Anemia de Fanconi

Lineamientos para diagnóstico y manejo

Tercera edición • 2008

Anemia de Fanconi: Lineamientos para diagnóstico y manejo • Tercera edición • 2008

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Anemia de Fanconi

Lineamientos para diagnóstico y manejo

Tercera edición • 2008

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Estamos profundamente agradecidos
a los donantes siguientes por su generosa aportación,
que hizo posible esta publicación:

The Autzen Foundation
Pat y Stephanie Kilkenny
Phil y Penny Knight

Descargo de responsabilidad

La información que aparece en este manual sobre medicamentos, tratamientos o productos no debe interpretarse como instrucciones médicas o un aval científico. Siempre consulte a su médico antes de tomar alguna medida basada en esta información.

copyright© 1999; segunda edición 2003; tercera edición 2008

Anemia de Fanconi

Lineamientos para diagnóstico y manejo

Tercera edición • 2008

Editores: Mary Ellen Eiler, Dave Frohnmayer, JD, Lynn Frohnmayer, MSW, Kim Larsen y Joyce Owen, PhD

Formato y diseño: Melanie Fee

Estos lineamientos para los cuidados clínicos de la anemia de Fanconi (AF) se crearon durante una conferencia que se celebró en Chicago, Illinois, el 10 y 11 de abril de 2008. Le debemos una enorme deuda de gratitud a la Dra. Eva Guinan por sus servicios como moderadora de la conferencia, igual como lo hizo para las dos primeras ediciones, y por su habilidad para lograr el consenso de todos los participantes.

Deseamos agradecer a todos los participantes que generosamente donaron su tiempo y competencia técnica para la creación de estos lineamientos. Los nombres de todos los participantes y su información de contacto aparecen en el Apéndice.

Estos lineamientos se han publicado en nuestro sitio Web y pueden obtenerse de:

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, Oregon 97401
Teléfono: 541-687-4658 o 888-326-2664 (sólo en EE.UU.)
FAX: 541-687-0548
Correo electrónico: info@fanconi.org
Sitio Web: www.fanconi.org

El contenido de este libro puede reimprimirse solicitando el permiso del Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

The Fanconi Anemia Research Fund, Inc., fue fundado en 1989 con el fin de brindar apoyo a las familias en las que se padece AF y recolectar fondos para la investigación científica. El Fondo publica un boletín dos veces al año, patrocina una reunión familiar anual y ofrece identificación de recursos y asesoría a las familias. Para apoyar la investigación sobre la AF, el Fondo ofrece subsidios a investigadores científicos, además de un simposio científico anual.

Consejo Directivo

Barry Rubenstein, JD, *Presidente*
David Frohnmayer, JD, *Vice presidente*
Ruby Brockett, *Secretaria/tesorera*
Dra. Deane Marchbein
Kevin S. McQueen
Peg Padden
Mark K. Pearl
Kevin Rogers
Robert D. Sacks
Michael L. Vangel
Peter H. von Hippel, PhD
Joyce L. Owen, PhD, *Directora Emérita*

Asesor del Consejo

Lynn Frohnmayer, MSW

Personal

Jeanne Negley, *Directora ejecutiva*
Teresa Kennedy, *Coordinadora de apoyo familiar*
Melanie Fee, *Coordinadora de publicaciones*
Kristi Keller, *Asistente administrativo y tenedor de libros*
Kim Larsen, *Autora de subsidios y Coordinadora de conferencias*

Consejo de asesoría científica

Dr. Grover C. Bagby, Jr., *Presidente*
Manuel Buchwald, PhD, OC, *Emérito*
Dr. Joseph Califano
Dr. Marc Coltrera
Richard Gelinas, PhD
Dra. Eva Guinan
Hans Joenje, PhD
Christopher Mathew, PhD
Dr. Stephen Meyn, PhD
Dr. Raymond J. Monnat, Jr.
Elaine Ostrander, PhD
Dr. Bhuvanesh Singh, PhD
Dr. Erich M. Sturgis, MPH
Dr. Neal S. Young

Índice de contenido

Introducción 7

Capítulo 1: Lista de verificación de manejo clínico ... 14

Capítulo 2: Evaluación diagnóstica de la AF
Dra. Blanche P. Alter, MPH, FAAP 37

Capítulo 3: Tratamiento de anormalidades hematológicas en la anemia de Fanconi
Dra. Akiko Shimamura, PhD 55

Capítulo 4: Problemas gastrointestinales, hepáticos y nutricionales en la AF
Dra. Sarah Jane Schwarzenberg y
Dra. Nada Yagizi 87

Capítulo 5: Diferencias de mano y brazo en la AF
Dr. Scott H. Kozin..... 112

Capítulo 6: Problemas ginecológicos y de fertilidad en pacientes femeninos con AF
Dra. Pamela Stratton, Dra. Rahel Ghebre y
Dra. Jill Huppert, MPH..... 138

Capítulo 7: Trastornos endocrinos en la anemia de Fanconi
Dra. Susan R. Rose, Dra. Anna Petryk y
Dr. Constantine A. Stratakis..... 153

Capítulo 8: Anormalidades auditivas y del oído en la anemia de Fanconi
Dr. H. Jeffrey Kim, FACS, Christopher Zalewski, MA y
Carmen C. Brewer, PhD 189

Capítulo 9: Trasplante de células madre hematopoyéticas entre hermanos donantes compatibles
Dr. Farid Boulad..... 204

Capítulo 10: Trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes sin parentesco
Dr. John E. Wagner, Dr. Jakub Tolar, Dr. K. Scott Baker y Dra. Margaret L. MacMillan 226

Capítulo 11: Efectos tardíos en pacientes con anemia de Fanconi postrasplante
Dra. Margaret L. MacMillan, Dr. K. Scott Baker y Dr. John E. Wagner 253

Capítulo 12: Opciones de tratamiento novedosas
Dr. Jakub Tolar, PhD 268

Capítulo 13: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi
Dr. Bhuvanesh Singh, PhD 284

Capítulo 14: El paciente adulto de AF
Dr. Alfred Gillio y Dra. Eva Guinan 299

Capítulo 15: Asesoría genética
Heather Zierhut, MS, CGC, y editado por Ann Carr, MS, CGC.....312

Capítulo 16: Temas psicosociales
Nancy F. Cincotta, MSW, CCLS 330

Capítulo 17: El punto de vista de una madre: el proceso de aflicción y el papel del médico
Lynn Frohnmayer, MSW 348

Apéndice: Participantes y donantes 360

Glosario.....374

Índice 419

Introducción

Esta edición de los lineamientos para cuidado de los pacientes con anemia de Fanconi surge de una Conferencia de Consenso auspiciada por Fanconi Anemia Research Fund que se realizó en Chicago, Illinois, el 11 y 12 de abril de 2008. Tiene el propósito de reemplazar totalmente las versiones anteriores publicadas en 1999 y 2003. Nuestro público serán los médicos que brindan cuidados primarios a los pacientes de AF, y pacientes y familias que desean asegurar un tratamiento óptimo a través de comprensión, consultas y derivación médicas apropiadas.

Estos lineamientos empiezan con una lista de verificación detallada para médicos y especialistas médicos y criterios de diagnóstico. En los capítulos subsecuentes se examinan cuestiones más particulares a los que se enfrenta el paciente con AF. Los lineamientos finalizan con consideraciones psicosociales significativas, que influyen en el bienestar del paciente y de su familia en el sentido más amplio.

En lo posible, los lineamientos se valen de la medicina evidencial. Donde no se dispone de información adecuada debido a limitaciones de números, marcos temporales o conocimientos actuales, es el consenso de opiniones de expertos lo que subyace las recomendaciones. Todos los capítulos han sido revisados por colegas y atestiguan el estado de las mejores prácticas actualizadas a la fecha de cada capítulo. Para evitar las formas excesivamente normativa, se ha cambiado deliberadamente el título de este libro, de “Estándares” a “Lineamientos”. Como

resultado de las discusiones durante la Conferencia de Consenso, los autores concluyeron que se debe desarrollar una base de datos clínica mucho más robusta para recopilar evidencia adicional sobre la cual se pueden fundamentar las recomendaciones.

La ciencia afín de la AF ha avanzado notablemente en los cinco años desde 2003, fecha de la última publicación:

- Se han identificado cuando menos 13 genes de AF. La comprensión de la interacción entre las vías moleculares se ha convertido en algo cada vez más complicado y sofisticado. La determinación de los genotipos y el análisis de mutaciones de cada paciente influyen directamente en la idoneidad de algunas de las opciones de tratamiento.

- Los índices de predicción de fenotipos y de genotipos de la historia natural y el resultado de la afección están comenzando a aparecer.

- La identificación del *BRCA2* y de otros genes de AF vinculados con susceptibilidad al cáncer de mama ha traído consigo una oleada de talento e interés científico nuevo al campo de la investigación de AF. Se ha evaluado la relevancia de estos hallazgos paras los heterocigotos.

- La introducción de fludarabina (Fludara) en los protocolos de trasplante de células madre hematopoyéticas de AF ha seguido produciendo mejorías dramáticas en los resultados de los pacientes. Como resultado de lo anterior, el trasplante de células madre entre donantes no relacionados o no compatibles es una opción de tratamiento muy real para cada vez un mayor número de pacientes con AF.

- Una cohorte creciente de supervivientes adultos con AF postrasplante presentan nuevas cuestiones de vigilancia y tratamiento médico.
- La disponibilidad del diagnóstico genético previo al implante (DGP) para la determinación de AF y de HLA ofrece una opción posible a los padres para obtener un trasplante de células madre de cordón umbilical compatible.
- La evaluación de pacientes adultos con AF revela una incidencia notable e inquietante de carcinomas de células escamosas (CCE), especialmente en la cabeza y cuello y en el tracto ginecológico. Esto resalta la necesidad de un monitoreo continuo y opciones de tratamientos más eficaces en el transcurso de la vida del paciente.

Consideraciones generales

La Conferencia de Consenso se orientó según las consideraciones generales siguientes que determinan los fundamentos subyacentes para recomendaciones más específicas.

La AF es un trastorno genético muy raro.

- La precisión del diagnóstico es crucial y requiere de competencia técnica muy sofisticada.
- El modo de la herencia es importante para más exámenes genéticos de hermanos, encontrar donantes compatibles, identificación del genotipo con el fin de predecir la aparición de síntomas y consecuencias, planificación familiar (incluyendo DGP) y asesoría genética para toda la familia.

- La competencia técnica en el tratamiento de la AF es sumamente especializada, y a la fecha se ha concentrado solamente en varios centros que son crucialmente importantes. Muchos pacientes no tienen acceso a esa competencia técnica, pero la utilización de redes de derivación y cooperación de los proveedores debería ayudar a obtener los cuidados adecuados.

La AF es un trastorno genético crónico y muy complicado.

- Típicamente, se requiere de cuidados multidisciplinarios bien orquestados a través de varias especialidades médicas y quirúrgicas para proveer el tratamiento y monitoreo adecuados.
- Se necesita de ensayos clínicos, o al menos, la recolección de datos longitudinales para informarle a los pacientes con AF cuáles son sus opciones de tratamiento en el futuro.

La AF debe considerarse como una afección de sistemas múltiples.

- El nombre de la afección, anemia de Fanconi, podría perjudicar a los pacientes, ya que las manifestaciones hematológicas de la AF no son el único (o ni siquiera el más importante) problema para muchos pacientes.
- El fenotipo AF es bastante variable y puede llevar a diagnósticos erróneos y fallas en el diagnóstico. El monitoreo del paciente debe incluir una evaluación auditiva, valoración de los asuntos del sistema endocrino y el tracto gastrointestinal, y supervisión de cáncer a largo plazo.

- Para la gran mayoría de los pacientes, el trasplante de células madre hematopoyéticas es la terapia final para disfunciones medulares. En consecuencia, lo mejor es involucrarse tempranamente con un centro de trasplantes experto en trasplantes de AF y con un equipo de consulta multidisciplinario.

La AF es un trastorno propenso al cáncer.

- Un monitoreo muy estricto, en especial por la alta incidencia de CCE, es de especial consideración por el transcurso de la vida del paciente, aún en la etapa postrasplante.
- La inestabilidad genética intrínseca del paciente con AF significa que la exposición a radiación ionizante, carcinógenos ambientales y agentes quimioterapéuticos podrían conllevar riesgos especiales para el paciente. Por lo tanto, la exposición a diagnóstico con rayos X y algún otra prueba médica podrían conllevar en sí mismos riesgos indeseados.

La AF es un trastorno con muchas exigencias psicosociológicas.

- La presión sobre los pacientes, padres y hermanos por periodos prolongados podría resultar abrumadora, en especial cuando hay varios miembros de la familia afectados.
- Los pacientes, sus familias y proveedores deberán ser muy sensibles a los asuntos como gastos, la sofisticación y disponibilidad de asesoría médica y familiar y el trauma emocional resultante de este diagnóstico.

El diagnóstico subyacente y la gran cantidad de fármacos necesarios para el tratamiento podrían exponer al paciente con AF a riesgos particulares debido a las reacciones cruzadas entre los fármacos.

- El médico de familia y de cuidados primarios deberá coordinar y monitorear constantemente los medicamentos libres o con receta que toma el paciente.

Los autores reconocen que una fracción importante de las familias afectadas busca y utiliza medicina "alternativa".

- Aceptamos este método, pero a la vez, solicitamos que las familias sean cándidas al discutir lo que hacen. Pueden surgir terapias muy eficaces, mismas que deberán ser compartidas. Sin embargo, debemos advertir que es necesario identificar las interacciones y toxicidad de los fármacos.

Nosotros recomendamos estos lineamientos con la profunda esperanza y anhelo que servirán para mejorar las vidas de los pacientes que se ven afectados con este trastorno tan grave y posiblemente mortal. Recibimos con beneplácito comentarios que podrían informar sobre mejoramientos en los cuidados y el tratamiento.

Dave Frohnmayer
Presidente y Profesor de Leyes
Universidad de Oregon
Cofundador, Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
Vicepresidente, Consejo Directivo

Dra. Eva Guinan
Moderadora, Conferencia de Consenso
Directora Asociada, Centro de Investigación
Clínica y Traslacional
Dana-Farber Cancer Institute
Directora Médica, Harvard Catalyst Laboratory for
Innovative Translational Technologies
Directora, Harvard Catalyst Linkages Program
Profesora Asociada de Pediatría
Harvard Medical School

Dr. Jeffrey M. Lipton, PhD
Jefe de Hematología y Oncología Pediátrica y
Trasplantes de Células Madre
Schneider Children's Hospital
Profesor de Pediatría
Albert Einstein College of Medicine
Investigador y Profesor, Elmezzi Graduate
School of Molecular Medicine
The Feinstein Institute for Medical Research

Capítulo 1

Lista de verificación de manejo clínico

La anemia de Fanconi es una afección complicada que podría afectar muchos sistemas del cuerpo humano. Los pacientes afrontan el riesgo de insuficiencia medular, leucemia y carcinoma de células escamosas. Podrían verse afectados por otras facetas de la afección, como anormalidades endocrinas, gastrointestinales o del eje radial.

Esta lista de verificación, que es un compendio de sugestiones de muchos de los autores de este manual, no abarca todos los temas y no intenta obviar la lectura de la extensa información que aparece en el libro. Muchos de los exámenes y procedimientos mencionados podrían ser no apropiados para cada paciente individual ni se presentan en la lista de verificación todos los exámenes posibles a las que cada paciente AF debería sujetarse. Más bien, debería utilizarse bajo la discreción del médico del paciente y debería personalizarse a las necesidades específicas del paciente.

Exámenes de diagnóstico

- Si se sospecha FA, deberá remitirse al paciente a un hematólogo para un examen de fragilidad cromosómica en linfocitos utilizando diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC), en un laboratorio con certificación clínica y competencia técnica en exámenes de diagnóstico de AF. El sitio Web del Fanconi Anemia Research Fund (www.fanconi.org) proporciona una lista de ese tipo de centros de exámenes.

- Si los exámenes de diagnóstico de la sangre no resultaran concluyentes, y hay una posibilidad muy significativa de AF, deberán obtenerse fibroblastos de la piel para exámenes más completos. Si aún así los resultados siguen no concluyentes, en este libro se describen más exámenes de diagnóstico disponibles.
- Todos los niños de los cuales se sospecha anormalidades anatómicas congénitas, conocidas como VACTERL, deberían sujetarse a exámenes para anemia de Fanconi.
- Todos los hermanos completos del paciente con AF, ya sean que muestren o no señales o síntomas físicos, deben examinarse para eliminar la posibilidad de AF.

Historia clínica y examen físico completo

Los pacientes diagnosticados con AF deberían sujetarse a un examen completo de laboratorio y a un examen físico, que incluye lo siguiente:

- Historial médico familiar, que incluye consanguinidad e historia de otros familiares con anemias, anormalidades físicas o cáncer.
- Antecedentes médicos, que incluye una evaluación de recuentos de hemoglobina previos, malformaciones congénitas y medicamentos administrados.
- Evaluación hematológica, que incluye un recuento de hemoglobina completo y diferencial, así como una aspiración de médula ósea, biopsia y evaluación citogenética.
- Evaluación hepática, que incluye enzimas hepáticas y bilirrubina total.
- Evaluación renal, que incluye electrolitos y

creatinina sérica, ultrasonido para desechar la displasia renal, hidronefrosis o anormalidades de la vejiga.
- Examen urológico para evaluar la posibilidad de reflujo genitourinario (GU), infecciones del tracto urinario y malformaciones GU. Si en una mujer aparece una anormalidad renal, deberá evaluarse al paciente en busca de malformaciones del tracto reproductivo.
- Evaluación endocrinológica, que incluye función tiroidal, evaluación de lípidos y densidad mineral ósea.
- Examen auditivo y del oído para evaluar la pérdida de capacidad auditiva o anormalidades estructurales del oído.
- Si hay indicaciones clínicas al efecto, se deberá hacer un examen oftalmológico.
- Un examen por un otorrinolaringólogo (especialista en oídos, nariz y garganta) en busca de cáncer de cabeza y cuello, comenzando desde los diez años de edad.
- Examen ginecológico (ver página 22).
- Exámenes por otros especialistas, dependiendo de las necesidades individuales del paciente.

Asignación de grupos complementarios

- La identificación del grupo complementario puede orientar el manejo médico del paciente con AF y le ayuda a la familia a determinar el riesgo de cáncer en los pacientes y en los portadores. Igualmente puede dirigir los esfuerzos de planificación familiar y podría resultar muy importante para los eventuales ensayos de terapia genética. Los laboratorios

especializados en AF ofrecen la tipificación de grupos complementarios.

- Entre los genes que no pueden identificarse actualmente por exámenes de grupos complementarios se encuentran *FANCD1/BRCA2*, *D2*, *I*, *M*, y *N*. Se necesita un análisis de mutación para clasificar a los individuos dentro de uno de estos cinco grupos.

Análisis de mutación

- El análisis de mutación determina o confirma el resultado del grupo complementario inicial y puede usarse también para llevar a cabo otros exámenes genéticos, tales como examen de portadores o prenatales. El análisis de mutación está disponible en ciertos laboratorios especializados en el diagnóstico de AF.

Asesoría genética

- Una vez determinado el diagnóstico, el paciente con AF y su familia deberían ser remitidos a un asesor de genética, que puede explicar el procedimiento de exámenes genéticos, aclarar el modo de herencia de la AF y ofrecer asesoría reproductiva.

Manejo médico después del diagnóstico

Un hematólogo experto en anemia de Fanconi deberá coordinar el cuidado de la mayoría de los pacientes, junto con el médico de familia del paciente. Encontrará una revisión detallada de los cuidados hematológicos en curso en el capítulo 3.

Insuficiencia medular

La mayor parte de los pacientes con anemia de Fanconi desarrollan insuficiencia medular, pero la edad de aparición es variable, aún entre hermanos afectados. Los pacientes con o sin compromiso de la médula deben ser supervisados por un hematólogo experto en el manejo de pacientes con AF.

- **Citopenias:** Las citopenias en los pacientes con AF justifican un examen de laboratorio completo para eliminar otras causas tratables distintas de la insuficiencia medular primaria.
- **Síndrome mielodisplástico (SMD) y leucemia mielógena aguda (LMA):** Los pacientes enfrentan un elevado riesgo de contraer SMD o LMA. Deben ser supervisados muy estrechamente para evaluar la posible aparición de SMD o de leucemia franca y para identificar la presencia de anormalidades citogenéticas que puedan justificar una intervención inmediata.
    - Anualmente deberá realizarse una aspiración de médula ósea con o sin biopsia para comparar la médula con los especimenes anteriores del paciente. En el capítulo 3 encontrará un programa personalizado para la supervisión clínica de la médula ósea y la determinación de cuando remitir a un centro de trasplantes para su discusión.
- **Tipificación ALH:** Se recomienda la tipificación ALH de alta resolución temprana del paciente y de la familia cercana para evaluar la disponibilidad de donantes de médula ósea potenciales por si fuera necesario un trasplante. *Para posibilitar el plan médico más adecuado, y*

si es que no se identificó a un hermano donante, se debería iniciar la búsqueda de un donante con anticipación suficiente antes de que surja la necesidad de transfusiones o que aparezca el SMD o el LMA.

Transfusiones de sangre y sobrecarga de hierro

- **Transfusiones:**
  - Una cantidad excesiva de transfusiones podría afectar el resultado de un trasplante. No se debe utilizar a los parientes como donantes de sangre del paciente. Se recomienda la consideración de un trasplante si se necesitan transfusiones.
- **A los pacientes que reciben transfusiones:**
  - Los pacientes que reciben muchas transfusiones de glóbulos rojos afrontan el riesgo de acumular niveles de hierro tóxicos. El hígado, el corazón y los órganos endocrinos son sitios primarios para la acumulación de hierro, de la que podría resultar daños a los órganos receptores (es decir, cirrosis hepática, paro cardíaco o disfunción endocrina). Para una revisión más extensa del manejo de la sobrecarga de hierro, consulte el capítulo 3.
  - Se debe indicar la derivación a un gastroenterólogo pediátrico o a un hematólogo experto en la toxicidad férrica para el manejo de una sobrecarga de hierro.

- **A los pacientes postrasplante:**
    - Si un paciente ha recibido una cantidad importante de transfusiones de glóbulos rojos, deberá realizarse una evaluación de hierro total en el cuerpo a más tardar un año después del trasplante.
    - Según el resultado, tal vez podría necesitarse una flebotomía o una quelación de hierro crónica mensualmente.

Polifarmacia

La participación de varios sub-especialistas introduce el riesgo de que los fármacos recetados por uno de los médicos interactúen adversamente con aquellos recetado por otro de ellos o que la utilización de medicamentos de venta libre interactúen adversamente con los fármacos recetados. Todos los sub-especialistas deben comunicarse con el médico primario, normalmente el hematólogo, para coordinar los cuidados y el paciente deberá identificar todos fármacos de receta o de venta libre que utiliza por cada uno de los proveedores.

Exposición a las radiaciones

Como los pacientes con AF presentan un aumento de la sensibilidad a las radiaciones, el médico primario de AF y que participa en el manejo del paciente debe consultar con la familia y los otros médicos del paciente para reducir lo más posible la exposición del paciente a los diagnósticos con radiación.

Anormalidades en manos o brazos

Durante el diagnóstico, los pacientes con anormalidades en manos o brazos deberán ser evaluados por

un cirujano ortopedista experto en diferencias congénitas en las extremidades o con un *Certificado de especialización en cirugía de mano (Certificate of Added Qualification in Hand Surgery)*. Se recomienda una derivación temprana (durante los primeros meses de vida) a un cirujano ortopedista especialista en las extremidades superiores para conseguir los mejores resultados posibles en caso de necesitarse una intervención quirúrgica.

El manejo sugerido por parte del cirujano ortopedista es como sigue:

Si el paciente aún no ha sido diagnosticado con AF:

- Considere evitar o descartar el procedimiento de diagnóstico de anemia de Fanconi si el paciente se presenta con anormalidades del eje radial o del pulgar u otras señales características de la AF (ver los capítulos 2 y 5).

Si el paciente tiene AF:

- Consulte con el médico de cabecera/hematólogo.
- Evalúe en busca de problemas músculo-esqueléticos.
- Evalúe en busca de anormalidades del pulgar.
- Evalúe en busca de anormalidades del antebrazo.
- El médico debería prestar apoyo emocional al paciente y a su familia con discusiones francas sobre la adaptación psicológica del paciente a sus anormalidades de la mano o del brazo.

Anormalidades auditivas y del oído

Los pacientes con AF deberían ser examinados por un otorrinolaringólogo (especialista en oídos, nariz y garganta) que evalúe con un diagnóstico la posibilidad

de pérdida de capacidad auditiva o anormalidades estructurales del tímpano o de los huesos del oídio medio. Si el paciente muestra pérdida de capacidad auditiva o anormalidades estructurales, su seguimiento debería incluir:

- **Durante el diagnóstico:**
  - La evaluación por un fonoaudiólogo para determinar si un sistema de amplificación resultaría útil (aún para niños desde los cuatro meses de edad).
  - La posibilidad de una intervención quirúrgica para mejorar la audición.
  - Contacto con el distrito escolar acerca de los servicios de intervención temprana que ofrece la Ley de educación de individuos discapacitados (Individuals with Disabilities Education Act) desde el nacimiento hasta los 21 años de edad.
  - Si es necesario, administrar terapia auditiva y del lenguaje.
- **Manejo médico después del diagnóstico:**
  - Si a un paciente con AF se le llegaran a administrar por vía endovenosa fármacos ototóxicos, como antibióticos, agentes ferroquelantes y fármacos de quimioterapia utilizados durante un trasplante de células madre hematopoyéticas, debe supervisarse la función auditiva del paciente mediante audiogramas en serie.

Cuestiones gastrointestinales y hepáticas

Los pacientes con cuestiones gastrointestinales o hepáticas deberían consultar a un gastroenterólogo pediátrico.

Cuestiones gastrointestinales: Cerca del 7% de los pacientes con AF presentan anormalidades del tracto gastrointestinal y muchos muestran síntomas gastrointestinales como ingesta oral debilitada, náusea, dolor abdominal o diarrea, *Estos problemas podrían afectar la nutrición en pacientes con AF*. Durante las visitas clínicas de rutina, el médico debe consultar con el paciente y su familia sobre los síntomas gastrointestinales, ya que es muy común que el paciente no desee divulgar estas cuestiones espontáneamente.

Complicaciones hepáticas de los andrógenos: Los esteroides andrógenos que se utilizan para tratar recuentos de hemoglobina bajos en AF se asocian con una multiplicidad de complicaciones hepáticas. Cada seis meses deben supervisarse las enzimas hepáticas de los pacientes a los que se les suministra andrógenos y se recomienda una ecografía del hígado anualmente.

Cuestiones endocrinológicas

Mucho niños y adultos con anemia Fanconi presentan problemas endocrinos, como deficiencia de la hormona del crecimiento, hipotiroidismo, retraso de la pubertad, diabetes u osteopenia/osteoporosis. Para garantizar una atención óptima, el paciente con AF debe consultar a un endocrinólogo pediátrico (experto en crecimiento y pubertad), así como a otros sub-especialistas, si fuera el caso.

- **Estudio inicial y evaluación continua:** Durante el diagnóstico, y anualmente, cada paciente con AF deberá recibir una evaluación endocrina de línea base meticulosa.
- **Crecimiento:**
    - Para lograr un tratamiento óptimo, las causas nutricionales y médicas del

crecimiento deficiente deberán ser identificadas tan pronto como sea posible.
    - Es necesario que se de seguimiento clínico al crecimiento de los niños con AF. La variación de la estatura deberá seguirse en una gráfica de crecimiento.
    - Si la estatura de un niño es baja para su edad, se debe ordenar una radiografía de edad ósea.
- **Pubertad:**
    - Enseguida de un retraso en la aparición de la pubertad, deberá llevarse a cabo un examen físico, al menos cada año para evaluar la etapa de pubertad.
    - Después de los 12 años de edad, deberán obtenerse las concentraciones hormonales cada dos años para evaluar el progreso puberal.
- **Tolerancia a la glucosa:**
    - Cada dos años, o anualmente si los resultados no son normales, deberá llevarse a cabo un test de tolerancia oral a la glucosa de dos horas (TTOG) con niveles de insulina.
- **Dieta y ejercicios:** Todas las personas a las que se les haya diagnosticado AF, independientemente de los resultados de la TTOG, deberán seguir un régimen de ejercicio y una dieta saludable que garantice un consumo calórico adecuado y que cumpla los lineamientos de la American Diabetes Association.

Osteopenia y osteoporosis

Los pacientes con AF afrontan el riesgo de osteopenia y osteoporosis. A los 14 años, los pacientes que no

hayan recibido un trasplante deberán realizar una prueba de absorciometría de rayos X de energía dual DXA, con el seguimiento que fuera necesario. Los factores tales como el trasplante (médula ósea, glóbulos rojos o sangre del cordón umbilical) pueden aumentar el riesgo de osteopenia, por lo que deberá realizarse una prueba de absorciometría DXA un año después del trasplante junto con supervisión continua según sea necesario. Independientemente de los trasplantes, la menopausia prematura es un factor de alto riesgo. Los expertos ginecólogos que tratan a mujeres adultas con AF recomiendan que se realice una prueba de absorciometría DXA cada dos años o según las indicaciones clínicas. Los estudios recientes indican que tanto los hombres como las mujeres con AF podrían afrontar un riesgo.

Cuestiones ginecológicas

Las pacientes con AF pueden experimentar una variedad de cuestiones ginecológicas, que incluyen anormalidades estructurales, retraso en la pubertad, reducción de la fertilidad, menopausia temprana, y un riesgo elevado de carcinoma de células escamosas en el tracto genital bajo, lo que incluye cáncer cervical, vaginal, vulvar y anal.

- **Exámenes ginecológicos:**
    - Comenzando a los 13 años de edad, debe recurrirse a un ginecólogo para someterse a exámenes anuales con inspecciones visuales de los genitales externos.
    - Los exámenes ginecológicos anuales detallados con exámenes de citología cervical (Papanicolau) deben iniciarse a los 18 años de edad e incluirían

conversaciones sobre las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y la anticoncepción.
    - Se deben realizar colposcopias y biopsias si es que se observan lesiones durante una inspección o si los resultados del examen de citología fueran anormales.
- **Vacunación VPH:** Administre una serie de vacunas contra el virus del papiloma humano VPH desde los nueve años de edad para prevenir los cánceres asociados con el VPH. Aún no se ha determinado la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna VPH en hombres y mujeres con AF.
- **Anormalidades del tracto reproductivo:** Realice una evaluación del tracto reproductivo si se sabe que el paciente presenta anormalidades renales.
- **Cáncer de mama:** La vigilancia del cáncer de mama debe empezar a principios de los veinte años de edad, e incluir un examen mamario anual. La prueba de mamografía preventiva deberá iniciarse desde los 25 años o antes si se detectan masas.
- **Embarazo:**
    - Antes de un trasplante deberían discutirse las opciones de procreación, ya que el trasplante podría afectar la fertilidad futura.
    - No se deberán administrar andrógenos al paciente durante el embarazo.
    - A pesar de que el embarazo de mujeres con AF no pone el peligro la vida, el embarazo deberá clasificarse como de

alto riesgo y manejarse conjuntamente por un especialista en medicina maternal y fetal y un hematólogo.

- **Menopausia:** Usualmente, las pacientes con AF presentan una menopausia prematura. Por ese motivo, el médico deberá considerar los riesgos a la salud de la post-menopausia, como son osteoporosis, afecciones cardiovasculares, cáncer de mama y el manejo de los bochornos.

Cáncer de células escamosas en la cabeza y cuello

Los pacientes de anemia de Fanconi afrontan un grave riesgo de contraer carcinoma de células escamosas en la cabeza y el cuello (CCECC). La prevención, vigilancia y tratamiento adecuado del CCECC son esenciales.

Si el paciente con CCECC aún no ha sido diagnosticado con AF:

- Se debe pensar en un examen de AF para los pacientes con CCE más jóvenes (<40 años de edad), especialmente si muestran resultados atípicos (por ejemplo, anemia incipiente, glóbulos rojos macrocíticos, trombocitopenia leve) o una respuesta atípica al tratamiento citotóxico.

Para un paciente diagnosticado con AF:

- **Prevención:**
  - Desde los diez años de edad, deberá someterse un examen meticuloso con un especialista en oídos, nariz y garganta, cirujano bucal o algún otro medico experto en la detección de cáncer de cabeza y cuello y que está familiarizado con la anemia de Fanconi. El examen deberá incluir la nasofaringe, orofaringe,

hipofaringe y la laringe.
    - Se debe mantener una buena higiene bucal.
    - Se debe evitar el consumo de alcohol, incluso los enjuagues bucales que contienen alcohol, y así como el uso del tabaco y ser fumador pasivo.
    - Debe considerarse la vacunación contra el VPH, desde los nueve años de edad, tanto para niños como para niñas, para prevenir, posiblemente, el carcinoma de células escamosas asociado con el virus del papiloma humano VPH (ver el Capítulo 13).
- **Tratamiento y vigilancia:**
    - Se deberá realizar una biopsia de cualquier lesión sospechosa inmediatamente. Si se llega a encontrar una lesión premaligna, el lapso entre exámenes deberá reducirse a cada dos o tres meses, a discreción del médico. Una lesión maligna debe tratarse de inmediato.
    - Es imprescindible que el cirujano mantenga una vigilancia agresiva en aquellos que ya han recibido tratamientos para cáncer de cabeza y cuello.
    - Aquellos individuos que ya han sido tratados para cáncer de cabeza y cuello se sujeten anualmente a una radiografía del tórax anualmente.

Cuidados dentales

- **Exámenes dentales periódicos:** Todos los pacientes con AF deberán someterse a exámenes

dentales periódicos con un odontólogo experto en los riesgos de la AF. El examen debe incluir un examen meticuloso para detectar un posible cáncer bucal.

- **Postrasplante:** Debido al riesgo de una bacteriemia, los pacientes no podrán sujetarse a limpiezas dentales, extracciones y otros procedimientos invasivos hasta después de un año del trasplante.

Dermatología

Los pacientes que presenten lunares u otras lesiones anormales de la piel deben ser examinados por un dermatólogo. Todos los pacientes con AF deben limitar su exposición al sol y usar protector solar para reducir el riesgo de cáncer de la piel y, aquellos en la etapa de postrasplante, para reducir el riesgo de contraer GvHD (o enfermedad de injerto contra el huésped) cutáneo crónico.

Vigilancia de malignidades

Los pacientes con AF presentan un riesgo extraordinario de contraer malignidades a una edad temprana y necesitan de vigilancia durante toda su vida, ya sea que hayan recibido o no un trasplante.

