar la composición corporal del individuo, como los pliegues cutáneos y algunos perímetros (42). Otros índices que proporcionan información en la evaluación del crecimiento como la medición del segmento superior, inferior, brazada entre otros índices (44). El seguimiento permite realizar una valoración evolutiva, mediante el seguimiento de los cambios producidos a lo largo del tiempo (42).

Evaluación ponderal.

Peso. Se valora con el paciente en ropa interior en una báscula clínica (precisión de 50-100 g) previamente calibrada, es aconsejable realizar la medición en un horario establecido para evitar las oscilaciones fisiológicas (preferentemente por la mañana en ayunas)(42).

Determinación de peso bajo.

Se clasifica como peso bajo (39).

- Peso por debajo de los percentiles 3 o 5 para la edad, en más de una ocasión.
- Peso inferior al 80% del peso ideal para la edad.
- Caída de dos o más líneas principales de percentiles en las gráficas de crecimiento estandarizadas.

Sin embargo, pueden existir enlentecimientos normales en el ritmo de crecimiento y no siempre un percentil de peso inferior al percentil 3 es patológico, por lo que es importante dar seguimiento según el caso (45).

Evaluación de talla.

Talla. En niños menores de dos años, se mide la longitud o talla en decúbito entre el occipucio y el talón con un tablero de medición horizontal o antropómetro (mide la longitud del niño con una precisión de 0,1 cm). A partir de los dos años, se evalúa con un estadiómetro vertical, se mide de pie, descalzo, con los talones, la columna y el occipucio apoyados sobre un plano duro y los brazos extendidos a lo largo del tronco (42).

La estatura final es multifactorial, un factor determinante del crecimiento es el genético, regulado por factores hormonales y modificado por componentes ambientales, socioculturales, económicos y psicológicos (40). Lo ideal sería que cada población cuente con sus tablas de crecimiento de acuerdo con sus características étnicas y geográficas; sin embargo, ya que no se cuenta con este recurso se suele utilizar las tablas de crecimiento (para peso, talla, perímetro cefálico e índice de masa corporal) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para menores de dos años, o bien de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y las del Centro Nacional para Estadísticas en Salud (NCHS); para la velocidad de crecimiento se utilizan las tablas de Tanner-Whitehouse (46,47).

En el abordaje del crecimiento se utiliza el cálculo de la talla blanco familiar (TBF) (40). La TBF nos permite visualizar la talla esperada para edad y género, de acuerdo a su carga genética de sus progenitores (40). Por otro lado, se encuentra la velocidad de crecimiento, es el mejor parámetro para evaluar el crecimiento; ya que detecta la tendencia de la curva de crecimiento (40). El tiempo ideal es de 12 meses, tiempos menores a seis meses o mayores de un año, puede sobreestimar o subestimar la velocidad de crecimiento real (40). Ya que un niño sano puede presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses de duración (48,49).

Es importante mencionar que la clasificación de la talla, existen diferentes métodos para su clasificación, una de sus clasificaciones es de acuerdo a las puntuaciones zeta (Z), de acuerdo al índice talla/edad. De acuerdo a su clasificación se puede determinar la gravedad y con ello el

riesgo de un proceso patológico (40). Mientras menor sea la PZ, el riesgo de presentar talla baja patológica es mayor, considerando que una PZ -3 desviaciones estándar (DE), se considera patológica en todos los casos, por probable causa genética.

Otras determinaciones de talla baja son **(40)**:

- Talla baja < percentil 3 o 5.
- Talla baja con 4 cm por debajo de la talla blanco familiar.
- Talla baja con 1 DE por debajo de la talla blanco familiar.
- Velocidad de crecimiento baja \leq percentil 25.

Índices ponderoestaturales. Relacionan el peso con la talla y permiten catalogar mejor el estado nutricional que con un simple valor aislado de peso y talla. Los más utilizados son el índice de masa corporal (IMC) en mayores de dos años (42).

Relación peso/talla. Mediante percentiles o calculando puntuaciones Z, relaciona ambos parámetros independientemente de la edad y es útil para detectar la malnutrición aguda y evaluación del estado nutricional en menores de dos años (42).

Evaluación de perímetro cefálico (PC).

Perímetro cefálico. Es una medida que nos ofrece una información sobre el desarrollo de los componentes del cráneo: parénquima encefálico, líquido cefalorraquídeo y cráneo (50).

La medición del PC se debe realizar con una cinta que no se pueda estirar, pero que sea flexible. Es importante buscar la mayor circunferencia pasando por tres puntos craneométricos: glabella, eurion y opistocráneo (50,51). Es frecuente cometer errores de medición, por lo que es conveniente medir al menos en dos ocasiones para mayor certeza y precisión (50,52,53).

Durante los primeros dos años de vida se alcanza el periodo de máximo de crecimiento del PC y desarrollo del sistema nervioso. Un recién nacido a término presenta un PC de 35 cm (+/-1 cm). Los tres primeros meses de vida el PC puede aumentar 0,5 cm por semana, de los 3 a los 6 meses de vida aumenta 1 cm por mes y, posteriormente, lo hace a un ritmo de 0,5 cm por mes hasta los dos años. Existen varias curvas de PC cuya principal variación está en los

primeros años de vida, por lo que es importante utilizar siempre la misma para describir la evolución (50).

Determinación de microcefalia.

Se clasifica como microcefalia:

- Perímetro cefálico menor a -2 DE para la media poblacional.
- Percentil <3 para la edad y sexo (54).

Cuando se tiene un prematuro y se conoce la edad gestacional, se recomienda los criterios de INTERGROWTH-21(55) o, en su defecto, las gráficas de la OMS, que son las recomendadas para el seguimiento hasta los 5 años de edad (52,56). Además también se cuenta con las graficas de los CDC para población pediátrica. Existen algunas graficas para el seguimiento hasta los 16 - 21 años de edad, sin embargo son poco utilizadas (51,52,57).

Factores asociados con microcefalia, talla baja y peso bajo.

La constitución genética y el entorno físico, emocional y social del individuo determinan la forma en que un niño crece y se desarrolla a lo largo de la infancia (41).

A continuación, se anexa una tabla con las diversas variantes que pueden afectar el crecimiento en la talla (tabla 1), peso (tabla 2) y perímetro cefálico (tabla 3), tanto de manera congénita como postnatal.

Tabla 1. Factores asociados a talla baja.

Congenita.	Postnatal.
<p>Genético:</p> <p>-Cromosómico: Turner, Prader-Willi, trisomía 18 y 21.</p> <p>-Monogénico: Osteocondrodisplasias, Síndromes genéticos Silver-Russell, Cornelia de Lange, Noonan.</p> <p>- Enfermedades innatas del metabolismo (en el producto): Alteración de los mecanismos reguladores (insulina, IGFs, receptor de IGF-1.</p>	<p>Genético:</p> <p>-Cromosómico.</p> <p>-Monogénico: Osteocondrodisplasias Talla baja familiar Retraso constitucional del crecimiento.</p> <p>-Enfermedades innatas del metabolismo (en el producto): Mucopolisacaridosis.</p>
(37,58,59)	(36,59)

<p>Teratogénicos:</p> <p>-Biológicos: TORCH, malaria, tripanosomiasis.</p> <p>-Químicos: Drogas, tabaco, alcohol.</p>	<p>Transgresión externa:</p> <p>Radioterapia.</p> <p>Quimioterapia.</p> <p>Fármacos.</p> <p>Sobrecarga de hierro por transfusiones sanguíneas.</p>
(37,59)	(37,58)
<p>-Deprivación: Malnutrición materna, cardiopatías congénitas.</p>	<p>-Deprivación:</p> <p>Ingesta inadecuada de nutrientes.</p> <p>Ingesta calórica insuficiente.</p> <p>Anomalías en la succión o deglución.</p> <p>Alteración en la digestión y absorción de nutrientes.</p> <p>Gasto calórico aumentado.</p>
(36,37)	(37,39,58,59)
<p>- Vascular y traumático: Implantación placentaria anómala, desprendimiento placentario, vascularización placentaria anómala, infarto placentario, malformación uterina o del cordón.</p> <p>Patología materna cardiaca y vascular</p>	<p>-Enfermedades: Gastrointestinales. Inmunodeficiencias.</p> <p>Infecciones crónicas. Hepáticas.</p> <p>Renales.</p> <p>Cardiacas.</p> <p>Pulmonares.</p> <p>Metabólicas.</p> <p>Hematológicas.</p> <p>Neoplásicas.</p> <p>Sistema nervioso. Reumatológicas.</p> <p>Endocrinológicas.</p>
(36,59)	(37,39,58,59)
	<p>Otros:</p> <p>Problemas psicosociales.</p>
	(37,39,59)

Tabla 2. Factores asociados a peso bajo.

Congénito.	Postnatal.
<p>Genético:</p> <p>-Cromosómico: Trisomía 13,18,21, Turner.</p> <p>-Monogénico: Bloom, Colagenopatías, acondroplasia.</p> <p>- Enfermedades innatas del metabolismo (en el producto y en la madre).</p>	<p>Genético:</p> <p>-Cromosómico: Trisomía 13,18,21.</p> <p>-Monogénico.</p> <p>- Enfermedades innatas del metabolismo (en el producto).</p>
(60-62)	(63,64)

<p>Teratogénicos:</p> <p>-Biológicos: Infección in útero: Toxoplasma, rubeola, CMV, herpes virus, malaria, tripanosomiasis, VIH, sífilis, chagas, listeria.</p> <p>-Químicos: Tabaco, alcohol, cafeína, heroína, warfarina, anticonvulsivantes, antineoplásicos, antagonistas del ácido fólico, propanolol, opioides.</p>	<p>Transgresión externa: Metilfenidato, L-tiroxina.</p> <p>Consumo de tóxicos</p>
(60-62)	(45,64)
<p>-Deprivación:</p> <p>Bajo peso materno previo y durante el embarazo, enfermedad materna (renal, diabetes mellitus, colagenopatía, cardíaca cianósica, anemia crónica, pulmonar), altitud elevada.</p>	<p>-Deprivación:</p> <p>Ingesta inadecuada de nutrientes.</p> <p>Ingesta calórica insuficiente.</p> <p>Anomalías en la succión o deglución.</p> <p>Alteración en la digestión y absorción de nutrientes.</p> <p>Gasto calórico aumentado.</p>
(60-62)	(45,63,64)
<p>- Vascular y traumático: Hipertensión gestacional, alteraciones en la placenta y en el cordón umbilical, hemangiomas placentarios, infartos o lesiones focales placentarios, hemorragias durante el embarazo.</p>	<p>-Enfermedades:</p> <p>Gastrointestinales.</p> <p>Infecciones crónicas. Hepáticas.</p> <p>Renales.</p> <p>Cardíacas.</p> <p>Pulmonares.</p> <p>Metabólicas.</p> <p>Hematológicas.</p> <p>Neoplásicas.</p> <p>Sistema nervioso. Reumatológicas.</p> <p>Endocrinológicas.</p> <p>Psiquiátricas.</p>
(60,61,65)	(45,63,64)
<p>-Otros:</p> <p>Parto pretérmino, edad materna <20 o >30 años, mal control prenatal (<3 controles), primigesta o multípara, embarazo múltiple, periodo intergenésico corto, talla baja familiar, etnia.</p>	<p>-Otros:</p> <p>Problema psico-sociales.</p>
(61,62,65,66)	(37,39,59)

Tabla 3. Factores asociados a microcefalia.

Congénita.	Postnatal.
<p>Genético:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cromosómico. -Monogénico: Anemia de fanconi, xeroderma pigmentoso, Síndromes genéticos Nijmegen, Seckel, Cockayne, Cornelia de Lange, Angelman, Rett, Microcefalia primaria hereditaria. - Enfermedades innatas del metabolismo (en el producto): Trastornos en la síntesis de colesterol, mitocondriopatía, trastorno congénito de la glicosilacion, deficit de 3 fosfoglicerato. 	<p>Genético:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cromosómico: Trisomía 21. -Monogénica: Ataxia telangiectasia, Síndromes genéticos Rett, Angelman, Nijmegen, Cockayne, Alcardi-Goutieres, XLAG, Cohen. -Enfermedades innatas del metabolismo: Defectos en la glicosilacion, mitocondriopatias, enfermedades peroxisomales, aminoacidopatías, acidemias organicas, enfermedad de Menkes, defectos en el transporte de la glucosa.
(51,67–69)	(51,67,69–72)
<p>Teratogénicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Biológicos: Infección intrauterino: Toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, virus de varicela zoster, sífilis, VIH, virus Zika, virus de la coriomeningitis linfocítica, parvovirus B19. -Químicos: Alcohol, cocaína, tolueno, antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, valproato de sodio, barbitúricos), intoxicación por plomo, mercurio, enfermedad materna (diabetes pregestacional, fenilcetonuria materna). -Físicos: Radiación. 	<p>Transgresión externa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones: -Prenatales: Virus Ebstein Barr. -Postnatales: Meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, encefalopatía congénita por VIH. - Toxinas: Intoxicación por plomo, alcohol, tabaco.
(51,67–69,71)	(51,69,71,72)
<p>Deprivación:</p> <p>Patología materna como Anorexia nerviosa, desnutrición, anemia, hipotiroidismo.</p>	<p>Deprivación/enfermedad crónica:</p> <p>Hipotiroidismo, anemia, malnutrición, cardiopatía congénita, falla renal crónica, insuficiencia hepática.</p>
(51,67,68)	(69,71,72)
<p>Vascular y traumático:</p> <p>Evento vascular cerebral (isquémico/hemorrágico), muerte de mellizo intrauterino, desprendimiento de placenta, insuficiencia placentaria extrema, hipertensión gestacional.</p>	<p>Vascular y traumático:</p> <p>Lesión cerebral traumática, encefalopatía hipóxico isquémica, evento vascular cerebral (isquémica/hemorrágica), leucoencefalomalacia periventricular.</p>
(67–69,73)	(51,69–72)

Factores que influyen en el crecimiento en el marco de la Anemia de Fanconi:

Factores asociados con talla baja en AF.

La talla baja es una característica frecuente en los pacientes con AF, presentándose hasta en el 60% de los casos (74). La altura promedio de las pacientes con AF del sexo femenino en la edad adulta es de aproximadamente 150 cm, mientras que el paciente masculino adulto promedio con AF es de 161 cm. También se reporta que hay individuos con AF que tienen una estatura en el rango normal, y en contraparte 1 de cada 10 pacientes presenta una altura mayor que el promedio de la población general (74). La talla es un rasgo heredado; sin embargo, el uso de la talla blanco familiar para predecir la estatura adulta de los niños con AF puede no ser útil porque su estatura está influenciada por otros factores (74).

Alteraciones endocrinas y talla baja.

Los pacientes con AF que tienen deficiencias hormonales, presentes hasta en el 80% (déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo y diabetes mellitus), tienden a presentar con mayor frecuencia talla baja en comparación con los pacientes con AF sin alteraciones endocrinas (74–76). Los pacientes adultos con AF con talla baja, en los que no se detectaron ni se trataron por alteraciones endocrinas, se debería estudiar si las características clínicas son sugestivas (73). Sin embargo, es importante tener en cuenta que los defectos endocrinos no son la única razón posible para la talla baja. Incluso los pacientes con AF con niveles normales de hormonas tienden a ser más bajos que el promedio de la población general, y solo aproximadamente la mitad se encuentra dentro del rango de estatura considerado normal. Como resultado, la terapia de reemplazo hormonal no siempre da como resultado un crecimiento normal (2).

Variantes de la anemia de Fanconi y talla baja.

Ciertas mutaciones genéticas están asociadas a talla baja en pacientes con AF, independientemente de los niveles hormonales. Un estudio en pacientes con AF mostró que un subconjunto de pacientes con variantes del gen *FANCC* tienen una altura promedio de 4.3 DE menor que el promedio de la población general; estos pacientes son significativamente más bajos que los pacientes con AF que tienen otras variantes (76). Por el contrario, los pacientes

con variantes en el gen *FANCA* tienen una altura similar a los pacientes con otras variantes de AF (74).

Tamaño al nacer y talla baja.

El bajo peso al nacer es el factor individual más importante que determina las probabilidades del recién nacido de sobrevivir y de tener un crecimiento y desarrollo adecuado (77). El bajo peso al nacimiento impacta en gran medida sobre la mortalidad neonatal e infantil en menores de un año, particularmente en el período neonatal (77). Las consecuencias negativas del bajo peso al nacimiento pueden presentarse incluso en la niñez como en la adolescencia y aún en la edad adulta; incluso pueden manifestarse sobre su descendencia (78,79).

El peso promedio al nacer en los bebés con AF se encuentra alrededor de 1,8 DE menos que el promedio de la población general. Aproximadamente la mitad de todos los niños con AF se consideran pequeños para la edad gestacional (PEG) al nacer, con una longitud o un peso de aproximadamente 2 DE menos que el promedio de la población general (74).

En la población general, hasta el 90% de los niños con PEG al nacer alcanzan una estatura normal. En contraste, solo alrededor del 25% de los niños con AF con PEG al nacer alcanzan el rango normal (74).

Mal nutrición y talla baja.

El peso bajo está relacionado con la talla baja en pacientes con AF (74). Una nutrición subóptima puede predisponer a los niños a un crecimiento disminuido (2).

Terapéutica en AF y talla baja.

No está claro si el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) afecta directamente el crecimiento. Sin embargo, los medicamentos que se usan para tratar a los pacientes con AF, como los andrógenos y los corticosteroides, la radiación utilizados durante el TCH, pueden afectar la función tiroidea o gonadal, y con ello afectar el crecimiento de manera negativa, así como la maduración ósea y afectar la estatura final (2).

