

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Características clínicas y
hematológicas asociadas a la anemia
de Fanconi en pacientes del Hospital
Infantil de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Valeria Picazo Rossainz

TUTORES:

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo
Dr. José Antonio Orozco

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to one of the supervisors or the author.



CIUDAD DE MÉXICO

Febrero 2026



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.

Dedicatoria

Dedico el presente trabajo a mis padres, quienes me han acompañado en cada etapa de mi formación. No lo hubiera logrado sin su apoyo incondicional.

Índice

	Página
1. Marco teórico.....	6
1.1 Epidemiología.....	6
1.2 Fisiopatología.....	6
1.3 Manifestaciones.....	7
1.4 Riesgo de malignidad.....	10
1.5 Diagnóstico.....	12
1.6 Tratamiento.....	13
2. Antecedentes.....	16
3. Planteamiento del problema.....	20
4. Justificación.....	22
5. Pregunta de investigación.....	23
6. Hipótesis.....	24
7. Objetivos.....	25
7.1 Objetivo general.....	25
7.2 Objetivos específicos.....	25
8. Métodos.....	26
8.1 Ubicación del estudio.....	26
8.2 Diseño del estudio.....	26
8.3 Población.....	26
8.4 Criterios de inclusión.....	26
8.5 Criterios de exclusión.....	26
8.6 Criterios de eliminación.....	26
8.7 Variables.....	26
8.8 Plan de análisis estadístico.....	35
9. Consideraciones bioéticas.....	37
10. Resultados del estudio.....	38
10.1 Datos generales del estudio.....	38
10.2 Edad y género.....	38

10.3	Familiares con mismo diagnóstico.....	39
10.4	Estado nutricional al diagnóstico.....	39
10.5	Afectación del desarrollo al diagnóstico.....	40
10.6	Malformaciones congénitas.....	40
10.7	Alteraciones hematológicas.....	44
10.8	Relación entre malformaciones congénitas y alteraciones hematológicas.....	47
11.	Discusión.....	48
12.	Conclusión.....	51
13.	Limitaciones del estudio.....	52
14.	Cronograma de actividades.....	53
15.	Referencias bibliográficas.....	54
16.	Anexos.....	56
16.1	Anexo 1. Formato de recolección de datos con los datos generales del estudio.....	56

FANCC/ERCC1, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCF, FANCI y FANCG.⁵

La mutación genética que predomina en los pacientes con anemia de Fanconi es la mutación del gen FANCA, ya que esto se presenta en 60% de los casos.² La segunda mutación más común es la del gen FANCC, la cual se presenta en aproximadamente 12% de los casos y se ubica en el cromosoma 9q22.3 y la tercera mutación en frecuencia es la del gen FANCG en un 10% de los casos de anemia de Fanconi, ubicándose en el cromosoma 11p1.⁶ Los genes FANCB, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCI y FANCG/BRIP1 se presentan en cerca de 2% de los casos y el resto de los genes implicados se presentan de forma más rara.⁶ Los defectos asociados incluyen mutaciones puntuales, deleciones y duplicaciones.

Su patrón de herencia principal es de tipo autosómico recesivo, sin embargo, se ha relacionado en algunos casos, aproximadamente un 2%, a un patrón de herencia ligado a x cuando existe mutación de FANCB, el cual está localizado en el cromosoma x.² Por otra parte, mutaciones del gen FANCR/RAD51 se asocian a herencia autosómica dominante de aparición de novo.⁵

La alteración en la vía de reparación de DNA FA/BRCA en la anemia de Fanconi, lleva a ruptura del DNA, lo cual se puede observar en cromosomas en metafase en estudios de ruptura cromosómica.⁵ La pérdida de la función de la vía de anemia de Fanconi, a través de diferentes mecanismos y afectación en varios puntos de control del ciclo celular, provoca células hipersensibles a agentes que inducen enlaces cruzados entre las cadenas de DNA.⁶ Estos agentes incluyen por ejemplo a la mitomicina C y al diepoxibutano y son moléculas que forman enlaces de tipo covalente entre las cadenas de DNA, alterando su estructura original, con lo que dañan el DNA conllevando su rotura.^{6,9}

Se han asociado otros mecanismos a la fisiopatología incluyendo alteraciones en la función mitocondrial y aumento del estrés oxidativo.¹⁰

1.3 Manifestaciones

La anemia de Fanconi puede afectar a cualquier sistema, siendo un trastorno genético heterogéneo de expresividad variable.⁵ Diferentes mutaciones en un mismo gen pueden asociarse a un fenotipo distinto.⁶ Se considera que entre más temprano sea el diagnóstico de anemia de Fanconi, más graves serán las alteraciones asociadas. La triada asociada a este síndrome incluye alteraciones físicas, falla medular y riesgo incrementado de malignidad.¹¹

Las alteraciones físicas se presentan en aproximadamente 75% de los pacientes con anemia de Fanconi, en el 25% restante no se presentan alteraciones físicas y esto se asocia a un retraso en la detección de este síndrome.^{1,5}

Las alteraciones físicas constituyen la primera etapa clínica en la anemia de Fanconi de acuerdo con la edad, ya que están presentes al nacimiento y en la infancia temprana, pudiendo ser muy discretas o extensas, estas manifestaciones suelen preceder a la falla medular progresiva.¹²

Para explicar las alteraciones físicas asociadas a este trastorno, es útil agrupar las manifestaciones por sistemas. Como ya se mencionó, la anemia de Fanconi puede afectar los diferentes sistemas del organismo, aunque no siempre de forma constante, ya que tiene expresividad variable. Puede haber variabilidad en la expresión clínica de la anemia de Fanconi debido al gen afectado. De acuerdo con Kee et al⁸ los pacientes con anemia de Fanconi con alteración en FANCA suelen tener un síndrome más leve con inicio tardío de falla medular, mientras que pacientes con FANCC y FANCG suelen tener una enfermedad más severa. Se ha visto que el gen FANCD2 también se asocia a un fenotipo más severo.¹²

Las alteraciones a nivel de cabeza y cuello incluyen pliegues epicánticos, cara triangular, micrognatia, hipoplasia facial, microftalmia, cataratas, estrabismo, hipo o hipertelorismo, ptosis, cuello corto, implantación baja del cuero cabelludo y cuello alado.⁵

A nivel cardíaco puede haber persistencia del conducto arterioso y defectos auriculares y ventriculares.⁵ Las alteraciones gastrointestinales son muy poco

comunes, presentándose en menos del 5% de los casos e incluyen fístula traqueoesofágica, atresia duodenal, páncreas anular, entre otras.⁵

A nivel de las extremidades, las malformaciones asociadas incluyen hipoplasia del pulgar, hipoplasia del radio, displasia ulnar, polidactilia, dedos cortos, dislocación de cadera y sindactilia.^{5,7}

Otras alteraciones asociadas, en cuanto a nivel esquelético son espina bífida, escoliosis y vértebras adicionales, estas solamente se presentan en aproximadamente 2% de los pacientes.^{5,7}

A nivel urinario, las malformaciones incluyen riñón en herradura, riñón ectópico, displasia y agenesia renales y a nivel genital, los pacientes pueden presentar hipogonadismo, criptorquidia, hipospadias y atresia vaginal.^{5,7} Incluso puede haber alteración en la espermatogénesis asociada a infertilidad, en las mujeres también se ha asociado infertilidad en hasta en 50% de los casos con riesgo de menopausia prematura.^{5,8} Existen pacientes con anemia de Fanconi que se presentan con disfunción gonadal sin otras de las manifestaciones típicamente asociadas.¹¹

Algunos pacientes con anemia de Fanconi pueden presentar asociación VACTERL, la cual consiste en alteraciones vertebrales, atresia anal, alteraciones cardiovasculares, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, alteraciones renales o radiales y alteraciones en las extremidades.⁶

Las alteraciones a nivel dermatológico incluyen hiperpigmentación como en las manchas café con leche o máculas hipocrómicas.^{7,12} La hiperpigmentación suele presentarse en tronco, cuello, ingles y axilas.⁵

En relación con el sistema nervioso, la anemia de Fanconi se ha asociado a hipófisis pequeña, ausencia del cuerpo calloso e hipoplasia del cerebelo, además de retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.⁵

Suele haber talla baja en estos pacientes y esto se debe a deficiencias hormonales asociadas como deficiencia de la hormona de crecimiento o

hipogonadismo.² A nivel endocrinológico también se han asociado alteraciones como hipotiroidismo, dislipidemia e hiperglucemia.⁶ Otra alteración que se ha asociado es la osteoporosis e hipertiroidismo.^{6,8}

Se considera que el primer integrante de familia con anemia de Fanconi suele presentar más malformaciones congénitas respecto a los siguientes familiares afectados por este síndrome.⁴

La anemia de Fanconi también se asocia a alteraciones hematológicas. Suele manifestarse en un rango de edad promedio de los 4 a los 7 años con alteraciones a nivel hematológico con la presencia de pancitopenia, pudiendo afectar las 3 líneas celulares (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) y las manifestaciones clínicas de la pancitopenia incluyen equimosis, petequias y palidez.²

La edad promedio de presentación de las alteraciones hematológicas es a los 7 años.⁵ Sin embargo, en general la pancitopenia puede aparecer entre los 2 y 13 años (primera década de la vida) y rara vez en edades más tardías.² De forma inicial suele haber trombocitopenia o leucopenia, mientras que la anemia suele presentarse de forma más tardía.^{1,5} El momento de aparición de la falla medular suele ser entre los 5 y 15 años (primera a segunda década de la vida) y esta manifestación es la que suele orientar al diagnóstico de anemia de Fanconi.¹²

Tomando en cuenta que un tercio de los pacientes con anemia de Fanconi tienen una apariencia normal, es importante que los pacientes con pancitopenia crónica de etiología desconocida sean valorados por sospecha de anemia de Fanconi.^{6,12} Resulta importante distinguir de una falla medular secundaria a anemia de Fanconi de una falla medular idiopática debido a que la primera no se asocia a respuesta a manejo inmunosupresor.¹² Existen algunos hallazgos de laboratorio que, aunque no son muy específicos, pueden ayudar a diferenciar la falla medular adquirida de la hereditaria y estos incluyen aumento de hemoglobina fetal, aumento de alfafetoproteína y macrocitosis.¹²