- Un subconjunto de pacientes con AF que afronta un riesgo aún mayo de contraer malignidades, incluye aquellos con mutaciones *FANCD1/BRCA2* y aquellos que presentan GvHD después de un trasplante.
- Los pacientes con mutaciones bialélicas *FANCD1/BRCA2* requieren de una resonancia magnética o IMR anual al menos para evaluar el posible desarrollo de un meduloblastoma. Al

menos una vez al año, y con el fin de evaluar el posible desarrollo de tumores Wilms, se deberán llevar a cabo escaneos de ultrasonido renales, al menos una vez al año, a estos individuos que presentan un riesgo muy alto.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Actualmente, el TCMH es la mejor terapia disponible para curar de aplasia medular al paciente con AF, para impedir el avance de SMD o LMA o para curar SMD y LMA existentes.

A un paciente al que no le han diagnosticado AF:

- **Citopenia inexplicable:** A los pacientes con citopenias inexplicables, debe considerarse el diagnóstico de anemia Fanconi antes de proseguir con el trasplante.

A pacientes a los que se les ha diagnosticado con AF:

- **Elección de un centro de trasplantes:** Los trasplantes de AF son muy complicados. El consenso de los médicos que participaron en el desarrollo de estos lineamientos es que si un centro de trasplantes local ha realizado menos de cinco trasplantes para AF, deberá pensarse muy seriamente el remitir al paciente a un centro de trasplantes con más experiencia en los trasplantes de AF.
- **Confirmación del diagnóstico:** En el caso de pacientes AF, deberá confirmarse el diagnóstico de AF antes de proseguir con el trasplante.
- **Idoneidad y programación del trasplante:** La programación exacta y el plan terapéutico podrían variar dependiendo de la fuente de células hematopoyéticas (médula contra sangre

periférica contra sangre del cordón), grado de incompatibilidad ALH entre el donante y el paciente, presencia de una disfunción en el órgano receptor, la etapa de la enfermedad (anemia aplásica contra SMD contra leucemia aguda), estado infeccioso, preferencias institucionales y factores personales como escuela o empleo.

- **Fertilidad futura:** Antes de un trasplante deberían discutirse las opciones de procreación, ya que el trasplante podría afectar la fertilidad futura.
- **Tipificación ALH:**
    - La evaluación previa al trasplante deberá confirmar la tipificación mediante exámenes de alta resolución Clase I y Clase II, tanto del donante como del receptor, en el laboratorio utilizado por el centro que realizará el trasplante.
    - Deberán realizarse exámenes al donante pariente para descartar la posibilidad de que tuviera anemia de Fanconi.

Cuidado postrasplante

- **Horario de exámenes clínicos postrasplante:** Para programar los exámenes clínicos postrasplante ver la tabla 2 en el Capítulo 11 *Late Effects in Fanconi Anemia Patients Post-transplant* (Efectos tardíos postrasplante en pacientes con anemia de Fanconi).
- **Complicaciones tempranas:** Se debe estar alerta a las complicaciones del trasplante, como GvHD, falla del injerto, toxicidad de órganos e infecciones. Se debe proporcionar un seguimiento muy estricto de erupciones

cutáneas, diarrea, recuentos de enzimas hepáticas y de hemoglobina, además de buscar virus y vigilar los niveles de fármacos.

- **Complicaciones tardías:**
    - Se debe vigilar la aparición de GvHD crónico, toxicidad de órganos (cardíaco, pulmonar y renal) o endocrinopatías (diabetes, hipotiroidismo, disfunción gonadal), osteoporosis, necrosis vascular y cáncer, especialmente CCECC.
- **Profilaxis contra enfermedades infecciosas post-TCMH (candidiasis/fungoide, viral, protozoide):**
    - La mayoría de los centros de trasplante esperan que los pacientes permanezcan en las instalaciones durante casi unos 100 días, que es el periodo de riesgo elevado para el desarrollo de complicaciones inmunológica asociadas con los trasplantes (es decir, rechazo de injertos, GvHD e infecciones oportunistas.) Los regímenes de profilaxis antibiótica de uso más común después de una TCMH se describen el Capítulo 10 (TCMH de donantes no consanguíneos.)
- **Reconstitución inmunológica e inmunizaciones postrasplante:**
    - Evaluaciones constantes de reconstitución inmunológica un año después del trasplante.
    - El médico de cabecera debe tratar la programación exacta de las inmunizaciones con el médico de trasplante del paciente.
    - Todos los pacientes y los miembros

de su familia deben ser vacunados anualmente contra la influenza. Solamente debe administrarse la formulación intramuscular ya que la vacuna intranasal de influenza contiene virus vivos, lo que pone en peligro la salud del paciente.

- **Hematología:** Después del trasplante, el médico que lo llevó a cabo debe decidir la frecuencia con que se debe realizar un recuento de hemoglobina y exámenes de médula ósea (MO).
    - En general, durante el primer año después del trasplante se lleva a cabo varias veces la extracción de MO y biopsias. Posteriormente, este patrón varía extensamente en cada centro de trasplantes.
    - Se justifican los exámenes de MO subsecuentes si el paciente presenta quimerismo mixto, si continúa dependiendo de transfusiones o si hay alguna preocupación respecto a recuentos de hemoglobina periféricos bajos.
- **Oftalmología postrasplante:** Las tres complicaciones oculares más importantes después de un trasplante son cataratas, síndrome del ojo seco (usualmente relacionada con GvHD) y retinopatías.
    - Todos los pacientes deben someterse a una evaluación oftalmológica una año después del TCMH.
    - Todos los pacientes con muestras o síntomas de GvHD deben someterse a un examen de Schirmer para la detección de la disminución de producción de

lágrimas.
    - Cualquier cambio en la agudeza visual deberá ser evaluado inmediatamente.

Tratamientos novedosos

- Si el paciente no califica para alguno de los tratamientos de AF disponibles actualmente, contacte un centro médico importante que cuenta con un centro de cuidados de AF integrados con el fin de determinar cuándo y dónde podría haber tratamientos novedosos que se encuentran en la etapa de ensayos clínicos.
- La Coordinadora de respaldo familiar del Fanconi Anemia Research Fund puede ayudarle al paciente a ubicar ensayos clínicos posibles.

Prueba de detección prenatal y diagnóstico genético pre-implantacional

Tal vez le interesaría a las familias que desean tener más hijos someterse a una prueba de detección prenatal o un diagnóstico genético pre-implantacional. El médico deberá remitir esas familias a un proveedor de asesoría médica y genética adecuado.

Transición a atención médica para adultos

Generalmente el diagnóstico de anemia de Fanconi sucede durante la niñez, y la atención médica se maneja en el sistema médico pediátrico. Cuando los pacientes alcanzan la edad adulta, el médico y el paciente deberán desarrollar un plan para una transición libre de obstáculos a la atención medica de adultos que debe considerar:

- El tiempo necesario durante la transición a la atención médica de adultos, tiempo para educar

al adolescente con AF y a la familia sobre la transición, así como para ubicar los recursos médicos adecuados para adultos.

- Los cuidados médicos para adultos elegidos que deben ofrecer la vigilancia y el tratamiento de todos los aspectos de la enfermedad, incluido
    - Atención médica preventiva.
    - Consultas hematológicas. Si hubo un trasplante, podría ser necesaria una evaluación continua. Si aun no se ha realizado un trasplante, podría hablarse con los expertos en trasplantes para adultos con AF sobre la posibilidad de un trasplante.
    - La continuación de una rigurosa prevención y vigilancia del cáncer, especialmente CCE del cuello, cabeza y ginecológico.
    - Enfermedades cardíacas y vasculares.
    - Endocrinopatías, como función anormal de la tiroides, diabetes mellitus, fertilidad reducida y osteoporosis.
    - Efectos tardíos relacionados con el tratamiento, como cataratas, sobrecarga de hierro o los efectos de la terapia de ferroquelación.
    - Vacunación o revacunación contra el VPH para la posible prevención de CCE.
    - Consultas ginecológicas para continuar la prevención y vigilancia estricta de cáncer, manejo de la menstruación y menopausia y cuestiones de fertilidad.

Cuestiones de calidad de vida para pacientes adultos con AF

Los pacientes adultos con AF podrían necesitar ayuda con sus relaciones educativas, vocacionales, laborales, comunitarias o familiares. Los pacientes podrían sufrir de deficiencias neurocognitivas, ansiedad, depresión, retiro social, dificultades para reintegrarse en la sociedad o escuela después del trasplante o tratamiento de cáncer y además podrían tener problemas de seguros. En muchas comunidades existen programas para atender estas necesidades. Además, la Coordinadora de Apoyo Familiar del Fanconi Anemia Research Fund puede ayudar a ubicar recursos para atender cuestiones psicosociales y médicas.

Reconocimientos

Nuestra gratitud más sincera a la Dra. Margaret MacMillan, de la Universidad de Minnesota, por su competencia técnica y liderazgo en la dirección de la discusión sobre la Lista de verificación de manejo clínico en la Conferencia de Consenso celebrada en Chicago en abril de 2008.

Capítulo 2

Evaluación diagnóstica de la AF

Dra. Blanche P. Alter, MPH, FAAP

Definición de la anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi es un trastorno autosómico recesivo asociado con una frecuencia elevada de fallas de la médula ósea, leucemia y carcinoma de células escamosas. La AF tiene muchas otras manifestaciones, que incluyen, pero sin limitarse a ellas, defectos congénitos graves,[1,2] inestabilidad cromosómica y reparación de ADN defectuosa. Hasta 2008 se han identificado trece genes; unos cuantos de los pacientes con AF, que no son atípicos, no tienen mutaciones de los genes conocidos, por lo tanto, hay muchos genes a la espera de ser descubiertos.

La importancia del diagnóstico temprano

El diagnóstico precoz de la AF permite excluir otras enfermedades y previene un manejo inadecuado de enfermedades hematológicas (anemia aplásica [AA], síndrome mielodisplásico [SMD], leucemia mieloide aguda [LMA]), el trasplante de células madre, andrógenos, factores de crecimiento hematopoyéticos o atención de apoyo (ver los capítulos siguientes). Asimismo, al conocer el diagnóstico de AF, se optimiza la intervención quirúrgica por anomalías ortopédicas, renales o de otro tipo. Por ejemplo, podría acelerarse una intervención quirúrgica para terminarla antes del desarrollo de citopenias significativas. Los médicos pueden ofrecer una vigilancia de cáncer enfocada y cirugía precoz agresiva para tumores sólidos. Los

expertos pueden hablar de prognosis realistas. Es imprescindible la asesoría genética, debido al riesgo del 25% de aparición de AF en cada embarazo subsecuente. Deben existir oportunidades para la planificación familiar, diagnóstico prenatal y hasta el diagnóstico genético pre-implantacional.

Índice de sospecha

Apariencia física
Los defectos congénitos más frecuentes en la AF, en orden de frecuencia descendente, de cerca del 50 al 20 por ciento, incluyen hiperpigmentación de la piel, manchas *café con leche*, baja estatura, pulgares y radios anormales, cabeza, ojos, riñones y orejas anormales. Estos datos provienen de informes de 1,865 casos publicados (Alter, no publicado) y están influenciados por la exageración o menosprecio en los informes, ya que los casos publicados tienden a enfocarse en lo más raro o en los hallazgos más sensacionales. A continuación aparecen más tipos específicos de anormalidades en pacientes con anemia de Fanconi. A pesar de que estos tipos de anormalidades podrían presentarse en muchos otros síndromes, la AF deberá "confirmarse" o "desecharse" en pacientes con estos resultados. Sin embargo, cuando menos un 25% de los pacientes con AF conocido presentan pocas o ningunas de estas características.[2]

Ejemplos de anormalidades en la anemia de Fanconi[1]
Las anormalidades están enumeradas en el orden de frecuencia aproximado de su aparición, dentro de cada categoría, como sigue:

Piel: Hiperpigmentación generalizada; manchas *café con leche*; zonas hiperpigmentadas
Microsomia: Baja estatura

Extremidades superiores:

Pulgares: Ausentes o hipoplásticos, bífidos, rudimentarios, pendiendo de un hilo, trifalángico

Radios: Ausentes o hipoplásticos (solamente con pulgares normales), ausentes o pulso débil

Manos: Eminencia tenar hipoplástica, primer metacarpo ausente

Cúbito: Displástico

Gónadas:

Hombres: Hipogenitalismo, testículos ocultos, hipospadias, microfalosomía

Mujeres: Hipogenitalismo, útero dividido, menstruaciones anormales

Esqueleto, otros:

Cabeza y cara: Microcefalia, micrognasia, trigonocefalia

Cuello: Sprengel, Klippel-Fiel

Espina dorsal: Espina bífida, costillas anormales

Ojos: Pequeños, juntos, estrabismo, pliegues epicánticos, cataratas, astigmatismo

Oídos: Sordera (conductiva usualmente), forma anormal, atresia, oído medio anormal

Renales: Ectópicos o pélvicos, anormales, de herradura, hipoplásticos o displásticos, ausentes, hidronefrosis o hidrouréter

Tracto gastrointestinal: Atresia (esófago, duodeno, yeyuno) ano no perforado, fístula traqueo-esofágica

Extremidades inferiores:

Pies: Sindactilia de los dedos, dedos anormales

Piernas: Dislocación congénita de la cadera

Cardiopulmonar: Diferentes defectos estructurales cardíacos congénitos.

Si se desea consultar una enumeración completa de las anormalidades posibles con AF, ver Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia: Acquired and Inherited*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.

Hematología

Los pacientes con AF pueden presentar AA, SMD, LMA, citopenias simples sin ninguna otra explicación

Tabla 1: Cáncer en pacientes con AF, sin trasplantes, 1927-2007*

Tipo de cáncer	H	M	No indicado	Total	Edad mediana en AF (Rango)	Edad mediana para cánceres esporádicos†
Leucemia:						
Leucemia mieloide aguda (LMA)	68	59	12	139	13 (0.1-50)	67
Leucemia aguda, no especificada	3	9	0	12	14 (9-24)	
Leucemia linfoide aguda (ALL)	3	3	0	6	5 (1-10)	13
Leucemia mielomonocítica crónica (GMC)	0	3	1	4	16 (11, 20)	NA
Tumores sólidos:						
Cabeza y cuello	15	21	0	36	27 (13-46)	62
Esófago	3	9	0	12	27 (20-50)	69
Vulva	-	17	-	17	26 (14-38)	68
Cerviz	-	6	-	6	24 (22, 25)	48
Mama	0	7	0	7	37 (26-45)	61
Cerebro	8	11	4	23	3 (0.5-11)	10
Renal Wilms	9	4	3	16	1(0.5-5)	5†
Carcinoma renal	0	1	0	1	36	65
Neuroblastoma	4	1	2	7	0.7 (0.2-1.4)	0.5†
Pulmón	3	0	0	3	29 (23-34)	70
Estómago	2	0	1	3	28 (21, 35)	71
Linfoma	1	1	0	2	1.4 (0.3, 2.5)	67
Colon	0	1	0	1	21	71
Retinoblastoma	0	1	0	1	0.3	0.5†
Osteosarcoma	0	1	0	1	7	15†
Vejiga	1	0	0	1	38	73
Dermatofibroma	0	1	0	1	20	56
Tumores del hígado:						
Adenoma	7	8	0	15	11 (8-48)	NA
Carcinoma	18	10	0	28	14 (5-50)	65

*Datos de 1.865 casos publicados. 161 pacientes con leucemia; 11 tenían también un tumor sólido. 181 tumores sólidos en 166 pacientes. Veintitrés tenían de 2 a 4 tumores sólidos Un guión (-) indica que el tipo de cáncer no se presenta en hombres. Las edades están en años. Si el número de edades es menor al número de pacientes, faltan datos NA = no está disponible. †Las edades medianas para los cánceres esporádicos en pacientes pediátricos donde estuvieran disponibles. Edades para los cánceres esporádicos proporcionados por SEER (Alter, no publicado)

(como los anticuerpos) o glóbulos rojos macrocíticos sin ninguna otra explicación (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12 o folato.) Recomendamos que se considere la AF en todos los niños y jóvenes que presentan citopenias no explicadas. Es absolutamente imprescindible hacer exámenes de AF si es que se ha planeado un trasplante de células madre.

El riesgo relativo de LMA en pacientes con AF comparado con la población en general es 800 veces mayor y la edad mediana en los casos informados es de 13 años con una gama de <1 a 50 años de edad (Tabla 1).[3,4] Se desconoce la frecuencia de SMD, y la relación temporal entre SMD y LMA no es muy clara. Sin embargo la AF es un factor a considerar en pacientes niños o jóvenes adultos y se les ha diagnosticado cualquiera de las dos.

Usualmente, la anemia aplásica es el primer evento adverso en pacientes con AF, y ocurre a una edad mediana de entre los 8 a los 10 años, y alcanza su cresta por los años 20. Fundamentalmente, la leucemia se desarrolla en los adolescentes y jóvenes adultos, y los tumores sólidos comienzan a aparecer en los años 20 y no se estabiliza.[5,6]

Tumores sólidos

Los pacientes con AF presentan un riesgo muy alto (de cientos a miles de veces) de desarrollar tumores sólidos específicos a una edad inusualmente joven, incluidos cabeza, cuello y carcinoma de células escamosas, así como tumores del hígado (Tabla 1).[3,4] El riesgo de carcinoma de células escamosas es aún mayor en los pacientes que recibieron un trasplante de médula ósea.[7] Aproximadamente un 25% de los pacientes reportados con tipos de cáncer de AF no estaban conscientes de que tenían AF hasta que se les desarrolló el cáncer

(y en ocasiones, complicaciones del tratamiento).[3] Esto resalta nuestra preocupación de que pacientes con AF de más edad pudieran haber sido subdiagnosticados.

Condiciones misceláneas

Los expertos deberán diagnosticar AF si se encuentran rupturas cromosómicas espontáneas durante los estudios para evaluación prenatal o post-natal de condiciones genéticas (ver a continuación). Se debe considerar la AF en los pacientes con LMA o tumores sólidos con sensibilidad excesiva a la quimioterapia o radioterapia o que son atípicamente jóvenes y les faltan los factores de riesgo usuales para sus cánceres. Los pacientes con anemia aplásica "adquirida" responsiva a andrógenos o no responsiva a ATG/ciclosporina A pudieran tener AF. También debería considerarse la AF en los individuos con glóbulos rojos macrocíticos y/o niveles incrementados de hemoglobina fetal (Hb F) que no padecen de una hemoglinopatía, en hombres (y tal vez en mujeres) con infertilidad inexplicable, y en pacientes jóvenes con tumores del hígado sin los factores de riesgo virales o de alcoholismo usuales.

La tabla 2 bosqueja la jerarquía de las indicaciones para buscar de AF, enumerando aquellos en los que el examen de laboratorio completo deberá llevarse a cabo, así como también en los que debería ser considerado seriamente. Esta tabla no es restrictiva, si no que es una guía.

Tabla 2: Indicaciones para exámenes de anemia de Fanconi*

Definitivamente:

- Hermano con AF
- Anemia aplásica
- Defectos congénitos característicos, en particular uno o más radios o pulgares anormales; anormalidades de la estructura renal; microftalmia; microcefalia; manchas *café con leche*; características de VACTERL-H tales como fístula traqueo-esofágica; ano no perforado y otras (ver la enumeración anterior).
- Rupturas cromosómicas espontáneas
- SMD primario (desde muy joven)
- LMA primario (desde muy joven)
- Sensibilidad inusual a la quimioterapia o radioterapia
- Cáncer típico de AF pero a una edad atípica, como CCECC en mas de <50 años de edad, cervical <30 años de edad, anal/vulvar <40 años de edad (ver Tabla 1)
- Antecedentes familiares consistentes con AF o cáncer (por ejemplo, cáncer de mama)

Considerar:

- Citopenias simples
- Macrocistosis inexplicable por deficiencia de B12 o de folato
- Tumores de hígado sin alcoholismo o hepatitis
- Falla ovárica prematura <30 años de edad
- Reserva ovárica disminuida <30 años de edad
- Tumor cerebral <5 años de edad
- Tumor de Wilms <4 años de edad
- Incremento de Hb F sin explicación alguna
- Infertilidad masculina (o femenina)

- Adenomas hepáticos o hepatomas sin alcoholismo o hepatitis

*Nota: Las combinaciones de características indican categóricamente la necesidad de practicar exámenes.

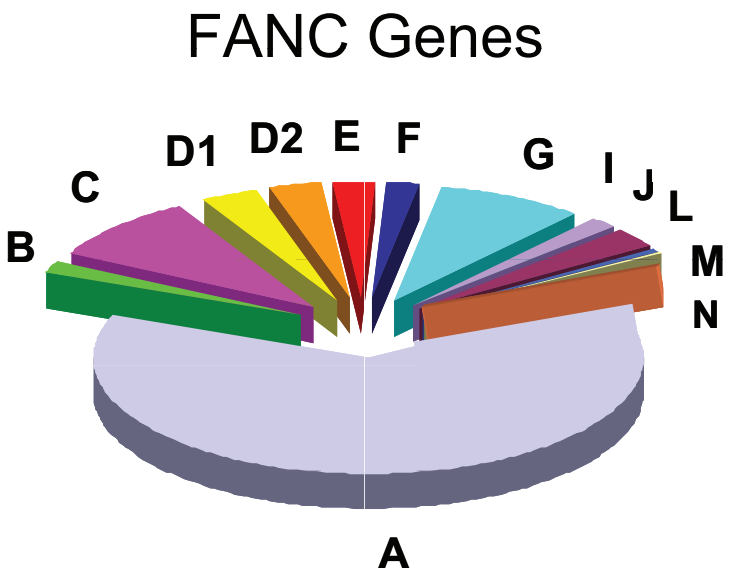


Figura 1: Frecuencia relativa de los grupos complementarios de la AF (genes) Modificado de Joenje, et al.[8]

Genes de AF y ruta de respuesta a daños de ADN

Actualmente existen 13 genes de AF conocidos. (Figura 1 y Tabla 3).[8]

Tabla 3: Genes de AF y productos genéticos

Gen Locus		Genómico DNA kB	ADNc kB	Núm. de Exones	Proteína kD	Amino ácidos	Muta-ciones	% de Pacientes	Genéticos
FANCA	16q24.3	80	5.5	43	163	1455	~100	~70	AR
FANCB	Xp22.31	30	2.8	10	95	859	4	raro	XLR
FANCC	9q22.3	219	4.6	14	63	558	10	~10	AR
FANCD1 (BRCA2)	13q12.3	70	11.4	27	380	3418	-	raro	AR
FANCD2	3p25.3	75	5	44	162	1451	5	raro	AR
FANCE	6p21.3	15	2.5	10	60	536	3	raro	AR
FANCF	11p15	3	1.3	1	42	374	6	raro	AR
FANCG (*XRCC9*)	9p13	6	2.5	14	70	622	18	~10	AR
FANCI (KIAA1794)	15q25-26	73	4.5	38	150	1328	~12	raro	AR
FANCJ (BACH1/BRIP1)	17q22.3	180	4.5	20	150	1249	15	raro	AR
FANCL (PHF9/POG)	2p16.1	82	1.7	14	43	375	1	raro	AR
FANCM (Hef)	14q21.3	250	6.5	22	250	2014	1	raro	AR
FANCN (PALB2)	16p12.1	38	3.5	13	130	1186	15	raro	AR

Los productos proteínicos de los ocho genes forman un complejo que permite la ubiquitinación de la proteína FANCD2, que a su vez interactúa con productos del gen AF corriente abajo en la ruta de reparación de FA/BRCA ADN (Figura 2). Tres genes de AF están asociados con cáncer de mama en heterocigotos: *FANCD1/BRCA2, FANCJ/BRIP1* y *FANCN/PALB2*.[9]

Métodos de análisis de laboratorio para el diagnóstico de la AF

Cualquiera que sospeche de AF debe remitir el paciente a un hematólogo o un genetista que puede organizar un examen de AF en un laboratorio clínicamente certificado con la competencia técnica necesaria para exámenes de AF. El examen específico puede variar según el sitio. El primer examen deberá usarse para detección o diagnóstico. Si el resultado es positivo, el médico deberá hacer las derivaciones a especialistas pertinentes. Si es negativo y el nivel de sospecha de AF es bajo, no se

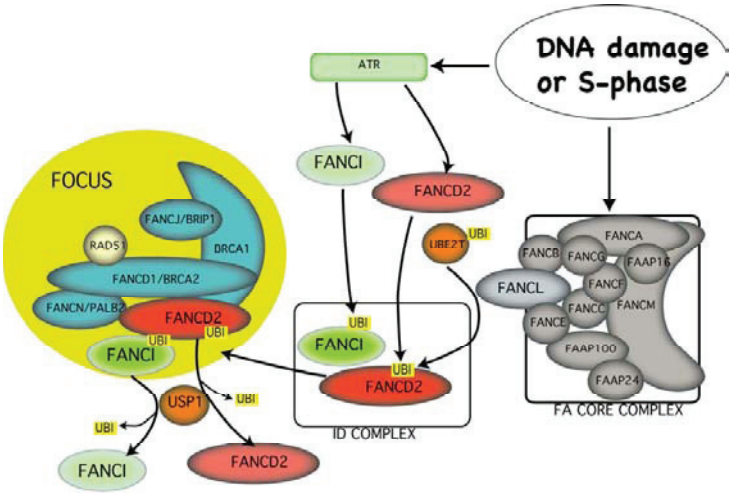


Figura 2: Ruta de respuesta de daño a ADN, vinculando las rutas de AF y BRCA. De Grompe y van de Vrugt.[9]

requieren estudios adicionales. Si es negativo, pero el nivel de sospecha es alto, conviene realizar uno o más de los exámenes de nivel siguiente. Si esos resultan negativos y el paciente aparenta padecer de un síndrome de insuficiencia medular hereditario, deben considerarse otros trastornos, tales como disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond o anemia Diamond-Blackfan y deberán llevarse a cabo los exámenes para cada uno. [1,2,10]

Rupturas cromosómicas en T-linfocitos

El examen de diagnóstico clásico involucra la detección de rupturas o aberraciones cromosómicas o (rupturas, brechas, reacomodos, radiales, intercambios, endoreduplicaciones) en las células sanguíneas periféricas después de un cultivo con un mitógeno de células T y un agente clastógeno (vinculación cruzada) de ADN como diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC). En los datos normalmente entre 20 a 100 células han sido reportadas como aberraciones

por célula, así como porcentajes de células con aberraciones. El examen es más fiable si existe una concentración baja de clastógeno, que no produce aberraciones en controles normales, así como una concentración elevada, lo que conduce a unas cuantas células de control anormales, que es una indicación de que el reactivo funciona. Existen trastornos raros, como el síndrome de ruptura de Nijmegen o el síndrome de Roberts, en los que la ruptura cromosómica es positiva con DEB o MMC y, sin embargo, el paciente no padece de AF. Si el resultado del análisis de sangre es normal, pero aún se sospecha de AF, deberá realizarse una biopsia de la piel para obtener fibroblastos para el análisis de ruptura cromosómica con el fin de evaluar el mosaicismo somático.

El diagnóstico de AF se puede complicar por la existencia del mosaicismo cuando se usan exámenes de ruptura cromosómica. Conocer el porcentaje de células con aberraciones podría resultar más útil que las rupturas por célula, porque los pacientes con mosaicismo somático hematopoyético (la presencia simultánea de células normales y de AF en la sangre) podrían tener unas cuantas células con rupturas, y el número de rupturas por células podrían caer dentro de la gama normal. Es muy difícil diagnosticar el mosaicismo, y aún más definirlo. Los hematólogos y citogenetistas expertos lo definen como una condición donde la ruptura de linfocitos sanguíneos periféricos es “normal”, mientras que los fibroblastos de la piel muestran una ruptura aumentada inducida por clastógenos. Un porcentaje aproximado entre 10 y 20% de los pacientes con AF muestran este resultado. Sin embargo, el porcentaje diagnóstico de células “normales” en la sangre va desde “unas cuantas” hasta entre un 20, 50 y 100%, dependiendo del laboratorio.

El mosaicismo de bajo nivel puede convertirse en mosaicismo de alto nivel, lo que podría asociarse con un mejoramiento hematológico "espontáneo". Sin embargo, el mosaicismo medido en los linfocitos R, que tienen larga vida y podrían no reflejar la hematopoyesis mieloide. El examen final requiere de una demostración molecular de la mutación inversa por análisis molecular de las células sanguíneas mieloides comparadas con los fibroblastos.

Citometría de flujo

La citometría de flujo examina la cinética del ciclo celular y puede detectar la proporción de células que han sido arrestadas en G2/M después del cultivo con un clastógeno como la mostaza de nitrógeno. Contrastando las 100 células examinadas microscópicamente por aberraciones, la citometría de flujo examina miles de células y es menos subjetiva y requiere menos de mano de obra, pero si necesita una instrumentación muy sofisticada. Usualmente, este examen se lleva cabo en un laboratorio especializado y no se utiliza tanto como el análisis de ruptura cromosómica. La citometría de flujo puede dar resultados negativos en pacientes SMD o LMA con AF; la experiencia es limitada.

Fibroblastos

Los cultivos de fibroblastos son útiles para pacientes que podrían tener mosaicismo somático hematopoyético, para pacientes postrasplante exitoso de médula ósea o para el diagnóstico prenatal (usando células coriales vellosas o células del líquido amniótico). Estas células pueden utilizarse para el análisis de ruptura cromosómica o de citometría de flujo. Las células de AF frecuentemente crecen deficientemente, lo que podría ser la primera pista de que el paciente podría tener AF.

Análisis Western Blot de D2

Después del daño al ADN, el complejo de productos genéticos de la AF corriente arriba (A, B, C, E, F, G, I, L) conduce la ubiquitinación del producto de *FANCD2*, formando una proteína más larga (D2-L), la que puede distinguirse de la forma más corta no ubiquitinada (D2-S) en un Western Blot con un anticuerpo- D2 específico.[11] Este ensayo relativamente de bajo costo podría ser de utilidad para una evaluación de pacientes a quienes se encontró AF en el diagnóstico diferencial, así como aquellos con anormalidades del eje radial, estatura baja, hipogonadismo, o manchas *café con leche* o para estudios de incidencia de AF basados en la población. Sin embargo, se usa generalmente como una herramienta de investigación. Los pacientes con AF cuyos defectos genéticos están en corriente descendente en *FANCD2* no podrán detectarse con un Western Blot de D2.

Análisis complementario

Los linfocitos, linfoblastos EBV o fibroblastos de un paciente pueden cultivarse con retrovirus que introducen genes FANC normales en las células del paciente, lo que conduce a la corrección del fenotipo celular de la AF (ruptura cromosómica o crecimiento deficiente en presencia de un clastógeno). Este examen está limitado por la disponibilidad de ADN clonado de genotipos de AF conocidos y se lleva a cabo en un número muy limitado de laboratorios de investigación.

Exámenes de mutación

La determinación de la mutación específica en los genes de AF es complicada y se realiza en laboratorios con una competencia técnica específica. Requiere de métodos muy sofisticados e involucra la amplificación, secuenciación y detección de grandes eliminaciones de ADN. Muchos laboratorios confían en el conocimiento del grupo complementario antes

de la secuenciación, mientras que en otros contextos la secuenciación concentrada de los genes candidatos es más adecuada. Uno de los centros va directamente a la secuenciación genética de los pacientes en los que el examen de ruptura cromosómica indica AF: *FANCA* por amplificaciones por hibridación y ligación de sondas (MLPA) para grandes eliminaciones y secuenciación completa; *FANCB* por MLPA y secuenciación completa, si es lo indicado, *FANCC*, *E*, *F*, *G* por mutación de cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento (DHPLC) y secuenciación; *FANCD2* por Western Blot; secuenciación *FANCD2* si las bandas D2 están ausentes; secuenciación *FANCL* y *FANCM* solamente si es visible D2-S; secuenciación *FANCD1/BRCA2* si es lo indicado; secuenciación *FANCJ/BRIP1* y *FANCN/PALB2* y finalmente *NBSI* y secuenciación *ESCO2* para síndrome de ruptura de Nijmegen y síndrome de Roberts.[12] El examen de mutación se usa para confirmar casos conocidos y para estudios de familias para determinar el estado de portador o afectado. Debería incluirse la asesoría genética en estos procesos, debido a las explicaciones tan complicadas y al apoyo que necesitan estas familias.

Importancia de la información genética y de mutación

Actual

La mayoría de los pacientes por todo el mundo se encuentran en el grupo *FANCA*, del cual se han documentado varios cientos de mutaciones. Sin embargo, hay varias poblaciones en los cuales existe un efecto fundador, llevando a un número limitado e mutaciones especificas que pueden enfocarse para los diagnósticos genéticos. Entre estos se incluyen el judío asquenazí *FANCC* IVS4+4 A>T o *FANCD1/BRCA2* 6174delT; judío marroquí no asquenazí *FANCA* 2172-2173insG o *FANCA* 4275delT; tunecino *FANCA* 890-893del; hindú *FANCA* 2574C>G (S858R); árabe israelí *FANCA* del ex 6-31, *FANCA* IVS 42-2A>C, y *FANCG* IVS4+3A>G; japonés *FANCC* IVS4+4 A>T; afrikánder *FANCA* del ex 12-31 y *FANCA* del ex 11-17; brasileño *FANCA* 3788-3790del; español gitano *FANCA* 295C>T; y negro africano subsahariano *FANCG* 637-643delTACCGCC. Los pacientes de esos grupos en particular pueden ser examinados anualmente en busca de esas mutaciones, y es posible realizar exámenes premaritales y prenatales.

En las familias en las que la mutación del probando es conocida, el examen de los miembros de la familia permite un diagnóstico exacto de los heterocigotos, lo que conduce a un manejo médico adecuado y asesoría genética precisamente enfocada. Se puede llevar a cabo una detección premarital, diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético pre-implantacional. Los donantes potenciales de médula ósea para el trasplante, tales como los hermanos que son fenotípica y hematológicamente “normales” pueden genotipificarse correctamente , de forma que no se utilicen como donantes los homocigotes subdiagnosticados. Los

pacientes con genotipo de AF que son clínicamente saludables pueden ser vigilados de cerca debido a la posibilidad de desarrollar anemia aplásica. SMD, leucemia o tumores sólidos.