Una de las causas de retraso en el crecimiento en niños con anemia crónica, es la afectación multiorgánica secundaria a sobrecarga crónica de hierro y la hemosiderosis por transfusiones sanguíneas frecuentes; la afección hepática se acompaña de una disminución de los niveles de IGF-1, y la afección a los órganos endocrinos puede generar una hipofunción de las células

somatotropas, pueden tener como resultado déficit de hormona del crecimiento (GH). Además, se pueden presentar hipoparatiroidismo, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus dependiente de insulina e hipogonadismo, patologías que pueden afectar el crecimiento. Todas estas complicaciones pueden disminuirse con el uso de la terapia quelante en forma oportuna (59).

Pruebas dirigidas para talla baja.

Se encuentran alteraciones endocrinas hasta en el 80% de los niños estudiados con AF. Consisten en déficit de GH, hipotiroidismo, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo y diabetes mellitus (75). Por lo que se debe llevar un seguimiento endocrinológico. Así mismo, la determinación de la edad ósea es parte de una evaluación estándar para la talla baja, por lo que será posible reevaluar la edad ósea cada 1-2 años en niños con AF que tienen talla baja. La terapia con andrógenos puede acelerar la edad ósea, mientras que el hipotiroidismo, la deficiencia de GH, el hipogonadismo y la terapia con corticosteroides pueden retrasar la edad ósea. La predicción de la talla con la edad ósea debe reevaluarse después de una disminución de la velocidad de crecimiento o tras el inicio de la terapia con andrógenos y después de un TCH (80). Además de rastrear la edad ósea del paciente, se puede medir la secreción de GH, así como realizar una evaluación de la deficiencia de GH mediante pruebas de estimulación e imágenes por resonancia magnética de la glándula pituitaria (2).

Factores asociados con peso bajo en Anemia de Fanconi.

Aproximadamente la mitad de los niños con anemia de Fanconi (AF) nacen pequeños para la edad gestacional (PEG) (74). Los IMC de niños y adultos con AF generalmente son similares a los de la población sin AF, con un IMC promedio de -0,2 DE en niños y de -0,95 DE en adultos. Un estudio sugirió un IMC promedio más bajo de -1,3 +/- 0,2 DE en niños y en algunos adultos con AF (76).

Otros estudios informaron que alrededor del 25-33% de todos los pacientes con AF tienen bajo peso, mientras que la frecuencia de sobrepeso en niños con AF es similar a la de la población general, con un rango del 11 al 27% (74,81).

En algunos casos, la falta de ganancia ponderal puede deberse a problemas nutricionales y gastroenterológicos comunes en los pacientes con AF. Algunos niños pueden tener menos apetito del esperado; otros tienen problemas para absorber los nutrientes de los alimentos.

Muchos pacientes con AF experimentan síntomas gastrointestinales, que incluyen mala ingesta de alimentos, náuseas, dolor abdominal y / o diarrea. Estos síntomas causan una gran incomodidad y pueden contribuir a un escaso aumento de peso en los pacientes con AF. Además, las enfermedades que afectan a los pacientes con AF pueden aumentar las necesidades calóricas. La intolerancia a la glucosa y la deficiencia de insulina también pueden contribuir a un escaso aumento de peso. El aumento de peso excesivo, por otro lado, puede reflejar factores del estilo de vida y una predisposición genética a la obesidad (2).

Evaluación del peso corporal.

El peso corporal de los pacientes con AF debe evaluarse al menos una vez al año, y con mayor frecuencia si existe preocupación por el retraso del crecimiento o el aumento de peso excesivo. Si existen inquietudes relacionadas con el peso corporal, se debe evaluar minuciosamente al paciente en busca de afecciones médicas subyacentes, medicamentos concurrentes, afecciones específicas relacionadas con comorbilidades relacionadas y alteraciones en la nutrición (2).

Factores asociados con microcefalia en Anemia de Fanconi.

En el 8% de los casos de los pacientes con AF se presentan con alteración en el sistema nervioso central, donde una de las afecciones identificadas en AF es la microcefalia (6). Siendo esta manifestación de etiología primaria, por ser de causa intrínseca del individuo, generalmente es congénita, acompañada de trastornos del desarrollo cerebral y de etiología genética (51). Las anomalías que conducen a la microcefalia pueden afectar exclusivamente al desarrollo cerebral (microcefalia no sindrómica) o asociarse con otras malformaciones (microcefalia sindrómica). Las formas sindrómicas como las no sindrómicas pueden coexistir en la AF (67).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La talla, el peso y el crecimiento del perímetro cefálico son características que se desarrollan en el niño sano, sin embargo, el crecimiento se puede ver afectado por diferentes causas y en diferentes momentos del desarrollo del niño. En el caso de los pacientes con AF es frecuente que se vean afectados estas características manifestándose como talla baja, peso bajo y

microcefalia. Sin embargo, se desconoce si el desarrollo de estas manifestaciones clínicas pudieran estar afectadas no solamente por la propia AF sino por otras causas que pueden ser detectadas.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué factores pueden estar asociados a talla baja, peso bajo y microcefalia en pacientes con Anemia de Fanconi?.

5. JUSTIFICACIÓN.

La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad poco frecuente de origen genético que causa una reparación defectuosa del ADN, en la que se presenta falla en la hematopoyesis, alteraciones del desarrollo físico y predisposición de desarrollar neoplasias. Entre las manifestaciones clínicas que se pueden identificar en los pacientes con AF está la talla baja, el peso bajo y la microcefalia, en este protocolo de investigación se propone que las causas de estas manifestaciones clínicas pueden ser secundarias a otras causas y no solamente a la propia AF. Con esta investigación se podrá evidenciar o descartar si estas manifestaciones son de origen multifactorial, y señalar áreas de oportunidad intervenir de manera oportuna en estos pacientes para disminuir la incidencia o la gravedad de estas manifestaciones.

6. OBJETIVOS.

a) Objetivo General.

- Identificar los factores asociados con alteraciones del crecimiento (peso bajo, talla baja y microcefalia) en pacientes con anemia de Fanconi.

b) Objetivos Específicos.

- ● Identificar los factores asociados con el peso bajo en pacientes con anemia de Fanconi.

- • Identificar los factores asociados con la talla baja en pacientes con anemia de Fanconi.
- • Identificar los factores asociados con microcefalia en pacientes con anemia de Fanconi.

7. HIPÓTESIS.

La talla baja, el peso bajo y la microcefalia en pacientes con anemia de Fanconi son de origen multifactorial y no únicamente ligada a la misma anemia de Fanconi.

8. MATERIAL Y MÉTODO.

Clasificación de la investigación:

Este es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

Población de estudio:

El universo de estudio son pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión:

- Pacientes masculinos y femeninos, que cuenten con diagnóstico confirmado de anemia de Fanconi diagnosticados en el laboratorio de citogenética en el INP a partir de 2007.
- Que cuenten con expediente clínico electrónico disponible en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que expediente clínico electrónico no esté localizable en el Instituto Nacional de Pediatría.

Evaluación del crecimiento:

Para la evaluación del crecimiento y la determinación de las alteraciones del mismo, se tomó en cuenta la somatometría obtenida al nacimiento, al ingreso al INP y la última somatometría

registrada en el expediente clínico electrónico, se utilizó las siguientes variables, índices y herramientas, que se describen a continuación.

Peso:

Para la evaluación del peso obtenido de los pacientes, se utilizó la aplicación Ped(z), que es una aplicación que cuenta con una calculadora pediátrica que permite ingresar la información del paciente, determinando la DE, de acuerdo a índice peso para la edad y sexo según CDC/OMS.

Para la clasificación de alteraciones en el peso se consideraron los siguientes criterios:

Al nacimiento:

- Peso para edad gestacional (82):
 - Pequeño para la edad gestacional: Menor a percentil 10.
 - Adecuado para la edad gestacional: Entre percentil 10 a 90.
 - Grande para la edad gestacional: Mayor a percentil 90.
- Peso al nacimiento:
 - Peso muy bajo al nacimiento: Peso menor a 1500 gramos.
 - Peso bajo al nacimiento: Peso menor a 2500 gramos.
 - Peso adecuado al nacimiento: Peso entre 2500 a 3999 gramos.
 - Peso elevado al nacimiento: Peso mayor a 4000 gramos.

Ingreso y último registro:

- Peso bajo para edad: Menor a -2 DE.
- Peso adecuado para edad: Entre 2 DE a -2 DE.
- Peso elevado para edad: Mayor a 2 DE.

Talla:

Para la evaluación de la talla, se utilizó la aplicación Ped(z), para determinación de la DE, de acuerdo a índice talla para la edad y sexo según CDC y OMS.

Para la clasificación de alteraciones en la talla se consideraron los siguientes criterios:

Al nacimiento:

- Talla baja para edad gestacional: Menor a -2 DE.
- Talla adecuada para edad gestacional: Entre 2 DE a -2 DE.
- Talla elevada para edad gestacional: Mayor a 2 DE.

Ingreso y último registro:

- Talla baja para edad: Menor a -2 DE.
- Talla adecuada para edad: Entre 2 DE a -2 DE.
- Talla elevada para edad: Mayor a 2 DE.

Perímetro cefálico:

Para la evaluación del perímetro cefálico, se utilizó la aplicación simulconsult, página web que cuenta con una calculadora para perímetro cefálico, en la que determina percentil del paciente, de acuerdo a índice perímetro cefálico para la edad y sexo según CDC y Nellhaus.

Para la clasificación de alteraciones en el perímetro cefálico se consideraron los siguientes criterios:

Al nacimiento, ingreso y último registro:

- Microcefalia: Menor a percentil 3.
- Normocefalia: Entre percentil 3 a 97.
- Macrocefalia: Mayor a percentil 97.

Estado nutricional:

Para la evaluación del estado nutricional, se utilizó la aplicación Ped(z), para determinación de la DE, de acuerdo a índice peso para la talla y sexo (en menores de 2 años) e índice IMC para la edad y sexo (en mayores de 2 años) según CDC/OMS.

Para la clasificación de alteraciones en el estado nutricional se consideraron los siguientes criterios:

Ingreso y último registro:

- Desnutrición: Menor a -2 DE.
- Eutrófico: Entre 1 DE a -2 DE.
- Sobrepeso/Obesidad: Mayor a 1 DE.

Velocidad de crecimiento:

Se determinó velocidad de crecimiento de cada paciente, de acuerdo a los siguientes rangos dependiente el grupo etario, en un tiempo aproximado de un año. Se considero aumentada arriba o disminuida debajo de los rangos mencionados. Posteriormente se obtuvo la mediana de resultados, para obtener un resultado global de la velocidad de crecimiento de cada paciente.

Velocidad de crecimiento normal de acuerdo al grupo etario(58):

- Primer año: 24-25 cm/año.
- Segundo año: 12-13 cm/año.
- Tercer año: 7-9 cm/año.
- De cuatro a diez años: 5-6 cm/año.
- Prepuberal: 3-4 cm/año. Pubertad: 7 – 12 cm/año.

A continuación, se expone en la tabla 4, las variables que se seleccionaron para realizar este estudio:

Tabla 4. Variables empleadas para realización del estudio.

Nombre de variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Fuente de información	Tipo de variable.	Indicador.
Sexo.	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Sexo registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Nominal dicotómica.	1=Mujer 2=Hombre
Fecha de nacimiento.	Tiempo específico del mes, día y año en que nació una persona.	Fecha de nacimiento registrada en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativa.	Fecha dd/mm/aaaa.
Lugar de origen.	Lugar geográfico de nacimiento de una persona.	Lugar de nacimiento registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa nominal.	Estado de origen.
Lugar de residencia.	Lugar geográfico en que una persona vive/reside en el momento del censo.	Dirección registrada en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa nominal.	Estado de residencia.
Nivel socioeconómico.	Conjunto de variables económicas, sociológicas, educativas y laborales por las que se califica a un individuo dentro de una jerarquía social.	Nivel socioeconómico registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa ordinal.	1X = Exento de pago. 1N = Cuota de recuperación. 2N= Cuota de recuperación. 3N= Cuota de recuperación. 4N= Cuota de recuperación. 5N= Cuota de recuperación. 6N= Cuota de recuperación. K= Convenio interinstitucional.

					1XSP= Gastos catastróficos.
Fecha de ingreso INP.	Tiempo específico del mes, día y año en que ingreso por primera vez una persona al INP.	Fecha de ingreso de primera vez registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativa.	Fecha dd/mm/aaaa
Edad al ingreso al INP.	Tiempo de vida del paciente al momento de ingreso al INP.	Número de meses entre la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso al INP.	Cálculo a partir de datos del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años, Meses
Fecha de diagnóstico AF.	Tiempo específico del mes, día y año en que se realiza diagnóstico de AF de una persona.	Fecha de diagnóstico de AF registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativa.	Fecha dd/mm/aaaa
Edad al diagnóstico de AF.	Tiempo de vida del paciente al momento en que se le diagnostica AF	Número de meses entre la fecha de nacimiento y la fecha de diagnóstico de AF	Cálculo a partir de datos del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años, Meses
Semanas de gestación.	Tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	Semanas de gestación del producto registradas en el expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativa discontinua.	#Semanas.
Complicaciones maternas durante el embarazo.	Problemas de salud que se dan durante el período de gestación.	Complicaciones maternas durante la gestación registradas en el expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa nominal.	1=Descontrol de patología crónica. 2=Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. 3=Diabetes gestacional. 4=Anemia del embarazo. 5=Hemorragias durante el embarazo. 6=Amenaza de

					aborto o de parto pretérmino. 7=Infecciones vaginales. 8=Infecciones urinarias. 9=Traumatismos. 10=Otros.
Exposición a teratógenos durante embarazo materno.	Agente o factor que su administración en la gestación causa anomalías estructurales o funcionales al feto.	Exposición a teratógenos durante la gestación reportados en el expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa nominal.	1= Químicos: Medicamentos, consumo de drogas (alcohol, tabaco, otras drogas, otras sustancias. 2=Físicos: Radiación, temperatura elevada, mecanico. 3=Biológicos: Infeccioso. 4=Metabolismo materno: Enfermedades maternas (Diabetes mellitus, fenilcetonuria).
Diferencia de peso materno durante embarazo.	Diferencia de peso materno durante la gestación.	Diferencia de peso materno registrado durante la gestación en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo escala continua.	Kilogramos (+/-).
Patología materna previo al embarazo.	Enfermedad materna previo a la concepción.	Enfermedad materna previo a la gestación registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa nominal.	Patología(s) materna previo al embarazo.
Edad materna al nacimiento.	Edad materna al momento del nacimiento.	Edad materna al nacimiento registrada en el expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo discontinuo.	Edad en Años.

Número de citas de control prenatal.	Número de citas recibidas para el control del embarazo.	Número de citas de control prenatal registradas en el expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo discontinuo.	Número de citas.
Peso al nacimiento.	Peso tomado inmediatamente posterior al nacimiento.	Peso al nacimiento registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	Peso en gramos.
Talla al nacimiento.	Talla tomada inmediatamente posterior al nacimiento.	Talla al nacimiento registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	Talla en centímetros.
Perímetro cefálico al nacimiento.	Perímetro cefálico tomado inmediatamente posterior al nacimiento.	Perímetro cefálico al nacimiento registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	Perímetro cefálico en centímetros.
Peso del paciente al diagnóstico de AF.	Medida antropométrica que hace referencia a la masa de una persona.	Peso en kilogramos registrado en expediente clínico al diagnóstico de AF del paciente.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	Peso en kilogramos
P/E al diagnóstico de AF.	Índice que relaciona peso con la edad.	Índice obtenido de la relación peso y edad al diagnóstico de AF obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con PedZ.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
Talla del paciente al ingreso al INP.	Medida antropométrica que hace referencia a la estatura de una persona.	Estatura registrada en el expediente clínico al ingreso al INP.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	Talla en centímetros.