1.4 Riesgo de malignidad

Los pacientes con anemia de Fanconi requieren valoraciones de forma periódica durante toda su vida debido al riesgo incrementado de malignidad que presentan.^{2,6} Esta vigilancia periódica debe iniciar desde la infancia. La evaluación anual de la médula ósea es útil para identificar hallazgos tempranos de síndrome mielodisplásico o de leucemia mieloide aguda antes de que el paciente presente sintomatología asociada a estas patologías.⁶ En general, la anemia de Fanconi se asocia fuertemente a un riesgo incrementado de neoplasias, sin embargo, el gen FANCD1/BRCA2 se ha relacionado especialmente a predisposición alta a neoplasias.¹²

El riesgo de malignidad asociado a la anemia de Fanconi se debe a acumulación de daño en el genoma que conlleva inestabilidad cromosómica.⁵ La vía afectada en la anemia de Fanconi normalmente repara el daño del DNA mediante mecanismos de monoubiquitización y es necesaria para garantizar cromosomas sin errores durante la división celular, manteniendo la estabilidad en el ciclo celular.⁶ Cuando no se da esta regularización debido a defectos en la reparación de defectos del DNA y alteraciones en el ciclo celular, se presentan células mutantes con ventaja clonal en la médula ósea, lo cual incrementa el riesgo de neoplasias.^{6,12}

En relación con las etapas clínicas de la anemia de Fanconi, el riesgo de malignidad se presenta principalmente en la adolescencia o adultez temprana.¹² En algunos pacientes, el diagnóstico de anemia de Fanconi no se conoce hasta que comienzan a presentar malignidad.¹² Resulta curioso que, de acuerdo con Soulier¹² algunos pacientes no presentan falla medular y sin embargo sí presentan un mayor riesgo de malignidad.

Los trastornos hematológicos malignos y los tumores sólidos se presentan a una edad más temprana en comparación con la población general.⁵ La incidencia de leucemia mieloide aguda en pacientes con anemia de Fanconi a los 50 años se considera de aproximadamente un 13% y se ha visto que los tumores sólidos principalmente de cabeza y cuello y en área urogenital son más frecuentes en

pacientes con anemia de Fanconi.^{1,5} La incidencia de leucemia mieloide aguda es del 10% a los 20 años de edad.³

La anemia de Fanconi también se asocia a un riesgo incrementado de presentar síndrome mielodisplásico.² El riesgo de presentar síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda parece asociarse a alteraciones como deleción en el cromosoma 7q.⁵ Las alteraciones que se han asociado a desarrollo de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda incluyen la ganancia de 1q23-32 y 3q26.⁸ También se ha asociado en general una intolerancia de las células hematopoyéticas al estrés oxidativo en los pacientes con anemia de Fanconi al desarrollo de estas complicaciones.⁸ Las mutaciones en BRCA2 se han asociado especialmente a leucemia mieloide aguda de inicio temprano.³

La incidencia de tumores sólidos en pacientes con anemia de Fanconi es del 30% a los 45 años.³ Los pacientes adultos con anemia de Fanconi pueden presentar diferentes tumores sólidos principalmente cáncer oral de células escamosas, siendo la lengua particularmente afectada.^{5,12} El desarrollo de tumores sólidos es alto cuando existe falla medular severa.³ Otro tipo de tumores asociados en este síndrome son el carcinoma hepatocelular y el adenoma hepático.² Las mutaciones de BRCA1 o BRCA2 en la anemia de Fanconi se han asociado además a tumores cerebrales, BRCA2 por ejemplo a meduloblastoma.⁶

La anemia de Fanconi puede ser difícil de distinguir de otros síndromes genéticos que se asocian a predisposición a cáncer, como los siguientes: Síndrome de Bloom, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond, xeroderma pigmentosum y síndrome Nijmegen, ya que algunos de estos síndromes pueden asociarse a manifestaciones físicas, hematológicas y riesgo de malignidad similares a las que se presentan en los pacientes con anemia de Fanconi.⁶

1.5 Diagnóstico

La edad promedio de diagnóstico es a los 7 años.⁷ Es importante que la anemia de Fanconi se diagnostique se forma temprana para un manejo oportuno, tomando en cuenta que este síndrome genético predispone a los pacientes

afectados a diferentes neoplasias y otras complicaciones.⁸ El diagnóstico de la anemia de Fanconi también es importante para poder brindar asesoramiento genético a los afectados.⁸

Para el diagnóstico, es importante tomar en cuenta las manifestaciones clínicas y hematológicas asociadas. Al evaluar la médula ósea de estos pacientes, histopatológicamente se observa una médula ósea hipocelular con reemplazo graso, el cual es un hallazgo característico de las anemias aplásicas en general.⁷

Una herramienta importante para el diagnóstico es la prueba de fragilidad cromosómica en sangre. Esta prueba se fundamenta en la sensibilidad de las células en la anemia de Fanconi a agentes químicos como el diepoxibutano y la mitomicina C, estos agentes inducen enlaces cruzados entre las cadenas de DNA. Para poder realizar esta prueba, se cultivan células replicativas como linfocitos T de la sangre o fibroblastos de la piel.^{3,12} Estas células del paciente (principalmente se emplean los linfocitos) se exponen a bajas dosis de diepoxibutano o mitomicina C.⁶ Posteriormente se examinan en metafase, en donde se evidencia rotura cromosómica inducida por estos agentes.³ En ocasiones podría haber falsos positivos mediante esta prueba debido a que existen otros síndromes genéticos asociados a inestabilidad cromosómica, como por ejemplo el síndrome de Nijmegen, en los que también pueden presentarse aberraciones cromosómicas tras la exposición a estos agentes.⁸

Tras tener evidencia de fragilidad cromosómica puede realizarse secuenciación de exoma para detectar el gen específico afectado en el paciente, iniciando con el gen más frecuentemente afectado: FANCA.^{6,12}

Un diagnóstico diferencial importante de la anemia de Fanconi es la anemia aplásica adquirida. Esta se debe a agentes que provocan una destrucción de células madre hematopoyéticas y se caracteriza por hipocelularidad en la médula ósea sin fragilidad cromosómica.²

1.6 Tratamiento

La supervivencia promedio de los pacientes con anemia de Fanconi es de 30 años y la mortalidad se atribuye principalmente a la falla medular aguda, por lo que el tratamiento de esta es sumamente importante.³

El tratamiento de elección para la anemia de Fanconi es el trasplante de células madre hematopoyéticas, el cual permite restaurar la función hematológica llevando a una hematopoyesis normal.^{3,5} Este debe ser el tratamiento de primera línea para la anemia de Fanconi siempre que se tenga un familiar donador compatible en cuanto al sistema de antígeno leucocitario humano.⁶ El trasplante de células madre hematopoyéticas mejora la morbilidad y mortalidad asociada a la anemia de Fanconi.⁵ Existen diferentes factores que deben ser considerados en relación con la decisión de realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas, los cuales incluyen: edad, severidad de la citopenia, displasia de la médula ósea y compatibilidad con el donador.¹² Pacientes que no tienen otras enfermedades importantes, presentan neutrófilos totales <1,000, hemoglobina <8 g/dL o plaquetas <40,000-50,000 que tengan un donador relacionado HLA compatible son buenos candidatos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.³ La tasa de supervivencia tras trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes menores de 19 años de edad es superior al 90%.¹³

En los pacientes con anemia de Fanconi que no se consideran candidatos para trasplante, es importante que, de ser posible, tengan una vigilancia anual que incluya aspirado de médula ósea y estudios citogenéticos.³

Los andrógenos han formado parte del manejo de la anemia de Fanconi debido a que estimulan la hematopoyesis, sin embargo su uso se ha relacionado a riesgo de deterioro de la función hepática y tumores hepáticos como adenomas.^{3,6} El uso de andrógenos puede considerarse además de otras medidas de soporte en pacientes que no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas.³ Particularmente pueden considerarse en pacientes con pancitopenia que no son candidatos a trasplante y que además son dependientes de transfusiones y tienen niveles de plaquetas y neutrófilos de alto riesgo para la presencia de complicaciones.³

La terapia génica parece ser prometedora, ya que la corrección de una célula madre hematopoyética podría llevar a una repoblación de la médula ósea, sin embargo, aún hace falta investigación al respecto.³ Sus efectos podrían ser muy buenos si se realiza en etapas tempranas de falla medular.¹⁴ Los nuevos manejos en desarrollo involucran la edición del genoma utilizando CRISPR-Cas9 nucleasa.¹⁵

El manejo de la leucemia mieloide aguda y en general de la malignidad en los pacientes con anemia de Fanconi representa un reto debido a que de forma característica estos pacientes tienen hipersensibilidad a agentes de quimioterapia que normalmente se utilizarían para el tratamiento.⁶ Estos pacientes son sensibles a quimioterapia (principalmente a agentes alquilantes como el cisplatino) y a la radiación, por lo que cuando estos se emplean se indican a bajas dosis y a pesar de esto pueden asociarse a riesgo alto de tumores de cabeza y cuello.³ Por lo tanto, para el tratamiento de la malignidad asociada a la anemia de Fanconi, se busca utilizar terapias que no provoquen gran toxicidad a las células de estos pacientes.³

2. Antecedentes

La anemia de Fanconi puede afectar a cualquier sistema, siendo un trastorno genético heterogéneo de expresividad variable.⁵ La falta de conocimiento sobre las diversas manifestaciones de la anemia de Fanconi puede llevar a un retraso en el diagnóstico, lo cual se asocia a repercusiones en el paciente.

Los datos principales que deben hacer sospechar el diagnóstico de anemia de Fanconi incluyen pancitopenia (falla medular progresiva), talla baja, alteraciones a nivel esquelético, genitourinario, auditivas, renales, oculares o del sistema nervioso, asociado a una ocurrencia familiar.²

Las alteraciones físicas se presentan en aproximadamente 75% de los pacientes con anemia de Fanconi, en el 25% restante no se presentan alteraciones físicas y esto se asocia a un retraso en la detección de esta patología.^{1,5,7} De acuerdo con Kee et al⁸ el porcentaje de pacientes con anemia de Fanconi sin alteraciones físicas es del 25 al 40% y de acuerdo con Nalepa et al⁶ este grupo de pacientes corresponde a un 33%, lo que representa a un tercio de los casos totales.