Recién estamos aprendiendo acerca de las correlaciones entre genotipo y fenotipo. Los hallazgos físicos más severos, incluido en algunos casos características del síndrome VACTERL-H (**V**ertebras anormales, **A**tresia anal, anomalías **C**ardíacas, fístula **T**raqueoesofágica, atresia **E**sofágica, anormalidades **R**enales, anormalidades radiales de las extremidades, [**L**imb en inglés], más **H**idrocefalia), se reportaron con mayor frecuencia en aquellos con mutaciones en *FANCC* IVS4+4 A>T, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCG*, *FANCI*, y *FANCN/PALB2*. La anemia aplásica de aparición precoz fue más común en algunos pacientes con *FANCA*, *FANCC* IVS4, *FANCG*, y *FANCI*. La leucemia caracteriza particularmente a *FANCD1/BRCA2* y *FANCN/PALB2*, y el índice de tumores sólidos específicos (meduloblastoma y tumor Wilms) también resultó muy elevado en aquellos con mutaciones de esos dos genes. En general, las mutaciones nulas que no producen una proteína son más severas que las mutaciones hipomórficas.[13]

Futuro

La investigación futura se concentra en la determinación de más correlaciones resultantes de genotipo y fenotipo específico, para poder informar mejor a un paciente o familia con una mutación específica sobre los riesgos asociados con esa mutación. Sin embargo, como las mutaciones del gen de AF ocurren en un ámbito de otros genes y el entorno, nunca podrá lograrse una predicción perfecta. Los modificadores gen a gen, gen a entorno y epigenéticos seguirán desafiando a los médicos y a sus pacientes.

Referencias

1. Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia: Acquired and Inherited.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.

2. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003. 280-365.

3. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; **97**: 425-440.

4. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.

5. Rosenberg PS, Huang Z-G, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood* 2004; **104**: 350-355.

6. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: experience of the German Fanconi Anemia (GEFA) Registry. *Haematologica* 2007; **93**: 511-517.

7. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; **105**: 67-73.

8. Joenje H, Oostra AB, Zwaan CM, Pals G. Fanconi anemia. *Hereditary Cancer Syndromes* 2006.

9. Grompe M, van de Vrugt HJ. The Fanconi family adds a fraternal twin. *Developmental Cell* 2007; **12**: 661-662.

10. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology: American Society of Hematology Education Program Book 2007*; **2007**: 29-39.

11. Shimamura A, de Oca RM, Svenson JL, et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002; **100**: 4649-4654.

12. Ameziane N, Errami A, Leveille F, et al. Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. *Human Mutation* 2008; **29**: 159-166.

13. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood* 2000; **96**: 4064-4070.

Capítulo 3

Tratamiento de anormalidades hematológicas en la anemia de Fanconi

Dra. Akiko Shimamura, PhD

Anormalidades hematológicas en AF

Generalmente, los pacientes con AF desarrollan un cierto grado de disfunción de la médula, que va desde citopenias asintomáticas ligeras en cualquier linaje hasta anemia aplásica severa, síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda. (LMA). Sin embargo, la ausencia de insuficiencia medular no descarta el diagnóstico de la AF. La mayoría de los pacientes con AF tendrán macrocitosis (VCM alto para su edad) en la infancia o niñez temprana.

El momento de la aparición de la insuficiencia medular es muy variable, aún entre hermanos. Aproximadamente 3/4 de los pacientes con AF desarrollan señales de insuficiencia medular que van desde leve hasta severa durante la primera década de vida.[1] Muy raramente se presenta la insuficiencia medular por AF en infantes y en adultos. A pesar de esa nomenclatura que podría ser muy desorientadora, los pacientes con AF pueden desarrollar neutropenia y trombocitopenia además de anemia. Es más, comúnmente la trombocitopenia es la citopenia que hace acto de presencia.

Las citopenias en los pacientes con AF justifican un examen hematológico de laboratorio completo para eliminar otras causas tratables distintas de citopenias diferentes de la insuficiencia medular primaria, adquirida o heredada. Con el fin de descartar causas

nutricionales de anemia megaloblástica, deberán evaluarse los niveles de folato en los glóbulos rojos, los niveles de B12 y de ácido metilmalónico en la orina. La ausencia de macrocitosis de glóbulos rojos podría ser una manifestación de deficiencia de hierro concurrente o un rasgo de talasemia. Si hubiera indicaciones clínicas, se debería considerar un examen de anticuerpos en los glóbulos rojos para evaluar la posibilidad de anemia hemolítica inmune.

Debería considerarse la supresión de médula secundaria a una infección. Deben evaluarse los efectos de medicamentos potencialmente mielosupresores (por ejemplo, antibióticos como Bactrim o macrólidos o bloqueadores de H2 como la cimetidina).

La mejor manera de evaluar la celularidad medular es mediante una biopsia de médula ósea. La celularidad medular debe interpretarse en el contexto de recuentos de sangre periférica, ya que la celularidad medular podría ser desigual y estar sujeta a variaciones del muestreo. Es muy útil seguir las tendencias en la celularidad medular y los recuentos de sangre periférica en el transcurso del tiempo. La intervención terapéutica no deberá estar basada solamente en la celularidad medular si no existen citopenias periféricas clínicamente significativas o evidencia de un proceso mielodisplástico o maligno.

Los pacientes con AF presentan un riesgo muy alto de contraer SMD y LMA.[2] Los pacientes con subtipos de *FANCD1/BRCA2* o *FANCN* se encuentran en una posición de mucho riesgo de contraer LMA o tumores sólidos a una edad muy temprana lo que justifica una vigilancia clínica muy estricta (ver Capítulo 2.) Se han descrito muchos subtipos diferentes de LMA en

pacientes con AF. La leucemia linfocítica aguda es muy rara en pacientes con AF.

La morfología celular medular aparece frecuentemente como displástica en los pacientes con AF. Las características de médula displásica, como di-sincronía nuclear/citoplásmica, megacariocitos hipolobulados y células eritroideas binucleadas se ven frecuentemente en pacientes con AF y deben distinguirse del síndrome de SMD. La displasia medular de línea de base se asocia comúnmente con los síndromes pediátricos de insuficiencia medular y no es necesariamente una predicción de LMA inminente. La distinción entre médulas con características displásicas pero estables versus el SMD asociado con una progresión inmediata a leucemia aguda, es desafiante para los pacientes con síndromes de insuficiencia medular. La displasia medular justifica la evaluación cuidadosa por parte de un hematólogo con competencia técnica en este síndrome.

Importancia de las anomalías clonales

En los pacientes con AF, la relación entre las anomalías citogenéticas clonales y la progresión a leucemia no es necesariamente clara en una médula sin no está acompañada de evidencia morfológica de SMD.

Se ha observado que muchos clones citogenéticos aislados, cuya importancia clínica no es muy clara, van y vienen sin ninguna progresión aparente a leucemia en muchos pacientes con AF y en algunos casos han persistido sin consecuencias adversas por más de una docena de años.[3] Sin embargo los hallazgos de anomalías citogenéticas asociadas comúnmente con SMD (por ejemplo, monosomía 7) merecen una cuidadosa evaluación y la derivación a un centro de trasplantes experto en el tratamiento de pacientes con AF. Las

anomalías citogenéticas más comunes observadas hasta la fecha en pacientes con AF involucran los cromosomas 1, 3, 4, o 7 (Dr. John Wagner, Universidad de Minnesota, comunicación personal).

Un centro reportó una asociación sorprendente entre las amplificaciones del cromosoma 3q26q29 (trisomías y tetrasomías parciales) y una progresión rápida a SMD o LMA.[4] Esa anomalía citogenética fue detectada en células medulares y, con menos sensibilidad, en células de sangre periférica en 18 de los 53 pacientes con AF sujetos al estudio. En 8 de 18 pacientes con amplificación de 3q26q29, se notó monosomía 7 en el clon 3q. Trece de los 18 pacientes con amplificaciones de 3q desarrollaron SMD o LMA. Los exámenes clínicos para anomalías del cromosoma 3q están disponibles utilizando sondas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para esta región cromosómica. Todos los casos reportados de amplificaciones del cromosoma 3 pudieron detectarse como material cromosómico extraño usando bandeo G. Sin embargo, la identidad del material cromosómico duplicado no siempre se hizo evidente mediante el bandeo G solamente y requirió de la confirmación por FISH, cariotipo espectral (SKY), o por hibridación genómica comparativa (HGC). Dado el pronóstico reservado de los pacientes con amplificaciones 3q en este estudio, se recomienda que los pacientes con un clon citogénico 3q sean evaluados para un trasplante de células madre hematopoyéticas con una vigilancia estrecha del recuento de sangre periférica y de la médula ósea. No está claro actualmente si los pacientes con un clon citogénico 3q presentan factores de riesgo para la progresión de LMA. Las decisiones terapéuticas deberán llevarse a cabo individualmente, sobre la base de una consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con AF.

Definición de insuficiencia medular

La insuficiencia medular se manifiesta clínicamente con conteos sanguíneos por debajo de las normas apropiadas a la edad debido a una disminución de la eficacia de la hematopoyesis medular. A pesar que muchos pacientes desarrollan una anemia aplásica manifiesta, otros podrían permanecer a niveles ligeramente anormales indefinidamente. La vigilancia clínica y el manejo terapéutico deben ser guiadas por la severidad de las citopenias, la estabilidad de los conteos sanguíneos, la presencia de anomalías medulares morfológicas y citogenéticas y genotipos potencialmente peligrosos como las mutaciones *FANCC* IVS 4; *FANCD1/BRCA2* o *FANCN*.

Los participantes de la conferencia de consenso clasificaron las insuficiencias medulares en tres categorías amplias, dependiendo del grado de citopenia(s) (Tabla 1). Estas definiciones son más que semánticas; también definen los puntos en los que deberán considerarse las diferentes opciones de manejo clínico.

Tabla 1: Severidad de la insuficiencia medular

	Leve	**Moderada**	**Severa**
RNA	<1.500/mm^3	<1.000/mm^3	<500/mm^3
Plaquetas	150.000-50.000/mm^3	<50.000/mm^3	<30.000/mm^3
Hb	≥8 g/dl*	<8 g/dl	<8 g/dl

*Menor que la norma para la edad pero>8 g/dl

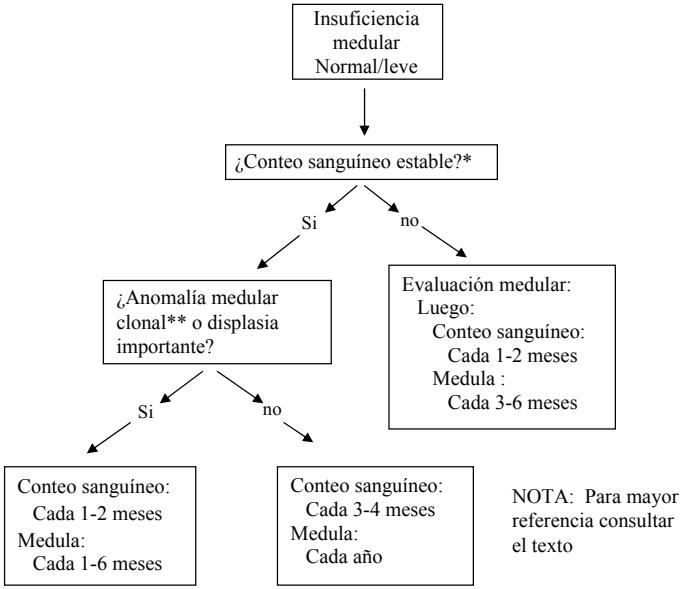
Lo más importante es que para cumplir con estos criterios de insuficiencia medular, las citopenias deberán ser persistentes y no secundarias a otra causa tratable, como infección, medicamentos, destrucción o pérdida de la sangre periférica o deficiencias nutricionales.

Vigilancia clínica de la insuficiencia medular

Los lineamientos actuales para la vigilancia de la insuficiencia medular se resumen a continuación. Estas recomendaciones están sujetas a cambios a medida que se dispone de nuevos datos, y se insta a los pacientes a consultar con un hematólogo experto en AF. Los exámenes deberán individualizarse tal como se indica.

Por lo menos, el examen de médula deberá consistir de una aspiración para evaluar la citología y la citogenética con bandeo G y FISH (si está disponible) para anomalías asociadas con SMD. Una biopsia medular con trepanación brinda información valiosa de la arquitectura y celularidad de la médula. Es importante una supervisión periódica para evaluar la importancia de una anomalía citogenética clonal y la posible aparición de SMD o de leucemia manifiesta y para identificar la presencia de anomalías citogenéticas que puedan justificar una intervención inmediata. La evaluación anual de la médula permite comparar la médula de un paciente con muestras anteriores del mismo paciente. La disponibilidad de una serie de muestras de médula facilita la evaluación del progreso de la médula de ese paciente y permite tomar decisiones más informadas sobre el significado de una anomalía clonal. Las recomendaciones para la vigilancia clínica se resumen a continuación (Tabla 2):

Tabla 2: Vigilancia clínica de insuficiencia medular



*Alza o baja persistente del conteo sanguíneo sin causa aparente justifica una evaluación medular.
**Unas anomalías clonales específicas justifican una intervención terapéutica inmediata o una vigilancia más estrecha.

1. Conteos sanguíneos estables en la gama de insuficiencia normal a leve Y ausencia de anomalías citogenéticas clonales

A los pacientes con conteos sanguíneos normales y sin anomalías medulares citogenéticas clonales, la recomendación es un conteo sanguíneo completo con un recuento diferencial de leucocitos cada 3 a 4 meses al menos y uno de médula ósea con citogenéticos anualmente al menos. Se recomienda un régimen de vigilancia similar para los pacientes con conteos sanguíneos levemente anormales pero estables y sin ninguna anomalía medular clonal asociada.

2. Conteos sanguíneos estables con insuficiencia medular en la gama de normal a leve Y con presencia de anomalías citogenéticas clonales

Para los pacientes con una anomalía medular citogenética cloral (en ausencia de SMD morfológico), junto con conteos sanguíneos normales o ligeramente bajos, pero estables, deberá considerarse un incremento en la frecuencia de vigilancia de los conteos sanguíneos y exámenes de la médula, según lo indica el estado clínico del paciente, para vigilar la progresión a SMD o leucemia. Inicialmente, sería muy razonable examinar los conteos sanguíneos cada 1 a 2 meses y la médula ósea cada 1 a 6 meses para determinar si los conteos sanguíneos están estables o van cambiando progresivamente. Si los conteos sanguíneos son estables, se podrá reducir la frecuencia de los exámenes de médula ósea. Deberán estar en su sitio los planes para el trasplante de células madre, ya que los cambios adversos podrían evolucionar rápidamente.

3. Los conteos sanguíneos suben o bajan

Los pacientes cuyos conteos sanguíneos cambian progresivamente sin una causa clínica subyacente aparente (por ejemplo, respuesta transitoria a una infección o supresión aguda posmedicación) requieren de una evaluación con un conteo sanguíneo y un examen de médula ósea con citogenéticos. Esos pacientes necesitan una vigilancia estrecha continua con conteo sanguíneos completos cada 1 a 2 meses y un examen de médula con citogenéticos cada 1 a 6 meses, Deberán estar en su sitio los planes para una intervención, ya que los cambios adversos podrían evolucionar rápidamente.

Opciones de tratamiento para la insuficiencia medular

A continuación se describen los tratamientos disponibles para los pacientes de AF con insuficiencia medular. Se comentan los riesgos y beneficios de cada tratamiento. En "Lineamientos del manejo de insuficiencia medular" se sugiere un algoritmo de tratamiento.

Trasplante de células madre hematopoyéticas
El trasplante de células madre hematopoyéticas es actualmente el único tratamiento curativo para la insuficiencia medular, a pesar de que no cura otras complicaciones no hematopoyéticas de AF. Los pacientes de AF, con su defecto subyacente en la reparación del ADN, sufren una toxicidad extrema debido a la quimioterapia y la radiación utilizadas en los regímenes habituales de acondicionamiento para trasplantes. Se han obtenido resultados excelentes utilizando regímenes de trasplantes modificados para trasplantes con donante de hermano compatible. Aparentemente, de los regímenes de donantes alternos disponibles actualmente se han obtenido resultados alentadores comparados con regímenes antiguos, lo que representa una nueva oportunidad para los pacientes. Estos regímenes para el trasplante de donantes alternos seguirán evolucionando en los próximos años y deberá ser comentado individualmente con un médico experto en trasplantes para enfermos de AF.

Puesto que los mejores resultados de los trasplantes se asocian con pacientes jóvenes en los que no han aparecido todavía complicaciones médicas derivadas de su insuficiencia medular, se anima a los pacientes y a las familias que opten por el trasplante a proceder en las etapas iniciales de la enfermedad. Sin embargo, las cuestiones relativas a la fecha del trasplante

se complican por el riesgo directo de mortalidad relacionada con los trasplantes y el desconocimiento de los efectos secundarios a largo plazo del trasplante en los pacientes de AF. Dado que no es posible predecir en la actualidad que pacientes evolucionarán a insuficiencia medular grave, el trasplante antes de la aparición de una insuficiencia medular importante puede exponer de modo innecesario a un subconjunto de pacientes a morbidez y mortalidad temprana y tardía relacionada con el trasplante. Deben todavía evaluarse los posibles riesgos a largo plazo relacionados con el trasplante, como el aumento del riesgo de aparición de tumores sólidos. Por ejemplo, un estudio identificó el rechazo inverso (GvHD) como un factor de riesgo de carcinoma escamoso bucal en pacientes de AF. Por ello se recomienda un diálogo continuado con un especialista en trasplantes en AF inmediatamente después del diagnóstico de AF.

Andrógenos

Los andrógenos se han utilizado ampliamente para el tratamiento de citopenias en la AF. Los efectos de los andrógenos son más pronunciados sobre los glóbulos rojos y las plaquetas, pero también pueden mejorar el recuento de neutrófilos.[5,6] En la actualidad no está claro el mecanismo o los mecanismos por los cuales los andrógenos elevan los conteos sanguíneos. Sus ventajas incluyen el bajo riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento y los antecedentes de experiencia con su utilización, por lo que sus efectos secundarios están bien documentados. Los principales efectos secundarios posibles relacionados con la andrógenoterapia están enumerados en la tabla 3. Aproximadamente, sólo la mitad de todos los pacientes tratados responden a ella y un subconjunto de aquellos que responden inicialmente puede volverse resistente después de un tiempo. Un

riesgo significativo adicional es que los andrógenos no previenen la progresión a SMD ni LMA, las cuales, una vez aparecidas, crean un riesgo considerablemente superior para el trasplante. Para los pacientes en los que está indicado el trasplante de células madre hematopoyéticas, el retraso en seguir adelante con el trasplante puede aumentar los riesgos asociados con el trasplante.

Tabla 3: Posibles efectos secundarios de los andrógenos

- Masculinización (acné, vello facial, pérdida de pelo, voz más grave, vello púbico, aumento del pene o del clítoris)
- Crecimiento repentino seguido del cierre prematuro de epífisis y estatura baja en los adultos
- Hiperactividad o cambios de comportamiento
- Ictericia colestásica o transaminitis
- Adenoma hepático o hematoma
- Peliosis hepática
- Hipertensión arterial

El efecto principal de la andrógenoterapia consiste en aumentar la hemoglobina, aunque también puede mejorar el recuento de plaquetas. La andrógenoterapia debe considerarse cuando la hemoglobina del paciente cae por debajo de los 8 g/dl o si el recuento de plaquetas es inferior a 30.000/mm^3. Puesto que no hay pruebas de que los andrógenos puedan impedir la insuficiencia medular, el tratamiento se inicia cuando las citopenias descienden a niveles clínicamente significativos, pero antes de que la médula quede completamente privada de células madre hematopoyéticas que puedan estimular los andrógenos.

El andrógeno habitualmente recomendado es la oximetolona, con una dosis inicial de 2-5 mg/kg/día redondeada a 1/4 de comprimido (en Estados Unidos hay comprimidos de 50 mg, mientras que en muchos países de Europa son de 10 mg). Si el paciente responde a la dosis inicial con una estabilización o un aumento de la concentración de hemoglobina, la dosis diaria puede ir reduciéndose progresivamente en 1/2 comprimido después de 3 meses. Posteriormente, un programa de reducción razonable podría implicar la reducción gradual de la dosis de andrógenos en intervalos de 2 a 4 meses. Si, en ausencia de otras causas de citopenia (como infección vírica o bacteriana), no se observa respuesta alguna después de 3 o 4 meses, debe interrumpirse la administración de oximetolona, aunque existen informes anecdóticos de pacientes que responden después de 6 o más meses. Existe una carencia de estudios sobre la dosis inicial de oximetolona. Las mejoras en la hemoglobina se observan antes que las respuestas de las plaquetas a los andrógenos. La familia debe ser asesorada sobre los posibles efectos secundarios de la andrógenoterapia y es necesario prevenir de los mismos al niño, especialmente si se trata de un adolescente. Es fundamental intentar reducir al mínimo estos efectos secundarios, reduciendo las dosis siempre que sea posible. Un tratamiento agresivo contra el acné con administración tópica de peróxido benzoico y antibióticos tópicos (clindamicina o eritromicina) puede hacer más tolerable el tratamiento. No deben evitarse los andrógenos en las pacientes femeninas.

Debido a que los efectos secundarios masculinizantes de la oximetolona resultan especialmente molestos en niñas y mujeres, algunas pacientes han recibido tratamiento con un andrógeno diferente, el danazol, que

presenta hipotéticamente menos efectos secundarios de este tipo. Se desconoce la eficacia del danazol en comparación con la oximetolona para el tratamiento de la insuficiencia medular en pacientes de AF. No se ha establecido si, con dosis iguales, el danazol resulta tan eficaz y al mismo tiempo menos masculinizante que la oximetolona. Se están realizando ensayos clínicos con otro andrógeno, la oxandrolona, en pacientes de AF. En la actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos para comparar la eficacia y los efectos secundarios de diferentes andrógenos.

Algunos médicos han defendido la utilización de dosis bajas (5-10 mg en días alternos) de prednisona para intentar atenuar el cierre epifisiario prematuro por andrógenos. Pero no se dispone de datos que apoyen la eliminación de toxicidad de andrógenos mediante el uso de prednisona en dosis bajas. Además, el tratamiento con prednisona conlleva un riesgo de toxicidad ósea adicional, como la necrosis avascular o la osteoporosis.

Debe vigilarse regularmente para comprobar las anomalías por tumores hepáticos y pruebas de función hepática (PFH) durante el periodo en el que un paciente se encuentre tomando andrógenos. Se recomienda la realización de análisis de sangre para pruebas de la función hepática cada 3-6 meses y una ecografía hepática cada 6-12 meses. Desafortunadamente, las transaminasas no siempre se relacionan con el grado de inflamación hepática en las biopsias hepáticas. Si se produce un aumento de transaminasas hepáticas de hasta 3 a 5 veces las concentraciones normales, la dosis de andrógenos debe reducirse hasta que mejoren las pruebas sanguíneas. Los adenomas hepáticos asociados con andrógenos pueden desaparecer después de la suspensión del tratamiento, pero algunos persisten

incluso años después. Si las pruebas de detección suscitan la sospecha de adenocarcinomas, debería considerarse la realización de una biopsia hepática (que habitualmente se lleva a cabo como procedimiento abierto para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia).

Citocinas

Algunos estudios han demostrado que la G-CSF[7] o GM-CSF[8] puede mejorar los recuentos de neutrófilos en pacientes de AF. Debe considerarse el tratamiento con G-CSF o GM-CSF cuando los recuentos absolutos de neutrófilos disminuyan de modo continuado por debajo de 500/mm^3 o si no se eleva como reacción a una infección. Algunos pacientes han mostrado también mejoras en los recuentos de hemoglobinas o plaquetas durante el tratamiento con G-CSF o GM-CSF. No existen estudios clínicos comparativos de G contra GM-CSF en pacientes de AF.

G-CSF se inicia por lo general con una dosis de 5 µg/kg/día. En un estudio publicado sobre G-CSF,[7] ningún paciente de AF necesitó una dosis superior para mantener un RAN>1.000/mm^3. Algunos pacientes se han mantenido con dosis inferiores administradas en menor frecuencia (por ejemplo, en días alternos o 2-3 veces por semana), y la dosis debería reducirse hasta la mínima eficaz. La dosis inicial recomendada de GM-CSF es de 250 µg/m^2/día. Se han observado reacciones de los pacientes con dosis de hasta 5 µg/m^2/día. Generalmente, el tratamiento debe interrumpirse si el recuento de neutrófilos no mejora después de 8 semanas de tratamiento con G-CSF o GM-CSF. Desde hace poco disponemos de preparados de G-CSF con efectos prolongados. Estas formulaciones ofrecen la ventaja de reducir la frecuencia de las inyecciones (un panorama muy interesante para los pacientes

trombocitopénicos). Sin embargo, hay poca experiencia en su uso con pacientes de AF.

Se recomienda una biopsia o un aspirado de médula ósea con citogenética antes del inicio del tratamiento con citocinas, dado el riesgo teórico de estimulación del crecimiento de un clon leucémico. Resulta razonable realizar una evaluación de la morfología de la médula ósea y citogenética cada 6 meses durante el tratamiento con citocinas. En la actualidad no existe ningún estudio que demuestre una relación causal entre el tratamiento con citocinas y la leucemogénesis. En el marco de una indicación clínica imperiosa para el tratamiento con citocinas, no existen artículos que exijan la retirada de citocinas de pacientes con anomalías clónicas. La utilización de citocinas hematopoyéticas en este caso debe realizarse consultando con expertos en el cuidado de pacientes con AF.

Protocolos de investigación

Para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento con andrógenos ni citocinas y que no dispongan de un donante aceptable para un trasplante o entrañen riesgos inaceptables, pueden considerarse protocolos de investigación para nuevos tratamientos (Ver el capítulo 12).

Lineamientos para el manejo de insuficiencia medular

Puesto que la AF es una enfermedad poco frecuente, no existen ensayos prospectivos aleatorizados que comparen diferentes enfoques de tratamiento y que sirvan de guía en la toma de decisiones terapéuticas. Por esta razón, es necesario analizar los riesgos y las ventajas de las opciones disponibles de tratamiento con hematólogos expertos en AF. A continuación se sugiere un **algoritmo de tratamiento**.

En el momento del diagnóstico de anemia de Fanconi:

- Remítase a un hematólogo experto en AF para la vigilancia y el manejo médicos.
- Los pacientes con cualquier grado de insuficiencia medular deben derivarse a un centro de trasplantes con experiencia en AF para comenzar las conversaciones sobre las opciones de tratamiento disponibles y evaluar las opciones de trasplante posibles de las que se dispone. Se recomienda una conversación temprana con un experto en trasplantes para permitir a las familias la opción de iniciar el procedimiento en un momento óptimo para el paciente. Si el paciente no presenta anomalías hematológicas en el momento del diagnóstico, resulta razonable retrasar la derivación a un centro de trasplantes. Se recomienda la tipificación ALH de alta resolución temprana del paciente y de la familia cercana para evaluar la disponibilidad de donantes de médula ósea potenciales.
- A las familias que deseen tener más niños les puede interesar la realización de una detección prenatal o un diagnóstico genético previo a la implantación (DGP). (Ver los capítulos 9, 10 y 15). Estas familias deben remitirse al especialista para que puedan recibir un asesoramiento médico adecuado.

Conteos sanguíneos normales o insuficiencia medular leve:

- La vigilancia de los conteos sanguíneos y de la médula ósea según se describe en el apartado sobre “Vigilancia clínica de la insuficiencia medular” hasta que sea necesaria

más intervención terapéutica. Puesto que el riesgo del trasplante es mínimo en pacientes jóvenes antes de la aparición de complicaciones derivadas de la insuficiencia medular, algunos médicos han propuesto ofrecer un trasplante a pacientes jóvenes de AF con conteos sanguíneos normales antes de la posible aparición de insuficiencia medular. La sugerencia de un "trasplante preventivo" es muy controvertida, puesto que algunos pacientes en los que pudiera no aparecer una insuficiencia medular significativa se verían sometidos de modo innecesario a riesgos de mortalidad temprana y tardía y a la posible morbilidad asociada con los trasplantes. Continúan investigándose los factores de riesgo que identifican a un subconjunto de pacientes de AF que podría beneficiarse de un trasplante muy temprano. Es imprescindible que las familias interesadas en este enfoque experimental mantengan una conversación minuciosa con un hematólogo y un médico especialista en trasplantes.

Insuficiencia medular moderada:

- Debe considerarse el alotrasplante de células madre para candidatos que reúnan las condiciones adecuadas con un hermano con ALH idéntico o, en caso contrario, el seguimiento continuo si el paciente es asintomático.

- Se recomienda a aquellos pacientes que no cuenten con un hermano con ALH idéntico, consulten un centro de trasplantes para un posible trasplante de donante no emparentado (ver "Insuficiencia medular

grave a continuación). El manejo debe incluir una tipificación de alta resolución ALH y una búsqueda en el *World Book* a través del Programa Nacional Estadounidense de Donantes de Médula para solicitar una evaluación preliminar gratuita de donantes ALH compatibles posibles. La elección de un donante requiere de exámenes confirmatorios adicionales así como la determinación de la disponibilidad del donante. Esta etapa es sumamente costosa y no debe realizarse hasta haber activado los planes para un trasplante. La información del número de donantes posibles disponibles es muy útil para estimar el tiempo necesario para concluir una búsqueda de donantes completa si es que la insuficiencia medular progresa.

- Para aquellos pacientes que no deseen realizar un trasplante o que presenten factores de riesgo que impliquen un riesgo de trasplante elevado, están indicados los andrógenos si la Hb cae por debajo de 8 g/dl.

Insuficiencia medular grave:

- Evalúe la posibilidad de un trasplante de células madre hematopoyéticas con un donante no emparentado para los candidatos que reúnan las condiciones adecuadas.
- Debe considerarse el tratamiento con andrógenos o citocinas para los pacientes con factores de riesgo alto que impliquen un riesgo de trasplante elevado o que no desean realizar el trasplante.

Insuficiencia medular grave que no responda al tratamiento con andrógenos ni citocinas y con riegos elevados de trasplante:

- Tenga en cuenta los protocolos experimentales.

SMD o LMA: No se ha establecido ningún tratamiento eficaz para pacientes de AF con SMD o LMA. Las opciones de tratamiento incluyen:

- Quimioterapia: Este tratamiento debe realizarse en centros con experiencia en AF. Ya que la mielosupresión por quimioterapia podría ser severa, prolongada o aún irreversible en pacientes de AF, deben tomarse en cuenta planes de respaldo para la posibilidad de un rescate de células madre.
- Trasplante de células madre hematopoyéticas con o sin quimioterapia de inducción previa.
- Ensayos en fase I/II para SMD o LMA.

Los reportes publicados de regímenes de quimioterapia para LMA en pacientes de AF son escasos y limitados por la falta de seguimiento longitudinal. Sigue siendo confuso determinar si la quimioterapia previa al trasplante mejora o empeora los resultados.

Estas recomendaciones se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 Algoritmo de insuficiencia medular

Médula normal/ Insuficiencia medular ligera	Control del conteo sanguíneo y médula según la tabla 2
Insuficiencia medular moderada*	Hermano compatible HSCT Trasplante de donante no emparentado Andrógenos
Insuficiencia medular severa*	Trasplante de donante no emparentado Andrógenos, citocinas (G-CSF)
SMD o LMA	TCMH +/- quimioterapia Ensayos experimentales de SDM LMA

*Estos representan puntos nodales en los cuales deberían iniciarse las conversaciones sobre los riesgos y los beneficios de las opciones terapéuticas. Consulte el texto para revisar el análisis completo.

Cuidados de apoyo

Anemia

La aparición de anemia en pacientes de AF es insidiosa. Resulta necesario efectuar un seguimiento minucioso de la hemoglobina como se ha indicado anteriormente, de modo que pueda iniciarse el tratamiento antes de que resulte necesaria una transfusión con glóbulos rojos. Debe considerarse el tratamiento para la anemia cuando la hemoglobina del paciente caiga de modo continuado por debajo de 8g/dl. La concentración de hemoglobina con la que se inicia el tratamiento debe ser superior en

pacientes que vivan en zonas muy elevadas, donde el rango normal de las concentraciones de hemoglobina es superior. Cuando se prevea tratamiento, debe iniciarse bajo los cuidados de un hematólogo. Según se explicó anteriormente, las opciones de tratamiento para la anemia consisten en el trasplante de médula ósea y la andrógenoterapia. Un gran número de pacientes de AF necesitará transfusiones de glóbulos rojos. El tratamiento estándar para pacientes con AF es la transfusión sólo cuando hay síntomas claros, con taquipnea, taquicardia o una reducción de la actividad. *Una carga elevada de transfusiones podría afectar adversamente a los resultados del trasplante, así que se recomienda tomar en cuenta la transfusión oportunamente.*

Sin embargo, algunos médicos defienden un programa de transfusiones más agresivo y programado con regularidad para mantener una calidad de vida lo más normal posible en pacientes con insuficiencia medular. Estos médicos argumentan que el paciente debería aprovechar al máximo los beneficios del tratamiento con transfusiones. Utilizando este último enfoque, un paciente recibiría transfusiones para mantener una concentración de hemoglobina mínima de 7-8 g/dl. Habitualmente una concentración de hemoglobina después de la transfusión de 10-12 g/dl es suficiente para permitir una actividad, crecimiento y desarrollo normales en niños. Debe evaluarse de modo continuado la adecuación clínica del régimen de transfusiones. Al final, decidir qué programa contribuye en mayor medida a mejorar la calidad de vida del paciente, menos visitas al médico, aunque con un recuento inferior de hematocrito, o visitas más frecuentes para mantener una concentración superior de hemoglobina es una decisión que corresponde al paciente, a su familia y al hematólogo que lo trata.

Todos los pacientes deben recibir glóbulos rojos sin leucocitos. El método más eficaz y más generalizado consiste en utilizar un filtro leucorreductor. Deben utilizarse productos sanguíneos irradiados para evitar un rechazo inverso por la transfusión. Algunos centros utilizan sólo glóbulos rojos negativos de CMV, aunque otros aceptan la leucorreducción como alternativa a dichos productos. La extensión del emparejamiento de antígenos puede resultar importante en algunos grupos raciales, donde se encuentran con más frecuencia diferencias menores en los antígenos. No se fomenta la donación dirigida, especialmente de los miembros de la familia. *La utilización de familiares como miembros dirigidos puede provocar la aloinmunizacióna un antígeno que podría aumentar el riesgo de rechazo de un injerto después de un trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante emparentado.*

Sobrecarga férrica secundaria

Cada ml. de glóbulos rojos transfundido contiene cerca de 0.7 mg de hierro. Como el cuerpo humano carece de mecanismos para eliminar activamente el exceso de hierro, los pacientes que reciben transfusiones de glóbulos rojos múltiples presentan un factor de riesgo de acumular niveles tóxicos de sobrecarga de hierro. El hígado es una ubicación primaria para la acumulación de hierro, lo que podría resultar en fibrosis hepática y cirrosis. El depósito de hierro en el miocardio podría causar disritmias e insuficiencia cardiaca. La descompensación cardiaca puede ser súbita y aguda a pesar del control regular con electrocardiogramas y mediciones de la función cardiaca. Los datos más recientes de la población talasémica sugieren que un IRM T2* es una mejor modalidad para seguir la función cardiaca o la siderosis cardiaca en pacientes con una sobrecarga férrica importante. El hierro enfoca también

a órganos endocrinos como la pituitaria, páncreas, tiroides y paratiroides (Cuadro 5).