T/E al ingreso al INP.	Índice que relaciona talla con edad.	Índice obtenido de la relación talla y edad al ingreso al INP obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con PedZ.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
Talla del paciente al diagnóstico de AF.	Medida antropométrica que hace referencia a la estatura de una persona.	Estatura registrada en el expediente clínico al diagnóstico de AF.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	Talla en centímetros.
T/E al diagnóstico de AF.	Índice que relaciona talla con edad.	Índice obtenido de la relación talla y edad al diagnóstico de AF obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con PedZ.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
PC del paciente al ingreso al INP.	Medición de la circunferencia cefálica.	Perímetro cefálico registrada en el expediente clínico al ingreso al INP.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	PC en centímetros.
PC/Edad al ingreso al INP.	Índice que relaciona perímetro con edad.	Índice obtenido de la relación perímetro cefálico y edad al ingreso al INP obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con Simulconsult.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
PC del paciente al diagnóstico de AF.	Medición de la circunferencia cefálica.	Perímetro cefálico registrada en el expediente clínico al diagnóstico de AF.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo continuo.	PC en centímetros.
PC/Edad al diagnóstico de AF.	Índice que relaciona perímetro cefálico con edad.	Índice obtenido de la relación perímetro cefálico y edad al diagnóstico de AF	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.

		obtenidos en el expediente clínico.	clínico. Se medirá con Simulconsult.		
P/T al ingreso al INP.	Índice que relaciona peso con talla.	Índice obtenido de la relación peso y talla al ingreso al INP obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con PedZ.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
P/T al diagnóstico de AF.	Índice que relaciona peso con talla.	Índice obtenido de la relación peso y talla al diagnóstico de AF obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con PedZ.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
IMC al ingreso al INP.	Indicador de la relación entre el peso y la talla.	Indicador obtenido de la relación peso y talla al ingreso al INP obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico.	Cuantitativo discontinuo.	IMC
IMC/Edad al ingreso al INP en puntuación Z.	Indicador de la relación entre el índice de masa corporal y la edad.	Indicador obtenido de la relación peso y talla al ingreso al INP obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico. Se medirá con PedZ.	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.
IMC al diagnóstico de AF.	Indicador de la relación entre el peso y la talla.	Indicador obtenido de la relación peso y talla al diagnóstico de AF obtenidos en el expediente clínico.	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente clínico.	Cuantitativo discontinuo.	IMC
IMC/edad al diagnóstico de AF en puntuación Z.	Indicador de la relación entre el índice de masa corporal y la edad.	Indicador obtenido de la relación peso y talla al diagnóstico de AF obtenidos en	Cálculo a través de datos obtenidos en expediente	Cuantitativo discontinuo.	Puntuación Z.

		el expediente clínico.	clínico. Se medirá con PedZ.		
Estado nutricional del paciente al ingreso al INP.	Resultado entre el aporte nutricional y demandas energéticas.	Estado nutricional reportado en el expediente al ingreso del paciente.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa ordinal.	1=Desnutrición. 2=Eutrófico. 3=Sobrepeso. 4=Obesidad.
Estado nutricional del paciente al diagnóstico de AF.	Resultado entre el aporte nutricional y demandas energéticas.	Estado nutricional reportado en el expediente al diagnóstico de AF del paciente.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa ordinal.	1=Desnutrición. 2=Eutrófico. 3=Sobrepeso. 4=Obesidad.
Exposición a toxinas por parte del paciente.	Exposición a sustancia capaz de generar daño.	Registro de exposición a algún tóxico registrado en expediente químico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa ordinal.	Exposición a tóxicos químicos, físicos, biológicos.
Número de hospitalizaciones del paciente .	Ingreso hospitalario por cualquier causa.	Registro de ingreso hospitalario por cualquier causa registrado en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo discontinuo.	Número de hospitalizaciones.
Infecciones severas del paciente.			Expediente clínico, directo.	Cualitativa ordinal.	1= Sin foco. 2= Pulmonar. 3= Urinario. 4= Sistema nervioso. 5= Hueso o tejidos blandos. 6= Gastrointestinal. 7= Bacteriemia.
Patologías crónicas del paciente.	Enfermedad (es) de base diagnosticadas.	Enfermedad (es) de base reportadas en el expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cualitativa ordinal.	1= Cardíaca. 2= Pulmonar. 3= Gastrointestinal. 4= Neurológica. 5= Endocrinológica. 6= Oncológica. 7= Osteoarticular.

8= Psiquiátrica.

Número de transfusiones del paciente.	Administración de hemoderivados vía intravenosa.	Administración de hemoderivados registrados en expediente clínico.	Expediente clínico, directo.	Cuantitativo discontinuo.	Número de transfusiones sanguíneas.
--	--	--	------------------------------	---------------------------	-------------------------------------

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Debido a la baja prevalencia de la anemia de Fanconi, se hizo un muestreo por conveniencia contemplando sujetos con diagnóstico confirmado de anemia de Fanconi atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. Obteniendo una muestra de 20 pacientes con diagnóstico confirmado de AF.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se elaboró una base de datos en el programa Excel, donde se obtuvo la información de cada una de las variables de los sujetos de estudio, en esta base de datos se realizó el análisis de la información, el análisis de las variables categóricas (nominales y ordinales) se analizaron a través de frecuencias y proporciones, mientras que las variables de intervalo se analizarán a través de medianas y rangos. Los resultados del estudio, se representan a través de tablas de números y gráficas.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al tratarse de un estudio de tipo descriptivo retrospectivo no se requiere de consentimiento informado para realizar la recolección de datos. Se respetó la identidad de los sujetos y se guardó confidencialidad de los datos de los pacientes sujetos al protocolo de investigación. Se dió a conocer la información obtenida en grupo, sin identificar individualmente a los sujetos.

12.RESULTADOS.

Se realizó la búsqueda intencionada de la información correspondiente a los expedientes electrónicos pertenecientes a los pacientes con AF, registrados en el Laboratorio de Citogenética en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) a partir del año 2007.

Características de la población de estudio.

La población final de este estudio consta de 20 sujetos con diagnóstico confirmado de Anemia de Fanconi por una prueba positiva de aberraciones cromosómicas realizada en el Laboratorio de Citogenética. Las características de esta población se describen en la Tabla 5. Siete sujetos fueron del sexo masculino y 13 del sexo femenino, con una relación de 1:1.8 respectivamente. Respecto al nivel socioeconómico de los pacientes, el 70% de los casos, se encuentran libres de cuotas (14/20), ya que el 55% se encuentra dentro del programa de gastos catastróficos (11/20) y el 15% exentos de pago (3/20), mientras que el resto de los pacientes se encontraban con cuotas mínimas (6/20), ningún sujeto catalogó en nivel socioeconómico en niveles mayores a 2N.

Tabla 5. Características de la población de pacientes con AF.				
	N	Proporción (%)	Mediana	Rango
Número de pacientes	20			
Sexo (M:F)	07:13			
Edad mediana al diagnóstico	20		7.16	0.05-15.28 años
Edad mediana al ingreso al INP	20		7.37	0.05-15.29 años
Edad mediana, última registrada en el expediente	20			
Años de seguimiento	20		5.12	0.95-12.9 años
Vivos	15	75%		
Edad mediana de fallecimiento	5		10.24	6.55-17.61 años
Causas de fallecimiento N=5				
Infección	3	60%		
Hemorragia	2	40%		
Gravedad de falla medular en primer biometría hemática registrada N=19				
Leve	6	32%		
Moderado	4	21%		
Grave	9	47%		
Síndrome mielodisplásico (SMD)	0	0%		
Gravedad de falla medular en última biometría hemática registrada N=19				
Leve	13	68%		
Moderado	2	11%		
Grave	4	21%		
Síndrome mielodisplásico (SMD)	0	0%		
Trasplantados	11	55%		
Edad mediana al trasplante			10.46	6.22 - 17.5
Nivel socioeconómico registro en expediente clínico N=20				
1XSP= Gastos catastróficos.	11	55%		
1X = Exento de pago.	3	15%		
1N = Cuota de recuperación.	3	15%		
2N= Cuota de recuperación.	3	15%		

La edad mediana de ingreso al INP fue de 7.37 años (rango de 0.05 a 15.29 años) y una edad mediana de diagnóstico de 7.16 años (rango de 0.05-15.28 años). Mientras que la edad mediana del último registro en el expediente fue de 13.9 años (rango de 0.99 a 20.88 años). Lo que implica que este grupo de sujetos tuvo una mediana de seguimiento en el INP de 5.12 años (0.95-12.9 años) (Figura 4).

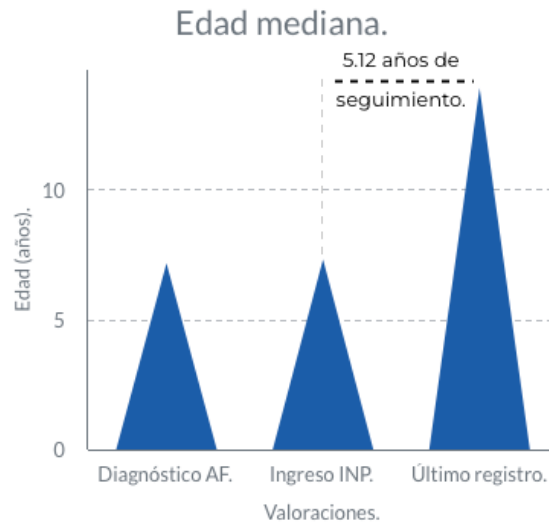


Figura 4. Edad mediana en años de los pacientes con AF en diferentes momentos de su seguimiento en el INP (diagnostico, ingreso, ultima valoración), se muestra también la mediana de años de seguimiento.

A la fecha de última revisión de los expedientes (Mayo de 2023), habían fallecido 5 pacientes, correspondientes al 25% de los casos (5/20). Con una edad mediana de fallecimiento de 10.24 años con un rango de 6.55-17.61 años, dentro de las causas más frecuentes se encontraban infecciones graves en 60%(3/5) y hemorragia en un 40%(2/5), así mismo, se identifica que el 80%(4/5) de los casos eran pacientes trasplantados, mientras que el 20% (1/4) no se encontraba trasplantado. En relación a la presentación hematológica, la primera biometría hemática registrada en el expediente clínico electrónico, de acuerdo a los criterios de falla medular de las guías FARF 2020, permitió catalogar la falla medular como grave en 47%(9/19) de los casos analizados. El resto de los pacientes presentaron falla medular leve en 32% (6/19) y moderada en 21% (4/19). Por otro lado, el análisis de la última biometría hemática registrada, permite identificar una disminución de los casos de falla medular grave, con disminución al 21%

(4/19) de los casos, mientras los casos leves aumentaron a un 68% (13/19) y moderados en un 11% (2/19) (Figura 5). Posteriormente se realiza distinción entre los pacientes trasplantados de medula ósea y no trasplantados, se identifica que los pacientes no trasplantados presentaron en primera biometría hemática, falla medular grave en un 25% (2/8), moderada 25% (2/8) y grave en 50% (4/8), mientras que en la última biometría hemática registrada presentaban falla medular leve en un 25% (2/8), moderada 12.5% (1/8), y grave en un 62.5% (5/8). Por otro lado, los pacientes que recibieron trasplante de medula ósea, de manera inicial en primera biometría hemática presentaron falla medular leve en un 18% (2/11), moderada 18% (2/11) y forma grave en 64% (7/11); mientras que en la última biometría hemática registrada presentaron falla medular leve en un 73% (8/11), moderada 9% (1/11) y grave en 18% (2/11) (Figura 6).

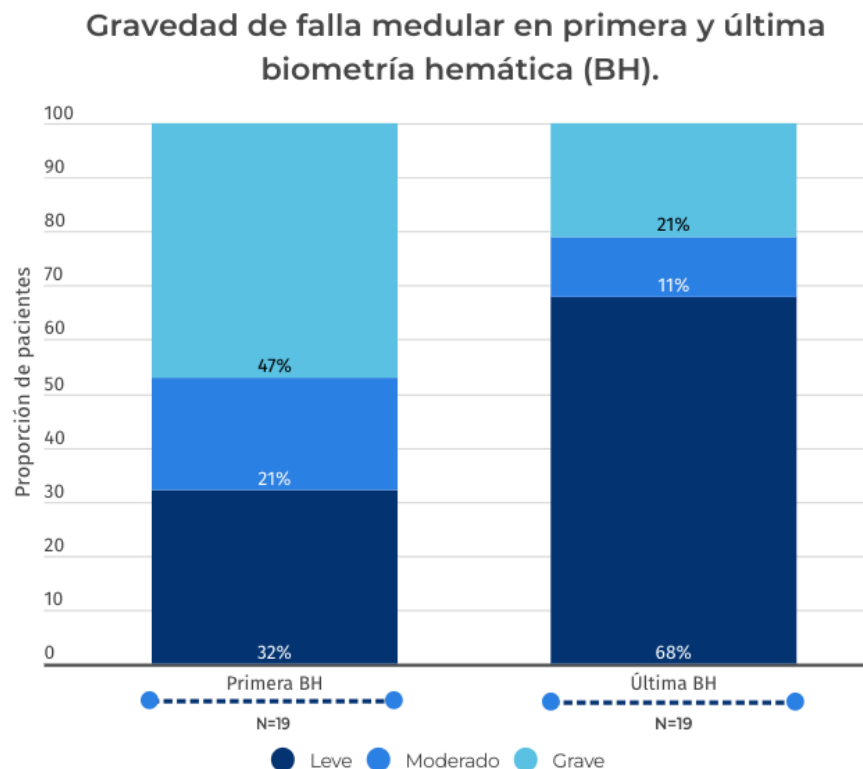


Figura 5. Gravedad de la falla medular de acuerdo a Guías FARF 2020. Se muestran gravedad de falla medular en pacientes con AF.

Gravedad de falla medular en primera y última biometría hemática (BH) registrada en pacientes trasplantados y no trasplantados MO.

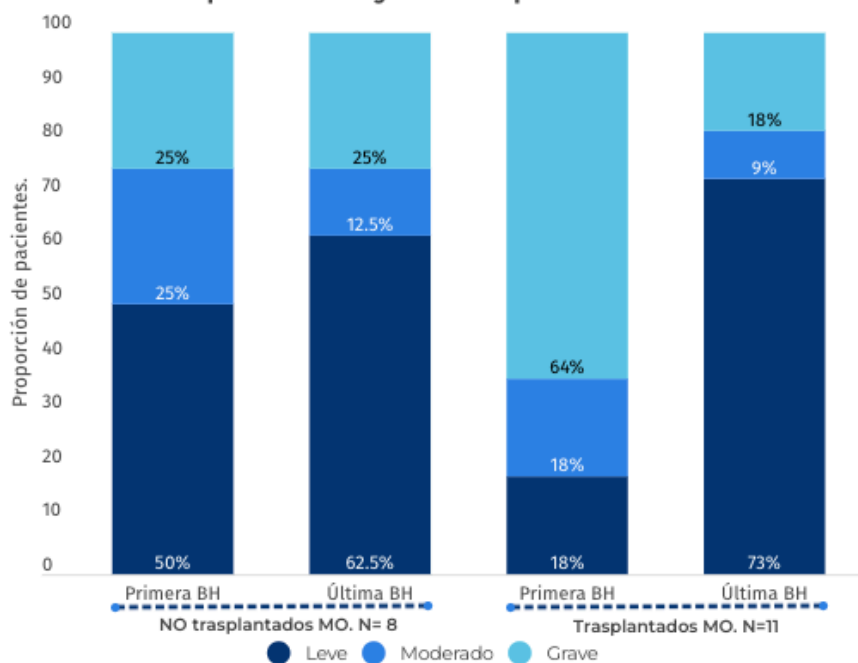


Figura 6. Gravedad de la falla medular de acuerdo a Guías FARF 2020, en primera y última biometría hemática registrada en expediente clínico, de pacientes con AF sin trasplante y con trasplante de médula ósea de acuerdo a los criterios de falla medular

Características de las madres de los pacientes previo y durante la gestación de los pacientes con AF.

Se obtuvo información respecto a condiciones de las madres de los pacientes, previo y durante la gestación de los mismos, la cual se resume en la Tabla 6.

Tabla 6. Características maternas al nacimiento de pacientes con AF				
	N	Proporción (%)	Mediana	Rango
Edad mediana de la madre al embarazo del paciente con AF			23	15-38
Mediana de citas médicas durante embarazo			5	0-7

Clasificación de embarazo según edad materna N=20.				
Edad materna adecuada para gestación (20-34 años)	12	60%		
Embarazo adolescente (10-19 años)	6	30%		
Edad materna avanzada para gestación (>35 años)	2	10%		
Control durante embarazo. N=14				
Adecuado (≥8 citas)	0	0%		
Mal control (<8 citas)	14	100%		
Número de productos durante la gestación N=20				
Producto nacido de embarazo gemelar	2	10%		
Producto nacido de embarazo único	18	90%		
Estado de salud de madre previo a embarazo N=20.				
Sana	18	90%		
Con patología previa al embarazo	2	10%		
Patología metabólica	1	50%		
Patología neurológica	1	50%		
Complicaciones maternas durante embarazo N=20				
Preeclampsia	1	11.1%		
Diabetes gestacional	1	11.1%		
Infecciones	4	44.4%		
Sufrimiento fetal	1	11.1%		
Oligohidramnios	2	22.2%		
Placentarios	1	11.1%		
Accidente	2	22.2%		
Más de una complicación N=9	4	44.4%		

Se observa que la mediana de edad al inicio de la gestación es de 23 años, con un rango de 15 a 38 años. La OMS considera embarazo adolescente aquel donde la madre es menor de 19 años y se considera edad materna avanzada para embarazo en mayores de 35 años, se obtuvo registro de 30% de los casos fueron embarazos adolescentes (6/20) y 10% con edad materna avanzada (2/20). Respecto al control prenatal, se refiere una mediana de 5 citas medicas de seguimiento, con un rango de nulo control prenatal hasta 7 citas durante el embarazo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera control prenatal inadecuado aquel embarazo que cuenta con menos de 8 citas de seguimiento, reportándose un mal control prenatal en el 100% de los casos (14/14). Respecto al número de

productos durante el embarazo, estos fueron embarazos con producto único en el 90% (18/20) y múltiple en el 10% al tratarse de gemelos (2/20). El estado de salud materno antes del embarazo se identificó como previamente sano en el 90% de los casos (18/20) y con patología en el 10%, correspondiente a patología metabólica y neurológica. Por otro lado, durante la gestación presentaron complicaciones 45% de los casos, correspondientes a preeclampsia en 11.1% (1/9), diabetes gestacional en 11.1% (1/9), infecciones diversas en 44.4% (4/9), accidente en 22.2% (2/9), sufrimiento fetal en 11.1% (1/9), oligohidramnios en 22.2% (2/9), complicaciones placentarias en 11.1% (1/9). Cabe mencionar que de las 9 madres que presentaron complicaciones durante la gestación, el 44.4% (4/9) tuvieron más de una complicación.