Las malformaciones físicas congénitas varían en cada paciente debido a que la anemia de Fanconi es un síndrome genético y fenotípicamente heterogéneo y esto lleva a que el diagnóstico basado puramente en manifestaciones clínicas pueda ser complicado.⁴ Estas manifestaciones pueden ser desde muy sutiles a muy amplias y consistir en malformaciones menores o mayores, incluso hay variabilidad dentro de miembros de una misma familia.⁴

Las manifestaciones clínicas que clásicamente se asocian a la anemia de Fanconi son microcefalia, máculas cafés con leche, alteraciones radiales, alteraciones renales y talla baja.³

Las alteraciones esqueléticas se presentan en cerca de la mitad de los pacientes con anemia de Fanconi y principalmente afectan el pulgar (pulgar hipoplásico, duplicado o ausente) y el antebrazo (radio hipoplásico).⁸ Los defectos a nivel de pulgar se presentan en 35% de los pacientes, las alteraciones radiales en

7%, defectos en las manos como polidactilia en 5% y los defectos ulnares en 1%.¹ Las alteraciones radiales pueden ser unilaterales o bilaterales e incluso cuando son bilaterales pueden ser asimétricas.⁴ Otras alteraciones a nivel esquelético son vértebras adicionales y costillas anormales.² En general son más comunes las alteraciones esqueléticas en las extremidades superiores que en extremidades inferiores, ya que las primeras se presentan en 35% de los casos, mientras que las segundas se presentan sólo en aproximadamente 5% e incluyen sindactilia, displasia congénita de cadera, entre otras alteraciones.¹

En cuanto a las alteraciones dermatológicas, las máculas café con leche se encuentran en poco más del 50% de los casos.⁷ Sharma et al² de igual forma asocian la hiperpigmentación a 50% de los casos totales, mientras que Mehta et al¹ la asocian a un 40%. Los pacientes con anemia de Fanconi también pueden presentar hipopigmentación.¹⁶

La mitad de los pacientes con anemia de Fanconi tienen talla baja.^{2,8} De acuerdo con Moreno et al⁵ el porcentaje de pacientes con talla baja es mayor, correspondiendo a más de un 60%.

Puede haber alteraciones en el oído en alrededor de un 21% y estas incluyen alteraciones morfológicas como oídos prominentes, oídos mal posicionados, conducto auditivo hipoplásico o ausente y microtia, además de alteraciones auditivas, principalmente hipoacusia conductiva.⁴ La hipoacusia se ha asociado hasta en 10% de los casos y suele ser conductiva.¹

Alrededor de 20% de los pacientes con anemia de Fanconi tienen alteraciones oftálmicas, las cuales consisten en microoftalmia, cataratas, astigmatismo, estrabismo, pliegues epicánticos, ptosis, hipotelorismo, hipertelorismo, entre otras.¹

Las alteraciones cardiológicas corresponden a un 6% de los casos.¹ Estas incluyen persistencia del conducto arterioso, coartación aórtica y defectos auriculares y ventriculares.

Las alteraciones gastrointestinales incluyen defectos como fístula traqueoesofágica, atresia esofágica o intestinal, páncreas anular, malrotación intestinal, ano imperforado y hernia umbilical, sin embargo, las alteraciones en este sistema son poco frecuentes en comparación con las alteraciones que se presentan en otros sistemas, ya que se presentan en menos del 5% de los casos.¹⁻²

A nivel urinario, las malformaciones incluyen riñón en herradura, riñón ectópico, displasia, hipoplasia y agenesia renales, además de hidronefrosis.¹ A nivel genital, los pacientes pueden presentar hipogonadismo, criptorquidia, anorquia, hipospadias, útero bicorne y atresia vaginal.⁷ Incluso puede haber alteración en la espermatogénesis asociada a infertilidad, en las mujeres también se ha asociado infertilidad en hasta en 50% de los casos con riesgo de menopausia prematura.^{5,8} Las alteraciones renales se encuentran en 20% de los casos, mientras que las alteraciones a nivel genital se presentan en 25% de los pacientes del sexo masculino y 2% de los pacientes del sexo femenino.¹

En relación con el sistema nervioso, la anemia de Fanconi se ha asociado a microcefalia, hipófisis pequeña, ausencia del cuerpo calloso e hipoplasia del cerebelo, hidrocefalia, ventriculomegalia, además de retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.¹⁻⁵

Otras anomalías asociadas a este síndrome incluyen cara triangular, micrognatia, cuello corto o alado y alteraciones vertebrales como espina bífida, hemivértebras, y escoliosis.¹

Las alteraciones hematológicas constituyen la manifestación más frecuente en la anemia de Fanconi, ya que 75 a 90% de los pacientes con este síndrome presentan falla medular progresiva en algún momento de su vida.⁸ La falla medular suele presentarse durante la primera década de la vida.^{2,8,12} Las alteraciones hematológicas en general se presentan en un rango que abarca desde el nacimiento hasta los 41 años.⁴ La incidencia de falla medular aguda a los 40 años es del 90%.⁴

Las manifestaciones hematológicas incluyen trombocitopenia, anemia y pancitopenia. Puede estar afectada únicamente una línea celular, particularmente

las plaquetas, la anemia suele presentarse de forma más tardía y suele ser de tipo macrocítica.¹ La trombocitopenia suele preceder tanto a la anemia como a la neutropenia.⁴ Se considera que existe una correlación entre malformaciones congénitas numerosas y falla medular de inicio temprano.³

En un estudio de cohorte importante de pacientes con anemia de Fanconi, se encontró que 96% presentó alteraciones físicas, de estos 60% presentó anomalías en extremidades superiores y 35% alteraciones renales, además se halló que 86% de los pacientes desarrolló falla medular a una edad promedio de 6.6 años.¹⁷

3. Planteamiento del problema

Con base en los antecedentes previamente expuestos, la anemia de Fanconi constituye un síndrome genético raro de expresividad variable que se asocia principalmente a alteraciones físicas, falla medular y predisposición a malignidad, incluyendo alteraciones hematológicas malignas y tumores sólidos. De acuerdo con la literatura, la mayoría de los pacientes con este síndrome, representado por hasta un 75%, presentan alteraciones físicas.^{1,5,7} Estas manifestaciones físicas constituyen la primera etapa clínica de la anemia de Fanconi y pueden afectar a cualquier sistema.

Se considera que las manifestaciones clínicas que clásicamente se asocian a anemia de Fanconi son microcefalia, máculas cafés con leche, alteraciones radiales, alteraciones renales y talla baja.³ Sin embargo, las manifestaciones asociadas en general son muy amplias, pudiendo abarcar múltiples defectos esqueléticos, dermatológicos, cardiológicos, renales, genitourinarios, endocrinológicos, neurológicos, entre otros. A nivel hematológico, 75 a 90% de los pacientes con este síndrome presentan falla medular progresiva y esta suele aparecer durante la primera década de la vida, considerándose la causa más común de falla medular hereditaria.^{8,12} Generalmente en etapas posteriores, existe un riesgo incrementado de neoplasias, el cual se debe a acumulación de daño en el genoma con la consiguiente inestabilidad cromosómica.⁵ Estas neoplasias incluyen principalmente leucemia mieloide aguda y tumores sólidos.

Para considerar a la anemia de Fanconi como parte de los diagnósticos diferenciales en pacientes que tengan manifestaciones de este síndrome, es fundamental comprender la gran variabilidad de fenotipos asociados a este.⁴ El diagnóstico tardío en gran parte de los pacientes con anemia de Fanconi refleja la importancia de conocer todas las características asociadas a este síndrome.

Debido a que la anemia de Fanconi es un síndrome muy heterogéneo, en ocasiones no se piensa en este diagnóstico en los pacientes afectados y esto conlleva a que no se les realice la prueba de fragilidad cromosómica, retrasando el

diagnóstico. El retraso en el diagnóstico de estos pacientes provoca de igual forma un retraso en el tratamiento de elección, el trasplante de células madre hematopoyéticas y esto lleva a que el riesgo de complicaciones en los pacientes sea mayor, lo cual repercute drásticamente en su pronóstico y calidad de vida.

A partir de lo anterior se establece la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas y hematológicas asociadas a la anemia de Fanconi?

4. Justificación

Los trabajos en relación con este tema son necesarios debido a que contribuyen a un mejor curso en los pacientes con anemia de Fanconi, por lo que es importante ampliar la información al respecto.

Este trabajo de investigación resulta conveniente debido a que aporta información que permite conocer más a fondo las características clínicas y hematológicas asociadas a la anemia de Fanconi en un hospital pediátrico público de tercer nivel en México, un país en donde falta información al respecto. Tiene implicaciones prácticas, al permitir conocer cuáles son las manifestaciones que deben hacer sospechar en el diagnóstico de anemia de Fanconi para así poder identificar este síndrome genético poco común de forma temprana.

Además de tener conveniencia e implicaciones prácticas, este proyecto de investigación también tiene relevancia social. Esto se debe a que beneficia a los pacientes con anemia de Fanconi, al permitir que estos sean diagnosticados de forma temprana y precisa y por lo tanto tratados de forma oportuna, mejorando su morbilidad y pronóstico en general al detectarse la enfermedad en ellos antes de que presenten complicaciones graves que pongan en riesgo su supervivencia y calidad de vida. De esta forma, este trabajo también tiene implicaciones económicas, al disminuir los costos hospitalarios asociados al manejo de las complicaciones de este síndrome, como lo son las infecciones y las neoplasias.

5. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y hematológicas asociadas a la anemia de Fanconi en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

6. Hipótesis

Las características asociadas a anemia de Fanconi en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez son talla baja, alteraciones esqueléticas, dermatológicas, cardiológicas, renales y genitourinarias, mientras que las características hematológicas son anemia, trombocitopenia y neutropenia.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

Identificar cuáles son las características clínicas y hematológicas asociadas a la anemia de Fanconi en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7.2 Objetivos específicos

- Determinar cuáles son las alteraciones específicas asociadas por sistema.
- Identificar cuál es el sistema afectado con mayor frecuencia.
- Establecer cuál es el defecto más asociado en general.
- Identificar la variabilidad clínica y hematológica de este síndrome genético.
- Determinar cuál es la línea celular más frecuentemente afectada.
- Determinar el nivel de citopenias que presentan los pacientes.
- Relacionar la presencia de alteraciones físicas con la existencia de alteraciones hematológicas.