Tabla 5: Complicaciones clínicas por sobrecarga de hierro

Enfermedades del hígado con fibrosis y cirrosis	
Insuficiencia cardíaca, arritmias	
Hipopituitarismo:	hipogonadismo central deficiencias de la hormona de crecimiento hipotiroidismo central
Crecimiento deficiente	
Diabetes mellitus	
Hipotiroidismo primario	
Hipogonadismo primario	
Hipoparatiroidismo	

A pesar de que los niveles de ferritina se usan con frecuencia como marcador muy conveniente de la carga férrica total del cuerpo, su interpretación se complica por factores adicionales como la inflamación aguda o crónica e infección o hepatitis. Además, la ferritina no siempre se correlaciona con el almacenamiento de hierro en algunos pacientes. Los niveles de ferritina pueden resultar muy útiles para controlar la tendencia temporal de hierro corporal total. Una biopsia del hígado ha sido la norma establecida para medir el contenido férrico corporal, sin embargo, la distribución férrica en el hígado podría ser irregular, particularmente si presenta cirrosis, y, de esa manera, las biopsias de hígado podrían limitarse por errores de muestreo. El hierro elevado en el hígado >15mg/g de peso seco se asocia con un riesgo elevado de toxicidad cardiaca.[9] Los niveles de hierro en el hígado, de entre 7-15 mg/g de peso seco se asocian con un riesgo elevado de toxicidad férrica. Son sumamente preocupantes las

posibles complicaciones del procedimiento quirúrgico de biopsia, como son sangrado o infección. La susceptometría magnética que utiliza un dispositivo de interferencia superconductiva cuántica (SQUID) ofrece una medición no invasiva del contenido de hierro en el hígado, pero su disponibilidad está muy limitada (dos centros en los EE.UU. y dos en Europa). Recientemente, los parámetros generadores de imágenes IRM R2 y T2* del hígado y el corazón se han utilizado para medir la carga férrica.[10] Como la correlación entre la toxicidad del hígado y la del corazón no es perfecta, la habilidad de medir directamente el contenido férrico junto con la fracción de eyección ventricular izquierda ha generado mucho interés clínico, y cada vez aumenta más la experiencia con esta modalidad para medir el contenido férrico del corazón.

Los lineamientos para instaurar la terapia de ferroquelantes en pacientes con insuficiencia medular se basan en aquellos que se establecieron para los pacientes talasémicos, con la advertencia que los pacientes talasémicos que se someten a una eritropoyesis acelerada, pero desafortunadamente ineficaz, frecuentemente muestran un incremento en la absorción de hierro y se les transfunde al punto de suprimir la hematopoyesis endógena. Se debe controlar cuidadosamente los volúmenes de glóbulos rojos que se transfunden, especialmente para infantes y niños pequeños, y el contenido férrico corporal total, como se refleja en el hierro del hígado y el corazón, así como los niveles de ferritina. Se puede prevenir o tratar la sobrecarga de hierro con terapia de ferroquelación. El momento óptimo para iniciar aún no ha sido determinado con claridad. A modo de guía general, se considera la quelación cuando el volumen total de

glóbulos rojos que se transfundió alcanza 200mL/kg (que corresponde aproximadamente a un total de 12-18 transfusiones de glóbulos rojos) o el hierro en el hígado alcanza 7mg/g de peso en seco. Los pacientes transfundidos crónicos que se van a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas podrían beneficiarse de la medición de hierro corporal total y de quelatoterapia para reducir los niveles férricos. En los casos en los que no hay disponibilidad clínica de la medición de hierro en el hígado, se ha utilizado como marcador sustituto, aunque imperfecto, una ferritina sérica que constantemente es mayor de 1,500 sin otras etiologías aparentes (ver los comentarios anteriores).

Para reducir o prevenir la acumulación de hierro, deberá ajustarse la quelación a la vez que se procure evitar dosificaciones excesivas del quelante relativas a los niveles totales de hierro en el cuerpo. El riesgo de efectos secundarios aumenta ya que la dosis del quelante sobrepasa el nivel de hierro corporal. Típicamente, el nivel meta de hierro en el hígado es de 3-7 mg hierro/g de peso seco. Actualmente, en EE.UU. se dispone clínicamente de dos quelantes: deferoxamina (Desferal) y desferasirox (ICL670 o Exjade). La deferiprona (L1) aún no está autorizado para el uso clínico en EE.UU. Las características de cada quelante se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Terapias ferroquelantes

Fármaco	Ruta	Toxicidad	Ventajas	Desventajas	Control
Deferasirox (ICL670, Exjade)	Oral	GI Urticaria Renal Transaminitis Neutropenia	Conveniencia (Oral) Toxicidad baja a la fecha	Relativamente nueva Experiencia limitada a largo plazo	Creatinina (mensual) Depuración de Creatinina ALT mensual Hierro en hígado anual Hierro en corazón y función cardiaca anual (después de los 10 años)
Deferoxamina (Desferal)	Subcutá-neo Intra-venoso	Irritación cutánea Dificultades auditivas Disminución visual Anomalías esqueléticas Riesgo de infección (Yersinia)	Perfil de toxicidad bien definido Eficaz Tratamiento de sobrecarga férrica de corazón	Inconveniente Cumplimiento deficiente Riesgo de infección y sangrado debido a las inyecciones endoveno-sas si es neutropénico o trombocito-pénico	Exámenes auditivos y visuales anuales Hierro en hígado anual Hiero en corazón y función cardiaca anual (después de los 10 años)
Deferiprone (L1)	Oral	Neutropenia Artritis Fibrosis hepática	Conveniente (Oral) Puede mejorar la quelación férrica cardiaca	Baja eficacia posible Perfil de toxicidad No autorizado en los EE.UU.	Hemograma diferencial periódico ALT (mensual) Hierro en hígado anual Hierro en corazón y función cardiaca anual (después de los 10 años)

La experiencia con la terapia de deferoxamina es muy extensa y está bien establecida su eficacia en el tratamiento de sobrecarga de hierro. A pesar que generalmente es eficaz, su uso se ha complicado por la necesidad de inyecciones parenterales (subcutáneas o endovenosas). Además, la deferoxamina debe administrarse durante un período prolongado de tiempo, ya que solamente se dispone de una pequeña

fracción del hierro corporal total para la quelación y la vida media de la deferoxamina es muy corta. Las inyecciones subcutáneas siempre presentan riesgos de sangrado o infección en pacientes con trombocitopenia o neutropenia. Entre los efectos secundarios de la deferoxamina se incluye pérdida de la audición o visión, particularmente cuando la dosis de deferoxamina es elevada en comparación con el hierro almacenado. Si se presentan esos síntomas, está justificada una evaluación médica y la terminación inmediata de la deferoxamina. La terapia con deferoxamina se ha asociado con un aumento del riesgo de una infección de *Yersinia enterocolitica*, deberá interrumpirse la administración del fármaco si se presentan fiebres inexplicables mientras se esperan los resultados de cultivos sanguíneos y de un análisis completo de laboratorio de la infección. Los efectos secundarios y los lineamientos de control se enumeran en la tabla 6.

Dadas las desventajas de la administración parenteral de un fármaco, el deferasirox ofrece una alternativa atractiva para la quelación férrica. El deferasirox se administra una vez al día oralmente y de manera muy conveniente, en forma de suspensión y con el estómago vacío. La experiencia clínica con deferasirox es limitada, pero los efectos secundarios a corto y largo plazo reportados son generalmente leves. Se ha reportado toxicidad renal, síntomas gastrointestinales, urticarias y elevación de ALT. Todavía se está investigando la dosificación óptima de deferasirox. Los pacientes que siguen mostrando niveles de hierro inaceptables con deferasirox a pesar de un incremento de la dosis podrían beneficiarse regresando a la deferoxamina hasta que se alcancen los niveles de hierro objetivos.

Actualmente el uso clínico de deferiprona (L1) no ha sido autorizado en EE.UU. Los estudios sugieren que la deferiprona puede resultar más eficaz que la deferoxamina en la eliminación de hierro del corazón. Su utilidad se ve limitada por los efectos secundarios, entre los que se incluyen agranulocistosis,artritis y fibrosis hepática.

Para aquellos pacientes con sobrecarga férrica severa o con algún compromiso de la función cardiaca (arritmias o insuficiencia del ventrículo izquierdo), se ha mostrado que dosis elevadas continuas (por ejemplo, 50 mg/kg/día) de deferoxamina por inyección endovenosa reducen las disritmias y mejoran la función del ventrículo izquierdo.[11]

No existe una demostración palpable del papel que el uso de eritropoyetina para tratar la anemia en pacientes de AF que no muestran síntomas de deficiencia de eritropoyetina (por ejemplo, asociada con la insuficiencia renal).

Trombocitopenia

Debería considerarse el trasplante de médula ósea cuando el recuento de plaquetas caiga por debajo de 50.000/mm^3. Si no se realiza un trasplante, debería tratarse la trombocitopenia con andrógenos cuando el recuento de plaquetas se reduzca a 30.000/mm^3. Según se explicó antes, se necesita un estudio más prolongado de oximetolona, de hasta 6 meses, antes de la interrupción del tratamiento por falta de respuesta de las plaquetas.

La transfusión de plaquetas está indicada en pacientes con lesiones o hemorragias graves, o sometidos a procedimientos invasivos. Probablemente no resulte necesaria la utilización estricta de un desencadenante

numérico para la transfusión. Deben proporcionarse plaquetas por aféresis de donante único para intentar reducir el riesgo de aloinmunización y de infección por exposición a múltiples donantes. Los estudios sobre la utilización de filtros leucorreductores para disminuir el riesgo de infección por el CMV y aloinmunización pueden resultar en la vuelta a la utilización de trombocitos de donantes aleatorios en el futuro. Los trombocitos trasfundidos deben haber sido leucorreducidos e irradiados.

Puede utilizarse Amicar (ácido épsilon aminocaproico) como coadyuvante para una transfusión de plaquetas en pacientes con hemorragia mucosa. El fármaco se administra en dosis de 50-100 mg/kg cada 6 horas, con una dosis máxima de aproximadamente 12 gramos/día. Puede considerarse una dosis inicial de 200mg/kg. Amicar se administra habitualmente durante varios días hasta que se estabiliza el coágulo. Amicar generalmente está contraindicado en pacientes con hematuria.

Deben reducirse al mínimo otros factores que aumenten el riesgo de hemorragia. Hay que evitar los fármacos que inhiban la función de las plaquetas, como la aspirina o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como el ibuprofeno). Debe utilizarse un cepillo de dientes suave. Es necesario administrar fármacos para suavizar las heces si el estreñimiento constituye riesgo de trauma para la mucosa gastrointestinal. Deben evitarse actividades que impliquen un riesgo elevado de traumatismo importante (especialmente de cabeza o tronco).

Neutropenia

Los pacientes con neutropenia leve a menudo son asintomáticos. Por lo tanto, deben tratarse con G-CSF o GM-CSF como se describe anteriormente si el paciente

sufre complicaciones infecciosas relacionadas con la neutropenia con recuentos de neutrófilos <1.000/mm^3. Los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o severas deben tratarse con G-CSF. Los pacientes con fiebre y neutropenia deben someterse a una revisión minuciosa y a cultivos, deberán recibir antibióticos de amplio espectro hasta que los cultivos obtengan resultados negativos y desaparezca la fiebre. Es necesario tomar precauciones para minimizar el riesgo de infecciones de flora bacteriana endógena de acuerdo con los lineamientos locales. No hay ninguna función demostrada para la utilización general de antibióticos profilácticos en pacientes de AF, y dichas prácticas pueden resultar en un aumento del riesgo de infecciones fúngicas y resistencia a los antibióticos.

Sedación y anestesia para los procedimientos invasivos

Dada la necesidad de una evaluación frecuente de la médula ósea, debe ofrecerse sedación y anestesia adecuadas a cada paciente que se someta a aspiración y biopsia de la médula ósea. La utilización de anestesia local puede no resultar suficiente para aliviar la angustia y el dolor asociados con las aspiraciones de médula ósea frecuentes y repetidas. Se recomienda encarecidamente la utilización de propofol, fentanilo y midazolam endovenosos, o tratamientos similares utilizados de acuerdo con los lineamientos establecidos por la Academia Americana de Pediatría. Dichos regímenes pueden facilitar la aceptación de una evaluación anual de la médula ósea para los pacientes y las familias, como parte habitual de los cuidados de AF.

Agradecimiento

El autor desea agradecer profundamente la participación de los colegas siguientes: Dra. Melody Cunningham, y Dr. Matthew Heeney, ambos del Children's Hospital, Boston por su crítica de la sección de sobrecarga férrica y Dra. Susan Rose, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, por sus comentarios de las secciones de endocrinología.

Referencias

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994; **84**: 1650-1655.

2. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.

3. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida R, Velagaleti GVN, Elghetany MT. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2000; **117**: 125-131.

4. Tonnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003; **101**: 3872-3874.

5. Shahidi N, Diamond L. Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *New England Journal of Medicine* 1961; **264**: 953.

6. Diamond LK, Shahidi NT. Treatment of aplastic anemia in children. *Seminars in Hematology* 1967; **4**: 278-288.

7. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood* 1996; **88**: 1588-1593.

8. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *Journal of Pediatrics* 1994; **124**: 144.

9. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New England Journal of Medicine* 1994; **331**: 567-573.

10. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current Opinion in Hematology* 2007; **14**: 183-190.

11. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; **95**: 1229-1236.

Capítulo 4

Problemas gastrointestinales, hepáticos y nutricionales en la AF

Dra. Sarah Jane Schwarzenberg y Dra. Nada Yagizi

Introducción

Los pacientes de anemia de Fanconi experimentan un gran número de problemas gastrointestinales, hepáticos y algunas consecuencias nutricionales debidas a esta enfermedad y a su tratamiento. Este capítulo tratará sobre las anomalías anatómicas gastrointestinales, los síntomas gastrointestinales habituales en la AF, retraso en el crecimiento por factores nutricionales en la AF, el soporte mediante complementos nutricionales y las complicaciones hepáticas del tratamiento de la AF. Se incluye una revisión breve de las complicaciones de los trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) más comunes en la AF.

Polifarmacia

Como con cualquier proceso de enfermedad complejo, la participación de múltiples sub-especialistas crea el riesgo de que los medicamentos recetados por uno de los médicos interactúen de forma adversa con aquellos que recetó algún otro. Es esencial que todos los sub-especialistas se comuniquen con el médico primario, normalmente el hematólogo/oncólogo para coordinar los cuidados.

Exposición a las radiaciones

Como los pacientes de AF se muestran muy sensibles a las radiaciones, los médicos involucrados en el manejo del paciente deben mantener un contacto estrecho con el radiólogo pediátrico. El radiólogo puede ayudar de distintas formas a reducir la exposición a la radiación diagnóstica. El radiólogo puede determinar que se pueden utilizar técnicas no radiográficas de generación de imágenes (ultrasonido o IRM) en sustitución de la tomografía axial computarizada. Cuando sea necesario una tomografía axial computarizada (TAC), se puede limitar a la zona que se considera como más importante. Además, los protocolos de TAC para adultos y niños difieren en la cantidad de radiación que se utiliza para cada escaneo. *Debe tenerse cuidado y utilizar equipo de TAC de uso específico pediátrico, controlados por un radiólogo pediátrico calificado que pueda minimizar la radiación cuando sea necesario obtener radiografías*. En algunos casos, las radiografías digitales podrían necesitar menos radiación que las películas y en consecuencia se prefiere su uso.

Anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal

Aproximadamente el 7% de los pacientes con AF presenta anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal.[1] Las más habituales son la atresia esofágica (AE), con o sin fístula traqueo-esofágica (FTE), la atresia duodenal y la atresia anal o ano ectópico. La mayoría de las anomalías se diagnostica y trata en las etapas tempranas de la infancia, a menudo mucho antes del diagnóstico de AF. Aunque pueden existir anomalías del tracto gastrointestinal aisladas, también pueden venir asociadas a otras anomalías

congénitas, incluyendo MATER o VACTERL (anormalidades en las **V**értebras, **A**tresia anal, anomalías **C**ardíacas, atresia **T**raqueo-**E**sofágica, anormalidades **R**enales y anormalidades radiales de las extremidades [**L**imbs en inglés]). Los pacientes con AF pueden experimentar complicaciones de estas anomalías anatómicas y su tratamiento quirúrgico de por vida. La mayoría de los pacientes que presentan estas anomalías no padecen de AF. Sin embargo, y por la importancia de conocer el diagnóstico de AF desde temprano para evitar complicaciones, el grupo de expertos que desarrolla estas recomendaciones sugiere que todos los niños que presentan el espectro de trastornos VACTERL se sometan a examen de AF (ver Capítulo 2). Debido a que las complicaciones a largo plazo de estas anomalías son similares en pacientes con y sin AF, los comentarios siguientes se derivan de la literatura general que cubre estas anomalías.

Atresia esofágica/fístula traqueo-esofágica

Las complicaciones de la atresia esofágica (AE) y la fístula traqueo-esofágica (FTE) se relacionan con la severidad de la lesión primaria y la calidad de la reparación. Una espacio muy amplio entre los segmentos proximales y distales hace la reparación más difícil y aumenta el riesgo de estrechamientos tardíos. Las complicaciones a largo plazo más comunes de AE/FTE son el reflujo gastroesofágico (RGE), motilidad esofágica anormal y traqueomalacia.[2] El diagnóstico y manejo de RGE es esencial para reducir el dolor, sangrado y el desarrollo de estenosis. Los síntomas respiratorios, entre los que se incluye tos, neumonía, y sibilancia podrían indicar la necesidad de una broncoscopía. La FTE recurrente deberá considerarse si se presenta una pulmonía o dolor después de un periodo de buena salud.

Si los segmentos esofágicos son muy cortos o si se producen complicaciones significativas, resulta necesaria la interposición de colon para sustituir al esófago. Este procedimiento se asocia con muchas complicaciones incluyendo problemas en la deglución y fugas anastomóticas, especialmente dolor al deglutir los alimentos sólidos, además de reflujo y vómitos frecuentes. También podría existir un riesgo a largo plazo de cáncer del colon en el segmento interpuesto.

Atresia duodenal

La atresia duodenal resulta menos frecuente que la AE, pero es una anomalía más grave. Entre el 12 y el 15% de los pacientes presentan complicaciones, entre las que se incluye dolor abdominal, reflujo alcalino crónico y síndrome del asa ciega. Con frecuencia se produce una mala motilidad duodenal por encima de la anastomosis, con frecuentes episodios obstructivos.[3] Al evaluar a un niño con AF, con poco aumento de peso, unos antecedentes de corrección de la atresia duodenal o estenosis infantil pueden sugerir una evaluación de la motilidad intestinal o de crecimiento excesivo del intestino delgado.

Atresia anal

Después de la reparación de la atresia anal, el 30% de los pacientes sufre incontinencia fecal, el 50% presenta manchado ocasional y un número indeterminado sufre estreñimiento, con o sin encopresis.[4,5] El tratamiento de estas complicaciones exige la intervención d e un equipo que incluya a un gastroenterólogo pediátrico con experiencia en el tema y un cirujano pediátrico experto en reparaciones anales. A pesar de que en la mayoría de los casos el control intestinal se puede lograr con tratamiento médico, algunos pacientes se beneficiarían con los procedimientos de enema de colon anterógrado (ECA).

Síntomas gastrointestinales

Muchos pacientes con AF se quejan de síntomas gastrointestinales que incluyen una mala ingesta oral, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Estos síntomas son motivo de gran incomodidad y pueden contribuir a una ganancia de peso deficiente en los pacientes de AF. Debe preguntarse a los pacientes y sus familias durante las visitas habituales a la consulta médica sobre sus síntomas gastrointestinales, puesto que resulta habitual que los pacientes no revelen estas inquietudes espontáneamente.

En la AF, las posibles causas de mala ingesta oral pueden incluir complicaciones de las anomalías anatómicas gastrointestinales (estrechamiento o complicaciones de la reparación), inflamación o infección crónicas, efectos secundarios de la medicación y problemas neurológicos o de comportamiento.

Las náuseas pueden ser consecuencia de las infecciones, especialmente de las infecciones urinarias o de la sinusitis. La infección o los efectos secundarios de algunos medicamentos pueden resultar en un retraso del vaciado gástrico. Esto es habitualmente un problema transitorio que se resuelve eliminando la infección o interrumpiendo la medicación. La tensión nerviosa, la angustia y la depresión también pueden presentarse con náuseas. El dolor abdominal puede resultar de la obstrucción parcial causada por complicaciones de anomalías anatómicas, anomalías de la motilidad gastrointestinal, hipertrofia del intestino delgado o enfermedad de la vesícula biliar. Las causas posibles de diarrea incluyen infección oportunista del tracto gastrointestinal, hipertrofia del intestino delgado, fármacos, longitud breve del intestino y estreñimiento

con encopresis. El estreñimiento con encopresis es muy común, y las familias pueden confundir encopresis con diarrea.

En todos los casos, la evaluación inicial de los síntomas gastrointestinales en la AF comienza con un buen historial clínico y una revisión física. La mayoría de los problemas pueden diagnosticarse a este nivel, sin realizar más estudios. Si el paciente presenta mala ingesta oral inespecífica, con o sin náuseas y dolor abdominal, puede resultar útil la evaluación para encontrar pruebas de infección oculta. La realización de pruebas clínicas tales como cultivo de orina y la medida de la concentración sérica de proteína C reactiva o la tasa de sedimentación de eritrocitos puede descubrir una infección o una inflamación sistémica. Los pacientes con diarrea deberían someterse a un examen de heces para comprobar la presencia de huevos y parásitos, el antígeno de Giardia, el cryptosporidium y otros agentes oportunistas. Aunque los cultivos del intestino delgado son diagnósticos en la sospecha de hipertrofia del intestino delgado, la necesidad de intubación duodenal en un paciente con una mayor sensibilidad a la radiación y mayor riesgo de hemorragia puede ser contraindicada. La prueba de respiración del hidrógeno o una prueba empírica con metronidazole podría resultar una mejor opción.

Como norma general, dado el aumento de la sensibilidad de los pacientes de AF a la radiación, debe evitarse la realización de estudios radiográficos siempre que sea posible. Los estudios radiográficos del tracto gastrointestinal deberían reservarse para los niños con evidencia clínica convincente de obstrucción intestinal. El reflujo gastroesofágico, la gastritis y otras enfermedades pépticas pueden diagnosticarse,

bien clínicamente o mediante biopsia endoscópica, sin necesidad de toma de imágenes.

Los trastornos pépticos deben tratarse con inhibidores de bomba de protones (omeprazol 1 a 2 mg/kg/día o lansoprazol 0,5 mg/kg/día), en lugar de antagonistas de H2, debido al riesgo de mielosupresión de estos últimos. Algunas farmacias podrían preparar una suspensión para los niños pequeños que no pueden tomar píldoras o cápsulas. Estas suspensiones no son homogéneas o estables, por lo que deben evitarse. La terapia de inhibidores de bomba de protones más confiable es en la cual se administran suspensiones que se preparan dosis por dosis, usando suspensiones patentadas en sobres o tabletas efervescentes. Por otro lado, se puede abrir una cápsula del inhibidor de bomba de protones, tomar el número de gránulos estimado para la dosis, ponerlos en una cucharada de puré de manzana y administrar inmediatamente. Los gránulos no deben masticarse o aplastarse.

Puede sospecharse clínicamente un retraso en el vaciado gástrico cuando los pacientes se quejan de náuseas, saciedad temprana y vómitos de comida ingerida varias horas antes. Algunos pacientes podrían no presentar síntoma alguno. El estudio que se utiliza más comúnmente es el análisis de vaciado gástrico con medicina nuclear, pero involucra radiaciones. Es aceptable omitir el estudio de vaciado gástrico e iniciar una prueba de terapia médica para evitar la exposición a radiaciones. En algunos centros se dispone de diagnóstico de vaciado gástrico retrasado con ultrasonido. Puede administrarse un tratamiento de prueba con eritromicina (5 mg/kg/dosis, tres veces al día) o metoclopramida (< 6 años de edad: 0,1 mg/kg/dosis; > 6 años de edad: 2,5-5 mg cuatro veces al día) o, en

Canadá y Europa, domperidona (0,3 mg/kg/dosis cuatro veces al día). Antes de recetar, el médico debe determinar si el paciente está tomando otros medicamentos que podrían interactuar adversamente con el medicamento para el vaciado gástrico. Una de las interacciones importantes con eritromicina es con el grupo de los azoles (fluconazol, itraconazol o ketoconazol).

En casos de náuseas graves persistentes sin causa detectable, puede ser necesaria la administración de un tratamiento de prueba con ondansetrón si no se obtiene mejora con metoclopramida o domperidona.

Nutrición complementaria

Muchos pacientes y sus familias se quejan de un mal crecimiento en los niños con AF. Cada visita clínica debe incluir una evaluación del crecimiento. El peso y la estatura, medidos correctamente por edad, deben trazarse en gráficas de crecimiento apropiado y determinar, ya sea peso y estatura (para niños <3 años) o el índice de masa corporal (IMC) para la edad (para niños >3 años). Algunas de las causas de mal crecimiento linear incluyen una baja estatura asociada con el defecto genético de la AF, anomalías endocrinas múltiples documentadas en dichos pacientes,[6] y la supresión del crecimiento por la inflamación asociada con la infección. Los niños con estas condiciones tendrán un peso normal por su estatura o IMC para su edad. Para este grupo de niños sería apropiada la evaluación por un endocrinólogo pediátrico.

La malnutrición, ya sea por una ingesta oral deficiente, utilización de mucha energía o diarrea resulta en una curva de crecimiento que demuestra peso bajo para la estatura o bajo IMC para la edad. Debe prestarse atención a niños que pierden peso o muestran una

reducción de su tasa de crecimiento. En una serie, el 22% de los pacientes de AF resultaron de peso insuficiente, lo que indica malnutrición.[6] En el momento del examen físico de rutina se puede realizar una evaluación de masa muscular, integridad de la mucosa y membranas y el grado de energía y actividad. Eso permite una evaluación global de estado nutricional en cada visita.

Al documentar poco aumento de peso o pérdida de peso, deberá tomarse en cuenta tanto una ingesta oral deficiente o diarrea con mala absorción. El análisis de un registro dietético eventual de tres días podría indicar un déficit en la ingesta de proteínas o calorías. Para mejorar la ingesta en algunos pacientes, podría ser suficiente una asesoría dietética, con o sin evaluación por parte de un especialista en alimentación. Los pacientes con AF también pueden presentar deficiencias o aumento de las necesidades de vitaminas y minerales específicos, incluyendo el folato y el zinc. Incluso los niños con un peso adecuado para su altura pueden verse beneficiados por la complementación diaria con minerales y vitaminas.

Los niños que presentan persistentemente menos de un 85% del peso esperado para su altura (para niños < 3 años de edad) o tiene un IMC persistentemente < a 3d o que no hayan aumentado de peso durante un periodo de 3-6 meses pueden necesitar alimentación complementaria para alcanzar un estado nutricional normal. Los complementos alimenticios son alimentos que se administran directamente en el estómago o en el intestino delgado, evitando el apetito y el interés por la comida. Cuando son necesarios, se utilizan para que el niño consiga un crecimiento normal que cubra su potencial genético, tenga energía para responder a las exigencias de la vida diaria y disponga de las

reservas alimenticias adecuadas para poder enfrentarse a una mala alimentación a corto plazo durante una enfermedad aguda.

Resultan preferibles los suplementos enterales a los parenterales en todos los casos prácticos. La alimentación complementaria parenteral requiere de la inserción de una vía central, con un mayor riesgo de infecciones y trastornos metabólicos, incluidas lesiones del hígado. La alimentación parenteral debería limitarse a aquellos pacientes incapaces de cubrir sus necesidades por vía enteral.

La alimentación enteral puede administrarse mediante sonda nasogástrica, yeyunal o de gastrostomía. En general, se recomienda que se pruebe con alimentación nasogástrica o nasoyeyunal antes de pasar a la gastrostomía o a la colocación de una sonda yeyunal. Esto evita una intervención quirúrgica a no ser que se cuente con un buena posibilidad de éxito. La mayoría de los pacientes tolera bien las sondas nasales. Las sondas nasales presentan cierto riesgo de sinusitis. Desde el punto de vista neurológico, los niños o lactantes con problemas podrían presentar riesgo de expulsión de la sonda durante la noche y de aspiración de la leche artificial. Hay menos riesgo de desplazamiento con la sonda yeyunal y, quizás, menor riesgo de reflujo gastroesofágico de la leche, aunque cuando se expulsa es necesario que un radiólogo recoloque la sonda usando fluoroscopia. La principal objeción, especialmente entre los niños de más edad, es el poco atractivo de una sonda saliendo de la nariz. No obstante, para pacientes en los que se prevé una alimentación complementaria durante un periodo inferior a tres meses, la ruta nasal es la mejor. Muchos niños pueden aprender a colocarse la sonda al acostarse y retirarla al levantarse antes de ir al colegio.

Las sondas de gastrostomía ofrecen un acceso más permanente al tracto digestivo para la administración de alimentación enteral. La colocación que necesita de una breve operación quirúrgica, realizada habitualmente mediante endoscopia. En general, las complicaciones se limitan a irritación o infección local, que puede tratarse con antibióticos locales, en lugar de sistémicos. En escasas ocasiones puede producirse una ruptura del lugar de la sonda, con riesgo de peritonitis. Si el recuento de trombocitos es muy bajo en el momento de la colocación, la hemorragia esofágica constituye un riesgo. Desgraciadamente, una vez que los pacientes de AF pasan a ser neutropénicos, aumenta el riesgo de infección local importante en el lugar de colocación de la sonda de gastrostomía y esto puede impedir la colocación de la sonda.

Para reducir el efecto en el apetito diurno, la alimentación complementaria debe administrarse por la noche, durante 8 a 10 horas utilizando una fórmula rica en calorías, si es posible. Los pacientes pueden rechazar el desayuno, pero habitualmente tienen hambre a la hora del almuerzo. Una vez alcanzado el peso adecuado para la altura, puede reducirse el número de días de la semana en que se administran los complementos. Los niños de más edad agradecen especialmente no tener que realizar su alimentación complementaria durante actividades de grupo o cuando duermen en casa de sus amigos. No suele ser necesario que los padres transporten el equipo de alimentación durante unas vacaciones cortas si el niño continúa comiendo durante el día.

Algunos pacientes experimentan pirosis después del inicio de la complementación con alimentación enteral, especialmente con la alimentación nocturna. También pueden producirse vómitos, especialmente por la

mañana. Las diarreas pueden resultar un problema durante la noche. Por lo general, el médico o dietista puede realizar modificaciones sencillas del tratamiento que aliviarán estos síntomas. También resulta prudente controlar la glucemia de modo regular cuando se sigue una alimentación rica en calorías.

Aunque la opción de métodos de alimentación enterales pueda parecer obvia, los pacientes y su familia deben conocer las opciones de las que disponen. Más concretamente, la opción elegida no debe limitar la interacción social del niño. Por ejemplo, aunque exista la probabilidad de que la alimentación complementaria vaya a terminar en cuestión de meses, un adolescente que tiene en cuenta su imagen puede aceptar mejor una gastrostomía que una sonda nasogástrica.

Estimulantes del apetito

Se han sugerido varios medicamentos como estimulantes del apetito. Ninguna se ha probado en las poblaciones de AF; la información se ha obtenido de su uso en cáncer, VIH/SIDA y fibrosis cística.[7,8] El hecho de haber incluido este material en este capítulo no debe tomarse como una recomendación. Antes de usar esos medicamentos, las causas diagnosticables de la falta de desarrollo y apetito deficiente deberán investigarse y controlarse de manera apropiada. Los estimulantes del apetito no tratan la gastroparesia, depresión, infecciones crónicas u otras causas tratables de la falla de desarrollo. De los medicamentos que se estudiaron en los ensayos para estimulación del apetito, el acetato de megestrol, la ciproheptadina y los agentes antipsicóticos atípicos, olanzapina y mirtazapina, justifican unos breves comentarios.

El acetato de megestrol (MA) es un agente progestacional usado para aumentar el apetito y subir de peso. En una revisión reciente de varios estudios aleatorios en perspectiva, el MA demostró aumentos de peso ligeros en cerca de la mitad de los sujetos que recibieron el fármaco. A pesar que eso mostró que más del doble de los sujetos aumentaron de peso con MA en comparación con el placebo u otros medicamentos utilizados como control, la mayoría tuvo aumentos de peso muy leves. Los efectos secundarios incluyen insuficiencia adrenal reversible, intolerancia a la glucosa, impotencia y, con el uso a largo plazo, el riesgo de tromboembolia.[7,9]

La ciproheptadina (CH) es popular debido a sus efectos secundarios mínimos (somnolencia transitoria). Es un antihistamínico con efectos antagonistas a la serotonina. En ensayos clínicos aleatorios, doble ciego y controlados con placebos en cáncer o fibrosis cística, el aumento de peso fue de muy modesto a ninguno, pero el fármaco fue bien tolerado.[8,10]

Los antipsicóticos atípicos, olanzapina y mirtazapina, están asociados con el aumento de peso. Se han reportado pequeños ensayos tanto con cáncer y con fibrosis cística.[7,8] El aumento de peso fue modesto y los efectos secundarios son significativos, y podrían incluir desregulación de glucosa y lípidos y elevación de la enzima hepática.

No se ha demostrado que el mantenimiento del aumento de peso se detuvo después de dejar los medicamentos comentados. Por el momento, ningún medicamento es seguro y eficaz universalmente para la estimulación del apetito y la continuación con el aumento de peso. Su uso debería limitarse a ensayos clínicos.

Sobrepeso y obesidad en la AF

Al igual que en la población general, se ha notado obesidad en los pacientes con AF. En uno de los estudios, el 27% de los pacientes examinados mostraron sobrepeso u obesidad; y en este estudio se asoció la diabetes con sobrepeso y obesidad.[11] El sobrepeso se define como IMC >85avo percentil y <95avo percentil por edad. La obesidad se define como un IMC >95avo percentil por edad. Ambos diagnósticos deberán confirmarse con un examen físico. Pueden resultar complicaciones muy significativas del sobrepeso y la obesidad, que incluyen hiperlipidemia, diabetes, trastorno obstructivo del sueño y otros aspectos del síndrome metabólico. Se desconoce el impacto de la esteatohepatitis no alcohólica o enfermedades hepáticas durante el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Tal vez sorprenda a algunas familias que deben afrontar esta cuestión después de las preocupaciones anteriores por la falta de peso, pero es esencial modificar el estilo de vida.