Características generales de los pacientes con AF.

Este grupo de pacientes con AF tuvieron una mediana de seguimiento de 5.12 años en el INP, con un rango de 0.95 años a 12.9 años (Figura 1). En la tabla 7, se describen características generales de condiciones y exposiciones que pudieran influir en peso, talla y perímetro cefálico de este grupo de sujetos con AF.

Tabla 7. Características de pacientes con AF.				
	N	Proporción (%)	Mediana	Rango
Número de pacientes	20			
Mediana número de gestación			2	1-6
Mediana semanas de gestación			38	32-40
Clasificación del recién nacido N=19				
Pretérmino	3	16%		
Término	16	84%		
Postérmino	0	0%		
Vía de nacimiento. N=20				
Parto	12	60%		
Cesárea	8	40%		
Electiva	2	25%		
Urgencia	6	75%		
Mediana puntuación APGAR al nacimiento			8/9	5/8-9

N=7				
Complicaciones al nacimiento N=20	5	25%		
Exposición a teratógenos N=20	2	10%		
Químico	1	50%		
Físico	0	0%		
Biológico	0	0%		
Metabólico	1	50%		
Mediana número de Hospitalizaciones N=20			4	1 – 28 veces
Mediana de días de estancia intrahospitalaria N=20			52.5	11 – 273 días
Mediana años de seguimiento en el INP.			5.125	0.95-12.9
Exposición a agentes postnatales N=20	18	90%		
Químicos	17	94%		
Físicos	2	11%		
Biológicos	14	78%		
Psicosocial	4	22%		
Sin exposición	2	11%		
Exposición a más de un agente	14	78%		
Mediana de infecciones que han requerido hospitalizaciones N=20			4	0 – 16 ocasiones
Mediana de líneas células afectadas en primer biometría hemática registrada N=19			3	0-3 líneas celulares
Líneas celulares afectadas en la primer biometría hemática registrada N=19				
Anemia	14	74%		
Neutropenia	13	68%		
Plaquetopenia	17	89%		
Líneas celulares afectadas en la última biometría hemática registrada N=19				
Anemia	6	31.5%		
Neutropenia	11	58%		
Plaquetopenia	10	53%		
Mediana de número de transfusiones de hemoderivados N=20			30	0 – 207 ocasiones
Mediana de número de transfusiones plaquetas N=20			15	0 – 100 ocasiones

Mediana de número de transfusiones concentrados eritrocitarios N=20	7	0 – 159 ocasiones
Mediana de número de transfusiones plasma/crioprecipitados N=20	0	0 – 40 ocasiones
Sobrecarga de hierro N=20	12	60%
Trasplantados N=20	11	55%
Mediana edad de trasplante N=11	10.46	6.22 – 17.5 años

Respecto a la información perigestacional, se identificó que la mediana de número de gestación fue del segundo embarazo, con un rango de ser el primero al sexto embarazo. Este grupo de pacientes tuvo una mediana de 38 semanas de gestación, con un rango de 32 a 40 semanas de gestación. La mayoría de los casos fueron de término, representando el 84% (16/19) de la población, mientras que el 16% (3/19) se clasificaron como pretérmino. La vía de nacimiento se describe como parto vía vaginal en el 60% (12/20), el 40% restante fue vía cesárea (8/20), donde 25% (2/8) de los pacientes fueron cesáreas electivas y 75% (6/8) de los pacientes fueron por indicación de urgencia. El análisis sobre la puntuación APGAR, solo pudo realizarse en 7 pacientes para quienes había información disponible. La media al primer minuto fue de 8 puntos (rango 5 a 8 puntos), mientras que a los 5 minutos todos recuperaron a 9 puntos. Se identificó que 25% (5/20) de los casos tuvieron complicaciones del recién nacido al nacimiento. Durante el embarazo se presentó exposición a teratógenos solo en 10% (2/20) de los casos, siendo estas exposiciones por agentes químicos en 50% (1/2) y agentes metabólicos en 50% (1/2). Las exposiciones a agentes de manera postnatal asociados con alteraciones del crecimiento, se reportaron expuestos el 90% de los pacientes (18/20). El 78% de ellos refieren exposición a más de un agente (14/20), con mayor frecuencia fueron agentes químicos en 94% (17/20) (medicamentos como esteroide sistémico y usados en acondicionamiento para trasplante), mientras que los agentes biológicos se presentan en segundo lugar de frecuencia por presentarse 78% (14/18) la población expuesta, factores psicosociales presente en el 22% (4/18) y físicos se encuentran en el 11% (2/18) de los casos expuestos. Dentro de los agentes biológicos, es importante mencionar que se consideraron las infecciones graves. Respecto a estas se identificó una mediana de 4 infecciones graves que requirieron hospitalización, con un rango de ninguna hasta 16 eventos. Así mismo, la mediana de hospitalizaciones por diversos motivos fue de 4 ocasiones con un rango de una hasta 28 hospitalizaciones. Las estancias hospitalarias tuvieron una mediana de 52.5 días con un rango de 11 días hasta un máximo de 273 días de estancia intrahospitalaria.

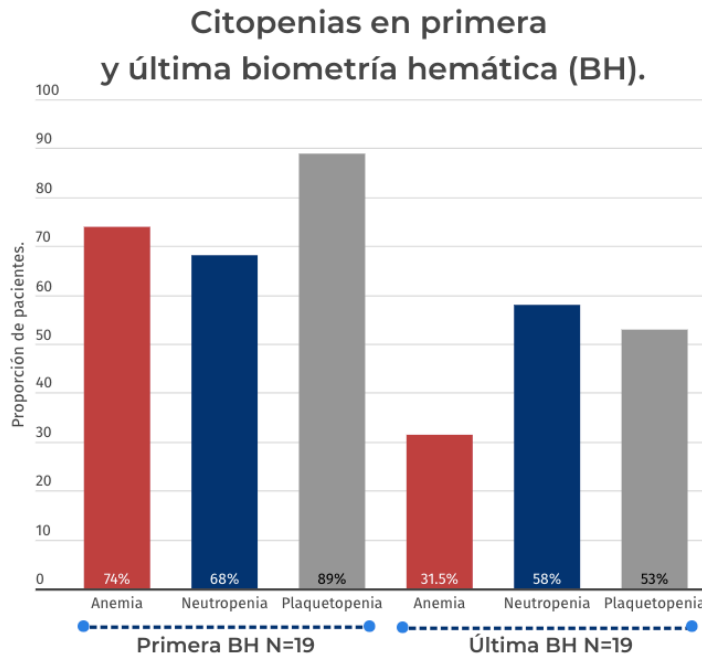


Figura 7. Citopenias presentes en los pacientes con AF en primera y última biometría hemática registrada en el expediente clínico electrónico.

Se analizó la primera y la última biometría hemática registrada en el expediente clínico electrónico, de 19 pacientes, en donde se observó anemia en la primera biometría en 74%(14/19) de los casos, lo cual solo se identificó en 31.5% en la última biometría hemática (6/19), neutropenia 68%(13/19) y 58% (11/19) respectivamente, así como plaquetopenia en 89%(17/19) y 53%(10/19) respectivamente como se muestra en la figura 7. Del 74%(14/19) de los pacientes que presentaron anemia al ingreso, se trasplantó el 71% (10/14) de los pacientes, persistiendo con algún grado de anemia en 30% (3/10) de los pacientes. Del 68%(13/19) de los pacientes que presentaron neutropenia al ingreso, se trasplantó el 69%(9/13) de los pacientes, persistiendo con algún grado de neutropenia en 33%(3/9) de los pacientes. Del 89%(17/19) de los pacientes que presentaron plaquetopenia al ingreso, se trasplantó el 65%(11/17) de los pacientes, persistiendo con algún grado de plaquetopenia en 27%(3/11) de los pacientes. Respecto a la transfusión de hemoderivados, se encontró una mediana de 30 transfusiones con un rango de ninguna transfusión hasta 207 transfusiones durante todo el

seguimiento en el INP, de los cuales fueron de transfusiones plaquetarias con una mediana de 15 ocasiones con un rango de ninguna hasta 100 ocasiones, una mediana de transfusión de concentrados eritrocitarios de 7 ocasiones con un rango de ninguna hasta 159 transfusiones, respecto a crioprecipitados y plasma se encontró una mediana de 0 con un rango de ninguna hasta 40 ocasiones. Se presentó sobrecarga de hierro en 60% (12/20) de los pacientes. Se realizó trasplante de Medula Ósea en el 55% (11/20) de los casos. La edad mediana de trasplante fue de 10.46 años, con un rango de 6.22 años a 17.5 años.

Características somatométricas de los pacientes con AF

Para este estudio, se tomo en cuenta la somatometría en 3 momentos del tiempo, correspondientes a las mediciones tomadas y registradas al nacimiento, al diagnóstico y al último registro en expediente clínico electrónico.

Somatometría al nacimiento de los pacientes con AF.

Los datos somatométricos de los pacientes se recopilan en la tabla 8. Cabe señalar que la información al nacimiento está incompleta, ya que solo se contó con los datos de peso al nacimiento de 19 sujetos, para la talla solo se contó con información para 15 sujetos y en lo que respecta llama perímetro cefálico no se encontró registro para ningún sujeto.

Tabla 8. Somatometría al nacimiento de pacientes con AF

Somatometría al nacimiento	N	Proporción (%)	Mediana	Rango
Mediana peso al nacimiento (gramos)	19		2300 gramos	1550 – 3200 gramos
Mediana DE de peso al nacimiento para edad gestacional (DE)	19		-1.99 DE	-2.72 - 0.6 DE
Clasificación del recién nacido según su peso al nacimiento para la edad gestacional. N=15				
Pequeño para la edad gestacional	10	67%		
Adecuado para la edad gestacional	5	33%		
Grande para la edad gestacional	0	0%		
Clasificación del recién nacido según su peso al nacimiento. N=19				

Peso muy bajo al nacimiento (<1500 gramos)	0	0%		
Peso bajo al nacimiento (<2500 gramos)	11	58%		
Peso adecuado al nacimiento (2500 a 3999 gramos)	8	42%		
Peso elevado al nacimiento (>4000 gramos)	0	0%		
Mediana talla al nacimiento (cm)			46 cm	40-51 cm
Mediana DE de talla al nacimiento para edad gestacional			-0.55 DE	-4.52 – 1.64 DE
Clasificación del recién nacido según su talla al nacimiento. N=9				
Talla bajo al nacimiento	1	11%		
Talla adecuada al nacimiento	8	89%		
Talla alta al nacimiento	0	0%		
Mediana perímetro cefálico al nacimiento (cm)	0			

Al nacimiento, se reporta una mediana de peso al nacimiento de 2300 gramos (n=19), con un rango de 1550 gramos a 3200 gramos. En lo que respecta el peso, la mediana de DE para peso al nacimiento para edad gestacional de 15 pacientes disponibles fue de -1.99 DE (-2.72 a 0.6 DE), clasificándose como pequeño para edad gestacional en 10 pacientes correspondiente a un 67%, adecuado para edad gestacional en 5 pacientes con un 33%. Respecto al peso al nacimiento, sin considerar edad gestacional, se obtuvo la información de 19 pacientes; 11 pacientes (58%) se clasificaron como con peso bajo (<2500 gramos), 8 pacientes (42%) tuvieron peso adecuado (2,500 a 3,999 gramos). No se presentaron casos de peso muy bajo al nacimiento (<1500 gramos), ni peso elevado al nacimiento (>4000 gramos). Respecto a la talla se obtuvo la información de 9 pacientes, con una mediana de talla al nacimiento de 46 cm con un rango de 40 a 51 cm, con esta información se clasificaron a los pacientes según talla al nacimiento como bajo en un paciente correspondiente al 11% y como talla adecuada en 8 pacientes correspondientes al 89%, ningún paciente presentó talla alta al nacimiento. No se obtuvo información respecto al perímetro cefálico al nacimiento.

Somatometría al ingreso al INP de los pacientes con AF.

Respecto a los datos somatométricos al ingreso al INP de los pacientes se obtuvo información sobre el peso de todos los sujetos, de 19 para la talla y solo para 11 del perímetro cefálico, estos datos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Somatometría de pacientes con AF al ingreso.				
	N	Proporción (%)	Mediana	Rango (años)
Mediana DE de peso al ingreso al INP	20		-3 DE	-6 – 1.67 DE
Clasificación de peso para la edad al ingreso al INP N=20				
Peso bajo para la edad	11	55%		
Peso adecuado para la edad	9	45%		
Peso alto para la edad	0	0%		
Mediana DE de talla al ingreso al INP	19		-2 DE	-5.1 – 1.16 DE
Clasificación de talla para la edad al ingreso al INP N=19				
Talla baja para la edad	13	68%		
Talla adecuada para la edad	6	32%		
Talla alta para la edad	0	0%		
Mediana DE de perímetro cefálico al ingreso al INP	11		-2 DE	-3.9 – 2 DE
Mediana percentila de perímetro cefálico al ingreso al INP	11		18p	1-98p
Clasificación de perímetro cefálico para la edad al ingreso al INP N=11 (de acuerdo con percentilas)				
Microcefalia	4	36%		
Normocefalia	5	45%		
Macrocefalia	2	18%		
Mediana DE IMC/Edad y Peso/Talla	19		-1 DE	-4.96-1.76 DE
Clasificación del estado nutricional al ingreso del INP N=19				
Desnutrición	7	37%		
Adecuado	11	58%		
Sobrepeso	1	5%		
Obesidad	0	0%		

El análisis del peso de 20 pacientes, indica una mediana en -3 DE, con un rango de -6 DE a 1.67 DE, clasificándose de acuerdo a la edad como peso bajo en 55% de los casos (11/20), peso adecuado para la edad en 45% de los casos (9/19), sin presentar casos de peso elevado para la edad. Respecto a la talla, se obtuvo información de 19 pacientes, con una mediana de -2 DE, con un rango de -5.1 DE a 1.16 DE. En relación a la talla, al ingreso se registraron 19 pacientes, donde se encontró una mediana de -2 DE con un rango de -5.1 DE a 1.16 DE, clasificándose como talla baja para edad en 68% de los casos (13/19), con talla adecuada para

la edad en 32% de los casos (6/19), ningún paciente se clasificó como talla alta para la edad. Se obtuvo información de 11 pacientes respecto al perímetro cefálico, con una mediana de 18p, con un rango de 1-98p, catalogándose como microcefalia en 36% de los pacientes (4/11), perímetro cefálico normal en el 45% de los casos (5/11), y dos pacientes presentaron macrocefalia siendo 18% de los casos (2/11).

Se valoró el estado nutricional de los pacientes con los índices de IMC para la edad en mayores de dos años y con el índice Peso para la talla en menores de dos años, donde se obtuvo una mediana de -1 DE con un rango de -4.96 DE a 1.76 DE, se clasificó el estado nutricional de 19 pacientes, como desnutrición en 37% de los casos (7/19), índices adecuados en 58% de los pacientes (11/19), sobrepeso en 5% (1/19).

Somatometría en último registro en expediente clínico del INP de los pacientes con AF.

Finalmente, para la somatometría registrada en la última vista del expediente electrónico, se obtuvo información sobre el peso y la talla en 19 sujetos, y respecto al perímetro cefálico, solo para 3 sujetos. Dicha información se sintetiza en la tabla 10.

TABLA 10. SOMATOMETRIA DE PACIENTES CON AF EN ÚLTIMO REGISTRO.				
	N	Proporción (%)	Mediana	Rango
Mediana DE de peso en última valoración en INP	19		-3 DE	-6.57 – 1.1 DE
Clasificación de peso en última valoración en INP N=19				
Peso bajo para la edad	12	63%		
Peso adecuado para la edad	7	37%		
Peso elevado para la edad	0	0%		
Mediana DE de talla en última valoración en INP	19		-3 DE	-5.55 – 0.99 DE
Clasificación de talla en última valoración en INP N=19				
Talla baja para la edad	14	74%		
Talla adecuada para la edad	5	26%		
Talla alta para la edad	0	0%		
Mediana DE de perímetro cefálico en última valoración en INP	3			-6.15- -4.7 DE
Mediana percentil de perímetro	3		1 p	1 p

cefálico en última valoración en INP				
Clasificación de perímetro cefálico en última valoración en INP (según percentil) N=3				
Microcefalia	3	100%		
Normocefalia	0	0%		
Macrocefalia	0	0%		
Mediana DE de estado nutricional en última valoración en INP	19		-1 DE	-6.99 -1.42 DE
Clasificación del estado nutricional en última valoración en INP N=19				
Desnutrición	4	21%		
Adecuado	12	63%		
Sobrepeso	3	16%		
Obesidad	0	0%		
Velocidad de crecimiento N=20				
Disminuido	16	80%		
Normal	3	15%		
Aumentado	1	5%		

Respecto a la última somatometría registrada obtenida del expediente clínico electrónico, se obtuvo el peso de 19 pacientes con una mediana de -3 DE con un rango de -6.71 DE a 1.1 DE. El peso de los pacientes se clasificó como peso bajo para la edad en 12 pacientes (63% de los casos), como peso adecuado en 7 pacientes (37% de los pacientes), ningún paciente presentó peso elevado para la edad. Se obtuvo una DE mediana de -3, en la talla de 19 pacientes. Se clasificó como talla baja para la edad en 14 pacientes (74% de los casos), talla adecuada en 5 pacientes (26%), ningún paciente se clasificó como talla alta para la edad. La información obtenida sobre el perímetro cefálico fue de 3 pacientes, donde el 100% se clasificó como microcefalia. En relación al estado nutricional, se obtuvo la información de 19 pacientes, con una mediana de -1 DE con rango de -6.99 DE a 1.42 DE, donde 4 pacientes (21%) presentaban desnutrición, con estado nutricional adecuado fueron 12 (63% de los casos) y con sobrepeso en 3 pacientes (16%). Nuestros pacientes presentaron una velocidad de crecimiento disminuida en 80% (16/20) de los casos, una velocidad de crecimiento normal el 15% (3/20) de los casos, y aumentada en el 5% (1/20) de la población estudiada.