8. Métodos

8.1 Ubicación del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, un hospital pediátrico público de tercer nivel en la Ciudad de México.

8.2 Diseño del estudio

El estudio de investigación fue de tipo observacional, transversal y descriptivo.

8.3 Población

La población de este estudio fueron los pacientes con anemia de Fanconi en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

8.4 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión específicos consistieron en los pacientes pediátricos, definido como edad entre 0 y 18 años, del género masculino o femenino que tienen diagnóstico ya establecido de anemia de Fanconi y que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo comprendido entre el 2013 y el 2023 (periodo de 10 años).

8.5 Criterios de exclusión

El criterio de exclusión consistió en los pacientes que no contaron con la prueba de fragilidad cromosómica positiva (prueba diagnóstica).

8.6 Criterio de eliminación

El criterio de eliminación se basó en los pacientes que no contaron con expediente completo.

8.7 Variables

Las variables del estudio fueron las siguientes: género, edad, edad al diagnóstico, malformación congénita, malformaciones esqueléticas, alteraciones

dermatológicas, malformaciones cardiológicas, alteraciones oculares, malformaciones auriculares, alteraciones gastrointestinales, malformaciones urinarias, alteraciones genitales, malformaciones del sistema nervioso central, retraso en el desarrollo, talla baja, desnutrición, anemia, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia. Las variables en relación con alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia) fueron definidas de acuerdo con los valores de referencia del Manual de Pediatría Harriet Lane para biometría hemática de acuerdo con la edad específica de cada paciente.

Las variables del estudio fueron definidas de la forma en la que se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1. Variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Valor
Género	Seres con caracteres comunes.	Si el paciente estudiado es del género masculino o femenino.	Cualitativa	Femenino o masculino
Edad	Tiempo que ha pasado desde el día en que una persona nació.	Edad del paciente	Cuantitativa	Puede variar de 0 a 18 años
Edad al diagnóstico	No existe	Edad en meses (<1 año) o en años (>1 año) al diagnóstico de anemia de Fanconi (teniendo prueba de fragilidad)	Cuantitativa	0 a 18 años.

		cromosómica positiva).		
Malformación congénita	Defecto presente al nacimiento	Malformación en relación con cualquier sistema (a excepción del hematológico) presente desde el nacimiento.	Cualitativa	Sí / No
Malformaciones esqueléticas	Defecto a nivel del sistema esquelético	-Hipoplasia tenar -Hipoplasia del radio -Hipoplasia del pulgar -Displasia ulnar -Sindactilia -Micrognatia -Espina bífida -Alteraciones vertebrales -Escoliosis -Alteraciones en las costillas - Craneosinostosis -Dolicocefalia	Cualitativa	Sí / No Malformación específica
Alteraciones dermatológicas	Alteración en la piel.	-Máculas café con leche	Cualitativa	Sí / No Alteración específica

		<ul style="list-style-type: none"> - Hiperpigmentación - Hipopigmentación -Nevo 		
Alteraciones faciales	Alteración en región facial.	<ul style="list-style-type: none"> -Cara triangular -Frente amplia o estrecha -Puente nasal ancho -Paladar alto 	Cualitativa	<p>Si / No</p> <p>Alteración específica.</p>
Malformaciones cardiológicas	Defecto presente en el corazón.	<ul style="list-style-type: none"> -Persistencia del conducto arterioso -Defecto septal ventricular -Estenosis aórtica -Estenosis o atresia pulmonar -Coartación de la aorta -Cardiomiopatía 	Cualitativa	<p>Sí / No</p> <p>Malformación específica</p>
Alteraciones oculares	Defecto relativo a los ojos.	<ul style="list-style-type: none"> -Microftalmia -Fisuras palpebrales -Ptosis 	Cualitativa	<p>Sí / No</p> <p>Alteración específica</p>

		<ul style="list-style-type: none"> -Pliegues epicánticos -Hipertelorismo o hipotelorismo -Estrabismo -Cataratas -Alacrimia 		
Malformaciones auriculares	Alteración en los oídos	<ul style="list-style-type: none"> -Microtia -Oídos prominentes -Oídos mal posicionados (implantación alta o baja de pabellones) -Conducto auditivo hipoplásico o ausente -Hipoacusia -Hélix prominente 	Cualitativa	Sí / No Malformación específica
Alteraciones gastrointestinales	Alteración en relación con el aparato digestivo	<ul style="list-style-type: none"> -Atresia esofágica -Atresia duodenal -Atresia anal -Acalasia -Fístula traqueoesofágica -Páncreas anular 	Cualitativa	Sí / No Alteración específica

		-Malrotación intestinal		
Malformaciones urinarias	Malformación en el sistema urinario	Malformaciones en el sistema urinario: -Riñón ectópico -Hipoplasia renal -Riñón en herradura -Hidronefrosis	Cualitativa	Sí / No Malformación específica
Alteraciones genitales	Malformación a nivel genital	Hombres: -Micropene -Criptorquidia -Atrofia testicular -Hipospadias Mujeres: -Útero bicorne -Hipoplasia de vagina o útero -Ovarios hipoplásicos o ausentes	Cualitativa	Sí / No Malformación específica
Malformaciones del sistema nervioso central	Malformación ubicada en el sistema nervioso	Malformaciones en el sistema nervioso central: -Microcefalia -Hidrocefalia	Cualitativa	Sí / No Malformación específica

		-Agenesia de cuerpo calloso -Quiste cerebeloso		
Afectación en el desarrollo	Retraso en las áreas del desarrollo (motor fino, motor grueso, lenguaje, habla)	Retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual referido en el expediente clínico.	Cualitativa	Sí / No
Talla baja	Talla baja en relación con otros niños de la misma edad	Talla para la edad debajo del percentil 3 o debajo de z score -2 de acuerdo con OMS (menores de 2 años) o CDC (pacientes de 2 a 18 años).	Cualitativa	Sí / No
Desnutrición	Condición patológica que se genera en relación con una mala utilización de los nutrientes.	Peso para la talla en menores de 2 años igual o debajo de -2 z score. IMC para la edad en mayores de 2 años igual o debajo de -2 z score.	Cualitativa	Sí / No
Alteración hematológica	No existe definición conceptual.	Alteración hematológica en relación con anemia, trombocitopenia,	Cualitativa	Sí / No

		leucopenia o neutropenia tomando en cuenta valores de biometría hemática para la edad.		
Anemia	Disminución en los niveles de hemoglobina.	<p>Hemoglobina en biometría hemática menor a los siguientes valores de acuerdo con la edad basado en valores de referencia del manual de pediatría Harriet Lane:</p> <p>-1 a 3 días: 14.5 g/dl</p> <p>-2 semanas: 13.4 g/dl</p> <p>-1 mes: 10.7 g/dl</p> <p>-2 a 5 meses: 9.4 g/dl</p> <p>-6 meses a 2 años: 10.5 g/dl</p> <p>-2 a 6 años: 11.5 g/dl</p> <p>-6 a 12 años: 11.5 g/dl</p>	Cualitativa	Sí / No

		-Hombres de 12 a 18 años: 13 g/dl -Mujeres de 12 a 18 años: 12 g/dl		
Trombocitopenia	Disminución en el recuento de plaquetas	Plaquetas en biometría hemática menores a 150,000.	Cualitativa	Sí / No
Leucopenia	Disminución en el recuento de glóbulos blancos.	Leucocitos en biometría hemática menores a los siguientes valores de acuerdo con la edad basado en valores de referencia del manual de pediatría Harriet Lane: -1 a 3 días: 9,400 -2 semanas: 5,000 -1 mes: 4,000 -2 meses: 4,000 -6 meses a 2 años: 6,000 -2 a 6 años: 5,000	Cualitativa	Sí / No

		-6 a 18 años: 4,500		
Neutropenia	Disminución en los valores de neutrófilos en sangre.	Neutrófilos totales en biometría hemática menores a los siguientes valores de acuerdo con la edad basado en valores de referencia del manual de pediatría Harriet Lane: -1 día: 6,000 -1 semana: 1,500 -2 semanas a 11 meses: 1,000 -1 a 15 años: 1,500 -16 años: 1,800	Cualitativa	Sí / No

(Elaboración propia)

8.8 Plan de análisis estadístico

Los datos obtenidos para cada paciente a lo largo del estudio fueron recopilados en la tabla de recolección de datos mostrada en el anexo 1. Este formato se llenó en Excel.

Al finalizar la recopilación de datos de cada paciente en el formato de recolección de datos, estos fueron analizados con base en estadística descriptiva y estadística inferencial con el fin de poder responder el objetivo general y los objetivos

específicos de este trabajo. El programa estadístico que se empleó para este fin consistió en SPSS Statistics.

Para representar los resultados del estudio, se elaboraron gráficas en las que se puede visualizar e interpretar adecuadamente la información.

Con el fin de poder relacionar la presencia de malformaciones físicas con la existencia de alteraciones hematológicas, se realizó un análisis de correlación de Pearson en el programa SPSS Statistics. Para esto, se analizó si se relacionaba el número de malformaciones con el número de alteraciones hematológicas. Se consideró un coeficiente de correlación +1 como una correlación positiva perfecta, un coeficiente de correlación -1 como una correlación negativa perfecta y 0 como una ausencia de correlación entre las dos variables.

9. Consideraciones bioéticas

Debido a que el presente trabajo fue de tipo retrospectivo, al implicar la revisión de expedientes médicos, no resultó necesario solicitar la autorización de los padres de los niños para que pudieran formar parte del estudio.

La confidencialidad respecto a la identidad de los pacientes se mantuvo en todo momento de la investigación.

La información obtenida mediante el estudio será manejada exclusivamente con fines académicos, buscando analizarse solamente para poder responder los objetivos del proyecto de investigación.