A pesar que un comentario general sobre el manejo de la obesidad rebasa el ámbito de este capítulo (ver una reseña en este artículo[12]), podemos ofrecer unos cuantos puntos iniciales. Sugerimos comenzar un diario dietético de 6 días y una revisión de las actividades diarias. Eso proporciona los cimientos para el asesoramiento relativo al cambio familiar. La mayoría de las familias necesitará sesiones de asesoría mensuales para asegurar el logro del peso deseado. La asesoría psicológica podría ser útil, particularmente si se sospecha de un trastorno alimenticio.

No debe pasarse por alto examinar al niño obeso para determinar cuáles son las condiciones primarias

consecuentes de la obesidad. Los exámenes deben incluir, cuando menos, la medición de la presión sanguínea usando una banda para tomar la presión del tamaño correcto, un perfil de lípidos en ayunas, pruebas orales de tolerancia a la glucosa con niveles de insulina, AST y ALT. Los niños que padecen de trastornos del sueño y ronquidos van a necesitar un estudio del sueño y, probablemente, un ecocardiograma.

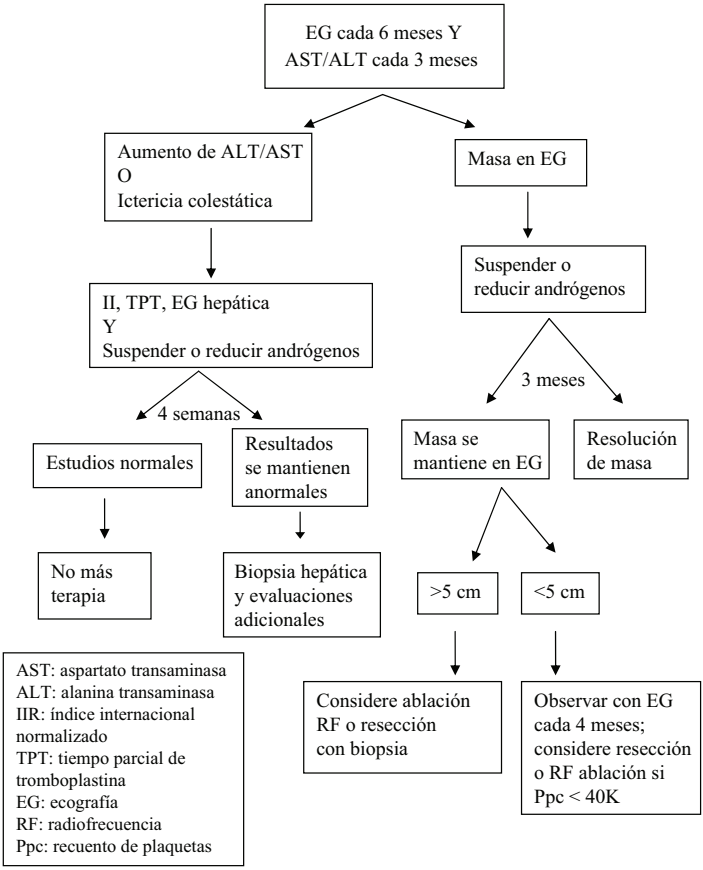
El manejo del sobrepeso y la obesidad es un proceso a largo plazo, y para lograr el éxito, se requiere del compromiso de toda la familia. Se debe insistir que los pacientes eviten las dietas de moda y preparaciones para bajar de peso de venta abierta, y que se enfoquen en modificaciones de un estilo de vida sano.

Hepatopatías

Las hepatopatías en la AF suelen conllevar una complicación del tratamiento. Como norma general, está indicada la derivación a un gastroenterólogo pediátrico experto en enfermedades hepáticas. A continuación se ofrece un resumen general de los problemas más habituales que se han observado. Tome nota que la evaluación y el manejo de sobrecarga de hierro se comentan en el capítulo 3.

Complicaciones hepáticas de los andrógenos
Los esteroides andrógenos utilizados para el tratamiento de la hipocelularidad en la AF se asocian con múltiples complicaciones, entre las que se cuentan varios efectos secundarios hepáticos, incluyendo peliosis hepática, cambios subcelulares de los hepatocitos y adenomas hepatocelulares.[13] Véase la figura 1 para una propuesta de manejo de las complicaciones hepáticas en pacientes con andrógenoterapia.

Figura 1: Manejo de complicaciones hepáticas posibles en los pacientes de AF en adrogenoterapia.



La peliosis hepática (PH) es una dilatación quística de los sinusoides hepáticos. No depende de la dosis y puede producirse en cualquier momento durante la andrógenoterapia. Las áreas dilatadas se rellenan con sangre. Muchos de los casos son clínicamente silenciosos. Cuando muestran los síntomas, los pacientes se presentan con hepatomegalia, además de dolor y sensibilidad en el cuadrante superior derecho.

Las pruebas de enzimas hepáticas, bilirrubina y función hepática obtienen resultados normales. La PH puede resultar mortal si los sinusoides se rompen. La peliosis hepática se diagnostica de modo óptimo mediante biopsia hepática, aunque las imágenes (mediante ecografía, angiografía, tomografía computarizada) pueden demostrar la existencia de lesiones de gran tamaño. Las lesiones pueden disminuir después de la interrupción de la andrógenoterapia.[13,14]

Los andrógenos también pueden dañar de modo no específico a los hepatocitos. Lo cual puede manifestarse como ictericia colestásica o hipertransaminasemia. Habitualmente desaparecerán por completo una vez interrumpida la andrógenoterapia. Existen informes de casos de cirrosis hepática en pacientes que reciben andrógenoterapia de modo continuado.[13] Si no se produce la desaparición de la elevación enzimática después de la retirada de la andrógenoterapia, se debe indicar una biopsia.

Los adenomas hepatocelulares se asocian con la andrógenoterapia. Se trata de tumores benignos que no invaden el tejido circundante. Aunque pueden provocar ruptura y resultar en una hemorragia posiblemente mortal. Los pacientes de AF pueden sufrir la aparición de estos tumores con rapidez (en un plazo de 3 meses desde el inicio de la andrógenoterapia).[14-16] La trombocitopenia aumenta el riesgo de hemorragia en los adenomas hepáticos. El tumor puede disminuir después de la interrupción de la andrógenoterapia. Si persiste, pueden resultar necesarias una resección quirúrgica o una ablación mediante radiofrecuencia, especialmente antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). El diagnóstico habitualmente se realiza mediante ecografía Tanto la

TAC con mejora IV, como la IRM con mejora mediante gadolinio son más sensibles que la ecografía. *Es muy recomendado que todos los pacientes se sometan a estudio (tanto TAC como IRM) antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas si han recibido andrógenoterapia con anterioridad*.

Se ha reportado carcinoma hepatocelular (CHC) con la utilización de andrógenos. Su aparición es esporádica. Algunos estudios han indicado que los pacientes de AF pueden presentar un aumento del riesgo de CHC como resultado de la utilización de andrógenos. El CHC asociado con andrógenos habitualmente no presenta α-fetoproteína sérica alguna, lo cual lo distingue del CHC no asociado a andrógenos.[13] Los pacientes que desarrollan CHC deben interrumpir la andrógenoterapia.

Prevención y manejo de enfermedades hepáticas

Las medidas generales de protección para los niños en riesgo de contraer hepatopatías incluyen la detección, inmunización y evitar los agentes hepatóxicos. La detección de las hepatopatías incluye pruebas de niveles séricos de enzimas hepatocelulares (ALT y AST) y enzimas biliares (fosfatasa alcalina, CGT y 5'-nucleotidasa.). Para los niños se prefiere GGT y 5'-nucleotidasa en lugar de la fosfatasa alcalina para detectar las lesiones de las células biliares, ya que la fosfatasa alcalina puede verse elevada por lesiones o crecimiento óseo. Los niveles de bilirrubina conjugada elevados reflejan obstrucciones biliares o lesiones hepatocelulares muy significativas. Los estudios de coagulación (IIR, TPT) y albúmina se llevan cabo para investigar la función hepatocelular. Una ecografía con Doppler proporciona información sobre la textura del hígado (que puede sugerir una infiltración adiposa o fibrosis), un compromiso vascular y obstrucción biliar.

Los pacientes que muestran una elevación de las enzimas hepáticas deberían sujetarse a una evaluación hepática completa por un hepatólogo pediátrico. La evaluación deberá incluir una detección por las causas comunes de hepatopatías, sobrecarga férrica y una evaluación de la severidad de la enfermedad hepática. En algunos casos podría ser necesaria una biopsia hepática.

Los pacientes deberán inmunizarse contra hepatitis A y B. Deberán usarse tituladores para confirmar la inmunización. Deben evitarse en lo posible los fármacos hepatotóxicos, incluido el alcohol. En la gran mayoría de las hepatopatías es recomendable realizar una evaluación anual de los niveles de vitaminas solubles en grasa.

Complicaciones gastrointestinales y hepáticas del TCMH

Antes del TCMH, debe realizarse a los pacientes una evaluación gastrointestinal, hepática y nutricional completa. Si existe dolor abdominal crónico no diagnosticado, es posible que sea necesaria una endoscopia para la detección de fuentes potenciales de sangrado e inflamación. Los pacientes que necesitan la inserción de una sonda gástrica deberán llevarlo a cabo al menos tres meses antes del TCMH para asegurar que la zona ha sanado completamente antes de la citoreducción. Las infecciones o irritaciones en el sitio deben ser tratadas antes del TCMH. Debe evaluarse cualquier diarrea, en especial para detectar organismos oportunistas. Se debe alcanzar un estado nutricional óptimo antes del TCMH, a pesar que se espera que esto se lleve a cabo con suficiente anticipación previa al TCMH. Se deberá evaluar la presencia de una lesión de células hepáticas o función hepática antes del trasplante (vea lo anterior). Para los pacientes que recibieron

andrógenos anteriormente, es esencial realizar una evaluación de adenomas con una ecografía y una TAC y una IRM.

El repaso del espectro de complicaciones hepáticas e intestinales de un TCMH va más allá del entorno de esta obra. Vamos a enfatizar las complicaciones que ocurren después de los primeros 100 días postrasplante (en general, después de que el paciente abandona el centro de trasplantes) y aquellas cuestiones que son exclusivas de AF.

Los pacientes con AF que se someten a un TCMH enfrentan un riesgo más elevado de enfermedad grado II-IV de injerto contra anfitrión (GvHD).[17] Tanto el intestino como el hígado están involucrados en GvHD. La GvHD crónica se desarrolla en muchos pacientes de AF postrasplante. Los pacientes con GvHD intestinal crónica podrían experimentar diarrea con mala absorción lo que hace difícil mantener el peso. En ocasiones puede desarrollarse un estrechamiento intestinal acompañado de dolor. La insuficiencia pancreática es poco común, pero debe ser tomada en cuenta en pacientes con mala absorción de grasas.

La GvHD crónica aumenta el riesgo de carcinoma de células escamosas en los pacientes de AF.[18] Los médicos que manejan a estos pacientes a largo plazo deben tener en cuenta este riesgo.

La GvHD hepática crónica se caracteriza usualmente por colestasis, pero pueden ocurrir elevaciones rápidas de transaminasas a medida que se reduce la inmunosupresión. La hepatitis viral crónica es un resultado poco común de un TCMH. Si hay alguna confusión respecto al diagnóstico, lo indicado es una biopsia hepática. La GvHD hepática crónica se trata con

inmunosupresores y ácido ursodeoxicólico (20 mg/kg/día). La colestasis puede llevar a una mala absorción de vitaminas solubles en grasa y a controlar las vitaminas A, E, D y K (generalmente controlando el IIR) para permitir una suplementación apropiada.[19]

La nutrición como tratamiento

Las terapias complementarias no se apoyan en estudios clínicos basados en pruebas y se utilizan *en combinación* con los cuidados médicos habituales. Las terapias alternativas tampoco se apoyan en estudios clínicos basados en pruebas, pero se utilizan *en lugar de* los cuidados médicos habituales. Muchas familias consideran los alimentos y, por extensión, los complementos dietéticos, las vitaminas y los micronutrientes, como "naturales" y, por lo tanto, inocuos. La industria que produce regímenes de alimentación y suplementos alimenticios complementarios o alternativos es una industria multimillonaria y ajena a la legislación, pero con el incentivo claro de promocionar sus productos independientemente del grado de eficacia demostrada. Muchos regímenes y suplementos alimenticios complementarios o alternativos son dañinos directa o indirectamente, en este último caso debido a la sustitución del tratamiento médico habitual.

Los pacientes con AF pueden considerar tratamientos multivitamínicos o la complementación con antioxidantes y oligoelementos. Los pacientes deben ser conscientes de que existen algunas investigaciones relacionadas con la agresión oxidativa en la AF.[20] Las preocupaciones relativas a estos tratamientos incluyen los posibles efectos secundarios de algunos complementos y la cuestión de si algunos de ellos

pueden favorecer la aparición de tumores. En particular, el exceso de vitaminas A, D, C y L la niacina puede resultar tóxicos. Utilizando criterios basados en pruebas, no se ha demostrado que ningún tratamiento con antioxidantes, multivitaminas o micronutrientes sea eficaz en el tratamiento de la AF. Se necesitan estudios controlados de los complementos para demostrar la eficacia y limitar el riesgo de efectos adversos.

Riesgos particulares están asociados a los productos que contienen complementos de hierro, vitaminas A, C, y E y ácidos grasos omega-3. Deben evitarse los productos que contienen hierro para reducir el riesgo de exacerbar la acumulación de hierro en el hígado y en otros tejidos. La vitamina C potencializa la absorción de hierro. A pesar de que no se restringen los alimento que contienen vitamina C, sí deben evitarse los productos que contienen vitamina C (multivitaminas o jugos o bebidas de frutas fortificadas). En estudios mayores, se han asociado tanto los complementos de vitamina E como los de A con *un nivel* de riesgo mayor de cáncer. Sin mediar más estudios, deben evitarse. Dosis mayúsculas de ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado) puede aumentar el riesgo de sangrado por inactividad de las plaquetas. En esta población con niveles reducidos de plaquetas deben evitarse los productos que impiden la función de las plaquetas.

Resulta esencial que los médicos que tratan a niños con AF conozcan los tratamientos complementarios o alternativos. Debe preguntarse a los pacientes y a sus padres sobre la utilización de estos tratamientos. Con frecuencia, los pacientes y sus familias desean controlar algún aspecto de los cuidados y la alimentación parece una opción inocua. Dado que los niños con AF presentan problemas nutricionales significativos que a menudo se pasan por alto, pocas cosas les disuaden, a

no ser que su médico se implique en estas decisiones. La información sincera y sin juicios de valor a modo de diálogo sobre los tratamientos complementarios o alternativos, ofrece al médico la oportunidad de educar a los padres sobre sus opciones. Los médicos y las familias pueden acceder a información sobre tratamientos alimenticios complementarios o alternativos en el sitio Web de la Oficina de Medicina Oncológica complementaria y Alternativa de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses, http://www.cancer.gov/occam, donde existen varios enlaces con información fiable.

Referencias

1. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: Harcourt Health Sciences; 2003.

2. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; **126**(3): 915-925.

3. Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld J, et al. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; **39**(6): 867-71.

4. Pena A, Hong A. Advances in the management of anorectal malformations. *American Journal of Surgery* 2000; **180**(5): 370-376.

5. Levitt MA, Pena A. Outcomes from the correction of anorectal malformations. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; **17**(3): 394-401.

6. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; **107**(4): 744-754.

7. Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutrition in Clinical Practice* 2005; **20**(4): 400-410.

8. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; **43**(3): 209-219.

9. Pascual Lopez A, Roque i Figuls M, Urrutia Cuchi G, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; **27**(4): 360-369.

10. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990; **65**(12): 2657-2662.

11. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**(7): 2624-2631.

12. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 2005; **352**(20): 2100-2109.

13. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992; **12**(2): 73-79.

14. Westaby D, Portmann B, Williams R. Androgen related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients. *Cancer* 1983; **51**(10): 1947-1952.

15. Touraine RL, Bertrand Y, Foray P, Gilly J, Philippe N. Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia. *European Journal of Pediatrics* 1993; **152**(8): 691-693.

16. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *American Journal of Hematology* 2004; **77**(3): 257-267.

17. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004; **103**(1): 73-77.

18. Gluckman E, Wagner JE. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2008; **41**: 127-132.

19. McDonald GB. Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; **24**(3): 441-452.

20. Pagano G, Korkina LG. Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia. *Cancer Causes and Control* 2000; **11**(10): 881-889.

Capítulo 5

Diferencias en brazos y manos en la AF

Dr. Scott H. Kozin

Introducción

Los niños con anemia de Fanconi presentan anomalías de las extremidades superiores (diferencias). Aproximadamente el 50% de los niños con AF presenta anomalías esqueléticas y cerca del 70% de ellos presenta anomalías de las extremidades superiores. Los problemas más habituales afectan al pulgar y al borde radial del antebrazo. Esta sección tratará sobre las dolencias en las extremidades superiores de los niños con AF, incluyendo el diagnóstico, tratamiento y desenlace clínico. El tratamiento específico administrado debe ser personalizado y estar adaptado a cada niño y familia. El proceso de decisión es multifactorial y requiere la participación de la familia, el médico y el terapeuta físico.

Evaluación inicial

Se recomienda la derivación temprana (durante los primeros meses) a un especialista en extremidades superiores para niños con anomalías congénitas en las extremidades. El médico que realiza la evaluación debe establecer una relación entre paciente y médico, y con experiencia en el diagnóstico y manejo de las anomalías congénitas de las extremidades superiores. Esto es especialmente importante en niños con AF que necesiten cuidados coordinados entre varios especialistas. Un médico que trabaje con problemas de las extremidades en adultos puede no sentirse

cómodo tratando a niños. Se recomienda la derivación a un cirujano ortopédico de manos especializado en pediatría, con un *certificado de especialización en cirugía de mano*.

La derivación y la evaluación tempranas establecen una relación médico-paciente con el niño y su familia. Además la evaluación y discusión del tema permite responder a muchas de las preguntas que los padres tienen sobre las anomalías de las extremidades relacionadas con su causa, tratamiento y expectativas. Frecuentemente, los padres buscan información en Internet, lo que puede resultar en un compendio de mala información. Además, muchos niños con problemas de las extremidades superiores requieren de una terapia temprana, misma que puede iniciarse después de la evaluación inicial.

La evaluación de las extremidades suele tener lugar antes del diagnóstico de AF. La indicación precisa para una prueba de provocación de ruptura cromosómica u otra prueba para la AF en niños con anomalías en las extremidades todavía está en desarrollo. Debería considerarse la realización de pruebas en cualquier niño con anomalías aisladas en pulgar o manos. Recomendamos una prueba de ruptura cromosómica en todos los niños con deficiencias del pulgar o del borde radial del antebrazo. Otros hallazgos, como la pigmentación anómala de la piel (*manchas de color café con leche*), el retraso en el crecimiento y la microcefalia, merecen un análisis adicional.

Tabla 1: Clasificación de Hipoplasia del pulgar		
Tipo	**Observación**	**Tratamiento**
I	Hipoplasia menor generalizada	Aumento
II	A. Ausencia de músculos tenares intrínsecos B. Estrechamiento del espacio entre el pulgar y el índice C. Insuficiencia del ligamento colateral cubital (LCC)	A. Oponentoplastia B. Liberación del espacio entre el pulgar y el índice. C. Reconstrucción del LCC
III	Observaciones similares al tipo II, además de: anomalías extrínsecas del músculo y tendón Déficit óseo A. Articulación carpometacarpiana estable B. Articulación carpometacarpiana inestable	A. Reconstrucción B. Pulgarización
IV	*Pouce flottant* o pulgar flotante	Pulgarización
V	Ausencia	Pulgarización

Adaptado de James et al.

Anomalías (Diferencias)

Las anomalías más habituales en niños con AF afectan al pulgar y pueden incluir o no el borde radial del antebrazo. El pulgar puede ser más pequeño (hipoplasia) o estar ausente. De modo similar, el radio puede verse acortado (hipoplasia o deficiencia) o estar ausente.

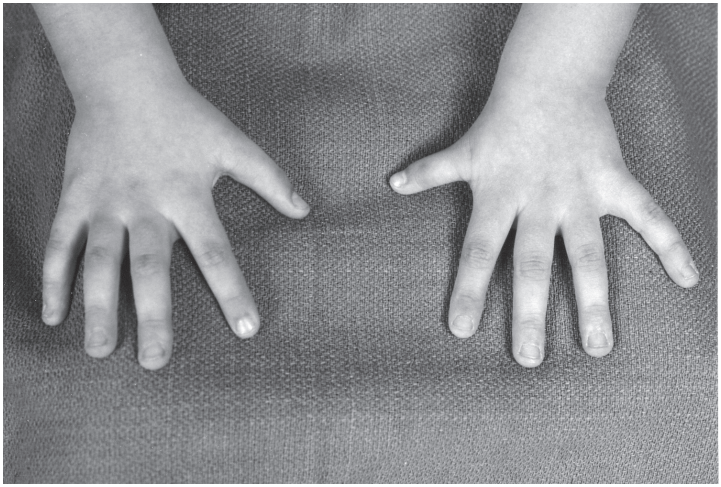


Figura 1A

Figuras 1A y 1B: Niño de seis años con hipoplasia en pulgar izquierdo. Se aprecia una deficiencia de tipo II con estrechamiento de espacio entre pulgar e índice y ausencia de los músculos tenares.

Pulgar

El subdesarrollo de los pulgares muestra diversos grados de deficiencia y se ha clasificado en cinco tipos. Esta tipificación guía las recomendaciones de tratamiento (Tabla 1).

El grado de hipoplasia y ausencia varía y no es consistente entre los niños con AF, lo que crea muchos algoritmos de tratamiento que varían con el grado de implicación.

Una deficiencia de tipo I representa una ligera hipoplasia del pulgar sin ausencia específica de estructuras. Esta deficiencia leve puede pasar desapercibida. Una deficiencia de tipo II implica más afectación y se caracteriza por el estrechamiento del espacio entre el pulgar y el índice, la ausencia del músculo tenar y la inestabilidad de la articulación metacarpofalángica (Figuras 1A y 1B).

La hipoplasia de tipo III presenta anomalías similares a las asociadas con el tipo II, con la adición de anomalías esqueléticas y musculotendinosas. Las anomalías de tipo III se dividen en III-A y III-B, dependiendo de la presencia o ausencia de una articulación carpometacarpiana estable. La deficiencia de tipo IV representa una expresión grave de hipoplasia de pulgar y denota un pulgar flotante o dedo residual (Figura 2).

El tipo V se caracteriza por la ausencia completa del pulgar (Figura 3).

Pulgares hipoplásicos, flotantes y ausentes

La principal distinción entre un pulgar reconstruible y uno que exija ablación (es decir, remoción) es la presencia o ausencia de articulación carpometacarpiana. Una articulación carpometacarpiana inestable elimina la posibilidad de reconstrucción del pulgar y se trata mejor mediante ablación y pulgarización. La diferenciación clínica entre los tipos III-A y III-B puede resultar difícil. El niño contribuye a discriminar entre ambos tipos mediante la pauta de utilización. Un pulgar inestable (tipo III-B) no se incorpora al agarre o el pellizco. La prensión o el pellizco se realizan entre el índice y los dedos largos, y el índice tiende a colocarse en posición prona y a rotar hacia el exterior de la palma. En casos equívocos, la decisión se complica todavía más por el retraso en la osificación de los huesos en la base del pulgar (el trapecio y el trapezoide), que no se osifican hasta los cuatro a seis años de edad. La decisión de ablación de un pulgar hipoplásico sin base es a menudo un proceso difícil para los padres y cuidadores. Puede resultar útil hablar con el cirujano y con otras familias que hayan tomado decisiones similares.

Un pulgar ligeramente más pequeño de lo normal (tipos I, II y III-A) puede reconstruirse o aumentarse

Figura 2: Niño de un año con deficiencia de pulgar de tipo IV, unido al lado radial de la mano, también conocido como pulgar flotante *(pouce flottant). (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)*

Figura 3: Niño de seis años con ausencia completa, o deficiencia de tipo V, del pulgar derecho. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

mediante transferencias de tendón para aumentar su movilidad y utilización. La reconstrucción de los pulgares en los tipos II y III-A requiere la solución de todos los elementos deficientes. La postura del pulgar en aducción se corrige mediante la apertura del espacio entre el pulgar y el dedo índice. La inestabilidad de la articulación metacarpofalángica se rectifica con la reconstrucción del ligamento colateral cubital. La deficiencia de los músculos tenares se mejora mediante su sustitución por un tendón o mediante la transferencia muscular desde el dedo anular o meñique al pulgar (Figura 4). Esta transferencia devuelve el movimiento activo y mejora la función. Hay un efecto insignificante en el dedo donante.

El pulgar ausente o sin base estable (tipos III-B, IV y V) se elimina y el dedo índice se pasa a la posición del pulgar. El dedo índice desplaza junto con sus nervios, arterias, tendones y músculos. Este procedimiento es conocido como pulgarización. El momento de su

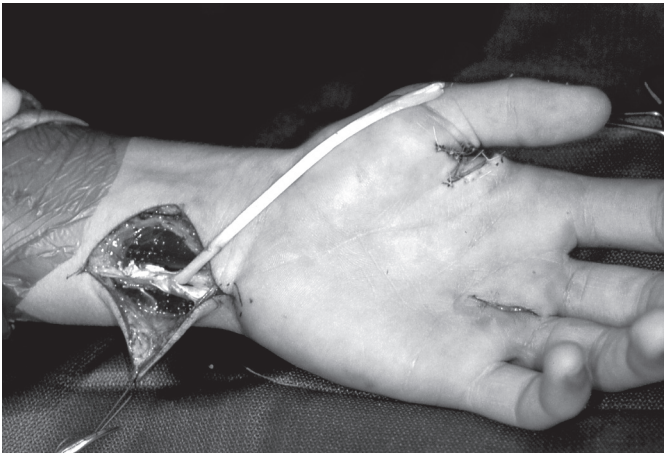


Figura 4: Transferencia de tendones del dedo anular al pulgar hipoplásico para aumentar el movimiento y compensar la falta de músculos tenares.

realización continúa siendo controvertido, con una tendencia hacia su realización temprana (entre los 6 meses y 1 año de edad), antes del desarrollo normal del pinzado fino o superior (habitualmente hacia los 15 meses de edad). Esta intervención temprana aprovecha la capacidad de ajuste del cerebro inmaduro para ajustarse al nuevo pulgar. Además, la cirugía tempana evita la aparición de pautas compensatorias de pinzado lateral entre dedos adyacentes. En la actualidad, el procedimiento se realiza en algún momento entre los 6 meses y los 2 años de edad, dependiendo del estado de salud del niño, el grado de deficiencia del antebrazo y la preferencia del cirujano.

La deformidad del antebrazo concomitante suele tener preferencia para el tratamiento, lo cual retrasa la pulgarización del índice. La pulgarización exige una técnica quirúrgica meticulosa, puesto que el índice debe acortarse, girarse y reconstruirse con los músculos que lo rodean para darle el aspecto y la función de un pulgar (Figura 5). El cirujano deberá estar familiarizado y tener amplia experiencia con este procedimiento.

Los resultados después de la pulgarización se relacionan directamente con el estado del índice transpuesto antes de la cirugía. Un índice rígido ofrecerá un pulgar estable para el agarre grueso, pero poco capaz para un pinzado fino. Por el contrario, un índice móvil transferido a la posición del pulgar puede ofrecer estabilidad para el agarre y movilidad para el pinzado fino (Figura 6). Se ha demostrado que los buenos resultados tempranos después de la pulgarización continúan durante la etapa adulta.

Otras anomalías del pulgar

Aunque la hipoplasia es la anomalía más habitual en los pulgares de los niños con AF, se han comunicado otras. El pulgar puede presentar un hueso adicional

Figura 5: La pulgarización exige una técnica quirúrgica meticulosa para dar la apariencia y función de un pulgar. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

Figura 6: Niño de tres años de edad después de la pulgarización del dedo índice derecho, con una apariencia y función satisfactorias, incluido el agarre de objetos grandes y pequeños. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

(conocido como pulgar trifalángico) o estar duplicado. Se desconoce la prevalencia exacta de estas anomalías.

Pulgar trifalángico

Un pulgar trifalángico presenta una falange adicional, de tamaño y forma variables. Si es pequeña, con forma normal, puede tratarse sin una operación quirúrgica (Figura 7).

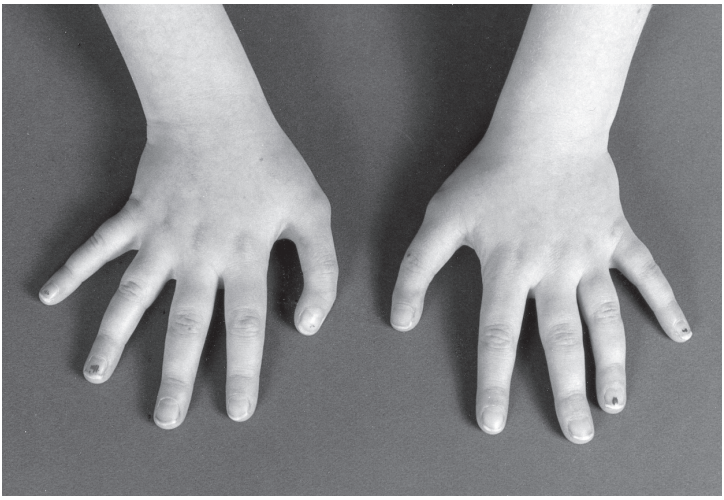


Figura 7: Niño de nueve años de edad con pulgares trifalángicos, ligeramente angulados y más largos que un pulgar normal.

Debe realizarse un seguimiento del pulgar para comprobar su alineación y longitud hasta la madurez esquelética. Una falange adicional en forma de cuña produce desviación del pulgar y se recomienda tratamiento. Se extirpa un pequeño hueso y se reconstruyen los ligamentos adyacentes. Una falange adicional grande y en forma de cuña produce desviación y una longitud excesiva. Puede realizarse la extirpación de la falange, pero resulta habitual la inestabilidad posterior a la cirugía. Una mejor opción es la fusión de la falange anómala con una falange adyacente junto con la eliminación de una cuña de hueso. Este

procedimiento elimina la articulación supernumeraria, reduce la longitud del dedo y realinea el pulgar.

Duplicación del pulgar

La duplicación del pulgar (polidactilia preaxial) puede ser parcial o completa y se ha clasificado en varios tipos, dependiendo del grado de replicación esquelética (Figura 8 y Tabla 2). En esta clasificación, la extensión de la duplicación se define según si los componentes están unidos próximamente (bífido) o completamente separados (duplicado).

La duplicación del pulgar implica más que los elementos óseos, puesto que las partes pueden compartir uñas, tendones, ligamentos, articulaciones y estructuras neurovasculares. El tratamiento con frecuencia exige la utilización de porciones de cada componente para construir un pulgar correctamente alineado y funcional. Esta decisión no es siempre sencilla y requiere un examen cuidadoso. Los tejidos

Figura 8: Niño de un año con duplicación de pulgar derecho antes de su corrección quirúrgica. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

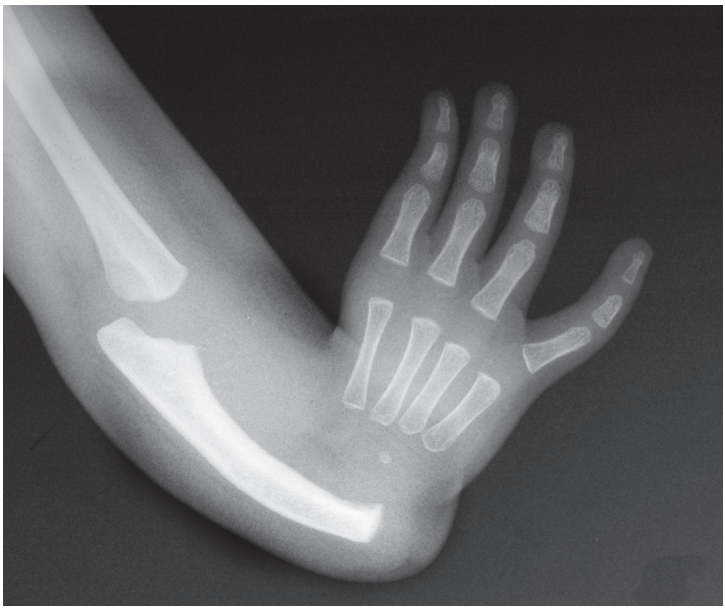
blandos del pulgar extirpado se utilizan para aumentar el que se conserva, incluyendo el ligamento colateral y los músculos intrínsecos. Es necesario realizar la modificación de la superficie articular por medio de una osteotomía o la reconstrucción articular y realineación del tendón para optimizar el funcionamiento del pulgar. Independientemente del tratamiento, el pulgar reconstruido será más pequeño que uno normal y carecerá de algunos movimientos.

Tabla 2: Clasificación de pulgares duplicados	
Tipo	**Elementos duplicados**
I	Falange distal bífida
II	Falange distal duplicada
III	Falange bífida normal
IV	Falange proximal duplicada*
V	Falange metacarpal bífida
VI	Falange metacarpal duplicada
VII	Componente trifalángico

* Tipo más común
Adaptado de Wassel et al.

Deficiencia radial

El radio puede ser ligeramente más pequeño, considerablemente más pequeño o estar ausente. La gravedad de la deficiencia radial se gradúa de I a IV y se basa en la interpretación de radiografías (Tabla 3). La osificación del radio se retrasa en la deficiencia radial y la diferenciación entre la ausencia total y parcial (tipos III y IV) no puede establecerse hasta aproximadamente los tres años de edad. La variación más habitual es la ausencia completa del radio (tipo IV), en la que la mano desarrolla una relación perpendicular con el antebrazo (Figura 9A y B). En niños con AF, la ausencia completa del radio se produce junto con ausencia del pulgar.