Comparación a través del tiempo de peso, talla y perímetro cefálico.

Se analizaron las mediciones de de peso, talla y perímetro cefálico, en tres momentos específicos de la vida de los sujetos estudiados: al nacimiento, al ingreso al INP y en el último registro disponible en el expediente clínico electrónico hasta Mayo 2023. En la Figura 8, se observa que la mayoría de las mediciones obtenidas de peso en todas las valoraciones se encuentran debajo de la DE 0, con tendencia a DE negativas. Ningún paciente sobrepasa la línea de la DE 2, correspondiente a talla alta para la edad.

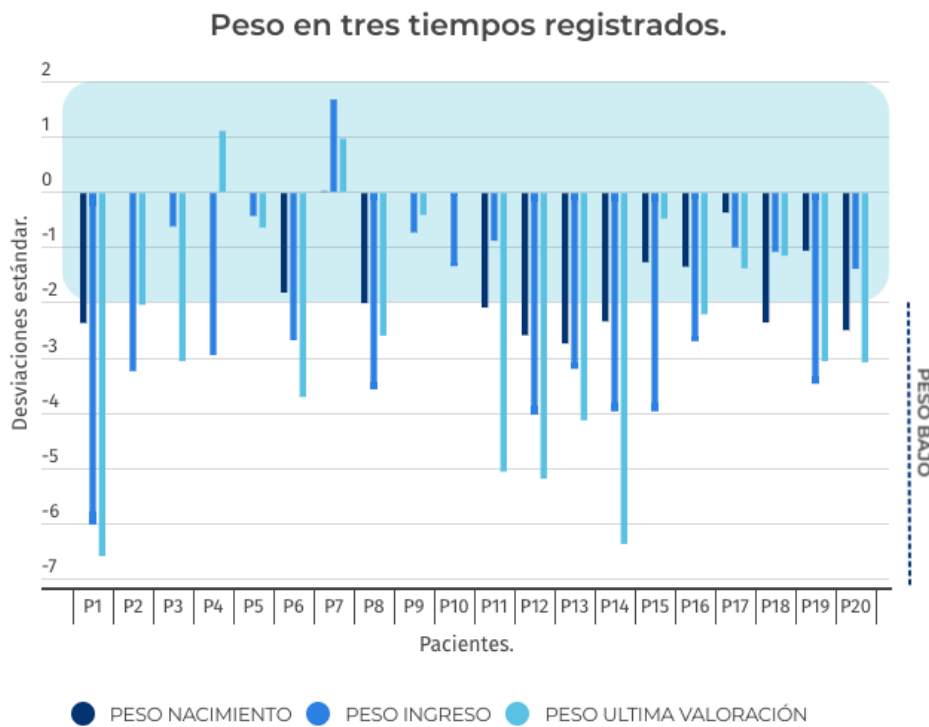


Fig. 8. Gráfica comparativa de peso al nacimiento, al ingreso al INP y último registro en expediente clínico.

Se puede observar algo similar cuando lo que se analiza es la talla en la gráfica de la Figura 9, que a pesar de contar con menos información comparada con la gráfica previamente descrita, la mayoría de los datos se encuentran en DE negativas.

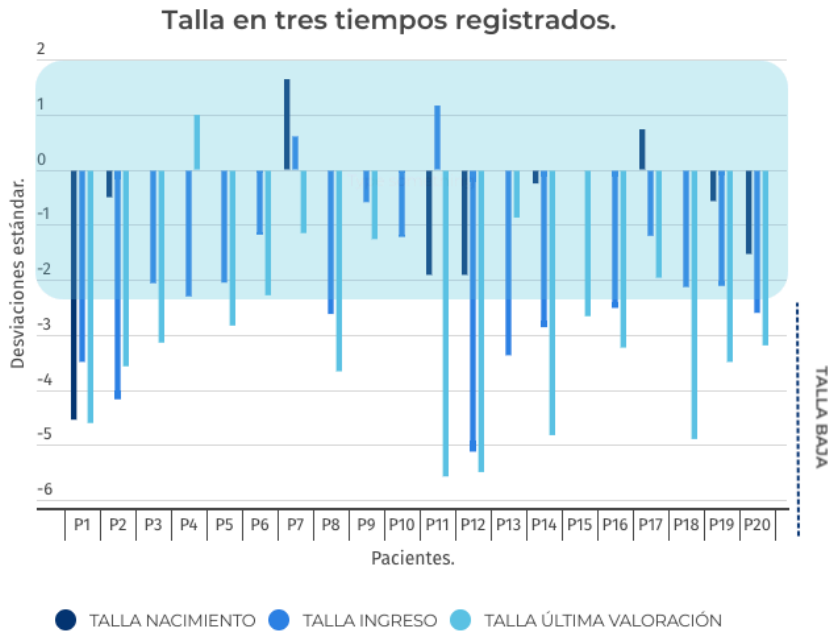


Fig. 9. Gráfica comparativa de talla al nacimiento, al ingreso al INP y último registro en expediente clínico.

En el caso de la gráfica de la Figura 10, correspondiente a los datos obtenidos del perímetro cefálico, se realizó con percentilas, considerando microcefalia debajo de p3 y macrocefalia arriba de p97, es importante mencionar que se cuenta con al menos con una medición a través del tiempo del perímetro cefálico de trece pacientes, sin contar con información del resto y sin contar con información del perímetro cefálico al nacimiento; se observa que aproximadamente la mitad de los datos se encuentran debajo de p3, clasificando como microcefalia.

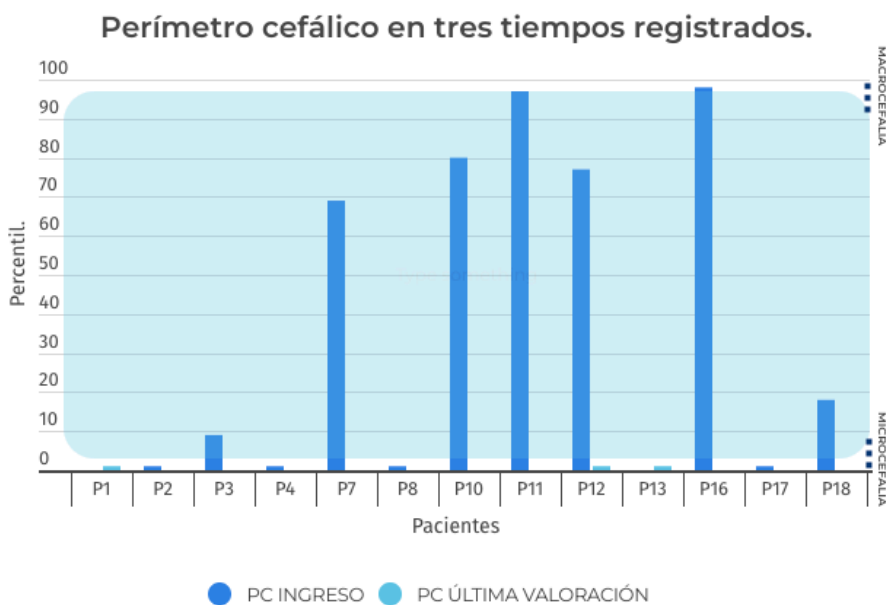


Fig. 10. Gráfica comparativa de perímetro cefálico al nacimiento, al ingreso al INP y último registro en expediente clínico.

Se cuenta con información, de al menos una medición, de 13 pacientes.

Estado nutricional al ingreso y en último registro de pacientes con AF en el INP.

En relación al estado nutricional de los pacientes, se utilizó las desviaciones estándar para su clasificación, para mayores de dos años se utilizó el índice IMC para la edad y para menores de dos años se utilizó el índice peso para la talla, los hallazgos se muestra en la Figura 11.

Figura 10. Estado nutricional valorados en dos tiempos.

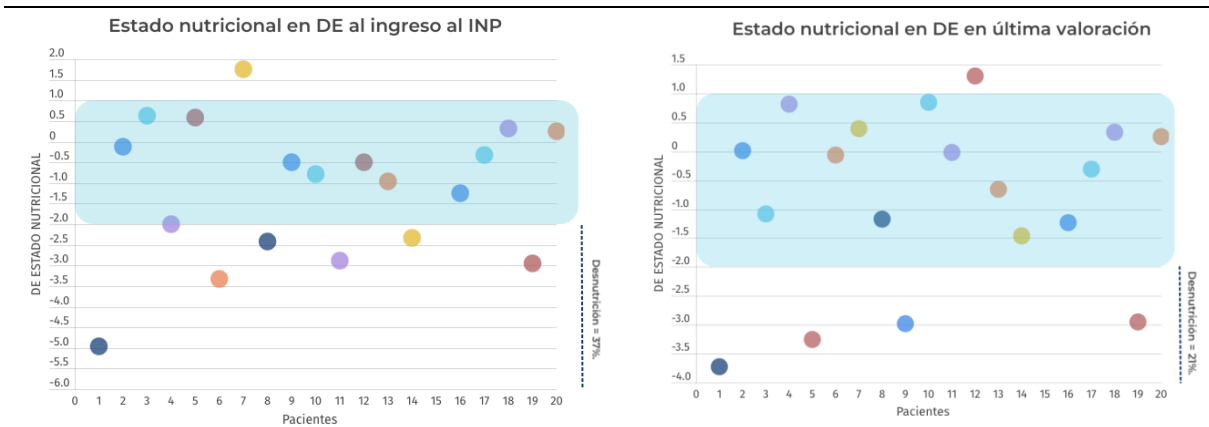


Fig.11.a. Estado nutricional con registro de somatometría al ingreso al INP.

Fig.11.b. Estado nutricional en última valoración con registro de somatometría.

En cuadrado azul se observa población eutrófica.

En estas gráficas se puede observar la distribución de la población de acuerdo al estado nutricional, en Fig.11.a. correspondiente al estado nutricional al ingreso al INP, se observa que el 58% (11/19) de los sujetos se encuentran eutróficos, así mismo al ingreso se observa mayor cantidad de pacientes localizados en estado de desnutrición (debajo de la zona azul) comparado con lo observado en la gráfica de la Fig.11.b. que muestra el estado nutricional en el último registro disponible. En este último punto de evaluación, hay una mayor proporción de pacientes eutróficos en un 63% (12/19). Sin embargo, se debe ser cauteloso pues, esta gráfica no considera ni toma en cuenta estados de desnutrición crónica que donde el índice de IMC para la edad se puede normalidad, secundario a afección en la talla, como se muestra en las siguientes figuras.

Determinación de desnutrición crónica al ingreso y en último registro de pacientes con AF en el INP.

En las siguientes gráficas se realiza la comparación de las DE de talla y estado nutricional con los índices previamente mencionados, registradas al ingreso y en el último registro en el INP. Es importante realizar esta comparación, ya que en específico el índice IMC para edad puede encontrarse dentro de rangos de eutrofia, sin embargo, si la talla se ve afectada a pesar de eutrofia, es un dato de desnutrición crónica armonizada (stunted), por lo que la obtención de DE del estado nutricional, por medio de DE del IMC/edad, como único dato, no siempre brinda información óptima para una correcta evaluación nutricional. En la figura 12, se observa en los cuadros azules, los pacientes que de manera correcta están catalogados como eutróficos, mientras que en el recuadro rojo, se observan los pacientes con desnutrición crónica armonizada (IMC/edad normal con talla baja para la edad). Así mismo, se observa que hay una mayor cantidad de pacientes que se localizan en el recuadro rojo en el último registro con el 52.6%(10/19) de los casos (Fig. 12.b), comparado al ingreso donde se observa en el recuadro rojo el 42.1%(8/19) de los casos (Fig. 12.a).

Figura 12. DE del estado nutricional y talla al ingreso y último registro en el INP.

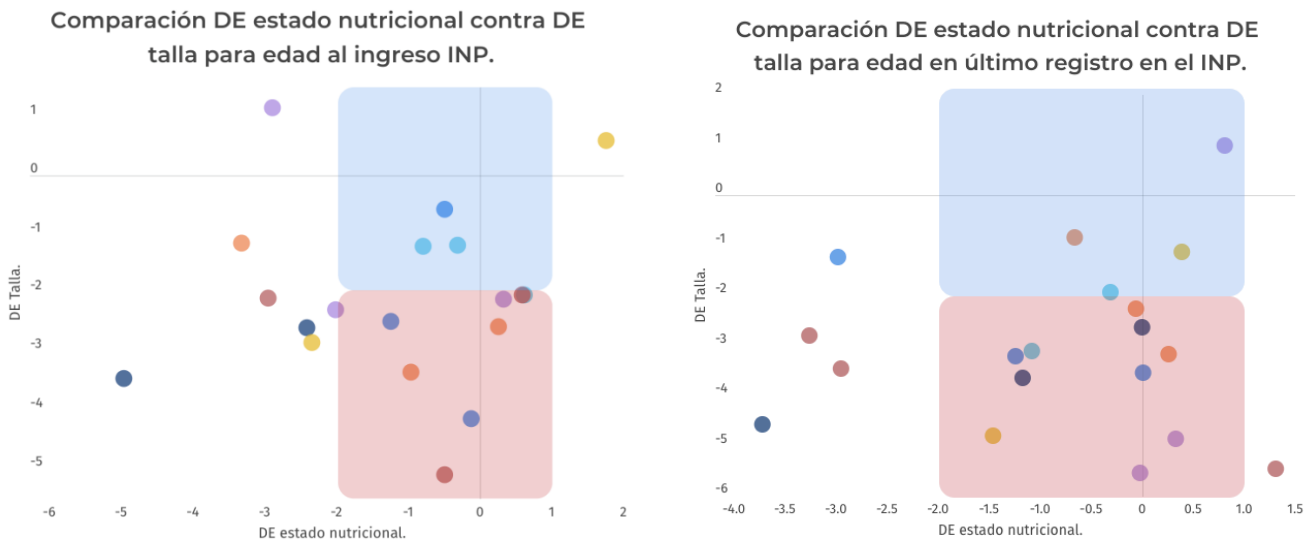


Fig.12.a. Estado nutricional al ingreso al INP.

Fig.12.b. Estado nutricional en última valoración con registro de somatometría.

*Recuadro azul: indica pacientes pertenecientes a diagnóstico nutricional de eutrofia verdadera.

*Recuadro rojo: indica pacientes pertenecientes a diagnóstico nutricional de desnutrición crónica.

Comparación de variables que afectan el crecimiento contra somatometría en último registro de pacientes con AF en el INP.

En la siguiente tabla 4, se muestran las diferentes variables que se tomaron en cuenta como factores que afectan el crecimiento de manera postnatal (peso, talla, perímetro cefálico y estado nutricional). En vista de que la información sobre perímetro cefálico es muy escasa, se decidió excluir esta variable del análisis.

Efecto de la exposición a agentes durante gestación y postnatal.

En la figura 13, se muestra los pacientes expuestos y no expuesto tanto a agentes teratogénicos durante la etapa de la gestación como exposición a agentes que afectan el crecimiento de manera postnatal.

Figura 13. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra exposición a teratógenos y agentes postnatales que afectan el crecimiento.

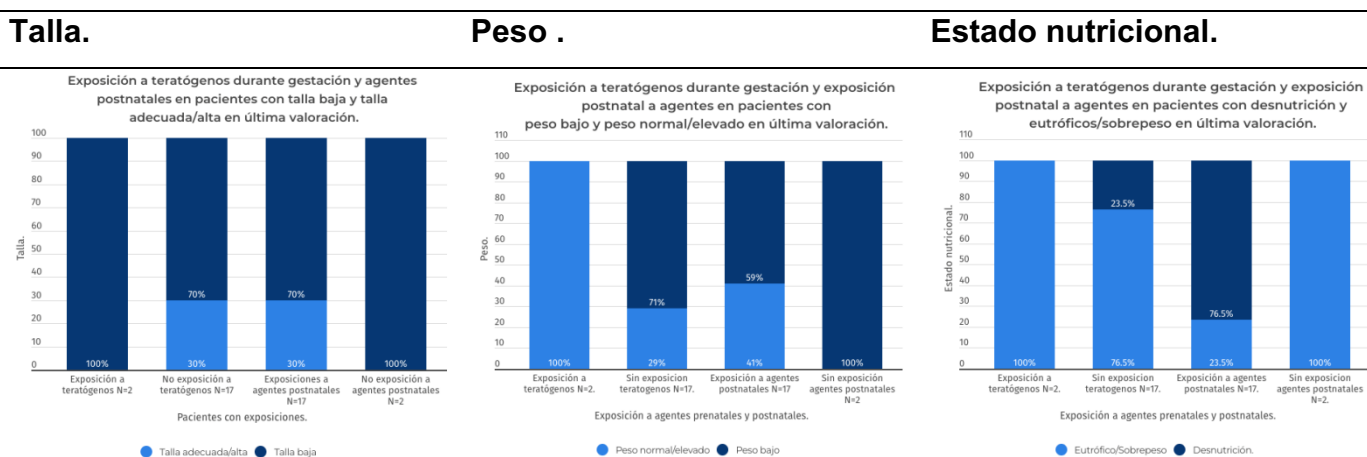


Figura. 12.a.b.c: Exposición a teratógenos y agentes postnatales.