10. Resultados

Se analizaron un total de 9 pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia de Fanconi que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo comprendido entre el 2013 y el 2023 (periodo de 10 años). Estos pacientes cumplieron todos los requisitos previamente estipulados en el apartado de métodos para selección de muestra.

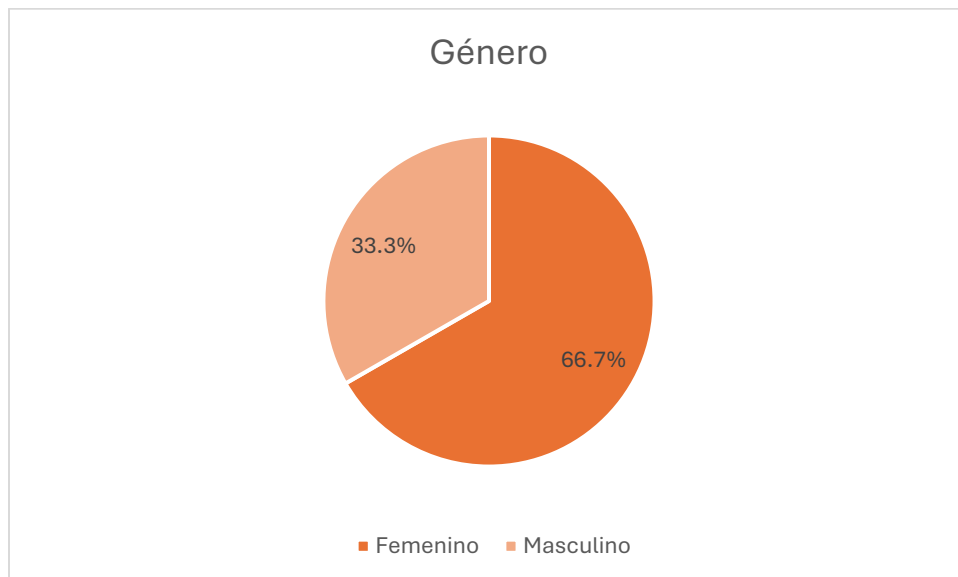
10.1 Datos generales del estudio

Los datos generales del estudio con base en el formato de recolección de datos se muestran en el anexo 1.

10.2 Edad y género

La edad mínima al diagnóstico de anemia de Fanconi en los pacientes estudiados fue de 6 meses y la edad máxima al diagnóstico fue de 17 años. El promedio de la edad al diagnóstico fue de 6.5 años con una desviación estándar de 5.1, mediana de 7 años y moda de 8 años.

En relación con el género de los pacientes, como se observa en la gráfica 1, hubo un predominio del género femenino.



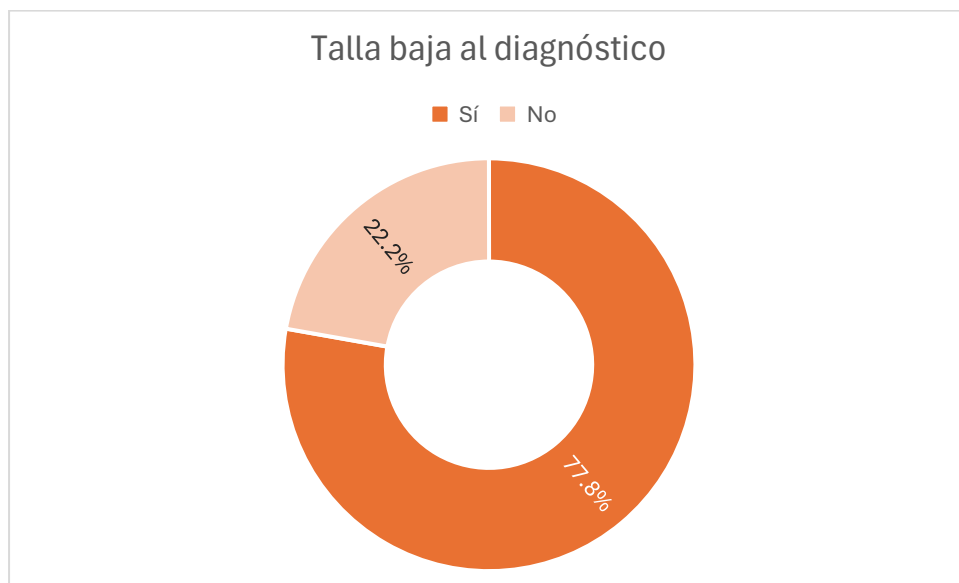
Gráfica 1. Género.

10.3 Familiares con mismo diagnóstico

Solamente 1 paciente (representando el 11.1% de la muestra) contó con un familiar con el mismo diagnóstico de anemia de Fanconi, siendo su hermana menor, la cual no formó parte del estudio al no llevar su seguimiento en nuestra institución. El resto de los pacientes estudiados (88.9%) no tuvo antecedente de familiares afectados por el mismo diagnóstico.

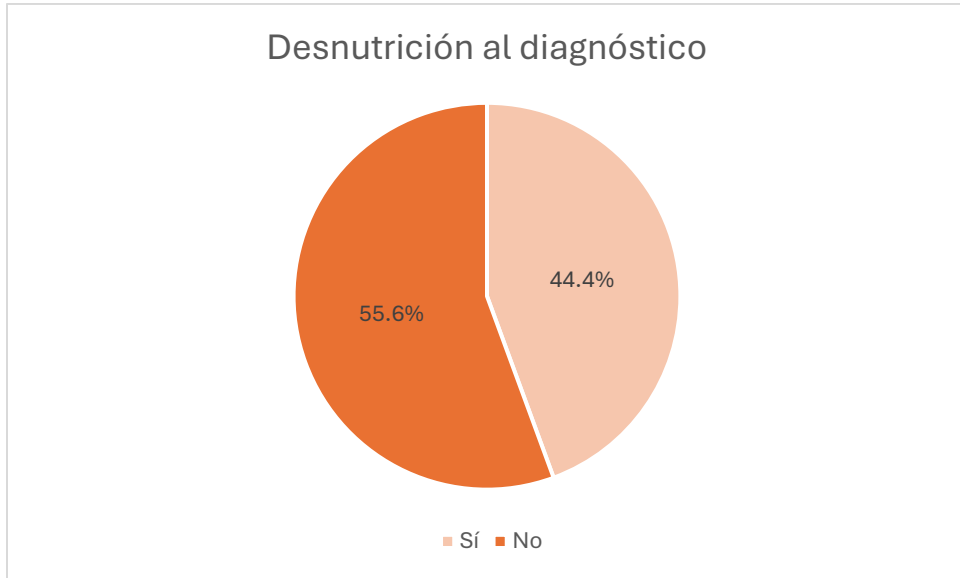
10.4 Estado nutricional al diagnóstico

Siete pacientes (77.8%) presentaron talla baja al momento del diagnóstico, representando la mayoría de la muestra. Sólo dos pacientes no presentaron talla baja, como se observa en la gráfica 2.



Gráfica 2. Talla baja al diagnóstico.

En relación con desnutrición, como se observa en la gráfica 3, la mayoría de los pacientes no presentaron desnutrición al momento del diagnóstico. De los pacientes que sí presentaron desnutrición al diagnóstico, sólo 1 paciente se clasificó en desnutrición severa.



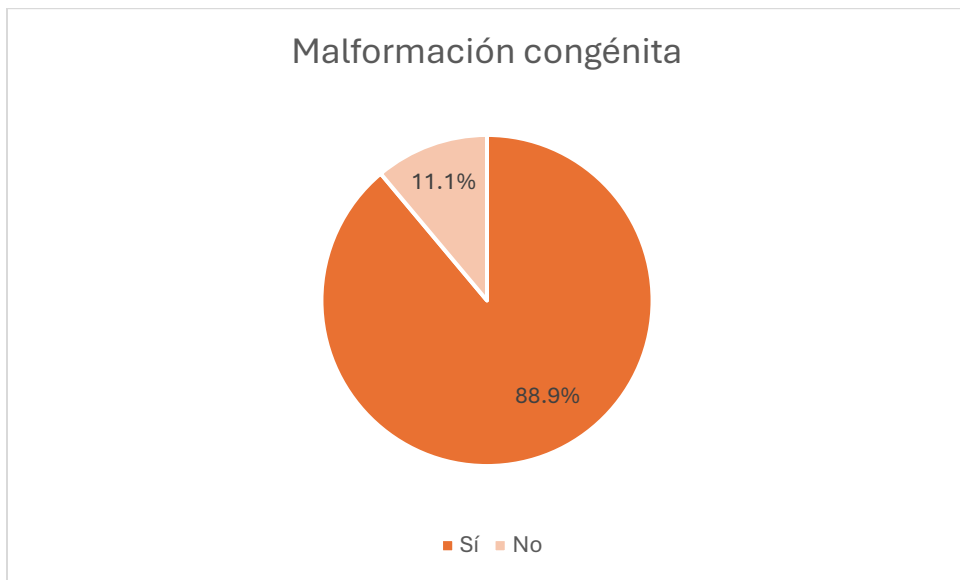
Gráfica 3. Desnutrición al diagnóstico.

10.5 Afectación del desarrollo al diagnóstico

Sólo 2 pacientes (22.2%) presentaron afectación del desarrollo al diagnóstico. Uno presentó retraso del desarrollo y otro discapacidad intelectual.