Figuras 9A y 9B: Radiografía y fotografía clínica de un niño de ocho años de edad, con ausencia total del radio izquierdo y una alineación perpendicular entre la mano y el antebrazo. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

Tabla 3: Clasificación de la deficiencia radial		
Tipo	**Observaciones radiográficas**	**Características clínicas**
I Radio corto	Epífisis distal radial retrasada en apariencia. Epífisis proximal radial normal. Ligero acortamiento del radio sin arqueamiento del cúbito.	Desviación radial menor de la mano. La hipoplasia del pulgar es la característica clínica más importante que requiere tratamiento.
II Hipoplasia	Epífisis distal y proximal presente. Crecimiento anómalo en ambas epífisis. Mayor densidad, acortamiento y arqueamiento del cúbito.	Radio en miniatura. Desviación radial moderada de la mano
III Ausencia parcial	Ausencia parcial (distal, media, proximal) del radio. La ausencia distal 1/3-2/3 es la más común. Mayor densidad, acortamiento y arqueamiento del cúbito	Desviación radial severa de la mano
IV Ausencia total	Radio ausente. Mayor densidad, acortamiento y arqueamiento del cúbito	Tipo más común. Severa desviación radial de la mano.

Ya que la osificación del radio se retrasa en la deficiencia radial, diferenciación entre la ausencia total y parcial (tipos III y IV) no puede establecerse hasta aproximadamente los tres años de edad. La centralización está indicada en los tipos II, III y IV. Adaptado de Bayne and Klug.

Una deficiencia de tipo I es la expresión más leve, caracterizada por un acortamiento leve del radio sin un arqueamiento grave del cúbito. A pesar de que es aparente la desviación radial mínima de la mano, también puede ser evidente una hipoplasia significativa del pulgar. Una deficiencia tipo II se presenta con un radio miniatura con anormalidades de la placa de crecimiento y una desviación moderada de la muñeca. Una deficiencia tipo III es la ausencia parcial del radio, más comúnmente de la porción distal y una severa desviación radial de la muñeca. La ausencia completa del radio es una deformidad de tipo IV y es la variante más habitual.

En la ausencia completa del radio (tipo IV), el húmero puede o no ser más corto de lo esperado y, con frecuencia, el codo carece de movilidad, especialmente en la flexión. El antebrazo es siempre más corto, puesto que el cúbito mide aproximadamente el 60% de la longitud normal en el momento del nacimiento. La discrepancia de longitud persiste durante el periodo de crecimiento. El cúbito se presenta más denso y a menudo arqueado hacia el radio ausente. La rotación del antebrazo está ausente en la aplasia parcial o completa del radio, aunque existe cierta rotación mediante el carpo. La muñeca se encuentra colocada con una desviación radial variable. Los huesos del carpo retrasan su osificación y el escafoides y el trapecio a menudo están ausentes o son hipoplásicos. El índice y los dedos largos pueden ser rígidos y delgados, con articulaciones con movimiento limitado. Los dedos anular y meñique se ven menos afectados y, a menudo, presentan una movilidad mejor.

Las estructuras neurovasculares también son aberrantes, puesto que la arteria y el nervio radial a menudo se encuentran ausentes. El nervio cubital es normal, mientras que el nervio radial habitualmente termina en el codo. Un nervio mediano aumentado sustituye su ausencia y proporciona una rama dorsal amplia para obtener la sensación en el lado radial de la mano. Esta rama se coloca en el pliegue entre la muñeca y el antebrazo, y resulta de crítica importancia una apreciación de su ubicación subcutánea durante la incisión quirúrgica siguiendo el lado radial de la muñeca.

Objetivos, indicaciones, y contraindicaciones para el tratamiento

Los objetivos básicos del tratamiento son:

1) corrección de la desviación radial de la muñeca;
2) equilibrio de la muñeca en el antebrazo;

3) mantenimiento del movimiento de muñeca y dedos;
4) favorecimiento del crecimiento del antebrazo;
5) mejora de la función de la extremidad.

El ligero acortamiento del radio (deficiencia de tipo I) exige un alargamiento continuado y puede necesitar una transferencia de tendones para volver a equilibrar la muñeca. El tratamiento resulta relativamente simple. La ausencia parcial o completa resulta más habitual (tipos II, III y IV) y presenta más dificultad para el tratamiento. La muñeca asume una posición de desviación radial grave, que acorta un antebrazo ya de pequeño tamaño, coloca los tendones flexor y extensor extrínsecos en un ángulo desfavorable y crea carencias funcionales. El trastorno funcional es mucho mayor en los casos bilaterales que en los unilaterales. Las anomalías digitales también exigen consideración durante la formulación de un plan de tratamiento, puesto que unos dedos rígidos y un pulgar deficiente dificultarán la prensión y crearán impedimentos funcionales añadidos.

La deformidad de la desviación radial se trata mediante una combinación de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico que comienza poco después del nacimiento. El tratamiento inicial para la ausencia del radio es el estiramiento, tanto por el terapeuta como por el cuidador. Se recomienda habitualmente en cada cambio de pañal, siendo de gran importancia para el éxito general del tratamiento. La fabricación de una férula resulta difícil en el neonato con un antebrazo acortado y a menudo se retrasa hasta que el antebrazo es lo suficientemente largo como para admitir una férula (Figura 10). Las férulas se utilizan para mantener la mano en alineación recta. Si no se administra tratamiento alguno, la mano se desarrollará perpendicularmente al antebrazo.

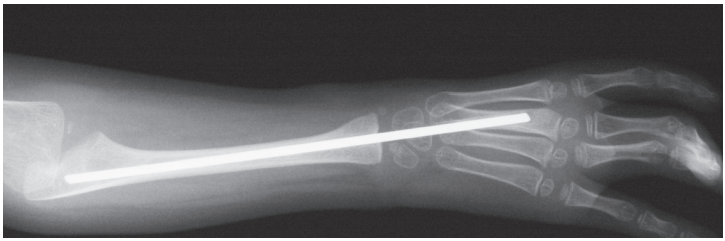
Figura 10: Férulas bilaterales para las extremidades superiores con el objetivo de mantener las muñecas en alineación recta.

Los tratamientos quirúrgicos para las deficiencias II, III y IV implican la colocación de la muñeca sobre el cúbito, que es el único hueso importante en el antebrazo. Este procedimiento que se conoce como "centralización" o "radialización". La centralización continúa siendo el procedimiento principal para la realineación del carpo sobre la parte distal del cúbito. Las contraindicaciones de la intervención quirúrgica son: una deformidad leve con apoyo adecuado para la mano (tipo 1), una contractura de la extensión del codo que impide que la mano alcance la boca. En estos niños, la desviación radial de a muñeca facilita la función manos a la boca, y si se endereza, se afectaría aún más este movimiento. Otra contraindicación para la centralización es la adaptación adulta a la deformidad.

El procedimiento se realiza habitualmente a la edad aproximada de un año y la corrección inicial es

impresionante. Lamentablemente, la capacidad para mantener la corrección e impedir la recurrencia no se ha resuelto todavía por completo. La centralización se realiza mediante la liberación de las unidades musculotendinosas radiales, aberrantes y tensas, y las bandas fibrosas contraídas anómalas para permitir la corrección pasiva del carpo sobre el extremo del cúbito (Figura 11A y B).

A continuación, se reduce el carpo sobre la parte distal del cúbito para su centralización. En casos graves, no puede obtenerse una reducción adecuada y



Figuras 11A y 11B: Radiografía y apariencia clínica después de la centralización y colocación del corpus sobre el cúbito distal. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

resultan necesarias medidas alternativas. Las opciones quirúrgicas incluyen la carpectomía, el rasurado limitado de la epífisis de la parte distal del cúbito o la aplicación de un fijador externo seguida de una separación post-operatoria y retraso de la centralización formal. De hecho, un gran número de casos de deficiencia radial con deformidad rígida se tratan con separación preliminar de tejidos blandos (es decir, fijación externa) antes de la centralización para estirar las estructuras radiales tensas y facilitar la reducción carpiana.

Después de la colocación del carpo en el extremo del cúbito, se equilibran los tejidos blandos tensando la cápsula y transfiriendo tendones para redireccionar las fuerzas de desvío. La muñeca se mantiene en su posición mediante un alambre de Kirschner. Un arco cubital superior a 30 grados exige una osteotomía de cuña concomitante en el extremo de la deformidad para corregir la angulación. El alambre de Kirschner se extrae entre ocho y doce semanas después de la operación. Se prepara una férula y se retira para los ejercicios, con una remoción gradual de la misma. Se recomienda un tratamiento con férula nocturna hasta la madurez esquelética.

Se han propuesto numerosas modificaciones técnicas para mantener la alineación de la posición de la muñeca (Figura 12). Entre ellas se incluye la sobrecorrección del carpo, la transferencia adicional de tendones y la fijación prolongada del alambre de Kirschner. Se ha defendido incluso la transferencia microvascular de dedos del pie para apoyar el lado radial de la muñeca con una parte en crecimiento. La falange proximal del dedo del pie se fusiona con la base del segundo metacarpo y el metatarso proximal se fija al lado de la parte distal del cúbito.

Figura 12: Niño de ocho años después de la centralización de la muñeca izquierda para realinear el carpo sobre el extremo del cúbito y enderezar el antebrazo.

Por desgracia, no existe ningún método fiable y permanente que corrija la desviación radial, equilibre la muñeca y permita el crecimiento continuado del antebrazo. En la actualidad, continúa siendo una tarea ímproba el mantenimiento del carpo sobre el extremo del cúbito sin sacrificar la movilidad de la muñeca o impedir el crecimiento del antebrazo. La recurrencia después de la centralización es la causa más habitual de fracaso, posiblemente multifactorial. Las causas operatorias incluyen la imposibilidad de obtener una corrección completa en la operación quirúrgica, una liberación de tejidos blandos radiales inadecuada y el

fracaso del equilibrio de la fuerza radial. Las razones post-operatoria consisten en la retirada temprana del alambre de Kirschner, un mal uso de la férula después de la operación y la tendencia natural del antebrazo acortado y de la mano a desviarse en dirección radial durante la utilización de mano a boca.

El tratamiento de la recurrencia de la deformidad debe ser personalizado para cada paciente y su deformidad específica. Las indicaciones para un procedimiento de revisión no se han definido claramente todavía. Igualmente, las indicaciones para el alargamiento del antebrazo de modo que supere el acortamiento inherente están todavía por esbozar. Se ofrece la opción quirúrgica a los pacientes y familiares interesados en corregir la deformidad y dispuestos a cumplir un curso post-operatorio riguroso. El alargamiento o la histogénesis por distracción mediante un fijador externo (por ejemplo, un dispositivo de Ilizarov) usualmente es parte del del tratamiento y resulta de crítica importancia la educación previa a la operación (Figura 13).

Esta forma sofisticada de tratamiento introduce complicaciones añadidas, como infección de la vía de los clavos, fractura del hueso regenerado y rigidez digital que deben ser analizadas antes de la operación. En algunas ocasiones, los adolescentes con antebrazos acortados pueden desear alargar sus brazos para mejorar la apariencia y la función. El alargamiento del cúbito puede realizarse con un fijador externo y distracción gradual. Sin embargo este alargamiento del cúbito es muy laborioso y puede requerir de periodos prolongados de tiempo en el dispositivo esperando la consolidación ósea (Figura 14).

En última instancia, puede contemplarse la fusión de la articulación cubito-carpiana en determinados casos para

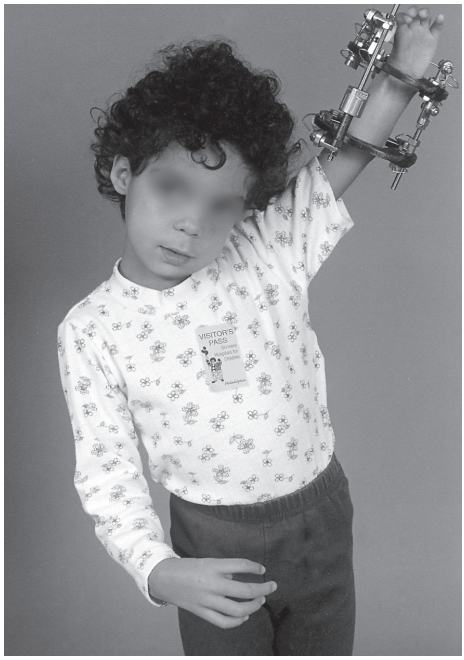


Figura 13: Niño de cuatro años con deformidad recurrente de la muñeca izquierda tratada con histogénesis de distracción utilizando un dispositivo de Ilizarov para estirar las estructuras tensas de los tejidos blandos.

Figura 14: Cirugía a un adolescente para el alargamiento bilateral simultáneo del antebrazo para alargar los brazos. (Cortesía del Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

mantener derecha la muñeca. La fusión de la muñeca resulta en una pérdida permanente de su movilidad. Por lo que resulta obligatorio realizar una evaluación cuidadosa del uso de la mano y del movimiento compensatorio antes de este procedimiento. Una herramienta pre-operatoria valiosa es la evaluación funcional por un terapeuta. Deben tomarse medidas extremas para garantizar que la fusión de muñeca no resultará en pérdida de función.

Cuestiones emocionales

A los padres de los niños nacidos con anomalías congénitas les preocupan mucho la presión y las burlas de los compañeros. El médico debe reconocer esta probabilidad, favoreciendo el apoyo complementario y fomentando el afecto de los padres durante esos momentos. Existen textos disponibles para ayudar a los niños y a sus familias a comprender las anomalías de las extremidades de sus hijos, aunque las conversaciones con los padres son fundamentales. Los compañeros de juego escolar son muy conscientes de las diferencias congénitas en las extremidades lo cual será motivo de conversación y posibles burlas. A medida que los niños congénitamente diferentes crecen, desarrollan mecanismos de defensa internos y externos para responder a sus anomalías. El médico debe ser parte del sistema de apoyo del niño y hablar claramente sobre su anomalía, respondiendo a las preguntas sobre la opinión de los otros niños. Estas conversaciones a menudo resultan perspicaces y reveladoras, tanto para el médico como para la familia. Las dificultades derivadas de la presión de los compañeros exigen asesoramiento para favorecer el desarrollo emocional.

Transición de pacientes de AF pediátricos a pacientes de AF adultos

Afortunadamente, muchos niños con AF viven y prosperan al llegar a la edad adulta. Generalmente ya se completó toda la cirugía de las manos y el seguimiento periódico no es necesario. Sin embargo, recomendamos una evaluación ocasional para determinar si se desarrollan algunos problemas. Muchas instalaciones pediátricas no atienden a adultos, por lo que es necesaria la transición a una práctica adulta. Los pacientes deberían consultar a su cirujano pediátrico de las manos para solicitar recomendaciones acerca de sus cuidados. Se recomienda la derivación a un cirujano ortopédico de manos especializado en pediatría, con un *certificado de especialización en cirugía de mano*.

Referencias

Pulgar hipoplásico

Clark DI, Chell J, Davis TR. Pollicization of the index finger. A 27-year follow-up study. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1998; **80B**: 631-635.

Graham TJ, Louis DS. A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb. *Journal of Hand Surgery* 1998; **23A**: 3-13.

Lister G. Reconstruction of the hypoplastic thumb. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; **195**: 52-65.

Kozin SH, Weiss AA, Weber JB, Betz RR, Clancy M, Steel H. Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb. *Journal of Hand Surgery* 1992; **17A**: 880-884.

Manske PR, McCarroll HR Jr, James MA. Type III-A hypoplastic thumb. *Journal of Hand Surgery* 1995; **20A**: 246-253.

Duplicacion del pulgar

Cohen MS. Thumb duplication. *Hand Clinics* 1998; **14**:17-27.

Dobyns JH, Lipscomb PR, Cooney WP. Management of thumb duplication. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; **195**: 26-44.

Ezaki MB. Radial polydactyly. *Hand Clinics* 1990; **6**: 577-588.

Wassel HD. The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1969; **125**: 175-193.

Deficiencia radial

Bayne LG, Klug MS. Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. *Journal of Hand Surgery* 1987; **12**: 169-179.

Bora FW Jr, Osterman AL, Kaneda RR, Esterhai J. Radial club-hand deformity. Long-term follow-up. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1981; **63A**: 741-745.

Damore E, Kozin SH, Thoder JJ, Porter S. The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand. *Journal of Hand Surgery* 2000; **25A**: 745-751.

Goldfarb CA, Klepps SJ, Daily LA, Manske PR. Functional outcome after centralization for radius dysplasia. *Journal of Hand Surgery* 2002; **27A**: 27: 118-124.

Goldfarb CA, Murtha YM, Gordon JE, Manske PR. Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency. *Journal of Hand Surgery* 2006; **31**: 952-959.

Goldfarb CA, Wall L, Manske PR. Radial longitudinal deficiency: the incidence of associated medical and musculoskeletal conditions. *Journal of Hand Surgery* 2006; **31**: 1176-1182.

Heikel HV. Aplasia and hypoplasia of the radius. Studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect. *Acta Orthopaedica Scandinavica, Supplementum* 1959; **39**: 1-155.

James MA, McCarroll HR, Manske PR. The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. *Journal of Hand Surgery* 1999; **24A**: 1145-1155.

Lourie GM, Lins RE. Radial longitudinal deficiency. A review and update. *Hand Clinics* 1998; **14**: 85-99.

McCarroll HR. Congenital anomalies: a 25-year overview. *Journal of Hand Surgery* 2000; **25A**: 1007-1037.

Nanchahal J, Tonkin MA. Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency. *Journal of Hand Surgery* 1996; **21B**: 103-107.

Taghinia AH, Al-Sheikh AA, Upton J. Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2007; **120**: 1305-1312.

Vilkki SK. Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial clubhand. *Journal of Hand Surgery* 1998; **23B**: 445-452.

Temas psicosociales

Bradbury E. Psychological issues for children and their parents. Buck-Gramcko D, ed. *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*. London: Churchill Livingstone; 1998; 48-56.

Capítulo 6

Problemas ginecológicos y de fertilidad en pacientes adultas con AF

Dra. Pamela Stratton, Dra. Rahel Ghebre y Dra. Jill Huppert, MPH

Anomalías congénitas del tracto genital

No se ha estudiado lo suficiente a los pacientes con AF para determinar si se encuentran en un nivel de riesgo más elevado de anomalías congénitas del tracto genital. Durante el desarrollo del feto, el tracto genital y el sistema renal es encuentran vinculados. Ya que se han documentado anomalías renales en pacientes con AF,[1] aquellas pacientes a quienes se les ha identificado anomalías renales o del tracto gastrointestinal inferior deberían ser examinadas en busca de malformaciones congénitas del tracto genital, como útero unicorne o dividido o atresia ovárica. En otras poblaciones, la tasa de anomalías renales en aquellas pacientes con anomalías del tracto genital es del 30%.[2]

Menstruación y fertilidad

Las mujeres con anemia de Fanconi (AF) presentan una vida reproductiva corta y probablemente, son menos fértiles que la población en general. Habitualmente su menstruación no comienza hasta la época tardía de la adolescencia y su menopausia empieza poco después de cumplir los treinta años.[3] Estas características que probablemente se relacionan con los efectos de las mutaciones en los genes de AF, puesto que los modelos animales también presentan hipogonadismo y trastornos de la fertilidad[4] o puede estar relacionado con bajo

peso o enfermedades crónicas.[5] Deben considerarse los problemas endocrinos, tales como disfunción tiroidea e hipotalámica, lo que puede afectar el ciclo menstrual (ver el Capítulo 7). La infrecuencia de los ciclos menstruales experimentada por las pacientes de AF podrían ser el resultado de la toma de andrógenos para mejorar la hematopoyesis.

Retraso puberal

Debe considerarse que existe retraso puberal en pacientes que no muestran brotes mamarios al llegar a los 13 años de edad o tienen bajo peso a los 14 años. En la población general, el 90% de las mujeres comienzan a menstruar cerca de los 16 años o 3 años después de los brotes mamarios.[6] Mientras que el retraso puberal puede ser causado por un índice bajo de masa corporal o enfermedades crónicas, las mujeres con menarquia tardía deben ser evaluadas en busca de disfunciones hipotalámicas.[5,6] Si se ha atrasado la pubertad o no se presenta, las pacientes podrían necesitar complementos hormonales para optimizar su crecimiento y desarrollar las características sexuales secundarias (ver Capítulo 7).

Seguimiento ginecológico

Examen ginecológico general

Las pacientes con AF presentan niveles de riesgo muy elevados para contraer cáncer vulvar, así como cáncer cervical y anal. Se recomienda una revisión ginecológica anual para todas las mujeres con AF a partir de los 13 años, que incluya un examen visual de los genitales externos. Estas pacientes deben ser controladas por un ginecólogo familiarizado con la AF y con experiencia en tratar a pacientes con neoplasia del tracto genital inferior.

En el caso de mujeres que no sean activas sexualmente, se debe considerar un examen pélvico a los 18 años, tres años antes que lo recomendado para pacientes que no sufren de AF.

En el caso de mujeres con experiencia sexual, el examen ginecológico debe ser integral, e incluir pruebas de citología cervical y una inspección especular cuidadosa de la vagina y de la cérvix. También debería iniciarse una inspección colposcópica de estas zonas, pero solamente después de identificar una citología anormal o lesiones intraepiteliales escamosas. Se deberá efectuar una biopsia de cualquier zona anormal para excluir displasia o cáncer.

Se debe asesorar a las pacientes sobre las enfermedades transmitidas sexualmente (ETS) y la prevención del virus del papiloma humano (VPH), así como alentarlas a que se apliquen la vacuna para prevenir el VPH, Gardasil®.[7] Esta es la única vacuna que ayuda a proteger contra cuatro tipos de VPH que causan el 70% del cáncer cervical, y dos tipos más que causan el 90% de las verrugas genitales.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales no están contraindicados para pacientes de AF. El médico deberá comentar sobre la anticoncepción y las prácticas sexuales seguras con estos pacientes y realizar una detección de enfermedades transmitidas sexualmente.[8] Las pacientes a las que se les recetan anticonceptivos hormonales para regular la menstruación o reciben andrógenos para ayudar a estimular la médula ósea pueden tener menstruaciones normales.

Efectos posibles por el uso de andrógenos

La utilización regular de andrógenos también puede resultar anticonceptiva; sin embargo, si se produce

un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente la administración de andrógenos. Los andrógenos usados durante el embarazo masculinizan los fetos femeninos.

Evaluación y tratamiento de las hemorragias uterinas anómalas

La evaluación de una mujer con AF que presente hemorragias fuertes debería incluir un recuento sanguíneo completo y la evaluación del estado hemodinámico. Debe excluirse el embarazo. Puede presentarse un sangrado menstrual espeso o prolongado cuando las pacientes son trombocitopénicas; la ovulación infrecuente puede contribuir a un sangrado uterino prolongado. Deben instituirse medidas para mejorar el estado hematológico, incluyendo la transfusión de plaquetas y glóbulos rojos, así como el uso de tratamientos hormonales.

El sangrado menstrual excesivo, tal como en otras condiciones trombocitopénicas puede tratarse con terapia hormonal.[9,10] Las opciones incluyen los anticonceptivos orales combinados monofásicos (comprimidos de estrógenos y progestágenos sin variación de la dosis durante el ciclo) tomados continuamente, eliminando los comprimidos de placebo. Deberían utilizarse píldoras anticonceptivas orales que contengan al menos 30 µg de etinil estradiol, puesto que una dosis ligeramente superior de estrógenos reduce al mínimo el riesgo de sangrado. Durante un episodio de sangrado agudo, puede iniciarse el tratamiento con dos o tres comprimidos de anticonceptivos orales diariamente, reduciendo la dosis rápidamente a uno al día. Se puede usar acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona o algún otro progestágeno. También pueden resultar efectivos los progestágenos de acción prolongada. En otras poblaciones trombocitopénicas se ha usado el acetato

de leuprolide, una inyección mensual de 3,75 mg de agonista hormonal liberador de gonadotropina (GnRH), (o 11,25 mg cada tres meses). El uso de un agonista GnRH por más de seis meses aumenta el riesgo de pérdida ósea, un problema particular observado en mujeres con anemia de Fanconi, independientemente del uso de hormonas (ver Capítulo 7).[3,11] Por lo tanto, el uso de GnRH durante periodos más prolongados podría acoplarse a una terapia adicional de progestágenos y estrógenos para minimizar la pérdida ósea.

Si fallan estas medidas, deberán considerarse factores no hematológicos en el sangrado menstrual excesivo. Un ecograma transvaginal puede resultar de utilidad para determinar el grosor endometrial, la presencia de pólipos o fibroides en la pared endometrial y la actividad ovárica. Se debe obtener una muestra del endometrio para evaluar las anormalidades, como la hiperplasia endometrial. El tratamiento quirúrgico de cualquier anomalía endometrial o uterina podría ser lo indicado.

Riesgo de cáncer

Riesgo elevado de carcinoma de células escamosas en el tracto vaginal inferior

Se ha reportado una tasa elevada de carcinoma de células escamosas en el tracto genital en las mujeres con AF, que incluye cáncer cervical, vaginal, vulvar y anal. La media de edad para las pacientes de AF con cáncer cérvico-uterino y vulvar es muy joven, de 25 y 27 años, respectivamente, mucho menor que la media de edad esperada en la población en general, (que es de 47 años para el cáncer cérvico-uterino y de 72 para el cáncer de vulva).[12, 13] Por ello, el riesgo relativo de cáncer de vulva es 4.000 veces superior y el de cáncer cérvico-uterino es 200 veces superior en mujeres jóvenes con AF que en la población en general.[12,14]

El riesgo elevado de contraer cáncer vulvar a una edad temprana provee la lógica para instituir el cuidado ginecológico desde muy jóvenes. La evaluación para detección de neoplasias del tracto genital, que incluye examen citológico e inspección visual de la vulva y de la vagina debe ser parte de los cuidados clínicos de pacientes de AF, tal como se describe en la sección "Examen ginecológico general." Se debe llevar a cabo una colposcopia si se observan zonas anormales durante la inspección visual o si un examen citológico cervical resulta anormal. Se deberá realizar una biopsia de cualquier lesión sospechosa inmediatamente. Cualquier mujer que tenga antecedentes de displasia o lesiones escamosas intraepiteliales deberá someterse a exámenes ginecológicos dos veces al año para evaluar una posible recurrencia.

Es preferible el tratamiento quirúrgico de las lesiones displásicas en pacientes de AF y que estas pacientes se exponen a efectos diversos significativos por quimioterapia o radiaciones. Se enfrentan a un riesgo más elevado de insuficiencia medular con quimioterapia y como AF es un defecto de reparación de ADN, existe un riesgo teórico de toxicidad con la radiación.[15] Ya que el tratamiento de cáncer en pacientes con AF puede ser complicado, es de considerarse el tratamiento quirúrgico de las lesiones, y debe consultarse a un hematólogo con experiencia en AF antes de iniciar la quimioterapia o radiaciones.

Inmunización contra el virus del papiloma humano

En dos estudios recientes de un número reducido de tumores CCE de la vulva en pacientes de AF, los tumores resultaron positivos con VPH.[16,17] Debido al riesgo elevado de contraer neoplasia del tracto genital en las mujeres con AF, y de cáncer en la cabeza y cuello tanto

en hombres como mujeres con AF, podía ser razonable pensar en la inmunización contra VPH de los pacientes de ambos sexos con AF a los nueve años d edad. Se desconoce si los pacientes de AF presentan la reacción inmune usual a la vacuna. A pesar de que la vacuna no trata la enfermedad VPH existente, podría prevenir el contraer otros subtipos. Ya que la vacuna VPH no previene todos los cánceres y se desconoce la eficacia de esta vacuna en AF, los pacientes vacunados deben continuar con las evaluaciones constantes normales.

Vigilancia del cáncer de mama

La vigilancia del cáncer de mama debe empezar a principios de los veinte años de edad e incluir un examen mamario anual. Si se detecta alguna masa a los 25 años o cerca de esa edad, deben iniciarse mamogramas de detección. El riesgo de cáncer de mama en AF no parece ser excesivo, a pesar de que hasta la fecha, se han reportado unos cuantos casos.[18] Un número reducido de pacientes de AF han contraído cáncer a una edad mediana de 37 años, comparado con una edad mediana de 61 en la población que no padece de AF (ver Capítulo 2). Se puede considerar la imagen por resonancia magnética para evitar las radiaciones. No obstante, la generación de imágenes de mama con resonancia magnética a pesar de ser muy sensible, no es específica y tiene una tasa alta de positivos falsos. Por lo mismo se le considera un accesorio de la mamografía.[19]

Cuestiones ginecológicas relacionadas con el trasplante de células madre hematopoyéticas

Muchas pacientes se someten a trasplante de células madre hematopoyéticas durante la niñez y adolescencia, debido a lo cual, pueden desarrollar

problemas ginecológicos. Entre los factores que afectan la fertilidad y la función ovárica post-trasplante se incluyen irradiación corporal total, fármacos recetados, edad y la relación entre la pubertad y la edad del trasplante.[18] Cuando las pacientes reciben el trasplante antes de la pubertad, su función ovárica podría no verse afectada. Después de la menarquia, el trasplante podría causar una falla ovárica.[18]

Si el trasplante sucede después de la pubertad, las pacientes podrían desear conservar su función ovárica. Sin embargo, en este momento, no hay una manera definitiva para proteger los ovarios. En otras poblaciones, se han utilizado agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropina, como el acetato de leuprolide, para intentar preservar la función ovárica, pero con resultados limitados.[20,21] Se están realizando ensayos clínicos usando estos u otros agentes conocidos como antagonistas GnRH.

Para las niñas y mujeres que ya están menstruando antes del trasplante, la supresión de la menstruación puede disminuir el riesgo de anemia, pérdida de sangre y transfusiones, y puede lograrse con el uso continuo anticonceptivos orales combinados, acetato de medroxiprogesterona o leuprolide.[9,10]

Antes del trasplante, los ginecólogos deberían comentar las opciones de la maternidad con las adolescentes y jóvenes adultas. Eso podría ser especialmente desafiante con un paciente adolescente, ya que es poco probable que la paciente hubiera considerado la maternidad futura. Si se desea poder embarazar en el futuro, y la joven mujer tiene la edad necesaria para participar en esta conversación, debería considerarse el uso de técnicas reproductivas de apoyo antes del trasplante.[22,23] Se ha observado una viabilidad más elevada y tasa de éxito

subsiguiente cuando se usa la criopreservación del embrión comparado con la criopreservación del oocito. La criopreservación del oocito o de tejido ovárico son métodos experimentales y deben ocurrir solamente en el contexto de un protocolo de investigación. Aquellas pacientes que han recibido el trasplante antes de considerar la maternidad, los oocitos de una donante podrían ser una opción si optan por la maternidad. Podrían suscitarse preocupaciones adicionales relacionadas con la habilidad de un útero irradiado para llevar a término un embarazo, ya que la implantación podría verse afectada por daños a la vasculatura del útero causados por la irradiación, al igual que la fisiología de la placenta.[24-26]

Se han reportado algunos embarazos después del trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes de AF, que no han tomado hormonas adicionales o se han sometido a alguna técnica reproductiva de apoyo.[27]

Fertilidad

Las jóvenes con AF pueden ser menos fértiles que la población en general, pero sí pueden tener hijos. Por el hipogonadismo y las irregularidades de la menstruación, las pacientes con AF podrían no ovulan mensualmente, y es difícil predecir el momento fértil del mes. No obstante, una anomalía uterina o una disfunción ovárica en una paciente de AF pueden afectar su habilidad para quedar embarazada o llevar el embarazo a término. Se desconoce la tasa de fertilidad real en los casos de AF. Según los reportes de casos de aquellas pacientes que dieron a luz, la mayor parte de ellas lo hizo en sus años 20, con muy pocos embarazos después de los 30 años de edad. En una

serie de pacientes reportada por Alter et al, el 29% de las mujeres mayores de 16 años que no estaban tomando andrógenos pudieron concebir, lo que sugiere una fertilidad reducida.[28] Entre aquellas que tomaban andrógenos, la tasa de embarazo total fue del 15%.

Complicaciones relacionadas con el embarazo. El embarazo en mujeres con AF debe considerarse como de gran riesgo y debe tratarse en colaboración con un especialista en medicina materno-fetal y un hematólogo que controle y realice el seguimiento de las complicaciones del embarazo y el empeoramiento del estado hematológico. En la serie de Alter, las pacientes con AF presentaban un aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo, como pre-eclampsia, eclampsia y abortos naturales, en comparación con la población en general. La tasa de cesáreas en esta serie fue del 25%, quizás porque la baja estatura de las pacientes de AF significa que tiene pelvis más pequeñas y una tasa de falla más elevada en la progresión del parto.[28]

El embarazo en mujeres con AF no supone riesgo mortal. Para pacientes con anemia aplásica adquirida, la mortalidad relacionada con el embarazo fue de casi el 50%, frente a la ausencia de fallecimientos entre las mujeres con AF en la serie anterior.[28] Sin embargo, el estado hematológico empeoró en más del 50% de los embarazos de mujeres con AF, las cuales necesitaron transfusiones para evitar la anemia y la trombocitopenia.

Menopausia

Las pacientes con AF presentan menopausia prematura (a una edad inferior a 40 años). Por ese motivo, el médico deberá considerar los riesgos a la salud de la post-menopausia, como son osteoporosis, afecciones

cardiovasculares, cáncer de mama y el manejo de los bochornos. Los recientes resultados del estudio de la Women's Health Initiative Study indican que la hormonoterapia de reemplazo post-menopáusica en mujeres normales protege contra la pérdida ósea, pero se asocia con un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama, y un aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebro vascular y enfermedad tromboembólica.[29]

No existen datos para mujeres con AF respecto a l uso de la hormonoterapia de reemplazo. Para aquellas mujeres con AF que presentan la menopausia a una edad muy temprana, el médico puede recomendar la administración de hormonoterapia con estrógenos y progestágenos (como píldoras anticonceptivas orales monofásicas o prempro con 0,625 mg de premarin y 2,5 mg de provera o una hormonoterapia similar) hasta los 50 años de edad. Los estrógenos resultan útiles para la prevención de bochornos y proporcionar así una sensación de bienestar.

Osteoporosis

Resulta especialmente importante proteger a las mujeres con AF contra la pérdida ósea.[3] Hay numerosas opciones de tratamiento contra la osteoporosis, incluyendo los bifosfonatos (Fosamax o Actonel), los cuales previenen la reabsorción ósea, y hormonas (estrógeno o raloxifeno) que aumentan el hueso. La mayoría de las mujeres post-menopáusicas con AF se beneficiarían con la administración de 1.500 mg de calcio al día, suplementos de vitamina D y biofosfonatos como Fosamax (un comprimido de 70 mg una vez a la semana) o Actonel (35 mg una vez por semana). Incluso si se administran fármacos contra la osteoporosis, debe controlarse a las mujeres con AF

mediante pruebas DXA (absorciometría de rayos X con energía dual) cada dos años o según la indicación clínica (ver Capítulo 7).

Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular para las pacientes con AF, por sí mismo, puede no ser elevado, pero el médico debería considerar los antecedentes familiares de la paciente. Deben controlarse el nivel de lípidos, la resistencia de la insulina (ver Capítulo 7), y la tensión arterial como parte de una evaluación del riesgo cardiovascular, prestando especial atención a los efectos de los andrógenos sobre los lípidos. En aquellas pacientes con factores de riesgo cardiovascular documentados, probablemente esté contraindicada la hormonoterapia de remplazo.

Direcciones de la investigación futura

1. Definición de riesgo de osteoporosis en las mujeres con AF.
2. Definición del riesgo de anomalías congénitas del tracto reproductivo en las mujeres con AF.
3. Preservación de la fertilidad en las pacientes sometidas a trasplantes de células madre.
4. La seguridad e inmunogenicidad de la vacunación VPH en hombres y mujeres con AF.
5. Mejoras en el diagnóstico y el tratamiento de displasias del tracto genital antes de la aparición de cáncer.

References

1. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *American Journal of Medical Genetics* 2005; **137**(1): 55-58.

2. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, et al. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertility and Sterility* 2007; **87**(2): 335-342.

3. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**(7): 2624-2631.

4. Koomen M, Cheng NC, van de Vrugt HJ, et al. Reduced fertility and hypersensitivity to mitomycin C characterize Fancg/Xrcc9 null mice. *Human Molecular Genetics* 2002; **11**(3): 273-281.

5. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; **1092**: 103-113.

6. Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea. *Seminars in Reproductive Medicine* 2003; **21**(4): 353-362.

7. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine* 2007; **356**(19): 1928-1943.

8. ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obstetrics and Gynecology* 2006; **108**(6): 1615-1622.

9. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH. Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. *Obstetrics and Gynecology* 2007; **110**(4): 913-917.

10. Meirow D, Rabinovici J, Katz D, Or R, Shufaro Y, Ben-Yehuda D. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006; **107**(7): 1634-1641.

11. Scialli AR, Jestila KJ, Simon JA. Leuprolide acetate and bone mineral density measured by quantitative digitized radiography. *Fertility and Sterility* 1993; **59**(3): 674-676.

12. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**(3): 822-826.

13. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; **97**(2): 425-440.

14. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008; **93**(4): 511-517.

15. Alter BP. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiotherapy and Oncology* 2002; **62**(3): 345-347.

16. Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; **95**(22): 1718-1721.

17. Van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Wu T, et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; **100**(22): 1649-1653.

18. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; **91**(5): 1723-1728.

19. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007; **357**(2): 154-162.

20. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1987; **19**(2): 159-162.

21. Pereyra Pacheco B, Mendez Ribas JM, Milone G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecologic Oncology* 2001; **81**(3): 391-397.

22. Davis M. Fertility considerations for female adolescent and young adult patients following cancer therapy: a guide for counseling patients and their families. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2006; **10**(2): 213-219.

23. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008; **121**(5): e1461-1469.

24. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus — review of the effects of treatment of childhood cancer. *Human Fertility (Cambridge, England)* 2002; **5**(2): 61-66.

25. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs* 2005; (34): 64-68.

26. Edgar AB, Wallace WH. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *European Journal of Cancer* 2007; **43**(13): 1890-1894.

27. Goi K, Sugita K, Nakamura M, et al. Natural pregnancy and delivery after allogeneic bone marrow transplantation in a Fanconi anaemia patient. *British Journal of Haematology* 2006; **135**(3): 410-411.

28. Alter BP, Frissora CL, Halperin DS, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *British Journal of Haematology* 1991; **77**(3): 410-418.

29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2002; **288**(3): 321-333.

Capítulo 7

Trastornos endocrinos en la anemia de Fanconi

Dra. Susan R. Rose, Dra. Anna Petryk y Dr. Constantine A. Stratakis

Introducción

Muchos de los niños y adultos con anemia de Fanconi tienen problemas endocrinos. Entre ellos se incluye estatura baja, deficiencia de las hormonas del crecimiento (HC), hipotiroidismo, retraso de la pubertad o anormalidades afines, osteopenia u osteoporosis y metabolismo anormal de glucosa o de insulina (lo que conduce a deficiencias en la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus). Tanto la condición de AF subyacente y su tratamiento (trasplante de células hematopoyéticas [TCMH]) podría afectar el sistema endocrino de pacientes de AF.

Por este motivo, se debe llevar a cabo una evaluación endocrinológica inicial de referencia y otra minuciosa anualmente en cada persona con AF. El equipo de cuidados endocrinos debe incorporar a un nutricionista, endocrinólogo pediatra (con experiencia en crecimiento y pubertad) y un endocrinólogo de la reproducción (con experiencia en niños y en fertilidad) o un ginecólogo pediatra.

Hasta muy recientemente, solamente existía un artículo en revistas médicas sobre la función endocrina en pacientes de AF (grupo New York [NY][1]), pero en la actualidad, otros tres centros han publicado artículos sobre el tema (National Institutes of Health [NIH][2];

Cincinnati Children's Hospital Medical Center [CCHMC][3-6]; y la Universidad de Minnesota [U. of M.].[7,8]) Más del 80% de los individuos con AF en todos los informes han tenido al menos un resultado endocrino anormal (Tablas 3 y 4).

Estatura

La estatura es un punto de concentración clínica significativo del endocrinólogo pediatra, los padres y el niño con AF. La estatura promedio de personas con AF es de -2,1 unidades de desviación estándar (DS). Las unidades de DS son una manera de expresar la divergencia del promedio. Por ejemplo, el 2,5% de la población normal tiene una estatura mayor de 2 DS por encima del promedio, y un 2,5% de la población normal tiene una estatura menor en 2 DS (-2 DS) por debajo del promedio. La estatura promedio en AF es de -2,1 DS es aproximadamente equivalente a 150 cm. (4 pies, 11 pulgadas) en las mujeres, y 161 cm. (5 pies, 3,5 pulgadas) en los hombres (Tabla 1). Cerca de la mitad de los pacientes de AF son más bajos que el percentil 2,5 o -2,1 DS, entre lo que se incluye algunos niños con AF que son sumamente pequeños para su edad (estatura promedio del grupo corto, -3,5 DS).[1-6] Sin embargo, la estatura de cerca de la mitad de los individuos con AF se encuentra dentro del rango normal. Por lo tanto, algunos niños con AF no tienen problemas de estatura, y cerca del 10% tienen una estatura por encima del promedio de la población general.

Efecto de la deficiencia hormonal en la estatura
Los pacientes de AF con deficiencias hormonales son de menor estatura. Aquellos con insuficiencia de la hormona del crecimiento (HC) tienen una estatura promedio de -2,7 DS y aquellos que padecen de

hipotiroidismo, -3,0 DS, mientras que aquellos que no muestran endocrinopatías demostrables tiene una estatura promedio de -2,0 DS.[1] Los niños con AF que sufren de deficiencia de HC o de hipotiroidismo alcanzarán una estatura adulta aún menor. Sin embargo, la estatura baja de AF no puede explicarse solamente sobre la base de endocrinopatías. Ocasionalmente, en la AF se observa una estatura muy baja aún sin deficiencias hormonales perceptibles. Por esa razón, es poco factible que la terapia de reemplazo hormonal normalice completamente el crecimiento.

Tabla 1: Estatura en niños con anemia de Fanconi

	Grupo total		**Cohorte corta**		**Cohorte estatura normal**	
	Media HtSD (N)*	**Gama**	**Media HtSD (N)**	**Gama**	**Media HtSD (N)**	**Gama**
NY[1]	-2,4 (54)	-6,3 a +0,8	-3,5 (31)		-0,8 (23)	
NIH[2]	-1,9 (45)	-7,8 a +0,8	-3,8 (23)		-0,1 (22)	
CCHMC[3-6]	-2,0 (63)	-4,8 a +0,8	-2,9 (31)		-0,6 (32)	
General	-2,1 (162)	-7,8 a +0,8	-3,4 (85)	-7,8 a -2,0	-0,5 (77)	-1,9 a +0,8
Estatura adulta equivalente:						
Mujeres				115 a 151 cm. 3’ 8” a 4’ 11”		151,5 a 170 cm. 4’ 11,5” a 5’ 7”
Hombres				121 a 162 cm. 4’ 0” a 5’ 3,5”		162,5 a 183 cm. 5’ 4” a 6’ 0”

Efecto de la mutación de la AF en la estatura
Una mutación en particular resulta un índice de predicción muy sólido de la estatura baja, con lo que se obtiene evidencia genética de que el efecto hormonodepediente de la AF sobre la estatura. En el subconjunto de pacientes con la mutación IVS4 de *FANCC* (por sus siglas en inglés), la estatura promedio fue de - 4,3 DS, notablemente reducido en comparación con niños con AF no incluidos en ese subconjunto (p = 0,002.).[1]

Estatura paternal
La estatura promedio de los padres de niños con AF tiende a aproximarse al centro de la gama normal. La estatura de los padres puede expresarse como estatura objetivo, que es el promedio de los percentiles de estatura de los padres.

Efecto del peso al nacer en la estatura
El peso al nacer promedio en los infantes con AF es aproximadamente 1,8 DS debajo de la media; es decir, al extremo inferior de la gama normal. Aproximadamente el 40% de los niños con AF nacen pequeños en términos de su edad gestacional (PEG). En la población general, cerca de un 90% de los niños que nacieron PEG eventualmente alcanzan la gama normal para estatura. Sin embargo, en el grupo de pacientes del CCHMC, el 80% de los niños con AF que nacieron PEG, presentaron una estatura por debajo de -2 DS, mientras que solamente un 20% presentó una estatura normal.

Observaciones clínicas de la tasa de crecimiento
Es necesario que se dé seguimiento clínico al crecimiento de los niños con AF. La medición precisa de la estatura usando un estadímetro es muy importante, y deberá trazarse en una gráfica de crecimiento. No todos los individuos con AF experimentan crecimiento

insuficiente. Cuando la velocidad de crecimiento y la estatura caen por debajo de las expectativas relacionadas con los antecedentes familiares, deberá realizarse una evaluación endocrina apropiada. Las causas nutricionales y médicas del crecimiento deficiente deben identificarse en los niños tan pronto como sea posible (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación endocrinológica en la anemia de Fanconi (para la terapia, ver el texto)

	Evaluación anual	**Examen detallado**
Hormona tiroides	Estatura, peso 0800h TSH, FT4	Radiografía edad ósea cada 2 años si el niño es pequeño o si la pubertad se adelanta o retrasa
Hormona del crecimiento	Estatura, peso IGF-I (si mayor de 4), IGFBP3 si tasa de crecimiento es lenta	Arginina, prueba de estimulación con clonidina IRM pituitaria si máximo GH <10 Radiografia EO cada 2 años
Glucosa e insulina	Una hora de glucosa posprandial e insulina; después de TCMH, HgbA1c podría ser útil	2h prueba de tolerancia oral con niveles de insulina cada 2 años (anual si es que es anormal)
Pubertad, función gonadal	Montaje puberal	LH, FSH, estradiol o testosterona cada 2 años después de los 12 años DXA (ver siguiente renglón)
Mineral óseo	DXA cada 5 años desde los 14 o un año después de transplante de medula ósea. Repetir en un año si la calificación Z-score debajo -1 DS para edad y estatura	
Cortisol	0800h cortisol	Prueba de estimulación con HACT si cortisol AM es <18

Las estimaciones de estatura adulta basadas en mediciones de la edad ósea (EO) podrían conducir a predicciones de estatura demasiado optimistas. Los andrógenos y corticoesteroides pueden alterar el crecimiento, adelantar la EO o afectar la estatura adulta. Los pronósticos de estatura adulta deben reevaluarse en caso de una reducción de la velocidad de crecimiento o después de iniciar la terapia con andrógenos y después del TCMH.[9,10]

Madurez ósea

Los algoritmos de pronóstico de la estatura utilizan información de la cantidad de retraso de la maduración ósea. Cada dos años debe tomarse la medida de la estatura junto con una radiografía del brazo y muñeca izquierda de niños bajos de estatura o anualmente a los niños que reciben androgenoterapia.

Si la EO es parecida a la de un niño de menos edad, el pronóstico de la estatura podría sugerir que la edad adulta será normal. Estas expectativas suponen que continuará el crecimiento sano, nutrición óptima, secreción hormonal normal y una pubertad oportuna. Estos supuestos no son necesariamente correctos en pacientes con AF. En adolescentes con AF, la habilidad secretoria de la hormona del crecimiento podría reducirse al avanzar la pubertad, lo que llevaría a una disminución de la estatura adulta pronosticada, ya que la EO podría progresar más rápidamente que el crecimiento. La iniciación de la androgenoterapia requiere una reevaluación del pronóstico de la estatura adulta, ya que la EO podría progresar más rápidamente. Finalmente, el mismo proceso del TCMH podría contribuir al crecimiento deficiente. La tasa de crecimiento debe seguirse muy de cerca, y si es necesario, la estatura baja debe tratarse precozmente.

Peso y nutrición

Tal como mencionamos anteriormente, el peso al nacer promedio en los infantes con AF es aproximadamente 1.8 DS debajo de la media; es decir, al extremo inferior de la gama normal. Aproximadamente el 40% de los niños con AF nacen pequeños en términos de su edad gestacional.

Los problemas nutricionales y gastroenterológicos son comunes, al menos en una cuarta parte de los pacientes con AF y podría contribuir a un crecimiento lineal deficiente. En niños con AF, el peso generalmente se encuentra debajo del promedio de la población general (-1,5 DS), pero es mucho mejor que la estatura, lo que indica que una ingesta calórica inadecuada no es suficiente para explicar la baja estatura. Cerca de una cuarta parte de los niños con AF tiene un peso bajo para su estatura (ocasionalmente llamado desarrollo insuficiente), mientras que cerca de un cuarto a un tercio son relativamente obesos para su estatura (Tabla 3).[1-6] Es significativo que esta frecuencia de sobrepeso relativo es similar a las tendencias que se observan en la población general.

Algunos niños podrán tener menos apetito que lo esperado; otros pueden sufrir de mala absorción. Además, una enfermedad puede elevar los requerimientos calóricos o el metabolismo. Los niños que secretan insulina de mala calidad no usan todas las calorías que ingieren, y podrían tener hiperglucemia y glucosa libre en la orina. Por lo tanto, la insuficiencia insulínica puede contribuir a un aumento de peso deficiente en la niñez.

De manera alternativa, un aumento de peso excesivo o terapia gluocorticoide (que puede ocurrir durante un trasplante de células madre) puede empeorar la

Tabla 3: Endocrinopatías en niños y adolescentes (edades <16 años) con anemia de Fanconi

Centro (referencia)	**N**	**Peso**	**Tiroides baja %**	**Hormona de crecimiento baja %**	**Glucosa/ insulina anormal %**	**Pubertad anormal %**	**Mineral óseo bajo %**
NY[1]	47	-1,3+0,2 DS	36%	44%	25% hiperglucemia; insulina elevada 72%	NA	NA
NIH[2]	19	22% falla de desarrollo; 27% peso elevado para la altura	38%	38% (N =8) IRM: defecto línea media 17% (N =24)	27% hiperglucemia; insulina elevada 20%; dislipidemia 29%	Hombres: 64% gónadas pequeñas Mujeres: menarquia retrasada 28% (N =7)	NA
CCHMC[3-6]	58	24% Índice de masa corporal (IMC) < -2SD; 33% IMC > +2SD	62%	33% (N =30); pituitaria reducida 45% (N =11)	46% hiperglucemia; insulina 34% (N =39)	Hombres: 86% gónadas pequeñas (N =22) Mujeres: retraso 14% (N =7)	NA
U de M[7-8]	12						Densidad mineral ósea baja en 52% de 49 niños después de TCMH

intolerancia de la glucosa obligando al cuerpo a exigir niveles más altos de insulina a un páncreas poco activo. Debido a lo cual, las personas con AF puedan desarrollar diabetes manifiesta.

Se debe fomentar un ingesta dietética sana, que incluya suficiente calcio y vitamina D y que se evite dulces concentrados para normalizar la glucosa sérica y optimizar el crecimiento y el mineral óseo.

Hipotiroidismo

Muchos niños con AF muestran niveles de hormona tiroidea sérica que no son normales, como niveles muy bajos de tiroxina (T4) o T4 libre (FT4) en suspensión o niveles cercanos al límite superior de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (especialmente en muestras tomadas en ayunas) (Tablas 3 y 4).[1, 2,5] Esta combinación de resultados de los exámenes es consistente con un hipotiroidismo moderado. El hipotiroidismo moderado puede presentarse debido a una producción limitada de tiroides por la glándula tiroides (hipotiroidismo primario) o debido a una producción limitada central de TSH por la pituitaria (hipotiroidismo central). Entre un cuarenta y un 63% de los individuos con AF arrojan resultados de exámenes muy cercanos al límite inferior del hipotiroidismo primario.

Un estudio describe una reducción del enlace de la hormona tiroidea en personas con AF.[1] A pesar de que una reducción del enlace de la hormona tiroidea generalmente no tiene importancia clínica, puede hacer que los niveles totales de T4 parezcan bajos y podría conducir a un diagnóstico erróneo de hipotiroidismo. La globulina que enlaza la hormona tiroidea (TBG)-enlazada con T4 (pero no con otros enlaces) fue la más baja en los individuos que recibían androgenoterapia.[1]

El tratamiento tiroideo se comparó con un placebo en niños de baja estatura con AF que tenían TSH >3 mU/L o FT4 en el tercio inferior de la gama normal, ya fuera que el TSH está elevado o no.[5] Se trató con hormona tiroidea a ocho niños con AF durante siete meses, comparado con siete meses con placebo. Los niños se desarrollaron mejor con la hormona tiroidea que con el placebo, y los padres sintieron que sus hijos obtuvieron mejores

resultados durante la fase de la hormona tiroidea.[5] Por lo tanto, es factible una mejora en el crecimiento si se trata a esos niños con hormona tiroidea.

Existe una controversia en el uso de TSH >3 mU/L como criterio para el diagnóstico de hipotiroidismo moderado. Entre los endocrinólogos que tratan a adultos, este criterio se ha reconocido como que define el límite superior de TSH en los individuos sanos, pero usualmente no se inicia el tratamiento salvo que el TSH persista en los 10 mU/L o más.[11-13] Algunos de los endocrinólogos pediátricos usan un método similar, mientras que otros piensan que una elevación moderada de TSH brinda la oportunidad de tratar a un niño de baja estatura con el fin de lograr beneficios posibles.[14] A pesar que el estudio del tratamiento tiroideo se realizó con un número reducido de niños con AF, los niños con AF que resultaron de baja estatura y con función tiroidea muy cercana al límite inferior podrían beneficiarse de la terapia con hormonas tiroideas.[5]

Evaluación y tratamiento de la función tiroidea

Debe evaluarse la función tiroidea mediante la obtención de una muestra de sangre a primera hora del día (por ejemplo, a las 8 de la mañana) para comprobar T4 libre y la concentración de TSH. Las pruebas de funcionamiento tiroideo deben repetirse cada 6 a 12 meses. Es común un enlace anormal de la hormona tiroidea aunque un total bajo de T4 puede llevar a un falso diagnóstico. Los niveles de TSH superiores a 3mU/L indican un hipotiroidismo leve.[5]

El hipotiroidismo debe ser tratado rápidamente. El tratamiento de hormona tiroidea puede mejorar la tasa de crecimiento. La terapia de reemplazo para tratar el hipotiroidismo debe estar de acuerdo con la dosis usual para la edad. El tratamiento de reemplazo de la

hormona tiroidea debe iniciarse tal como con pacientes sin AF—basada en niveles bajos de hormona tiroidea, especialmente si el TSH está por encima de 3 mU/L a las 8 a.m. o FT4 es 1,0 ng/dL o inferior. La dosis inicial para un niño de 4 a 13 años de edad puede ser de 3 mcg/kg diarios, con ajustes mensuales de niveles y dosis hasta alcanzar el objetivo del tratamiento. La dosis inicial para adultos es de aproximadamente 1,5 mcg/kg o100 mcg/m^2. El objetivo de la terapia con hormona tiroidea debe ser un TSH de 0,5 a 2 mU/L cuando se trata de hipotiroidismo primario. Si se trata de una deficiencia hipotalámica-pituitaria (secreción nocturna baja de TSH o de hipotiroidismo central), el objetivo de la terapia será un T4 libre por encima del punto medio de la gama normal.

Deficiencia de la hormona del crecimiento

Se ha informado sobre la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC) en reportes de algunos pacientes con AF.[15-19] Cerca del 54% de los sujeto examinados (menores de 20 años de edad) no logró producir HC ante la estimulación con clonidina, mientras que un 72% no logró elevar los niveles de HC ante la estimulación con arginina.[1] La temporización de la respuesta pico de HC ante las pruebas de estimulación se retrasó de alguna forma. La dinámica de secreción de la HC fue, frecuentemente, anormal en niños con AF durante los estudios de secreción espontánea nocturna de HC. Si se toman en conjunto, estos resultados son consistentes con un “hipotálamo hipoactivo” lo que conduce a una deficiencia de HC “parcial”, o de manera alterna, una deficiencia neurosecretora de HC. Los valores de la HC y el factor de crecimiento I (IGF-I) similar a la insulina no se ven afectados tan severamente como si lo es la estatura.

Un IRM del cerebro y de la pituitaria sugieren que la pituitaria es pequeña en los niños con AF, si se compara con las de niños de la misma edad sin AF.[3] Además, en un estudio de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses, cuatro de siete pacientes con AF y con DHC tenían anomalías de la línea media cerebral en el IRM, y uno tenía el síndrome de interrupción del tallo pituitario (SITP).[2] Se había reportado previamente de cinco pacientes con AF y SITP, lo que sugería que el SITP es un marcador de diagnóstico de DHC y de insuficiencia del crecimiento severa.[18]

Si la tasa de crecimiento sigue lenta durante el tratamiento tiroideo y con un control de la glucosa mejorado, son necesarias más evaluaciones endocrinas. La velocidad de crecimiento puede empeorar con el paso del tiempo y, en consecuencia, es necesario un seguimiento longitudinal. La detección se realiza tomando una muestra de sangre par IGF-I e IGFBP3. Si ambas son normales, no es necesario un examen de estimulación de la hormona del crecimiento. Si los valores de IGF-I e IGFBP3 están por debajo de -1 DS para la edad, la evaluación debe incluir un examen de estimulación de HC estándar y de la función tiroidea. La evaluación de la habilidad secretoria de HC de un niño de crecimiento lento debe realizarse usando clonidina (150 mcg/m^2, dosis máxima 300 mcg) y arginina (0,5 gm/kg, dosis máxima 20 gm). El pico de la HC se considera normal si es de 10mcg/L o mayor. Si el pico de la HC es normal, no es necesaria la terapia de HC para niños con AF antes del TCMH aunque cumplan con otras indicaciones autorizadas por la FDA para terapia de la HC como la PEG al nacer o “baja estatura idiopática.” Este tratamiento puede considerarse para un paciente que recibió un TCMH.

Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento

La deficiencia de la HC puede causar crecimiento deficiente, igual que el hipotiroidismo, y puede tratarse con un tratamiento exógeno de HC los médicos deberán asesorar a las familias con AF sobre los riesgos y beneficios de la terapia. Se debe descontinuar la terapia inmediatamente si un examen hematológico de rutina revela una proliferación clonal de células madre hematopoyéticas.

Un niño con AF y de corta estatura debe ser tratado con HC si se ha documentado de manera inequívoca que padece de insuficiencia de HC. Es controversial el tratamiento con HC antes de un TCMH, o si no existe la insuficiencia de la HC. No existe un consenso total entre los endocrinólogos familiarizados con AF respecto a la seguridad de la terapia de HC antes o después de un TCMH. Podría haber una mejor reacción de crecimiento a la terapia de HC antes de usar la terapia gluocorticoide que durante la terapia. Si se utiliza la terapia de la HC en pacientes con AF, las dosis deberán ser tituladas para lograr concentraciones de IGF-I en la gama media-normal para la edad. Por cierto, las recomendaciones actuales sugieren descontinuar la terapia de HC durante enfermedades críticas.[20]

La cuestión de utilizar la terapia de HC en sujetos con AF plantea un dilema médico. Los pacientes con AF afrontan un riesgo de malignidades muy elevado, que incluye cáncer del cuello o cabeza y ginecológico, y un riesgo 800 veces mayor de desarrollar leucemia mielógena aguda (LMA).[21-23] Por lo tanto, los pacientes con AF afrontan un riesgo de cáncer de por vida, aun que se haya corregido su médula ósea con un TCMH. Se desconoce si la terapia de HC podría aumentar esos riesgos.

La incidencia del desarrollo de leucemia en los pacientes que han sido tratados con HC y que no tienen factores de riesgo que los predispongan, no se considera diferente de la de la población general.[24-27] Es más, algunos autores han postulado que hay pacientes que han desarrollado leucemia después de la terapia de HC que bien podrían haber sido pacientes con AF, de corta estatura y sin ninguna otra anomalía.[23] Los datos limitados disponibles no sugieren que las personas con AF tratadas con HC se encuentran a un nivel de riesgo mayor de LMA (u otras malignidades) que los pacientes con AF que no fueron tratados con HC.

Los registros de pacientes han proporcionado información de seguridad y eficacia muy útil sobre el uso de HC en la población general y los sobrevivientes de cáncer, pero incluyen a pocos sujetos diagnosticados con AF.[28-34] La tasa de crecimiento durante la terapia de HC en los pacientes con AF se ha mejorado, pero no al grado que se observa en los pacientes sin AF. Se debe asesora regularmente a las familias en relación con las estaturas de los adultos, los efectos en la tasa de crecimiento de las modalidades de tratamiento disponibles, y los riesgos y beneficios de la terapia de HC, pero acompañado con la declaración moderadora de que existe muy poca información sobre la seguridad a largo plazo de la terapia de HC en pacientes con AF.

Glucosa anormal o metabolismo insulínico

Hiperglucemia / secreción retrasada de insulina
La diabetes mellitus se presenta con mayor frecuencia en paciente con AF que en la población en general.[35] En la población general, los niños diabéticos presentan una insuficiencia insulínica. Sin embargo, los niveles de insulina en niños con AF están elevados generalmente.

La elevación de la insulina suele ocurrir debido a resistencia a la insulina o a un retraso en la secreción de insulina. En la AF existe una incidencia relativamente alta de tolerancia deficiente a la glucosa, niveles de insulina elevados y diabetes mellitus manifiesta. Tanto la androgenoterapia y el TCMH han sido asociadas con resistencia a la insulina.[30,37] Sin embargo la intolerancia a la glucosa y una respuesta rápida de insulina limitada a los alimentos pueden ser anteriores a cualquiera de los tratamientos y son características intrínsecas de la AF.[4]

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, cerca de un 8% de las personas con AF fueron diabéticas, mientras que entre un 27 a 46% adicional presenta una tolerancia a la glucosa disminuida (Tablas 3 y 4).[1,2,4] Además, hasta un 72% de las personas con AF mostraron niveles de insulina elevados entre una y dos horas después de los alimentos. Los niveles de insulina fueron bajos entre 10 a 45 minutos después de ingerir glucosa oral, lo que sugiere una secreción inicial de insulina baja, mientras que los niveles de insulina elevados ocurrieron de 60 a 120 minutos.[4] La Universidad de Minnesota encontró una secreción de insulina de primera fase disminuida similar después del TCMH en niños con AF.[7] A pesar que los niveles de insulina elevados podrían sugerir la posibilidad de resistencia a la insulina, los análisis mostraron más consistencia con disfunción de células beta y liberación poco activa de insulina.[4]

Evaluación de glucosa anormal o metabolismo de insulina

Todos los pacientes con AF deben ser examinados por anomalías de la homeostasis de insulina y glucosa después del diagnóstico, y posteriormente, una vez al año cuando menos. La evaluación de la tolerancia

a la glucosa puede llevarse a cabo con una glucosa e insulina posprandial. Se debe evitar la práctica de obtener únicamente los valores de glucosa sérica o de confiarse en los valores en ayunas. La medición de valores de glucosa no identificaría a aquellos sujetos en la etapa "temprana pre-diabética". Esto, en consecuencia, hace imperativo medir los niveles de insulina. Con frecuencia, los niveles de glucosa e insulina en ayunas son normales, mientras que los niveles postprandiales podrían estar elevados. El objetivo de identificar las anomalías de los niveles de glucosa e insulina es la posibilidad de intervenir de manera óptima. Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de fructosamina pueden aparecer engañosamente normales y no sirven para nada a los pacientes con AF antes del TCMH. HgbA1c podría resultar más útil después del TCMH.

Una evaluación anual más detallada debe consistir de una prueba de tolerancia a la glucosa oral de dos horas (TTOG, 1,75 gm/kg, dosis máxima 75 gm), con muestras séricas de niveles de glucosa en insulina, tomadas cada 30 minutos. Los pacientes con AF y con TTOG normal deben ser evaluados cada dos años, y anualmente si presentan resultados ligeramente anormales. La prevalencia de diabetes mellitus en esta población depende de la edad y del progreso de la enfermedad, y la mayor parte de la población con AF se encuentra en riesgo.

Los daños a las células beta en la población con AF pueden ser el resultado de daños por exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO). Las células β son susceptibles a daños oxidativos por ERO en las personas con AF debido a los niveles bajos de la enzima antioxidante mRNA, proteínas y actividades

de los superóxidos dismutasas, catalasa y glutationa peroxidasa.[38,39] Las proteínas de la AF se involucran directamente con la maquinaria de defensa celular y la modulación del estrés oxidativo.[40] Por tanto, es posible que la secreción temprana disminuida de insulina en pacientes con AF pueda ser el resultado de daños por la acción ERO a la célula β.

Medicamentos que se conoce que alteran el metabolismo de la glucosa en AF

Varios medicamentos que se usan en el tratamiento de AF se conocen que alteran el metabolismo de glucosa; los más importantes son los andrógenos y corticoesteroides. La androgenoterapia puede causar un aumento muy importante de los niveles de glucosa e insulina.[1] También los glucocorticoides pueden altera el control glucémico. Los lineamientos relacionados con el uso de glucocorticoides en AF deben ser iguales que en cualquier otro tema, es decir, usar el mínimo necesario. Las dosis farmacológicas de corticoesteroides (tal como se usan con los pacientes de trasplantes) normalmente conducen a una hiperglucemia que deben tratarse de manera normal, con insulina.

Tratamiento de la diabetes: insulina y glucosa

Los individuos con AF con niveles bajos de insulina y glucosa por encima de 200 a 30 minutos después de la carga de glucosa oral podrían necesitar ser tratados usando los regímenes de insulina usuales que incluyen la insulina basal de acción prolongada y la insulina de acción rápida durante sus comidas, tal como la población general. Una concentración de insulina sérica menor que o igual a 44 mcIU/mL (300 pmol/L) a 30 minutos en el TTOG estaría a 2 DS de los valores observados en los individuos normales. En las personas con glucosa normal en ayunas pero con resultados anormales a la prueba

de tolerancia de glucosa oral (tolerancia a la glucosa disminuida) o pacientes con secreción de insulina temprana disminuida, la administración de insulina de acción rápida con las comidas puede resultar más benéfico que la metformina. Ya que la mayor parte de los niños con AF tiene glucosa normal en ayunas, no es necesario tratarlos con insulina basal de largo plazo.

Si la glucosa posprandial está constantemente por encima de 180 mg/dL, debe considerarse una terapia de insulina durante los alimentos (cobertura de carbohidratos) utilizando insulina de acción a corto plazo. Una buena dosis inicial es una dosis de insulina de acción rápida, 0,5 unidades por cada 15g de carbohidratos, justo antes de comer. Tanto los niños como sus padres deben saber cómo medir la glucosa en sangre. Inicialmente, la glucosa en sangre debe comprobarse dos horas después del inicio de cada comida. Si la glucosa en sangre posprandial se mantiene arriba de 180mg/dL, la dosis de insulina debe aumentarse a 1 unidad por cada 25g e carbohidratos, luego 1 unidad por cada 20g, y así sucesivamente. El objetivo de la terapia insulínica es un nivel posprandial de glucosa de 90 a 150 mg/dL sin hipoglucemia. Los lineamientos de la Asociación Americana de la Diabetes para el control de la glucosa en sangre en diabetes tipo 1 sugieren las gamas siguientes para las pruebas de tira reactiva: para bebés y párvulos, 100-180 mg/dL antes de los alimentos y 110-200mg/dL a la hora de acostarse; para la edad escolar (6-12 años), 90-180 antes de los alimentos y 100-180 a la hora de acostare; y para adolescentes y jóvenes adultos (13 a19 años), 90-130 antes de los alimentos y 90-150 a la hora de acostarse.

Terapia insulínica durante el TCMH

La mayoría de los niños con AF que reciben un TCMH requieren de terapia insulínica. Se puede utilizar un

régimen similar al descrito anteriormente mientras el niño pueda comer. Podría necesitarse más insulina basal usando insulina de acción prolongada (con una duración de 24 horas), comenzando con 0,3 de unidad por kg una vez al día. Si el niño no come, la insulina de acción prolongada puede usarse individualmente o insulina de acción rápida puede administrarse por infusión endovenosa o en la hiperalimentación.

Hiperinsulinemia aislada

Algunos médicos han comenzado a tratar con agentes orales, como metformina, a niños y adolescentes con AF, que por lo demás son normales, y que presentan hiperinsulinemia aislada (es decir, sin deficiencia en la glucosa). En los casos en los que el paciente con AF tiene sobrepeso, la metformina podría ser la mejor opción. Esta utilización en la AF debe ir acompañada de un incremento en la vigilancia, ya que se desconocen los efectos secundarios posibles.

Dieta

Todas las personas diagnosticadas con AF, independientemente de los resultados del TTOG, deben seguir una dieta sana que evite dulces concentrados y una ingesta de azúcar excesiva, de acuerdo con los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes. Debemos enfatizar que esta recomendación se aplica solamente a los dulces concentrados (es decir, jugos, gaseosas y caramelos) y no a todas las formas de carbohidratos. Es muy importante asegurar un ingesta calórica adecuada junto con el ejercicio físico habitual.

Dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico

Entre los 29 pacientes con AF de los que se ha informado sobre sus estudios de lípidos, un 55% presentó dislipidemia: LDL elevado en un 21%, HDL bajo en un 31% y triglicéridos elevados en un 10%.[2] El perfil de lípidos anormal se asoció con intolerancia a la glucosa y se encontró en un 40% de los pacientes con hiperglucemia o resistencia insulínica. De aquellos con diabetes, un 75% mostraron sobrepeso u obesidad. Los adultos con AF diabéticos mostraron sobrepeso u obesidad en comparación con aquellos que no mostraron anomalías metabólicas. El síndrome metabólico (sobrepeso/obesidad, dislipidemia y resistencia insulínica) se diagnóstico en el 21% de los adultos con AF, mientras que 12 de 24 niños examinados mostraron cuando menos una anomalía metabólica, cuatro presentaron resistencia insulínica, uno con diabetes y siete con dislipidemia.