Exposición a agentes teratogénicos.

En relación a la Fig. 13.a., todos los pacientes expuestos de manera gestacional a agentes teratogénicos presentaron talla baja, mientras que los no expuestos presentaron talla baja el 70% de los casos; En relación a la Fig. 13.b., ninguno de los pacientes expuestos durante la gestación a teratogénicos, presentaron peso bajo, mientras que los no expuestos presentaron peso bajo el 71% de los casos. En la Fig. 13.c., se muestra que los pacientes expuestos a

teratógenos en su totalidad no presentaban afección en el estado nutricional, mientras que los no expuestos a teratógenos presentaron desnutrición en el 23.5%.

Exposición a agentes de manera postnatal.

En relación a la exposición postnatal, en la fig 13.a, los pacientes expuestos presentaron talla baja en un 70% de los casos y los pacientes no expuestos todos presentaron talla baja. En relación al peso, en la fig. 13.b, los expuestos de manera postnatal presentaron peso bajo en un 59%, y los no expuestos todos presentaron peso bajo. Mientras que en la fig.13.c, los expuestos de manera postnatal presentaron desnutrición en un 76.5%, y mientras que los pacientes sin exposición ninguno contaba con desnutrición.

Efecto de las complicaciones maternas durante la gestación y al nacimiento.

En la Fig. 14, se muestra la afección por complicaciones maternas durante gestación y al nacimiento.

Figura 14. Comparación entre talla, peso y estado nutricional postnatal contra exposición a complicaciones maternas durante la gestación y al nacimiento que afectan el crecimiento.

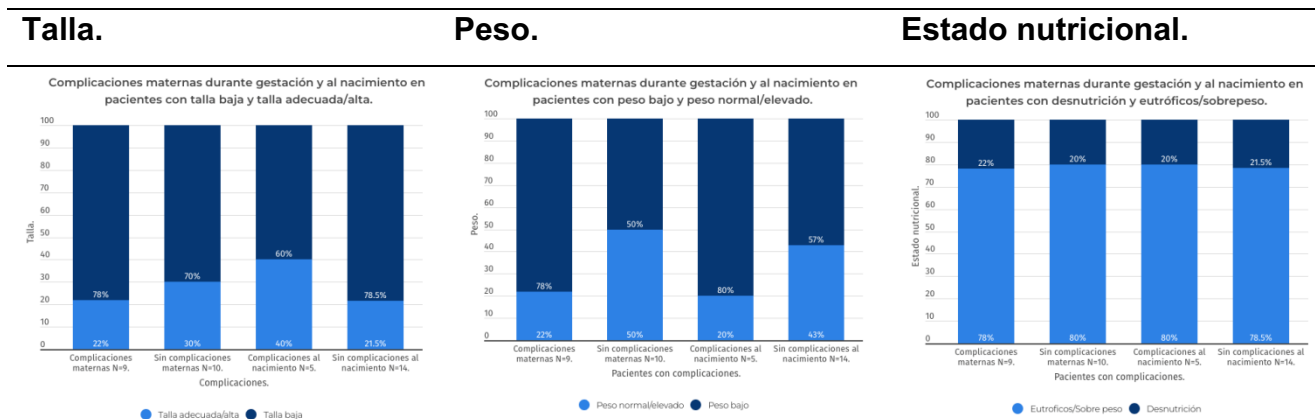


Fig. 14.a.b.c: Complicaciones maternas durante gestación y al nacimiento.

Efecto de las complicaciones maternas durante la gestación.

En la Fig. 14.a.b. se observa que en relación al peso bajo y talla baja, se encuentran con predominio en todos los rubros, incluyendo pacientes expuestos y no expuestos a complicaciones maternas y al nacimiento. Se puede observar en la Fig. 14.a que el 78% de los casos que presentaron complicaciones maternas presentaron talla baja, mientras que los no expuestos a complicaciones maternas no hubo tanta variabilidad con un 70% de los casos. Mientras que en la Fig. 14.b. observamos peso bajo en un 78% de los pacientes expuestos a complicaciones maternas y un 50% en los no expuestos. Sin embargo, esta relación es menor el estado de nutrición, ya que de manera postnatal se observa que la desnutrición se encuentra presente en 22% y 20% en los casos expuestos a complicaciones maternas durante la gestación y al nacimiento, respectivamente.

Efecto de las complicaciones al nacimiento.

Respecto al impacto que observamos de manera postnatal con la exposición a complicaciones al nacimiento, observados en la fig.14.a que en un 60% para expuestos y un 78.5% de los casos no expuestos hay talla baja. Respecto al peso bajo, encontramos que los expuestos a complicaciones al nacimiento se encuentra en el 80% de los pacientes y en los no expuestos en un 57%. Sin embargo, en relación a la desnutrición, observamos algo similar que sucede en las exposiciones a complicaciones maternas, ya que encontramos minoría en el grupo de desnutrición con un 20% y 21.5%, ante exposición a complicaciones al nacimiento y sin exposición, respectivamente.

Efecto de las infecciones.

A continuación, se evaluó el efecto de las infecciones que requirieron hospitalización sobre la somatometría. Esto se resume en lo observado en la Figura 15.

Figura 15. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra exposición a Infecciones graves que requirieron hospitalización.

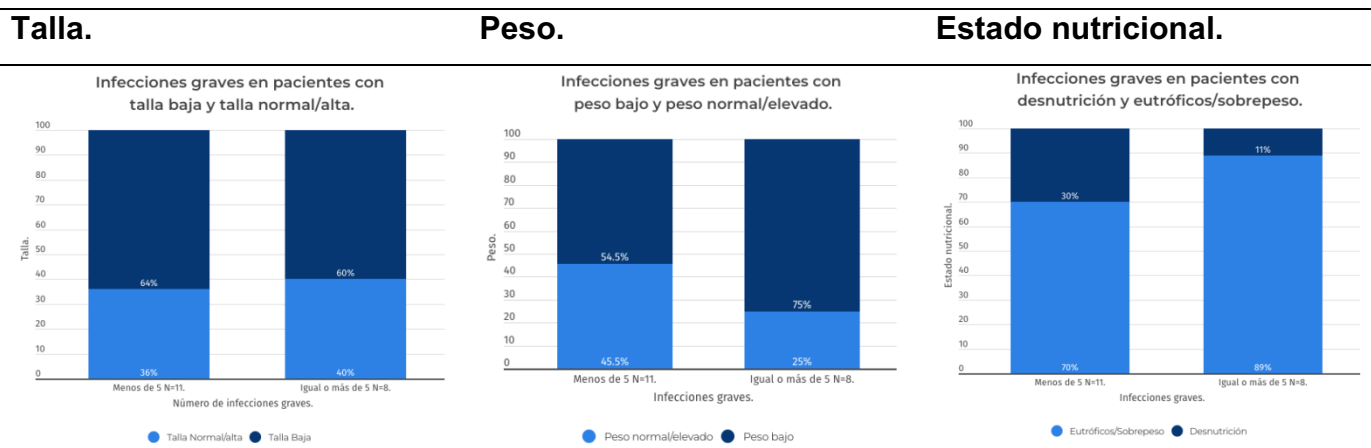


Fig. 15.a.b.c : Infecciones graves que requirieron hospitalización.

Se observa que en relación a la talla (Fig 15.a), no hay gran variabilidad respecto al grupo expuesto a más de 5 infecciones graves, pues la talla baja se encuentra presente en un 64%, mientras que en el grupo con igual o más de 5 infecciones graves se encuentra en un 60%. Sin embargo, respecto al peso bajo (Fig 15.b), podemos encontrar una mayor cantidad de pacientes con peso bajo, pues se presentó en un 54.5% en los casos de menos de 5 infecciones graves, y un 75% en aquellos con igual o más de 5 infecciones graves. Por otro lado, la desnutrición se presentó en un 30% en los pacientes con menos de 5 infecciones graves y en un 11% en aquellos con igual o más de 5 infecciones graves como se observa en la figura 15.c.

Efecto de las hospitalizaciones y de los días de estancia intrahospitalaria.

Se evaluó también el efecto de las hospitalizaciones sobre la somatometría como se describe en la Fig. 16., tomando en cuenta la mediana del número de hospitalizaciones como punto de comparación (5 hospitalizaciones).

Figura 16. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra número de hospitalizaciones.

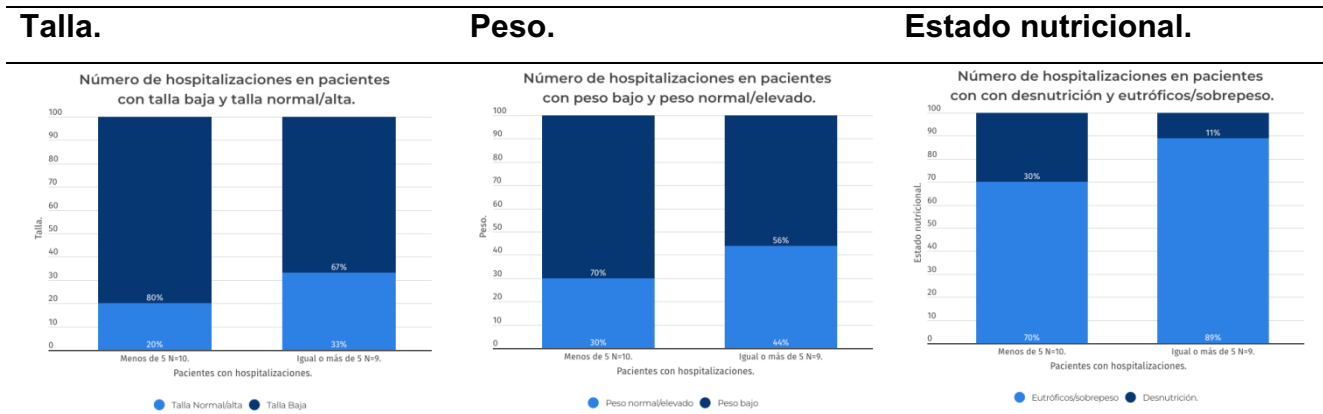


Fig. 16.a.b.c: Número de hospitalizaciones.

Se observa que en relación a la talla (Fig 16.a), se presentó talla baja en 80% de los casos en que requirieron menos de 5 hospitalizaciones, y 67% presentaron talla baja en aquellos con igual o más de 5 hospitalizaciones. Respecto al peso bajo (Fig 16.b), se presentó en un 70% en los casos de menos de 5 hospitalizaciones, y un 56% en aquellos con igual o más de 5 hospitalizaciones. Se presentó desnutrición en un 30% en los pacientes con menos de 5 hospitalizaciones y en un 11% en aquellos con igual o más de 5 hospitalizaciones como se observa en la figura 16.c.

Evaluamos también el efecto del número total de días de estancia intrahospitalaria, resumido en la figura 17. Para el punto de corte del número de días, se consideró la mediana de los datos obtenidos (50 días de estancia intrahospitalaria).

Figura 17. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra número de días de estancia intrahospitalaria.

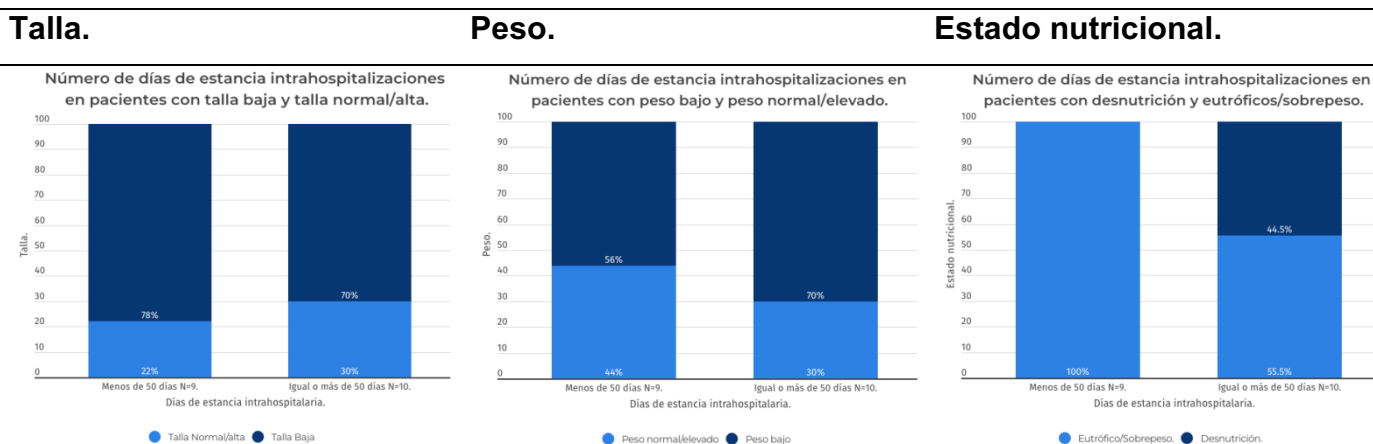


Fig. 17.a.b.c: Número de días de estancia intrahospitalaria.

Se observa en la fig.17.a, que se presentó talla baja en un 78% de los casos con menos de 50 días de hospitalización y un 70% en aquellos con más de 50 días de hospitalización. Respecto al peso bajo se presentó en 56% con menos de 50 días de hospitalización y en 70% en aquellos con más de 50 días de hospitalización (Fig. 17.b). Mientras que la desnutrición no se presentó en los pacientes que requirieron menos de 50 días de hospitalización y se presentó en un 44.5% en aquellos con más de 50 días de hospitalización como se observa en la fig. 17. c.

Efecto de las transfusiones y la sobrecarga de hierro.

Los pacientes con AF pueden estar sometidos de forma recurrente a transfusiones sanguíneas debido a la falla medular, por lo que evaluamos el efecto del número de transfusiones sobre la somatometría de los pacientes, resumido en la figura 18. Se utilizó el punto de corte de 30 transfusiones ya que este valor fue la mediana de todos los datos obtenidos.

Figura 18. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra número de transfusiones de hemoderivados.

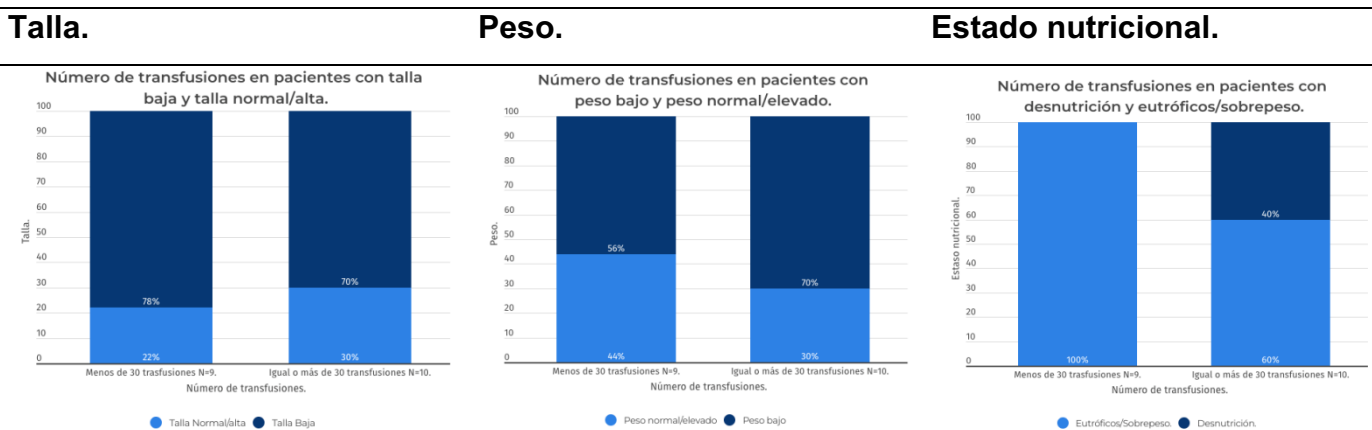


Fig. 18.a.b.c: Número de transfusiones de hemoderivados.

Se presentó talla baja en un 78% de los casos con menos de 30 transfusiones y un 70% en aquellos con más de 30 transfusiones (Fig 18.a). Respecto al peso bajo se presentó en un 56% con menos de 30 transfusiones y en un 70% en aquellos con más de 30 transfusiones (Fig 18.b). Mientras que la desnutrición no se presentó los pacientes que requirieron menos de 30 transfusiones y se presentó en un 40% en aquellos con más de 30 transfusiones de hemoderivados (Fig 18.c).

Con respecto a la sobrecarga de hierro, en la tabla 19 se muestra su efecto sobre la somatometría de nuestra población. Se observa que en relación a la talla baja (Fig 19.a), es muy semejante si hay o no hay sobrecarga de hierro, pues hay talla baja en 75% y 71.5% de los casos de cada uno de los grupos respectivamente. Sin embargo, respecto al peso bajo se encontró en un 58% de los casos con sobrecarga de hierro, y en un 71.5% de los casos sin sobrecarga de hierro (Fig 19.b). La desnutrición por otro lado, hay una mayor proporción en el

grupo de con sobrecarga de hierro presentándose en un 25% de los casos, y en un 14% de los casos sin sobrecarga de hierro (Fig 19.c).

Figura 19. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra pacientes expuestos a sobrecarga de hierro.