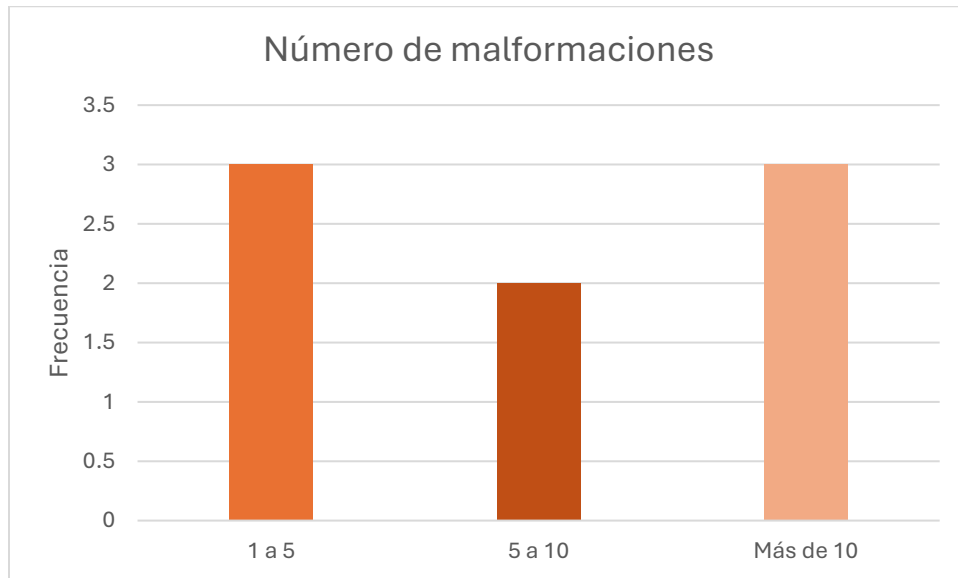
10.6 Malformaciones congénitas

La mayoría de los pacientes estudiados presentaron alguna malformación congénita (gráfica 4).



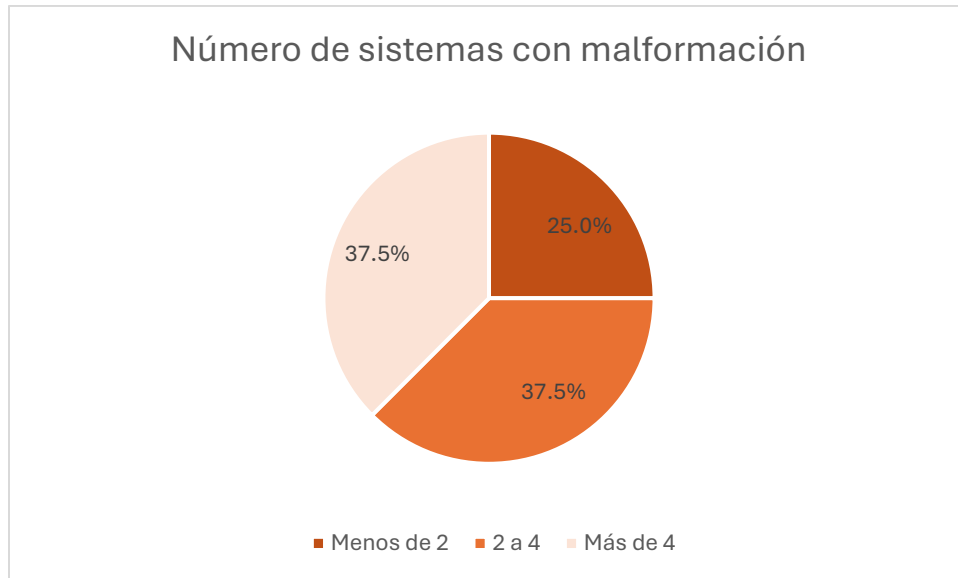
Gráfica 4. Pacientes con malformación congénita.

De los pacientes que presentaron malformación congénita (8 pacientes de 9 en total), 3 pacientes (37.5%) presentaron menos de 5 malformaciones, 2 pacientes (25%) presentaron de 5 a 10 malformaciones y 3 pacientes (37.5%) presentaron más de 10 malformaciones congénitas.



Gráfica 5. Número de malformaciones en pacientes con anemia de Fanconi.

La mayoría de los pacientes con anemia de Fanconi con malformaciones congénitas presentó malformaciones a nivel de varios sistemas. Dos pacientes presentaron malformación en menos de dos sistemas, tres pacientes presentaron malformaciones en dos a cuatro sistemas y tres pacientes presentaron malformaciones a nivel de más de 4 sistemas (gráfica 6).



Gráfica 6. Número de sistemas con malformación.

Los sistemas afectados en los pacientes con anemia de Fanconi con malformación congénita se muestran en la siguiente tabla. Para la expresión del porcentaje de afectación en la tabla, no se tomó en cuenta al único paciente que no presentó malformación congénita.

Tabla 2. Sistemas implicados en pacientes con malformación congénita.

Sistema afectado	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes con malformación congénita con afectación de cada sistema.
Alteración dermatológica	8	100%
Malformaciones esqueléticas	5	62.5%
Malformaciones faciales	5	62.5%
Malformaciones del sistema nervioso central	4	50%
Alteraciones oculares	3	37.5%

Malformaciones auriculares	2	25%
Malformaciones gastrointestinales	2	25%
Malformaciones renales	1	12.5%
Malformaciones genitales	1	12.5%
Malformaciones cardiológicas	1	12.5%

(Elaboración propia)

El sistema más afectado fue el dermatológico, ya que todos los pacientes con anemia de Fanconi que presentaron malformación congénita tuvieron afectación de la piel. Todos presentaron manchas café con leche, 4 presentaron manchas hipocrómicas y 1 paciente presentó nevo con vello.

Las siguientes malformaciones más frecuentes se encontraron a nivel esquelético y facial, ya que un 62.5% de los pacientes con malformación congénita presentaron alteración a estos niveles. A nivel esquelético, los defectos más comunes fueron hipoplasia de eminencia tenar y polidactilia, en menor frecuencia se encontró escoliosis, dolicocefalia, retrognatia, micrognatia y acortamiento del cuarto y quinto dedo de ambas manos. En relación con las alteraciones faciales, las alteraciones incluyeron frente amplia, cara alargada, filtrum marcado, paladar alto, cara triangular, fisuras palpebrales cortas, puente nasal alto, mentón triangular, frente estrecha, fisuras palpebrales horizontales y nariz ancha.

A nivel de sistema nervioso central, el cual constituyó el cuarto sistema más afectado en frecuencia (encontrándose implicado en la mitad de los pacientes que presentaron malformación congénita), 3 pacientes presentaron microcefalia y 1 paciente presentó quiste retrocerebeloso que condicionó epilepsia focal estructural.

Las alteraciones oculares se presentaron en un 37.5% de los pacientes con malformación y las más frecuentes fueron hipotelorismo y estrabismo, otras menos comunes fueron epicanto y alacrimia.

Las malformaciones auriculares se encontraron en un 25% y consistieron en conducto auditivo estrecho, hélix y antihélix prominentes e implantación baja de los pabellones auriculares.

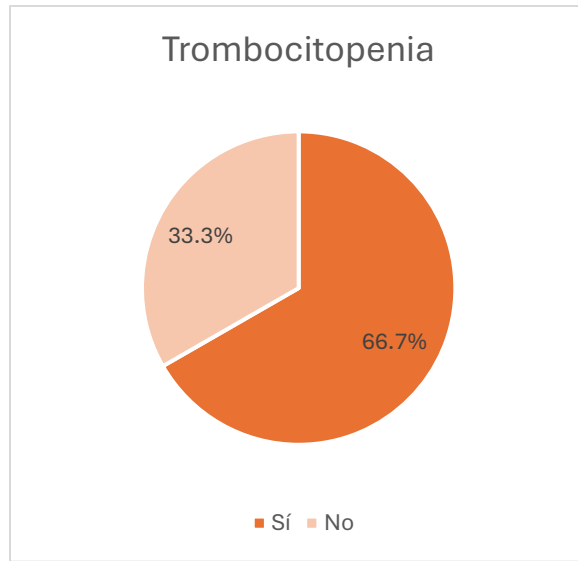
Las malformaciones gastrointestinales también se encontraron en 25% de los pacientes con malformación congénita y constituyeron en acalasia y malformación anorrectal de tipo ano imperforado.

Los sistemas afectados en menor frecuencia fueron el renal, genital y cardiológico, ya que cada uno de estos sistemas se encontró implicado en sólo 12.5% de los pacientes con anemia de Fanconi que presentaron malformación. A nivel renal se encontró hipoplasia renal, a nivel genital útero y ovarios hipoplásicos y a nivel cardiológico persistencia del conducto arterioso pequeña.

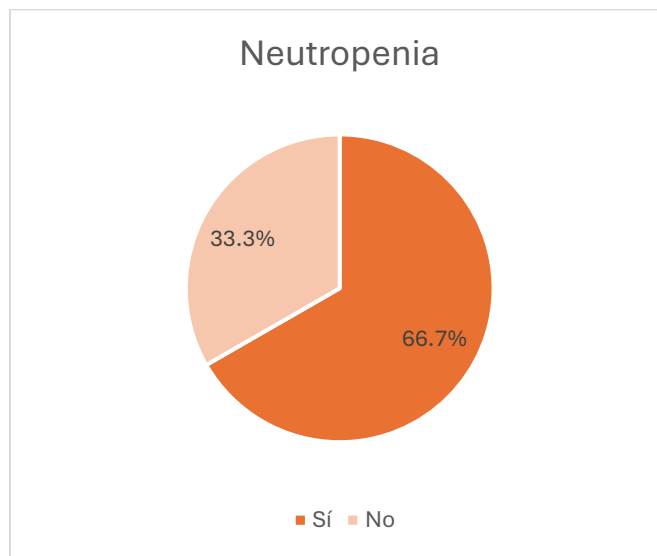
10.7 Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas que se evaluaron en el estudio fueron anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Todos los pacientes estudiados con anemia de Fanconi presentaron alguna alteración hematológica al diagnóstico. Tres pacientes (33.3%) presentaron 1 alteración hematológica, dos pacientes (22.2%) presentaron 2 alteraciones hematológicas, un paciente (11.1%) presentó 3 alteraciones hematológicas y 3 pacientes (33.3%) presentaron las 4 alteraciones hematológicas.

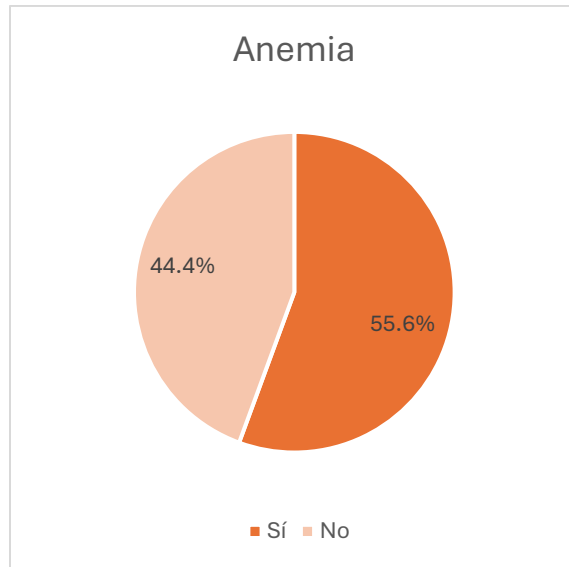
Las alteraciones hematológicas más frecuentes al diagnóstico de anemia de Fanconi fueron trombocitopenia y neutropenia (gráficas 7 y 8), seguidas de anemia y leucopenia (gráficas 9 y 10).



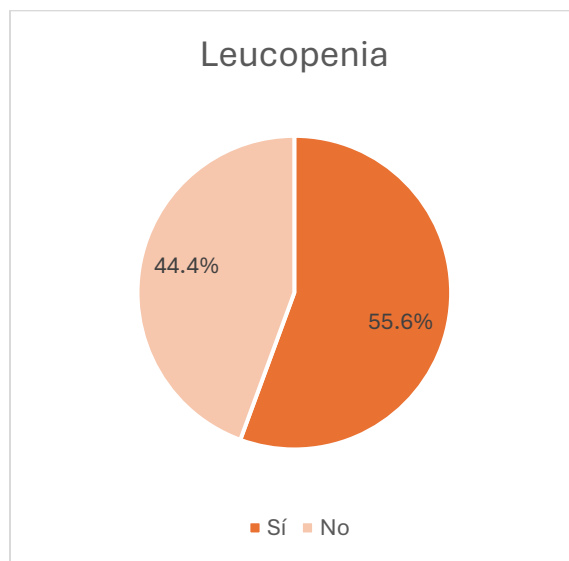
Gráfica 7. Trombocitopenia al diagnóstico.



Gráfica 8. Neutropenia al diagnóstico.



Gráfica 9. Anemia al diagnóstico.



Gráfica 10. Leucopenia al diagnóstico.

De los pacientes con trombocitopenia al diagnóstico, un paciente (16.7%) presentó de 50,000 a 100,000 plaquetas y 5 pacientes (83.3%) presentaron menos de 50,000 plaquetas, de este último grupo, sólo 1 paciente tuvo menos de 20,000 plaquetas.

En relación con los pacientes con neutropenia, 4 pacientes (66.7%) tuvieron de 500 a 1000 neutrófilos totales y 2 pacientes (33.3%) menos de 500 neutrófilos totales. Ningún paciente tuvo menos de 100 neutrófilos totales al diagnóstico.

En cuanto a los pacientes con anemia al diagnóstico, 3 pacientes (60%) tuvo hemoglobina de 10 a 12 g/dl, 1 paciente (20%) hemoglobina de 7 a 9 g/dl y sólo 1 paciente (20%) tuvo hemoglobina menor a 7 g/dl.

10.8 Relación entre malformaciones congénitas y alteraciones hematológicas

Con el fin de poder relacionar la presencia de malformaciones físicas con la existencia de alteraciones hematológicas, se realizó un análisis de correlación de Pearson en el programa SPSS Statistics. Para esto, se analizó si se relacionaba el número de malformaciones con el número de alteraciones hematológicas. Se consideró un coeficiente de correlación +1 como una correlación positiva perfecta, un coeficiente de correlación -1 como una correlación negativa perfecta y 0 como una ausencia de correlación entre las dos variables.

No se encontró una correlación de Pearson significativa ($r = -0.042$, $p = 0.914$) entre el número de malformaciones congénitas y el número de alteraciones hematológicas.

Tampoco hubo una correlación de Pearson significativa ($r = 0.161$, $p = 0.679$) entre la edad al diagnóstico y el número de malformaciones congénitas ni entre la edad al diagnóstico y el número de alteraciones hematológicas ($r = 0.292$, $p = 0.446$).

11. Discusión

Se estudiaron 9 pacientes con anemia de Fanconi seguidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de 2013 a 2023, con una edad mínima al diagnóstico de 6 meses y máxima de 17 años. Se encontró que la edad media al diagnóstico fue de 6.5 años, lo cual es similar a la literatura, en donde se menciona que la edad promedio de diagnóstico es a los 7 años.⁷ En este estudio se encontró un predominio del género femenino, lo cual difiere de la literatura revisada, la cual establece un ligero predominio en el género masculino respecto al femenino en una proporción 1.2:1.⁵

El 88.9% de los pacientes estudiados no tuvo antecedente de familiares con el mismo diagnóstico, representando el primer caso en sus familias. Esto se asocia al patrón de herencia autosómico recesivo de la enfermedad.

De acuerdo con Moreno et al⁵ el porcentaje de pacientes con anemia de Fanconi con talla baja es del 60%. En nuestro estudio se encontró un mayor porcentaje de pacientes con talla baja, siendo de un 77.8%. La presencia de desnutrición y afectación del desarrollo al diagnóstico no fue tan común como la prevalencia de talla baja, encontrándose 44.4% de los pacientes con desnutrición al diagnóstico y sólo 22.2% con afectación del desarrollo.

La mayoría de los pacientes del estudio, representada por un 88.9%, presentó alguna malformación congénita, solamente uno de los pacientes estudiados no presentó ninguna malformación. Esto fue mayor que lo reportado en la literatura, en donde se considera que las alteraciones físicas se presentan en aproximadamente 75% de los pacientes con anemia de Fanconi.^{1,5,7} De los pacientes que presentaron malformación congénita, 37.5% presentó más de 10 malformaciones en total y afectación en más de 4 sistemas. A partir de esto puede establecerse que la anemia de Fanconi se asocia frecuentemente a malformaciones congénitas, las cuales se dan a nivel de múltiples sistemas y en una parte considerable son numerosas.

Los pacientes estudiados presentaron malformaciones a nivel de distintos sistemas, ya que se encontraron pacientes con alteraciones dermatológicas, esqueléticas, faciales, del sistema nervioso central, oculares, auriculares, gastrointestinales, renales, genitales y cardiológicas. El sistema implicado con mayor frecuencia en cuanto a malformaciones fue el dermatológico, ya que todos los pacientes con anemia de Fanconi con malformación congénita presentaron manchas cafés con leche, esta fue a la vez la alteración más frecuente en general. La frecuencia de manchas cafés con leche en este estudio fue mayor a la reportada en otros estudios, en donde se refiere que estas máculas se encuentran en poco más del 50% de los casos.⁷

Las siguientes malformaciones más frecuentes fueron las esqueléticas y faciales, encontrándose en un 62.5%. En cuanto a las malformaciones esqueléticas, predominaron la hipoplasia de eminencia tenar y polidactilia. El porcentaje de alteraciones esqueléticas fue similar al reportado en la literatura, en donde se menciona que se presentan en cerca de la mitad de los pacientes, sin embargo, en otros estudios se ha encontrado frecuentemente afectación del pulgar (pulgar hipoplásico o ausente) y del antebrazo (radio hipoplásico)⁸, lo cual no se encontró en nuestro estudio. A nivel facial se encontraron múltiples alteraciones diferentes incluyendo frente amplia y cara alargada.

Las malformaciones del sistema nervioso central representaron un 50%, siendo la más frecuente microcefalia, lo cual también es similar a lo reportado a la literatura. Las alteraciones oculares más frecuentes fueron hipotelorismo y estrabismo.

En nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia de malformaciones gastrointestinales respecto a lo reportado en otros estudios. El 25% de los pacientes estudiados presentó malformación en este sistema, específicamente se encontró acalasia y ano imperforado. En otros estudios se ha visto que las malformaciones gastrointestinales son poco frecuentes en comparación con las alteraciones que se presentan en otros sistemas, ya que se presentan en menos del 5% de los casos.¹⁻

Los sistemas afectados con menor frecuencia en este estudio en cuanto a malformaciones fueron el renal, genital y cardiológico. Sin embargo, cada uno de estos sistemas se encontró implicado en un 12.5% de los pacientes con malformación congénita, lo cual sigue siendo un porcentaje significativo.

En relación con las alteraciones hematológicas, en nuestro estudio se encontró que el 100% de los pacientes con anemia de Fanconi presentó alteraciones de este tipo al diagnóstico, incluso un 33.3% de estos presentó a la vez las cuatro alteraciones hematológicas evaluadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia), implicando pancitopenia. Las alteraciones hematológicas más comunes fueron trombocitopenia y neutropenia, ambas encontrándose en un 66.7% de los pacientes (por lo que las líneas celulares más afectadas fueron las plaquetas y los neutrófilos), seguidas de anemia y leucopenia, ambas en un 55.6% de los pacientes. Esto concuerda con la literatura, en donde se establece que la trombocitopenia suele preceder a la anemia.⁴

La presencia de citopenias severas no fue tan frecuente, ya que, de los pacientes con trombocitopenia, sólo 1 paciente (20%) presentó menos de 20,000 plaquetas, de los pacientes con neutropenia 2 pacientes (33.3%) presentaron menos de 500 neutrófilos totales pero ningún paciente presentó menos de 100 neutrófilos totales y de los pacientes con anemia sólo 1 paciente (20%) tuvo hemoglobina menor a 7 g/dl al diagnóstico.

En este estudio no se encontró una correlación entre el número de malformaciones congénitas y el número de alteraciones hematológicas. Tampoco existió correlación entre la edad al diagnóstico y el número de malformaciones congénitas ni entre la edad al diagnóstico y el número de alteraciones hematológicas.

12. Conclusión

Se logró responder el objetivo general del estudio, el cual fue Identificar cuáles son las características clínicas y hematológicas asociadas a la anemia de Fanconi en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. A la vez se respondieron los objetivos específicos, los cuales incluyeron determinar las alteraciones específicas asociadas por sistema, identificar el sistema afectado con mayor frecuencia, establecer cuál es el defecto más asociado en general, determinar cuál es la línea celular más frecuentemente afectada, determinar el nivel de citopenias que presentan los pacientes y relacionar la presencia de alteraciones físicas con la existencia de alteraciones hematológicas.

Los resultados obtenidos mediante este estudio sugieren que la presentación de la anemia de Fanconi es universal y que es confiable la valoración clínica y de laboratorio para llevar a cabo la aproximación diagnóstica.