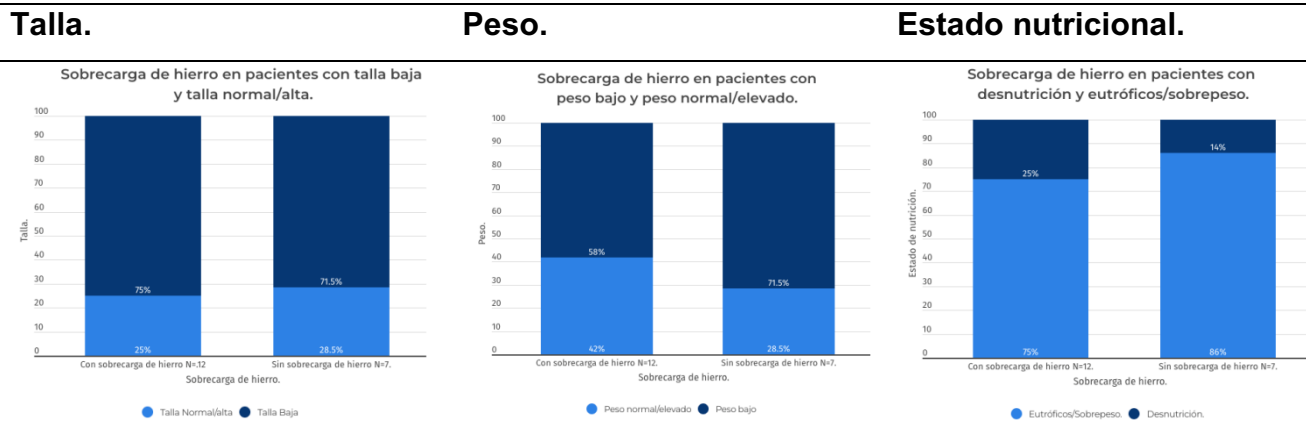


Fig. 19.a.b.c: Sobrecarga de hierro.

Efecto del trasplante de células hematopoyéticas

Finalmente, se evaluó el efecto del trasplante de células hematopoyéticas sobre la somatometría. Se presentó talla baja en un 64% de los casos que recibieron trasplante y en un 87.5% en aquellos que no recibieron trasplante (Fig 20.a). Respecto al peso bajo se presentó en un 64% en aquellos pacientes trasplantados y en un 62.5% en aquellos sin trasplante (Fig 20.b). La desnutrición se presentó en 36% en los pacientes con trasplante de médula ósea, mientras que los pacientes que no recibieron trasplante estaban en eutrofia (Fig 20.c).

Figura 20. Comparación entre talla, peso y estado nutricional contra pacientes con trasplante de médula ósea.

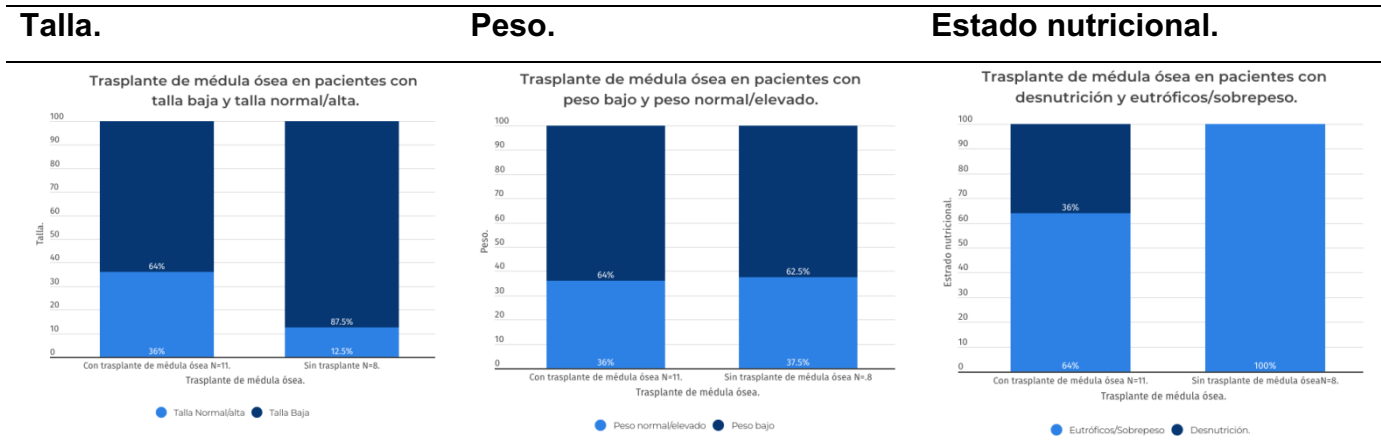


Fig. 20.a.b.c: Pacientes con trasplante de médula ósea.

13.DISCUSIÓN.

Características de la población de estudio.

Realizando una comparación de nuestra población contra las características de la población con AF en otros estudios, se identificó que, mientras en nuestra población hay mayor predominio del sexo femenino con una relación 1.8:1 (mujeres:hombres), los autores Ebens y Mehta mencionan su población cuenta con una relación de 1:1.2 (mujeres:hombres), con un leve predominio en el sexo masculino (24), sin embargo, otros autores han descrito que la proporción puede ser mayor en hombres hasta una relación 1:3 (mujeres:hombres) (83), este contraste puede deberse a que la muestra aquí analizada es pequeña. Se identificó que nuestra población de pacientes con AF, presentaban en su totalidad un nivel socioeconómico en niveles inferiores, lo cual es indicativo de que la población que se atiende en el INP es principalmente aquella que no tiene acceso a seguridad social, la cual a nivel nacional representa el 60-52% de la población mexicana que no cuenta con seguridad social, según reportes del 2010 al 2020 del Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (84,85). En relación con la edad mediana de diagnóstico, en nuestros resultados fue

7.16 años, con un rango de 0.05 a 15.28 años, sin embargo, Tamary et al, menciona en su estudio de síndromes de falla medular, que para AF la mediana de edad al diagnóstico fue de 6.25 años, con un rango de diagnóstico desde el nacimiento hasta 26.5 años (3), con un rango mayor de edad comparado con nuestra población, ya que nuestro centro se enfoca en población pediátrica. En este mismo estudio, se refiere que respecto a los pacientes con AF, se cuenta con una mediana de edad de trasplante de medula ósea de 9.5 años con un rango de edad más amplio comprado con nuestro grupo de estudio, siendo de 0.4 a 30.8 años de edad, lo cual es similar a lo identificado en nuestro grupo de pacientes en quienes se registra una edad mediana de trasplante de 10.46 años. En relación a la mediana de edad de fallecimiento registrada en nuestro estudio, fue de edad mediana es de 10.24 años, siendo esta edad no tan distinta respecto a la mencionada en el estudio del autor previamente mencionado, pues se menciona en su estudio que en relación a los pacientes de AF contaban con una edad de fallecimiento de 11 años, con un rango de 3.3 a 35.8 años, mientras que Steinberg refiere que su grupo de estudio contaba con una edad mediana de fallecimiento de 11 años con un rango de 0.1 a 49 años (3,25). En relación a las causas de fallecimiento, en nuestra población, sin duda las causas más frecuentes son secundarias a la falla medular en un 40% (2/5) y complicaciones post trasplante en un 60% (3/5); así mismo las causas de defunción durante la hospitalización del trasplante, siguen siendo por causas hemorrágica en 33% (1/3) e infecciosa 67% (2/3). Estas mismas causas, se encuentra reportadas en la literatura como las principales causas de complicación durante la infancia (86,87), al tratarse de una población principalmente pediátrica no sorprende que los tumores epiteliales de cabeza y cuello no estén representados en las causas de muerte de este grupo de pacientes. Respecto a la falla medular, los pacientes que se estudiaron en este trabajo presentaron falla medular grave al ingreso, en casi la mitad de los pacientes, con un 47% (9/19), mientras que Tamary et al, reportó en su estudio falla medular grave en un 39% (26/66) de los casos (3). Con relación a la gravedad de la falla medular al ingreso, los pacientes que fueron trasplantados MO (N=11), en ellos se catalogó falla medular grave al ingreso en un 64% (7/11) de los casos, mientras que estos mismos pacientes presentaban en la última biometría hemática registrada falla medular grave en un 18% (2/11) de los casos, lo que indica que el tratamiento fue exitoso para el tratamiento de falla medular.

Características de las madres de los pacientes previo y durante la gestación de los pacientes.

A pesar de estar descrito el diagnóstico de manera prenatal de AF (88), en el total de los casos de nuestros pacientes su diagnóstico se realizó de manera postnatal, ya que no se contaba con riesgo conocido para padecer AF de manera prenatal en los sujetos estudiados. Algunas de las características maternas con las que contamos, es la edad materno al inicio de la gestación, se sabe que en México del año 2008 al 2023 se presentó embarazo adolescente (<19 años) en el 19% del total de embarazos y 10% de embarazos fueron en mujeres con edad materna avanzada (>35 años), que comparado con nuestra población se observa que los embarazos adolescentes cuentan con una proporción mayor siendo en el 30% de los casos, mientras que embarazo con edad materna avanzada es igual que lo registrado en el INEGI (89). Un adecuado control prenatal requiere por lo menos 8 citas de seguimiento medico, en el caso de las madres de nuestra población estudiada, recibieron en su totalidad menos de lo requerido para considerar un adecuado control prenatal de acuerdo a las recomendaciones de la OMS de 2016 sobre la atención prenatal (90). En relación a las complicaciones maternas que presentaron las madres de los sujetos de estudio, son semejantes a las reportadas en la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2009, como preeclampsia hasta en el 10% de los casos, diabetes gestacional hasta en el 17% de los casos (91).

Características generales de los pacientes con AF.

Otras de las características con las que contamos de los pacientes estudiados, en relación a información al nacimiento, es la mediana del número de semanas de gestación, la cual fue de 38 semanas de gestación (SDG), correspondientes a productos de termino, correspondiente a su vez la mayor clasificación de productos obtenidos como de término. En relación a la puntuación APGAR, se obtuvieron rangos de normalidad en la mayoría de los casos, lo que se interpreta como una adecuada adaptación a la vida extrauterina. En relación a la exposición prenatal a teratógenos y como posible agente causal de las alteraciones del desarrollo, se cuenta con poca información, pues al ser un estudio retrospectivo, no se cuenta con la certeza de que esto se haya interrogado. En el caso de los sujetos estudiados, se expusieron a teratógenos químicos como el consumo de alcohol en el primer trimestre y metabólico ante la exposición de madre con diabetes gestacional. Se menciona que estos agentes teratógenos

pueden causar parte del espectro de las alteraciones del desarrollo VACTERL-H, sin embargo, se menciona que no serían responsables de su totalidad de las manifestaciones del espectro (92-94). En relación a la velocidad de crecimiento, se presentó disminuida en la gran mayoría de los pacientes (80%), lo que correlaciona con una de las principales características de los pacientes con AF que es la talla baja, como resultado final de una velocidad de crecimiento disminuida (13). En relación a exposición a agentes que pueden afectar el crecimiento el 78% de los pacientes, donde las principales agentes son infecciones y tratamientos secundarios a la misma enfermedad, como el tratamiento con esteroides, hormonas, radiación y quimioterapias empleadas para trasplante de MO (2).

Características somatométricas de los pacientes con AF.

Al nacimiento.

Sin lugar a dudas, uno de los puntos que más llama la atención de los resultados obtenidos de la somatometría al nacimiento, es la obtención de una mediana de peso al nacimiento de 2300 gramos, lo que corresponde a un peso bajo al nacimiento independientemente de las SDG. Por otra parte, tomando en cuenta las semanas de gestación, el 67% de la población presentó peso bajo para edad gestacional, aunque esto puede estar influenciado por diferentes factores, no se registraron porcentajes particularmente altos para exposición a teratógenos durante la gestación, ni factores de riesgo predisponentes por parte de la madre, que pudieran ser la causa de esta alteración fenotípica al nacimiento, por lo que parece estar principalmente dada como característica intrínseca del diagnóstico de AF (24). Por otro lado, con relación a la talla al nacimiento se cuenta con menos de la mitad de la información de los pacientes y de esos, la gran mayoría se encuentran en rangos de normalidad, aunque también está descrito en la literatura la presencia de talla baja al nacimiento en AF (24). Mientras que en relación al perímetro cefálico no se contó con la información de ninguno de los sujetos del estudio, sin embargo, también está descrito la microcefalia como característica al nacimiento en AF (24).

Somatometría al ingreso al INP y en último registro en expediente clínico del INP de los pacientes con AF.

En relación a la información obtenida de la somatometría al ingreso y en el último registro, identificamos que respecto al peso hubo un incremento del 8% de los casos para peso bajo, un incremento del 6% para talla baja; en el caso del análisis para perímetro cefálico, hubo un

incremento porcentual del 84% en microcefalia. Sin embargo, es importante mencionar que contamos únicamente con registro de 3 pacientes en el último registro por lo que este incremento no es valorable por la falta de información. Además, llama la atención en la figura 10, que en las percentilas del paciente 12, existe mucha variabilidad entre ambas mediciones, por lo que no se puede descartar que en el caso de este paciente en específico, la microcefalia observada en su último registro fue un error de medición y no necesariamente una microcefalia verdadera. En relación al estado nutricional, del ingreso al último registro, hubo una diferencia del 16% de los casos, presentando aparente mejoría en el estado nutricional. Sin embargo, en la figura 12, se realiza la aclaración que a pesar de contar con una mejoría en el estado nutricional por “normalización” de las DE por índice IMC/edad, en realidad lo que sucedió con nuestros sujetos de estudio es que al presentar afectación en la talla los pacientes se catalogan realmente como desnutrición crónica, presentando una mayor cantidad de pacientes con desnutrición crónica respecto al ingreso, con un incremento de los casos del 10.5%. Por lo que es importante considerar en futuras investigaciones otras variables para analizar el estado nutricional de los pacientes.

Comparación de variables que afectan el crecimiento contra somatometría en último registro de pacientes con AF en el INP.

Efecto de la exposición a teratógenos y a agentes de manera postnatal.

Se realizó la comparación entre diferentes variables que pueden afectar el crecimiento de los pacientes. De primera instancia, mencionaremos la exposición a teratógenos y a agentes de manera postnatal. En relación a agentes teratógenos, únicamente se reportaron dos casos positivos de los cuales ambos presentaron talla baja, peso adecuado y eutrofia, mientras que a agentes de manera postnatal que una mayor cantidad de pacientes presentaron exposición presentando en más de la mitad de los casos afectación tanto en talla, peso y estado nutricional. Por lo que probablemente esto nos habla de que la exposición de manera postnatal tiene mayor influencia en el crecimiento final comparado con la exposición durante la gestación. Sin embargo, contamos con poca información y poco detalle sobre los posibles teratógenos a los que nuestros sujetos estuvieron expuestos durante su periodo prenatal.

Efecto de las complicaciones maternas durante la gestación y al nacimiento.

La variabilidad somatométrica entre los sujetos expuestos y no expuestos a complicaciones maternas y al nacimiento fue prácticamente nula, tanto para el primer y segundo grupo de manera predominante se observa que más de la mitad de los casos, presentaban talla baja y peso bajo. Sin embargo, en relación al estado nutricional, pareciera que en ambos grupos presentaban mayor cantidad de pacientes con eutrofia, pero esto puede ser por el efecto que causa en las DE de los pacientes con desnutrición crónica.

Efecto de las infecciones graves.

De acuerdo a las infecciones consideradas graves por requerir manejo intrahospitalario, se observa que independientemente del número de hospitalizaciones requeridas, más de la mitad los pacientes tuvieron peso y talla bajos, pero aquellos que requirieron más de 5 hospitalizaciones por infecciones graves, llegaron a presentar peso bajo en tres cuartas partes de los casos, lo que implica que los pacientes hayan cursado con periodos de desnutrición aguda con afección en el peso. En relación al estado de nutrición, los pacientes presentaron desnutrición en minoría de los casos, sin importar el número de infecciones graves que presentaran, probablemente esto es secundario al efecto de la desnutrición crónica sobre los índices utilizados para determinar el estado nutricional.

Efecto de las hospitalizaciones y de los días de estancia intrahospitalaria.

El número de hospitalizaciones y días de estancia intrahospitalaria, es un factor de estrés importante para los pacientes, ya que el estar hospitalizado, impacta tanto en la parte psicosocial como el hecho de que estar hospitalizado, implica probablemente alguna condición aguda grave que requiera manejo intrahospitalario y la exposición a diversos fármacos que puedan afectar el crecimiento. Con relación al número de hospitalizaciones encontramos que el grupo de menos de 5 hospitalizaciones se veía más afectado en peso y talla, sin embargo, si tomamos en cuenta la cantidad de días que requirieron manejo intrahospitalario, observamos que el grupo más afectado tanto para peso como talla fueron aquellos con más de 50 días de hospitalización. Con esta comparación observamos que, aunque algunos pacientes tuvieron pocas hospitalizaciones, en realidad lo que puede afectar su crecimiento es el tiempo que duraron hospitalizados.

Efecto de las transfusiones y la sobrecarga de hierro.

En relación al número de transfusiones, tanto el grupo de más y de menos de 30 transfusiones, presentaron talla baja y peso bajo en mayor proporción, afectando en mayor proporción en peso bajo en aquellos con más de 30 transfusiones. Sucediendo algo semejante con los pacientes con y sin sobrecarga de hierro, pues en ambos grupos, la mayor cantidad de pacientes presentaban afección en talla y peso, donde incluso el peso en los pacientes con sobrecarga, era una menor proporción de afectados con peso bajo comparado con el grupo de pacientes sin sobrecarga de hierro. Es bien conocido, que el efecto adverso de las transfusiones sanguíneas es la sobrecarga de hierro, la cual produce depósito y estrés oxidativo en diferentes órganos como corazón, hígado, páncreas e hipófisis, causando disfunción de estos órganos (2). Por esta razón, se recomienda dar seguimiento de los pacientes por parte de endocrinología (2). Sin embargo, no se documentaron las visitas a endocrinología para este estudio.