Es importante conocer la variabilidad clínica y hematológica asociada a la anemia de Fanconi, para de esta manera, establecer el diagnóstico de forma oportuna y así disminuir las complicaciones relacionadas al diagnóstico y manejo tardío.

La principal limitación de este estudio fue el tamaño pequeño de la muestra, sin embargo, esto se justifica al conocer la baja prevalencia de la anemia de Fanconi, al ser un síndrome raro. Para futuras investigaciones similares, se sugiere incluir pacientes de diferentes hospitales y ampliar el tiempo de estudio. A pesar de las limitaciones del estudio, se espera que los resultados obtenidos sean de utilidad.

13. Limitaciones del estudio

La principal limitación para este estudio consistió en el hecho de que la anemia de Fanconi es un síndrome genético poco común. Se considera que la anemia de Fanconi se presenta en aproximadamente 1 de cada 300,000 nacimientos y que su prevalencia es de 1 a 9 por millón.⁵ A pesar de que el estudio se llevó a cabo en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención, el cual cuenta con el servicio de hematología pediátrica, la muestra resultó pequeña. El tamaño de la muestra se justifica al conocer la baja prevalencia de la anemia de Fanconi.

Otra limitación consistió en que en ocasiones el diagnóstico de la anemia de Fanconi se retrasa. Existen pacientes con sospecha de presentar este síndrome genético que aún no cuentan con la prueba de fragilidad cromosómica (la cual no se realiza en el hospital implicado en este estudio y es un estándar para el diagnóstico) y por lo tanto a pesar de que en estos pacientes hay una alta sospecha de la enfermedad, fueron excluidos del estudio.

Por último, otra limitación radicó en información faltante en los expedientes en relación con las manifestaciones clínicas de los pacientes.

A pesar de las limitaciones de este trabajo, se espera que los resultados obtenidos sean de utilidad.

14. Cronograma de actividades

Mes	Actividades					
	Recolección de datos (revisión de expedientes)	Revisión de datos	Análisis estadístico	Resultados	Discusión y conclusiones	Edición final
Agosto 2024						
Septiembre 2024						
Octubre 2024						
Noviembre 2024						
Diciembre 2024						
Enero 2025						
Febrero 2025						
Marzo 2025						
Abril 2025						
Mayo 2025						

15. Referencias bibliográficas

1. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. 2002 Feb 14 [Updated 2021 Jun 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
2. Sharma P, Sharma N, Sharma D. A narrative review on fanconi anemia: genetic and diagnostic considerations. *Global Medical Genetics*. 2022;9(3):237-241. doi: 10.1055/s-0042-1751303
3. Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. *Semin Hematol*. 2006;43(3):147-156. doi: 10.1053/j.seminhematol.2006.04.005.
4. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res*. 2009;668(1-2):4-10. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013.
5. Moreno OM, Paredes AC, Suárez-Obando F, Rojas A. An update on fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomedical Reports*. 2021;15(3): doi: 10.3892/br.2021.1450.
6. Nalepa G, Clapp D. Fanconi anemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:168-185. doi: 10.1038/nrc.2017.116.
7. Bhandari J, Thada PK, Killeen RB, Puckett, Y. Fanconi Anemia. [Actualizado 2024 Feb 25]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559133/>
8. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3799-3806. doi: 10.1172/JCI58321
9. Peake D, Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. *Hum Genet*. 2022;141:1811–1836 <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00439-022-02462-9>
10. Ravera S, Dufour C, Degan P, Capelli E. Fanconi anemia: from DNA repair to metabolism. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:475–476. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0046-6>

11. Daum H, Zlotogora J. Fanconi Anemia Gene Variants in Patients with Gonadal Dysfunction. *Reprod Sci.* 2022;29(5):1408-1413. doi: 10.1007/s43032-021-00582-7.
12. Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;1:492-497. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.492.
13. Cancio M, Troullioud Lucas AG, Bierings M, Klein E, De Witte M, Smiers FJ, et al. Predictors of outcomes in hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2023;59:34–40 [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41409-023-02121-1](https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41409-023-02121-1)
14. Dufour C, Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;(1):649-657. doi: 10.1182/hematology.2022000393.
15. Martínez-Balsalobre E, Guervilly JH, van Asbeck-van der Wijst J, Pérez-Oliva AB, Lachaud C. Beyond current treatment of Fanconi Anemia: What do advances in cell and gene-based approaches offer? *Blood Rev.* 2023;60:101094. doi: 10.1016/j.blre.2023.101094.
16. Ruggiero JL, Dodds M, Freese R, Polcari IC, Maguiness S, Hook KP, Boull C. Cutaneous findings in Fanconi anemia. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(5):1253-1258. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.047.
17. Altintas B, Gir N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica.* 2023;108(1):69-82. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279981>

16. Anexos

16.1 Anexo 1. Formato de recolección de datos con los datos generales del estudio.

Paciente n	Género	Edad y año al diagnóstico	¿Familiares con mismo diagnóstico?	Peso (kg)	Talla (cm)	Z score de talla/edad
1	Masculino	3 años (2014)	No	24	126.5	-2.09
2	Femenino	8 años (2015)	No	18.7	121	-2
3	Femenino	5 años (2023)	No	14	105	-1.64
4	Femenino	17 años (2023)	Sí (hermana menor)	19.5	118.5	-6.8
5	Femenino	8 años (2022)	No	17.4	116	-2.23
6	Femenino	6 meses (2021)	No	6.9	65	-3.25
7	Masculino	10 meses (2020)	No	7.5	64	-3.64
8	Masculino	10 años (2014)	No	40.5	146	1.11
9	Femenino	7 años	No	25	108	-2.08

n	Talla baja	Z score peso/talla (menores de 2 años)	Z score IMC/edad (mayores de 2 años)	Desnutrición	Afectación del desarrollo	Malformación congénita
1	Sí	No aplica.	-1.09	No	No	No

2	Sí	No aplica.	-2.57	Sí	No	Sí
3	No	No aplica.	-2.68	Sí	No	Sí
4	Sí	No aplica.	-4.45	Sí (desnutrición severa)	Sí (discapaci dad intelectual)	Sí
5	Sí	No aplica.	-2.29	Sí	No	Sí
6	Sí	-0.29	No aplica.	No	No	Sí
7	Sí	0.78	No aplica.	No	Sí (retraso del desarrollo)	Sí
8	No	No aplica.	0.93	No	No	Sí
9	Sí	No aplica.	1.54	No	No	Sí

n	Número de malformaciones	Número de sistemas afectados (excepto hematológico)	Malformaciones esqueléticas	Alteraciones dermatológicas	Malformaciones cardíológicas	Alteraciones faciales
1	0	0	No	No	No	No
2	10	4	No	Sí (manchas café con leche)	No	Sí (frente amplia, cara alargada, filtrum marcado, paladar alto)
3	13	6	Sí (hipoplasia de eminencia)	Sí (manchas café con leche, manchas hipopigment)	No	Sí (cara triangular, frente amplia, fisuras)

			tenar derecha)	adas, nevo con vello en brazo)		palpebrales cortas, filtrum largo, puente nasal alto, mentón triangular)
4	12	7	Sí (escoliosis, acortamiento del cuarto y quinto dedo bilateral, ligera retrognatia)	Sí (manchas café con leche)	No	Sí (frente estrecha, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal alto)
5	3	3	Sí (hipoplasia de eminencia tenar bilateral)	Sí (manchas café con leche)	Sí (persistencia del conducto arterioso pequeña de 3 mm)	No
6	11	6	Sí (dolicocefalo, micrognatia, mano derecha con polidactilia preaxial)	Sí (Manchas café con leche y manchas hipocrómicas)	No	Sí (frente amplia, nariz ancha)
7	5	4	Sí (Polidactilia postaxial en ambos pies)	Sí (Manchas café con leche y manchas hipocrómicas)	No	Sí (puente nasal ancho)

8	2	1	No	Sí (Manchas café con leche y manchas hipopigmentadas)	No	No
9	1	1	No	Sí (manchas cafés con leche)	No	No

n	Alteraciones oculares	Malformaciones auriculares	Alteraciones gastrointestinales	Malformaciones urinarias	Alteraciones genitales
1	No	No	No	No	No
2	Sí (epicanto, estrabismo de ojo izquierdo, hipotelorismo, astigmatismo)	Sí (Conducto auditivo estrecho)	No	No	No
3	No	Sí (hélix y antihélix prominente, implantación baja de pabellones auriculares)	No	Sí (hipoplasia renal)	No

4	Sí (alacrimia, estrabismo convergente en ojo izquierdo)	No	Sí (acalasia)	No	Sí (útero y ovarios hipoplásicos)
5	No	No	No	No	No
6	Sí (fisuras palpebrales horizontales, hipotelorismo leve)	No	Sí (malformación anorrectal sin fístula ano imperforado)	No	No
7	No	No	No	No	No
8	No	No	No	No	No
9	No	No	No	No	No

n	Malformaciones del sistema nervioso central	Alteración hematológica	Número de alteraciones hematológicas	Valor de hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	Anemia
1	No	Sí	1	12	40	No
2	No	Sí	4	9.6	25	Sí
3	Sí (microcefalia)	Sí	2	10.8	30.8	Sí
4	Sí (microcefalia)	Sí	2	12.2	36.2	No
5	No	Sí	4	7.2	20	Sí
6	Sí (microcefalia)	Sí	1	10.5	30	Sí
7	Sí (Quiste retrocerebeloso)	Sí	3	16.3	49.4	No

	que condiciona epilepsia focal estructural)					
8	No	Sí	4	5.3	15.6	Sí
9	No	Sí	1	12	36	No

n	Valor de plaquetas	Trombocitopenia	Valor de leucocitos	Leucopenia	Valor de neutrófilos	Neutropenia
1	180,000	No	4500	No	900	Sí
2	48,000	Sí	2900	Sí	1000	Sí
3	47,000	Sí	8300	No	1410	No
4	169,000	No	3700	Sí	930	Sí
5	27,000	Sí	3600	Sí	700	Sí
6	200,100	No	6200	No	2000	No
7	14,000	Sí	4500	Sí	270	Sí
8	44,000	Sí	1640	Sí	354	Sí
9	80,000	Sí	5000	No	2000	No

(Elaboración propia)