Efecto del trasplante de células hematopoyéticas.

Por último, se comparó el efecto del trasplante de médula ósea en el crecimiento de los pacientes con AF. Podemos observar que los pacientes que no contaban con trasplante de MO, presentaron talla baja en mayor proporción que aquellos con trasplante de MO. Mientras que, en relación al peso la relación fue semejante en ambos grupos. Lo que podría orientar a que el efecto del trasplante de células hematopoyéticas mejora el índice de talla para la edad. Sin embargo, habrá que valorar el tiempo transcurrido entre el trasplante de MO y el último registro, pues sabemos que los factores que benefician o perjudican el crecimiento son tiempo dependiente en relación a la edad.

14. CONCLUSIONES.

La Anemia de Fanconi es una patología que dentro de sus manifestaciones clínicas resaltan la afección en el crecimiento (peso, talla, perímetro cefálico). Sin embargo, al tratarse de manifestaciones que se pueden ver afectadas de manera multifactorial, resulta importante identificar las posibles causas que al modificarlas se pueda ofrecer a los pacientes un mejor pronóstico respecto a su crecimiento y estado nutricional. Las tres mediciones somatométricas se vieron afectadas en la mayoría de los pacientes a través del tiempo, por otro lado, el estado nutricional se vio “beneficiado” a través del tiempo catalogando a más de la mitad de los pacientes como eutróficos, sin embargo, sin tomar en cuenta que éste eutrofismo es secundario a una talla baja que nos habla de un dato de cronicidad en el estado nutricional. Por lo que es necesario contar con otras herramientas con mayor sensibilidad para establecer el estado nutricional de los pacientes. Los factores que afectan el crecimiento, que se vieron con mayor frecuencia fueron la exposición a teratógenos, complicaciones maternas, días de estancia intrahospitalaria, infecciones graves y transfusiones. Mientras que exposición a agentes de manera postnatal, complicaciones al nacimiento, el número de hospitalizaciones y sobrecarga de hierro no hubo gran variedad respecto a la afección en el crecimiento. Mientras que los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea presentaron una menor proporción en afección en la talla y peso. Sin embargo, habría que valorar a través del tiempo si esta aparente mejoría en el crecimiento es significativa en todos los casos. El crecimiento debe seguirse de cerca en los niños con anemia de Fanconi y en caso de presentar crecimiento deficiente deben identificarse las causas lo antes posible. Así como es necesario recibir valoración por endocrinología y la búsqueda intencionada de patologías endocrinológicas, en particular afectación hipofisiaria. Es necesario ampliar este estudio con mayor información de más pacientes, así como la variabilidad de los tratamientos otorgados y su afección, además de extender el tiempo de seguimiento de aquellos pacientes que fueron trasplantados. Sería deseable que se establezcan y se sigan guías de seguimiento para los pacientes con AF, pues de acuerdo con la información recabada de los expedientes aquí analizados, pudimos detectar que no se realizaron valoraciones ni estudios necesarios para tratar comorbilidades y posibles complicaciones de la misma patología.

15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La cantidad de sujetos seleccionados para el estudio, puede considerarse una limitación, ya que aunque la AF es una enfermedad rara, una muestra de 20 sujetos estudiados, no necesariamente es representativa. Por otro lado, a pesar de ser un estudio en el que se realizó la búsqueda intencionada y meticulosa de la información, una de las limitantes más importantes fue el hecho de que es un estudio retrospectivo, en el que la información registrada en el expediente clínico electrónico puede no estar completa, obteniendo información parcial o no concluyente o incluso nula. Otra limitación, fue que en algunos de los pacientes no se cuenta con seguimiento actual en el instituto, ya sea porque cumplieron la mayoría de edad y se transfirieron a un centro de adultos o por causas externas al instituto los pacientes no pudieron continuar con su seguimiento en el INP.

16. BIBLIOGRAFÍA.

1. Fiesco-Roa MÓ, García-de Teresa B, Leal-Anaya P, van 't Hek R, Wegman-Ostrosky T, Frías S, et al. Fanconi anemia and dyskeratosis congenita/telomere biology disorders: Two inherited bone marrow failure syndromes with genomic instability. *Front Oncol.* 25 de agosto de 2022;12:949435.
2. Sroka I, .. Fanconi Anemia Clical Care Guideliness. Fanconi Anemia Reserch Fund. Fifth Edition. 2020.
3. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgany O, Krasnov T, et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica.* 1 de agosto de 2010;95(8):1300-7.
4. Sagaseta de Ilurdoz M, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi: Consideraciones actuales. *An Sist Sanit Navar [Internet].* abril de 2003 [citado 1 de diciembre de 2021];26(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. García de Teresa B, Rodríguez A, Frías S. Estudio multidisciplinario del paciente con anemia de Fanconi. *Acta Pediátrica México.* 10 de febrero de 2016;37(1):54.
6. Teresa DBG de. Diagnóstico clínico y de laboratorio de la anemia de Fanconi. 2012;6.
7. Ebens C, A Mehta P. Fanconi Anemia. junio de 2021; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
8. Dokal I. Fanconi's anaemia and related bone marrow failure syndromes. *Br Med Bull.* 11 de septiembre de 2006;77-78(1):37-53.
9. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* mayo de 2010;24(3):101-22.
10. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A, on behalf of all RIAF Contributors. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica.* 1 de marzo de 2016;101(3):319-27.
11. 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. *Blood.* 2017;128(22):334-334.
12. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer.* 15 de enero de 2003;97(2):425-40.
13. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev.* septiembre de 2019;37:100589.
14. Neveling K, Kalb R, Schindler D. Cancer in Fanconi Anemia and Fanconi Anemia Genes in Cancer. En: Schindler D, Hoehn H, editores. *Monographs in Human Genetics [Internet].* Basel: KARGER; 2007 [citado 1 de diciembre de 2021]. p. 59-78. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/102548>
15. Neveling K, Endt D, Hoehn H, Schindler D. Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* julio de 2009;668(1-2):73-91.
16. García-de-Teresa B, Rodríguez A, Frías S. Chromosome Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences. *Genes.* 21 de diciembre de 2020;11(12):1528.
17. Frohmayer L, Frohmayer D. Definition, Characteristics and Diagnosis of Fanconi Anemia. En: *FANCONI ANEMIA: A Handbook for Families and Their Phisicians.* Third Ed. Oregon.: Fanconi Anemia Research Fund; 2000. p. 3-19.

18. Glanz A, Fraser FC. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. :6.
19. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS: VACTERL-H, PHENOS, and Fanconi Anemia. *Am J Med Genet A*. junio de 2016;170(6):1520-4.
20. Stivaros SM, Alston R, Wright NB, Chandler K, Bonney D, Wynn RF, et al. Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging. *Br J Radiol*. diciembre de 2015;88(1056):20150088.
21. Ruggiero JL, Dodds M, Freese R, Polcari IC, Maguiness S, Hook KP, et al. Cutaneous findings in Fanconi anemia. *J Am Acad Dermatol*. noviembre de 2021;85(5):1253-8.
22. Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Mol Syndromol* [Internet]. 2012 [citado 19 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/346035>
23. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am J Med Genet A*. 15 de agosto de 2005;137A(1):55-8.
24. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. *GeneReviews*®. 3 de junio de 2021;
25. Castella M, Pujol R, Callen E, Ramirez MJ, Casado JA, Talavera M, et al. Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet*. 1 de abril de 2011;48(4):242-50.
26. Jackson JF. DUBOWITZ SYNDROME. *Online Mendelian Inheritance in Man*. 15 de junio de 1995;% 223370.
27. Tischkowitz M, Hodgson S. Fanconi anaemia. 2003;40:1-10.
28. Auerbach A. Fanconi anemia and its diagnosis. 2009;668:4-10.
29. Jackson JF. FEINGOLD SYNDROME 1; FGLDS1. *Online Mendelian Inheritance in Man*. 1995;
30. Kee Y, D'Andrea AD. Expanded roles of the Fanconi anemia pathway in preserving genomic stability. *Genes Dev*. 15 de agosto de 2010;24(16):1680-94.
31. Esmer C, Sánchez S, Ramos S, Molina B, Frias S, Carnevale A. DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes: AF in Patients With Atypical Phenotypes. *Am J Med Genet A*. 1 de enero de 2004;124A(1):35-9.
32. Auerbach A. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane analysis. *Current Protocols in Human Genetics*. 2003;8.7.1-8.7.15.
33. Gille JJP, Floor K, Kerkhoven L, Ameziane N, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of Fanconi Anemia: Mutation Analysis by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification and PCR-Based Sanger Sequencing. *Anemia*. 2012;2012:1-13.
34. Chandrasekharappa SC, Lach FP, Kimble DC, Kamat A, Teer JK, Donovan FX, et al. Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia. *Blood*. 30 de mayo de 2013;121(22):e138-48.
35. Pilonetto DV, Pereira NF, Bonfim CMS, Ribeiro LL, Bitencourt MA, Kerkhoven L, et al. A strategy for molecular diagnostics of Fanconi anemia in Brazilian patients. *Mol Genet Genomic Med*. julio de 2017;5(4):360-72.
36. Pozo J, Argente J. Hipocrecimiento armónico. En: *Tratado de Pediatría*. 11a edición. Madrid: Panamericana; 2014. p. 1223-33.

37. Román JP. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral*. 2015;XIX(6):411.e1-411.e23.
38. Karlberg J. A Biologically-Oriented Mathematical Model (ICP) for Human Growth. *Acta Paediatr*. febrero de 1989;78(s350):70-94.
39. Barrio Merino A, Calvo Romero C. Evaluación del niño con falla de medro. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. AEPED. 9:89-97.
40. Valderrama Hernández A, Altamirano Bustamante M, Altamirano Bustamante N, Montesinos Correa H. La evaluación del crecimiento. 2014;35:238-48.
41. Marcadante KJ, Kliegman RM. Crecimiento y desarrollo. En: *Nelson Pediatría Escencial*. Octava edición. Barcelona, España: Elsevier;
42. Marugán de Miguelsanz J, Torres Hinojal M, Alonso Vicente C. Valoración del estado nutricional. *Pediatr Integral*. 2015;XIX(4):289.e1-289.e6.
43. Gabulli MIR. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ANTROPOMETRÍA EN PEDIATRÍA. :5.
44. Montesinos-Correa H. Growth and anthropometry: clinical application. *Acta Pediátrica México*. 2014;7.
45. Bueno Pardo S. Falla de medro. *Pediatr Integral*. 2015;XIX(5):308-12.
46. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child*. 1 de octubre de 1966;41(219):454-71.
47. Marshall WA. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. *Arch Dis Child*. 1 de agosto de 1971;46(248):414-20.
48. Spencer NJ. Failure to think about failure to thrive. *Arch Dis Child*. 10 de marzo de 2006;92(2):95-6.
49. Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jorgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child*. 10 de marzo de 2006;92(2):109-14.
50. Molinero MÁ, Andrés DG. Alteraciones del perímetro cefálico: macrocefalia y microcefalia. :11.
51. Garza-Mayén G, Fiesco-Roa M, Frías S, Teresa BG de. Microcefalia: consideraciones para el abordaje diagnóstico. :11.
52. Hall J, .. Chapter 6. Head Circumference (Occipito-frontal Circumference, OFC). En: *Handbook of Physical Measurements*. 2nd ed. New York: Oxford University; 2007. p. 72-83.
53. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. enero de 2009;149A(1):6-28.
54. Kalmin MM, Gower EW, Stringer EM, Bowman NM, Rogawski McQuade ET, Westreich D. Misclassification in defining and diagnosing microcephaly. *Paediatr Perinat Epidemiol*. julio de 2019;33(4):286-90.
55. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. septiembre de 2014;384(9946):857-68.
56. Child Growth Standards. Head Circumference-for-Age. [Internet]. World Health Organization.; 2014. Disponible en: www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/
57. Rollins JD, Collins JS, Holden KR. United States Head Circumference Growth Reference Charts: Birth to 21 Years. *J Pediatr*. junio de 2010;156(6):907-913.e2.

58. Verónica Mericq G, Jeannette Linares M, Joel Riquelme R. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. *Rev Médica Clínica Las Condes*. septiembre de 2013;24(5):847-56.
59. Blanco KEJ, Velásquez JMA, Balthazar V, Espinosa NAZ, Maya GC. Talla baja de causas no endocrinas. 2011;16.
60. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatría*. febrero de 2012;76(2):104.e1-104.e7.
61. Grisolia LP, Busselo IS, Murgiondo MI. El recién nacido de bajo peso. :7.
62. Rebollar ES, Esquivel JFÁ, Gómez VMG. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer. :6.
63. 27 Hebel E. El niño que no progresa de peso. 2012..pdf.
64. Molinero LR, Redondo MG. Adolescente con pérdida de peso. 2016;8.
65. Gómez-Hernández DT. El bajo peso al nacer: comportamiento de algunos factores asociados. 2014;6.
66. Heredia-Olivera K, Munares-García O. Factores maternos asociados al bajo peso al nacer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. :6.
67. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Chapter 13. Microcephaly. En: *Handbook of Clinical Neurology*. 3.^a ed. Elsevier; 2013. p. 129-41.
68. Arroyo HA. Microcefalia. 2016;76(II):94-100.
69. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children*. 9 de junio de 2017;4(6):47.
70. Stuart Baxter P, Steven Rigby A, Pascale Dominique Rotsaert MHE. Acquired Microcephaly: Causes, Patterns, Motor and IQ Effects, and Associated Growth Changes. *American Academy of Pediatrics*. 12 de enero de 2009;590-5.
71. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 15 de septiembre de 2009;73(11):887-97.
72. Rosman NP, Tarquinio DC, Datseris M, Hou W, Mannheim GB, Emigh CE, et al. Postnatal-Onset Microcephaly: Pathogenesis, Patterns of Growth, and Prediction of Outcome. *Pediatrics*. 1 de abril de 2011;127(4):665-71.
73. Castilla-Cortazar I, de Ita JR, Aguirre GA, Castorena-Torres F, Ortiz-Urbina J, García-Magariño M, et al. Fanconi Anemia and Laron Syndrome. *Am J Med Sci*. mayo de 2017;353(5):425-32.
74. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA, et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*. octubre de 2012;59(4):690-6.
75. Swift M, Sholman L, Gilmour D. Diabetes Mellitus and the gene for Fanconi's anemia. 1972;(178):308-10.
76. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, et al. Evaluation of Growth and Hormonal Status in Patients Referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 1 de abril de 2001;107(4):744-54.
77. Organización Mundial de la Salud. The incidence of low birthweight. A critical review of available information. *World Health Stat Q* 1980; 33: 197-224.

78. Leal Soliguera M del Carmen. Bajo peso al nacer: una mirada desde la influencia de factores sociales. marzo de 2008;34(1).
79. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, et al. The Association Between Major Birth Defects and Preterm Birth. *Matern Child Health J.* marzo de 2009;13(2).
80. Gluckman E., Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995;86(7):2856.
81. Giri N, .Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2624-31.
82. Jurado Garcia E. El crecimiento intrauterino. *Gaceta Medica de México.* agosto de 1971;102(2):227-55.
83. PIZZO PA. Pancitopenias constitucionales. En: Nelson Tratado de Pediatría. 15a ed. España. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2000. p. 1764-1766.
84. La carencia por acceso a los servicios de salud 2010-2016: evolución y retos. Ciudad de México: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social; 2016 p. 1-15pp. (CONEVAL).
85. Nota técnica sobre la carencia por acceso a la seguridad social, 2018 - 2020. [Internet]. Ciudad de México: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social; 2021 ago p. 1-22pp. Disponible en: www.coneval.org.mx
86. Garza-Mayén GS. DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO DE PACIENTES MEXICANOS CON ANEMIA DE FANCONI. [Ciudad de México]: UNAM; 2021.
87. Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood.* 15 de julio de 2004;104(2):350-5.
88. Bechtold A, Kalb R, Neveling K, Friedl R, Gottwald B, Herterich S, et al. Prenatal Diagnosis of Fanconi Anemia: Functional and Molecular Testing. En: Schindler D, Hoehn H, editores. *Monographs in Human Genetics* [Internet]. Basel: KARGER; 2007 [citado 27 de agosto de 2023]. p. 131-48. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/102553>
89. Secretaría de Salud, Dirección General de Información en Salud. Nacimientos por año, edad materna. [Internet]. Subsistema de Información sobre Nacimientos (SINAC); Disponible en: <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>
90. Dowswell T, Carroli G, Duley L, Gates S, Gülmezoglu AM, Khan-Neelofur D, et al. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 de julio de 2015 [citado 27 de agosto de 2023];2015(7). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000934.pub3>
91. Baleón DFP, Sanchez Bringas Á. ¿Qué sabemos de la incidencia de morbilidad materna en México? :3-14pp.
92. Solomon BD. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* diciembre de 2018;178(4):440-6.
93. Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, Roggini M, Grammatico P. VACTERL association and maternal diabetes: A possible causal relationship? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* marzo de 2008;82(3):169-72.
94. Stevenson RE, Hunter AGW. Considering the Embryopathogenesis of VACTERL Association. *Mol Syndromol.* 2013;4(1-2):7-15.