Suficiencia de cortisol

Se debe evaluar la suficiencia de cortisol en los niño pequeños con AF que presentan deficiencias de crecimiento y que puedan necesitar una intervención quirúrgica importante debido a la posibilidad de una disfunción hipotalámica central, aún en ausencia de un defecto de línea media del sistema nervioso central detectable.[3,15] Si no se ha evaluado la suficiencia de cortisol y de HACT, deberá aplicarse una dosis estresante de hidrocortisona (50 a 100 mg/m^2 endovenosa o intramuscular) para intervenciones quirúrgicas importantes.

La mayor parte de los pacientes presentaron niveles circadianos normales de cortisol y respuestas normales a las pruebas de administración de hormona adenocorticotrópica (HACT).

Deficiencias hormonales múltiples

Si se han encontrado deficiencia hormonales múltiples y si se sospecha de causas hipotalámicas o centrales, se debe obtener una IRM del cerebro, con énfasis en la zona pituitaria e hipotalámica.

Pubertad

Presencia precoz de la pubertad
Es frecuente que los niños y adolescentes con AF presenten pubertad a destiempo (ver Capítulo 6). Si la pubertad es precoz, podría avanzar muy rápidamente, limitando el número de años de crecimiento del niño.

Si el niño o niña con AF presentan una pubertad precoz y con baja estatura (o antes de los 11 años), una terapia de retraso de la pubertad podría permitir más tiempo de crecimiento. Se puede usar la terapia Lupron Depot para retrasar la pubertad por cuatro años, y lograr un aumento promedio de la estatura adulta de 4 a 5 cm.[41]

Pubertad retrasada
Habitualmente, los niños y niñas con AF muestran una pubertad retrasada. El retraso se puede definir como la carencia de señales de pubertad en una niña de 12 a 13 años de edad o un niño de 13 a 14 años de edad o la falta de periodo menstrual en una muchacha de 14 a 16 años de edad tres años después de los brotes mamarios. Si se detecta un retraso del desarrollo puberal, deberá examinarse el eje puberal.

Aunque clínicamente bien reconocida, la causa del retraso de la pubertad no se comprende del todo.

Encontramos respuestas amortiguadas o prolongadas de la gonadotropina (principalmente LH) a la estimulación, lo cual sugiere desregulación hipotalámica-pituitaria.

Si se presenta un retraso en el principio de la pubertad o en el avance puberal, deberá llevarse a cabo un examen físico, al menos cada año para evaluar la etapa de pubertad. Las concentraciones de hormona puberal (LH, FSH, estradiol o testosterona) pueden ser de utilidad en niños adolescentes que no progresan normalmente o con adultos con síntomas de hipogonadismo.

Tratamiento del retraso puberal en los niños

Si un niño no presenta señales de pubertad a los 14 años, puede iniciarse terapia con dosis bajas de testosterona, claro que tomando en cuenta la estatura y la habilidad de crecimiento. Se le puede administrar testosterona inyectable a 45mg por m^2 mensualmente durante tres a seis meses, y luego observar la progresión puberal durante los seis meses siguientes.

Si es necesaria la terapia de dosis bajas a largo plazo para un muchacho adolescente con deficiencia gonadal diagnosticada, una alternativa a las inyecciones es el uso tópico de gel de testosterona, en una dosis inicial de 1,25g diarios, titulados para obtener niveles séricos razonables para la edad y estatura. El objetivo inicial podría ser un nivel de testosterona de 50 ng/dL, similar a los niveles observados en un niño al principio de la pubertad.

Para niños a la mitad de la pubertad, podría ser adecuado un nivel de 100-200 ng/dL; para pubertad más avanzada, un nivel de 300-350 ng/dL; y para adulto, es adecuado un nivel de 450 a 800 ng/dL. Se puede mantener la posología de testosterona de dosis baja durante varios años, mientras el muchacho aumenta de estatura.

Si el muchacho es bajo de estatura para su edad, debe evitarse un aumento rápido de la dosis de testosterona. En cuanto se alcance una estatura adulta aceptable, la posología de testosterona puede utilizarse para reemplazar esteroides sexuales.

No todos los adultos con AF necesitarán de la terapia de testosterona. La decisión del tratamiento deberá basarse en la evidencia clínica de la tasa puberal, nivel de energía, el examen físico y los resultados de los análisis de laboratorio (testosterona, LH y FSH). La producción de testosterona o la terapia en un adulto afecta no solamente el mineral óseo, sino la energía, resistencia, desarrollo muscular, autoestima y la habilidad de ser adecuadamente asertivo.

Tratamiento del retraso puberal en las niñas

En el caso de niñas con AF que no muestren signos de pubertad a los 13 años, se debe iniciar la terapia de estrógenos de dosis baja, bajo el cuidado del endocrinólogo pediátrico o ginecólogo de adolescentes, tomando en cuenta la estatura y la habilidad de crecimiento[42] (ver Capítulo 6). La razón por la cual se usa la terapia de estrógeno en una niña con retraso es por los beneficios médicos de una reducción de los factores de riesgo cardíacos, aumento de DMO, optimización de la tasa de crecimiento y del desarrollo mamario. Un método de dosis baja posible es tomar media tableta de estrógeno conjugado diariamente (Premarin, tabletas de 0,3 mg).

Para aquellas niñas con AF con estatura suficiente como para alcanzar una estatura adulta adecuada, la dosis de estrógeno debe incrementarse lentamente, más o menos cada 6 meses hasta alcanzar la posología de reemplazo total de Premarin, de 1,25 mg diarios. Debe agregarse progesterona (Provera, 10 mg orales durante 10 días)

si se presenta una metrorragia después de dos años de reemplazo de estrógeno.

En niñas con AF de baja estatura para su edad, debe evitarse un aumento rápido en la dosis de estrógeno. Se puede mantener la posología de estrógeno de dosis baja durante varios años, mientras la muchacha aumenta de estatura. Si llegara a ocurrir el manchado, se puede tomar progesterona por vía oral durante 10 días y luego proseguir con el estrógeno de dosis baja. En cuanto se alcanza una estatura adulta aceptable, se pueden utilizar las tabletas anticonceptivas para reemplazar estrógeno y progesterona. Las píldoras anticonceptivas ofrecen una manera muy simple de proporcionar estrógeno y progesterona siguiendo un patrón mensual. Las dosis diarias de estrógeno en estas píldoras van de 20 a 50 mcg de estradiol. El extremo inferior de esta gama es adecuado para los beneficios médicos (y como anticonceptivo), especialmente en una mujer adulta pequeña.

Esta terapia no es la indicada si una muchacha tiene un desarrollo puberal normal o si tiene ciclos menstruales normales, salvo que muestre deficiencia hormonal ovárica.

Anomalías del tracto genital

Las anomalías evolutivas del tracto genital son más frecuentes en pacientes con AF que en la población general. Algunos niños presentan criptorquidismo e hipospadias. Muchos de los niños con AF tiene los testículos pequeños para su edad y estado puberal, un reflejo muy factible de masa reducida de células Sertoli y espermatogénesis. Las niñas con AF afrontan niveles de riesgo elevado de útero unicorne o hemiútero.[43] La quimioterapia y terapia de radiación, administradas

usualmente antes de un TCMH puede resulta también en una deficiencia gonadal.

Fertilidad

Frecuentemente, la fertilidad de los pacientes con AF es deficiente. Los varones son estériles y las mujeres pueden experimentar una menopausia precoz, lo cual resulta en un periodo de fertilidad extremadamente corto. Los varones son habitualmente azoospérmicos, pero se ha documentado de forma ocasional fertilidad en los varones con AF.[43] No se ha identificado aún una razón endocrina específica que justifique la fertilidad reducida, a excepción del periodo después de un TCMH, cuando podría deberse a la radiación y quimioterapia.

Criopreservación de embriones y de espermatozoides
Se está investigando la criopreservación de embriones y espermatozoides como una opción reproductora. Siempre debe utilizarse anticoncepción cuando no se desee un embarazo (ver Capítulo 6).

Densidad mineral ósea

Hay dos estudios sobre la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) en AF. Se encontró que todos, con excepción de uno entre 13 adultos tenían osteopenia u osteoporosis, comparados con lo normal para su sexo y edad.[2] En 49 niños (12 con AF), un 52% tenía una DMO reducida 1 año después de un TCMH.[8] Los efectos del TCMH y DMO en los niños con AF fueron parecidos a los efectos en la densidad mineral ósea en otros niños después de un TCMH. Como promedio, la puntuación Z de DMO bajó 0,5 DS unidades durante los primeros seis meses después de un TCMH.[8] Vale la pena un seguimiento más prolongado para observar si la DMO baja más o se recupera con el transcurso de un periodo de tiempo más prolongado. Estos resultados

señalan la importancia de la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta.

Evaluación con absorciometría de energía dual (DXA)

La evaluación de la densidad mineral ósea con DXA debe realizarse cada cinco años, comenzando cerca de un año después del TCMH o a los 14 años en ausencia de un TCMH. Se recomiendan los estudios en años subsecuentes si el mineral óseo es bajo para la estatura a esa edad.

Interpretación de los resultados de la DXA

Es de notarse que la interpretación de la DMO con DXA sobreestima la incidencia de osteopenia en personas de baja estatura. Una estimación por DXA de la DMO es bidimensional, y la estatura influye en la densidad ósea, y por ende, en el tamaño de los huesos. Se debe ajustar la interpretación al tamaño de los huesos (tal como un ajuste por la estatura de la edad o la edad ósea). Se deben expresar los resultados de la DXA como calificación Z para la edad (no como calificación T, que compara la DMO con los resultados DXA en jóvenes adultos).

Terapia ósea

Entre otras recomendaciones de dieta, es muy importante mantener niveles de ingesta de calcio y vitamina D adecuados para ofrecer la oportunidad de crecimiento y mineralización normales.

- Recomendaciones de calcio elemental: 500 mg diarios para un niño pequeño; 1.000 a 1.500 mg para un adolescente; y 1.500 mg para un adulto.
- Recomendaciones de vitamina D: 400 unidades diarias para un niño pequeño; 800 a 1.000 unidades para un adolescente o un adulto.

Una intervención más agresiva con reemplazo de calcio y vitamina D es lo indicado si la DMO es baja para la estatura de la edad.

Se han usado bifosfonatos (vía oral o endovenosa) en niños con osteogénesis imperfecta y en niños en crecimiento que presentan osteopenia y fracturas. Se podría considerar el tratamiento con bifosfonatos si el niño ha sufrido dos o más fracturas de bajo impacto y sus resultados de DXA son menores a -1,5 DS (después del ajuste por la estatura de la edad). Los bifosfonatos por vía oral podrían recrudecer el reflujo esofágico. El tratamiento de cualquier deficiencia hormonal, especialmente para el retraso puberal, podría traer beneficios a la mineralización ósea.

Adultos con anemia de Fanconi

Se debe realizar un seguimiento a los adultos con AF para controlar una variedad de endocrinopatías, entre las que se incluye hipogonadismo, función tiroidea, diabetes mellitus, hiperlipidemia, fertilidad reducida y densidad mineral ósea.

Función endocrina

No se ha descrito completamente la función endocrina en adultos con AF. Cada una de las publicaciones sobre función endocrina en los pacientes con AF incluye a algunos adultos (Tabla 4). La cifra total de adultos con AF cuyos resultados endocrinos han sido publicados es reducida.[1,2,4,5] Una terapia e intervención temprana pueden mejorar la calidad de vida. El tratamiento de las cuestiones endocrinas en los adultos con AF debe ser controlado por endocrinólogos que cuidan de los

adultos, con una atención especial al estado de la tiroides y tolerancia a la glucosa, anomalías lípidas, función gonadal y densidad mineral ósea.

Tabla 4: Endocrinopatías en adultos (edades >16) con anemia de Fanconi.

Centro (Referencia)	N	Estatura adulta	% de tiroides baja	% de hormona de crecimiento baja	% de glucosa e insulina anormal	% de función gonadal anormal	% de densidad mineral ósea baja
NY[1]	7	NA	NA (no se proporcionaron resultados de adultos por separado)	NA	NA	NA	NA
NIH[2]	26	42% más bajo de -2SD	57%	57% (N =7)	38% hiperglucemia; insulina elevada 27%; síndrome metabólico 21%	Hombres: 43% hipogonadismo (N =7) Mujeres: 77% falla ovárica prematura (N =13)	92% (N =13) baja densidad mineral
CCHMC[3-6]	5	60% menos estatura -2SD	80%	33% (N =3)	2 Varones diabéticos	Hombres: 80% hipogonadismo Mujeres: NA	NA

Medicamentos y tratamientos que afectan la función endocrina

Androgenoterapia

La androgenoterapia puede mejorar la tasa de crecimiento y los recuentos sanguíneos, pero podría conducir a una maduración ósea acelerada, y a su vez un periodo más reducido de crecimiento en la infancia (ver Capítulo 3). Un hematólogo o especialista en trasplantes debe establecer los criterios para el uso de andrógenos por los pacientes con AF con deterioros hematológicos debido a los efectos posibles en TCMH futuros. El uso

de andrógenos puede conllevar la virilización de los niños, tanto en varones como en mujeres. A pesar de que la tasa de crecimiento mejora con la androgenoterapia, frecuentemente el avance del esqueleto supera el aumento de la estatura. Los niños tratados con andrógenos pueden dar la impresión de que crecimiento progresa bien, pero la estatura adulta podría menguar. Antes de iniciar la androgenoterapia, debe tomarse una radiografía de edad ósea (EO). Se debe comentar con la familia el impacto de la androgenoterapia en la estatura y en la maduración. La edad ósea deberá reevaluarse cada seis meses durante la androgenoterapia.

Terapia de transfusiones múltiples

La terapia de transfusiones múltiples puede afectar la función endocrina con el mecanismo de sobrecarga férrica (ver Capítulo 3). El depósito de hierro en las glándulas endocrinas podría afectar la función testicular, contribuir al desarrollo de la diabetes, conducir a hipotiroidismo primario, hipoparatiroidismo o disfunción pituitaria.

Trasplante de células hematológicas

Los trasplantes se asocian con una estado enfermizo. Las enfermedades no plantean el mejor momento para evaluar las concentraciones de hormonas, ya que los niveles de tiroides, crecimiento, función gonadal, nutrición y regulación de glucosa se ven afectados durante una enfermedad (ver Capítulos 9 y 10). Por ejemplo:

- Se sabe que la posología de Cytoxan tiene un efecto sobre la función gonadal tanto en varones como en mujeres.
- Los glucocorticoides pueden llevar a un aumento del apetito, de peso, resistencia

insulínica e hiperglucemia, aún al extremo de hacer necesaria la terapia de insulina.

- La metaclopromida aumenta la prolactina. Lo que puede conducir a galactorrea o fluidos de las mamas y una alteración de la función tiroidea o del desarrollo puberal.
- La terapia anticonvulsiva puede llevar a una alteración de la función tiroidea o la dosis de tiroides necesaria. Algunos anticonvulsivos, como Valproate, pueden llevar a aumentos de peso y alteraciones de la función ovárica.

Como un resultado del procedimiento, otras alteraciones hormonales podrían aparecer después del TCMH. Los regímenes de TCMH podrían resultar en deficiencias del crecimiento transitorias o persistentes debido a la alteración de la salud, deficiencia de HC, hipotiroidismo primario, deficiencia gonadal o de otras hormonas. Los efectos tardíos más comunes de un TCMH son hipotiroidismo primario, deficiencia gonadal parcial y osteopenia. Aparentemente, las personas con AF parecen afrontar el riesgo subyacente de estas endocrinopatías antes del TCMH, así como de hiperglucemia.

Resumen

Usualmente los pacientes con AF son de estatura más baja que la de la población general y más bajos que sus estaturas objetivo derivadas de sus padres, con estaturas promedio justamente debajo del tercer percentil. Sin embargo, muchos pacientes con AF no son bajos de estatura. Frecuentemente, los niños con AF presentan una secreción reducida de la HC, hipotiroidismo y homeostasis de glucosa anormal con secreción deficiente de insulina de las células beta o de resistencia insulínica, lo que puede comprometer más aún su crecimiento.

Además, la pubertad y la fertilidad pueden ser anormales y la acrecencia de mineral ósea podría retrasarse.

No es muy clara la etiología de las endocrinopatías en AF. Generalmente, el hipotiroidismo va a acompañado de niveles elevados de TSH y, en consecuencia, parece ser de origen tiroideo (es decir, periférico), aunque también podría presentarse una falla de regulación hipotalámica-pituitaria que lleva a una liberación anormal de TSH. Generalmente se considera que la hiperglucemia/hiperinsulinemia están relacionadas con una disfunción de las células beta pancreáticas. En cambio, la insuficiencia de la HC probablemente es de origen hipotalámico o pituitario (es decir, central). Por lo tanto, actualmente no hay una causa unificante única de todas estas endocrinopatías. Es posible que las células secretorias endocrinas sean dañadas por especies reactivas de oxígeno excesivas con mecanismos de reparación inadecuados en la AF.

Con el reciente aumento exitoso de los trasplantes de células madre hematopoyéticas para curar las complicaciones hematológicas de la anemia de Fanconi, los efectos a largo plazo de la AF tienen ahora una importancia mayor.[8,11] Frente a la posibilidad de un ciclo de vida que se ha ampliado de manera significativa, debemos prepararnos parar tratar estos problemas que antes se consideraban como “secundarios” y de condiciones no hematológicas y atender las cuestiones de calidad de vida, tales como la estatura de los adultos. El endocrinólogo deberá involucrarse en iniciar y supervisar la terapia endocrina. Los regímenes de tratamiento deberán siempre ser específicos para el sujeto individual. Los individuos con AF deberán sujetarse a un seguimiento en busca de las anomalías endocrinas más comunes, que incluyen insuficiencia del

crecimiento, insuficiencia insulínica, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa e hipotiroidismo.

Prestar atención a las cuestiones endocrinas le puede permitir al individuo con AF contar con la energía y resistencia que le permitirá disfrutar de su vida. La filosofía general de tratamiento debe ser asegurar una calidad de vida óptima.

References

1. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; **107**: 744-754.

2. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**: 2624-2631.

3. Sherafat-Kazemzadeh R, Mehta SN, Care MM, Kim MO, Williams DA, Rose SR. Small pituitary size in children with Fanconi anemia. *Pediatric Blood and Cancer* 2007; **49**: 166-170.

4. Elder D, D'Alessio DA, Eyal O, et al. Abnormalities in glucose tolerance are common in children with Fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatric Blood and Cancer* 2008; **51**: 256-260.

5. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith F, Rose SR. Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia who have borderline thyroid function. *Pediatric Blood and Cancer* 2008; **51**: 652-656.

6. Wadwa RP, Rose SR, Eaton ME, and the Fanconi Anemia Comprehensive Care Center. Endocrine effects of Fanconi anemia. *Pediatric Research* 2003; **52**: 437A.

7. Polgreen LE, MacMillan ML, Wagner JE, Moran A, Petryk A. Impaired first-phase insulin secretion in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. 2008; (submitted).

8. Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; **91**: 899-905.

9. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; **86**: 2856-2862.

10. Wagner JE, Davies SM, Auerbach AD. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of Fanconi anemia. Forman SJ, Thomas, ED, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, MA: Blackwell Science, Inc: 1998.

11. Spencer CA, Hollowell JG, Kararosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**: 4236-4240.

12. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; **13**: 3-126.

13. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; **90**: 5483-5488.

14. Rose SR. TSH above 3 is not usually normal. *The Endocrinologist* 2006; **16**: July-August.

15. Aynsley-Green A, Zachmann M, Werder EA, Illig R, Prader A. Endocrine studies in Fanconi's anemia. *Archives of Disease in Childhood* 1978; **53**: 126-131.

16. Zachmann M, Illig R, Prader A. Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics* 1972; **80**: 159-160.

17. Nordon UZ, Humbert JR, MacGillivray MH, Fitzpatrick JE. Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *American Journal of Diseases of Children* 1979; **133**: 291-293.

18. Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *Journal of Pediatrics* 2001; **138**: 129-133.

19. Potchedly C, Collipp PJ, Wolman SR, Suwansirikul S, Rezvani I. Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics* 1971; **79**: 93-96.

20. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *Journal of Pediatrics* 2003; **143**: 415-421.

21. Swift M. Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia. *Nature* 1971; **230**: 370.

22. Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients: a review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1991; **51**: 1-12.

23. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994; **84**: 1650-1655.

24. Stahnke N. Leukemia in growth-hormone-treated patients: an update, 1992. *Hormone Research* 1992; **38**: 56-62.

25. Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study Experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 1704-1710.

26. Taback SP, Dean HJ. Mortality in Canadian children with growth hormone (GH) deficiency receiving GH therapy 1967-1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**: 1693-1696.

27. MacGillivray MH, Blethen SL, Buchlis JG, et al. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic? *Pediatrics* 1998; **102**: 527-530.

28. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Hormone Research* 2007; **68** Suppl 5: 41-47.

29. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; **90**: 5247-5253.

30. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; **90**: 5188-5196.

31. Bowlby DA, Rapaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2004; **2** Suppl 1: 68-77.

32. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatric Drugs* 2004; **6**: 93-106.

33. Gibney J, Johannsson G. Safety of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opinion on Drug Safety* 2004; **3**: 305-316.

34. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; **91**: 3494-3498.

35. Morrell D, Chase CL, Kupper LL, Swift M. Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes* 1986; **35**: 143-147.

36. Woodard TL, Burghen GA, Kitabchi AE, Wilimas JA. Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1981; **53**: 905-908.

37. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone and a combination of both. *Journal of Pediatrics* 1988; **112**: 210-217.

38. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine* 1996; **20**: 463-466.

39. Sigfrid LA, Cunningham JM, Beeharry N, et al. Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)* 2004; **82**: 325-335.

40. Pagano G, Youssoufian H. Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage. *Bioessays* 2003; **25**: 589-595.

41. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**: 908-17.

42. Rose SR. Induction of puberty in female hypogonadism. *The Endocrinologist* 1996; **6**: 439-442.

43. Alter BP, Frissora CL, Halpérin DS, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *British Journal of Haematology* 1991; **77**: 410-418.

Capítulo 8

Anormalidades auditivas y del oído en la anemia de Fanconi

Dr. H. Jeffrey Kim, FACS, Christopher Zalewski, MA y Carmen C. Brewer, PhD

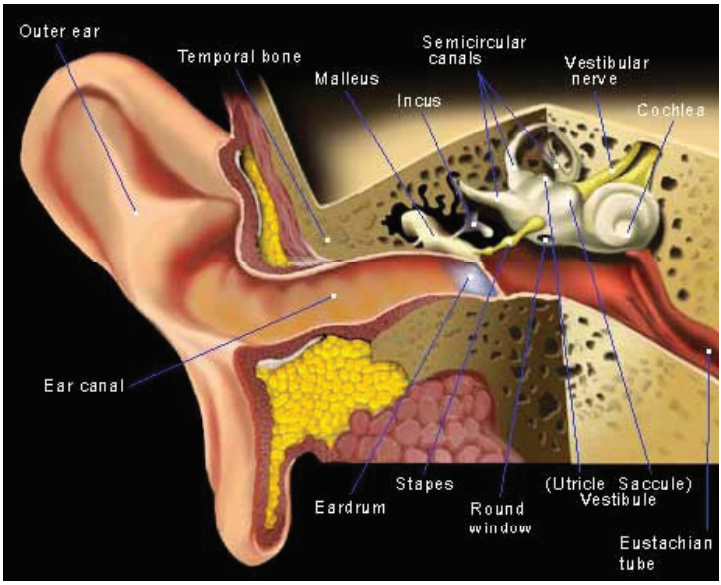
Introducción

En 1927, Guido Fanconi, MD, observó una relación entre anomalías auditivas y la AF. En 1993, durante una revisión de 370 pacientes con AF, se documentaron pérdidas de audición en un 11,3% de los casos y malformaciones del oído en un 14,9%.[1] Sin embargo, las manifestaciones auditivas detalladas en la AF no han sido descritas adecuadamente en la literatura. En este capítulo se describe la anatomía y funcionamiento normal del oído, los tipos y grados de pérdida de la audición, los resultados físicos y audiológicos más comunes entre los pacientes con AF y las opciones de rehabilitación y tratamiento para su pérdida de audición.

Anatomía y funcionamiento del oído

El oído consta de tres partes principales, el oído externo, el medio y el interno (Figura 1). Las dos partes principales del oído externo son el pabellón y el canal auditivo. El oído medio consta del tímpano (membrana timpánica) y tres pequeños huesecillos, llamados osículos: malleus (martillo), incus (yunque) y estapedio (estribo). El hueso del martillo se afianza al tímpano y crea un puente entre el tímpano, los otros dos oscículos y el oído interno. La parte auditiva del oído interno consiste de la cóclea, como una pequeña concha rellena de varios canales con fluido.

Figura 1: Anatomía del oído



De MedicineNet.com

Las ondas sonoras entran al canal del oído y hacen que el tímpano vibre como un tambor verdadero. Estas vibraciones llegan a los tres oscículos y amplifica el sonido. Después de que las ondas sonoras alcanzan el oído interno, el fluido dentro de la cóclea se mueve y estimula a miles de pequeñas células pilosas. Estas células pilosas transforman las vibraciones sonoras en impulsos eléctricos que viajan a través del nervio auditivo, desde la cóclea hasta el cerebro. El cerebro convierte esas señales y nos permite entender las palabras y los ruidos circundantes.

Tipos y grados de pérdida de la audición

En general existen tres tipos principales de pérdida de la audición: conductiva, neurosensorial y combinada (tanto conductiva como neurosensorial). La causa más

común de la pérdida de audición conductiva (PAC) son los problemas en el oído externo y medio que impiden que los sonidos alcancen el oído interno. Esto se debe frecuentemente a una infección del oído medio, acumulación excesiva de cerumen o una perforación en el tímpano. Algo menos frecuente es una malformación de los pequeños huesecillos del oído medio o la restricción de sus movimientos debida a la presencia de tejido queloide anormal.

La pérdida auditiva neurosensorial (PANS) se presenta cuando las células pilosas del oído interno se dañan y no pueden cumplir con su función de transformar las ondas sonoras en impulsos eléctricos. Comúnmente, este tipo de pérdida de audición se debe al proceso de envejecimiento, exposición a sonidos muy fuertes y a ciertos agentes de quimioterapia o a antibióticos administrados por vía endovenosa. Si el nervio auditivo del oído interno se llegara a dañar o no existe, se impide que las señales sonoras lleguen al cerebro.

El sonido puede ser alto o suave, y agudo o grave. Subsecuentemente, la pérdida de audición puede describirse en los términos de la pérdida de percepción auditiva en grados de intensidad variables y una gama de tonos. Un audiólogo lleva a cabo un examen auditivo para determinar el grado, tipo y patrón de la pérdida de audición. Existen varios tipos de métodos de medición, entre los que se incluyen exámenes del comportamiento audiológico, exámenes de emisión otoacústica y exámenes de respuesta auditiva evocada del tronco cerebral (RAE). La edad y la habilidad de los pacientes para cooperar serán lo que determine cuáles métodos son los adecuados. Tratándose de niños pequeños, usualmente son necesarios varios exámenes para caracterizar claramente la pérdida de audición.

La pérdida de audición se ha clasificado según la severidad en *nivel auditivo en decibeles* (dB HL; que es la unidad de medida de la intensidad sonora): pérdida de audición leve (> 25-40 dB HL); pérdida de audición moderada (> 40-70 dB HL); pérdida de audición severa (> 70-90 dB HL); pérdidas de audición profunda (> 90 dB HL). Si existe una pérdida de audición moderada, es difícil entender una conversación normal del día, especialmente si existe ruido de fondo. Cuando existe una pérdida de audición entre moderada a severa, es necesario elevar el volumen de voz para que se entienda. Es muy difícil comunicarse con personas que sufren de una pérdida de audición profunda, aún usando audífonos para sordera.

Apariencia de oídos y audición en anemia de Fanconi

Actualmente se pueden encontrar muy pocos casos en la literatura médica donde se describen las manifestaciones auditivas en anemia de Fanconi. Con el fin de estudiar y definir sistemáticamente las manifestaciones auditivas en AF, se llevó a cabo un estudio de veinte pacientes en el National Institutes of Health, en Bethesda, Maryland, como parte de un estudio prospectivo sobre el síndrome de insuficiencia medular heredada.[2] Las edades de los pacientes variaron desde los 5 hasta los 41 años. Se excluyeron cuatro pacientes, ya sea porque no había disponibilidad de su audiograma o porque no se disponía de una tomografía computarizada de sus huesos temporales. De los 32 oídos de los 16 pacientes, se excluyeron del análisis de datos a cinco oídos en cuatro de los pacientes debido a alteraciones quirúrgicas del estado congénito del oído. En consecuencia, los resultados relejan la información obtenida de 27 oídos (en 16 pacientes). Todos los

pacientes se sometieron evaluaciones audiológicas y otorrinolaringológicas exhaustivas, que incluyeron exámenes microscópicos de los oídos.

El examen microscópico de los 27 tímpanos reveló malformaciones en 17 casos (63%), y un caso de canal auditivo no desarrollado y ausente (atresia aural). Los resultados de anomalías del tímpano incluyen tímpanos más pequeños, el martillo más corto y en una ubicación anormal dentro del tímpano y la presencia de islas óseas anormales bajo el tímpano (Figura 2). Se detectaron pérdidas de la audición en 14 de los 27 oídos (53%) y se documentó audición normal en los restantes 13 oídos. La mayoría de las pérdidas de audición fueron leves, y el tipo más común de pérdida de audición fue la conductiva (9 casos, 65%), seguido por la neurosensorial (3 casos, 21%) y combinada (2 casos, 14%). Estos resultados sugieren que más de la mitad de los individuos con AF padecen de pérdida de conducción conductiva leve debida, probablemente a anomalías del desarrollo del tímpano o de los osículos en el oído medio.

En síntesis, la pérdida de audición, conductiva en la mayoría de los casos, se presentó en más del 50% de nuestra cohorte de oídos AF. Se encontraron anomalías congénitas en la membrana timpánica y los oscículos del oído medio en un 67%. Esta incidencia de pérdida de audición y malformaciones congénitas es mucho más elevada que lo se había reportado previamente. Este estudio sugiere que estos aspectos característicos de AF pueden presentarse aún con una audición normal o ligeramente reducida.

Figura 2:

Tímpano normal

Tímpano anormal en paciente con AF.

Consecuencias de la pérdida de audición

Los niños utilizan la audición para desarrollar el habla, idioma, habilidades de comunicación y para facilitar el aprendizaje. Los niños con una pérdida de audición leve (25-40 dB HL) tienen dificultades para escuchar y habla débil y lejana. Las vocales pueden escucharse con claridad, pero puede ser difícil oír las consonantes mudas (por ejemplo, (en inglés) “s,” “f,” y “th”). A los

estudiantes en edad escolar con pérdida de la audición leve se les hace difícil desenvolverse en clase, en presencia de ruido de fondo normal.[3] Los niños con pérdida de audición moderada (41-55 dB HL) pierden mucho de una conversación normal. Estos niños van a tener dificultades para aprender vocabulario, gramática y otros aspectos de la comunicación verbal. Aún los niños con pérdida de audición unilateral (un oído con audición normal y el otro con un mínimo de pérdida de audición ligera) podrían verse afectados. Si la escucha sucede en entornos constantemente ruidosos, se vería comprometido el potencial académico y la interacción social.

Identificación e intervención temprana en niños con problemas auditivos

Luego de identificar, o sospechar de pérdidas de audición, el niño debe someterse a una evaluación médica y audiológica integral del oído. Mientras más temprana sea la identificación de la pérdida de audición, y el inicio de la intervención, menos serios serán los efectos permanentes. A menudo, los niños con problemas auditivos necesitan una forma de educación o servicios especiales que incluyen:

1) Una ubicación favorable en el salón de clase;
2) Sistemas de amplificación;
3) La posibilidad de una intervención quirúrgica para mejorar la audición;
4) Cuidados de especialista en terapia de habla y lenguaje.

The Individuals with Disabilities Education Act (Ley de educación de individuos discapacitados, IDEA por sus siglas en inglés) ordena que los niños que sufren de pérdida de audición reciban programas de intervención

temprana adecuados, desde el nacimiento hasta los tres años de edad y durante el transcurso de su paso por la escuela de 3 a 21 años).[4] IDEA define la deficiencia auditiva como "una deficiencia auditiva, ya sea permanente o fluctuante, que afecta de manera adversa el desempeño educativo del niño". Frecuentemente, el servicio de intervención temprana para niños está centrado en la familia e involucra servicios multidisciplinarios.

Amplificación de la audición

Audífonos para sordera

Un audiólogo y un equipo de intervención temprana deben evaluar las necesidades de amplificación de la audición de niños con deficiencias auditivas. Se puede colocar ayudas de amplificación como audífonos para sordera y dispositivos de ayuda auditiva (ALD en inglés) a infantes tan pequeños como de cuatro semanas de nacidos. Los audífonos para sordera pueden brindar beneficios para todo tipo pérdida de audición (conductiva, neurosensorial o combinada).

Existen varios tipos de audífonos para sordera. El diseño de los audífonos para sordera es variable (analógico o digital), tamaño (pequeño, completamente dentro del canal auditivo o grande detrás de la oreja), y la disponibilidad de características especiales. Todos tienen componentes comunes que incluyen:

1) Un micrófono para captar el sonido;
2) Un procesador para amplificar el sonido;
3) Un receptor para entregar el sonido amplificado al interior del oído.

El audífono para sordera colocado detrás del pabellón o retroauricular (BTE en inglés) es el de uso más común en los niños. Puede atender una variedad muy amplia de pérdidas de audición y se puede ajustar a los diferentes grados de amplificación. Puede ser más fácil de manejar y puede ser controlado por el niño y los cuidadores. El molde del oído, una pieza de plástico que se ajusta al oído y afianza el audífono para sordera y puede corregirse fácilmente a medida que el niño va creciendo. El audífono para sordera usualmente viene equipado con la posibilidad de recibir una señal de audio directamente que puede utilizarse con otros dispositivos de audición.

Dispositivos de ayuda auditiva

Un dispositivo de ayuda auditiva puede ayudar en gran forma a que los individuos con dificultades auditivas puedan funcionar mejor en las situaciones de comunicación diarias. Los ALD pueden usarse por sí solos o en combinación con los audífonos para sordera. Estos dispositivos pueden proporcionar ayuda adicional en situaciones de aprendizaje especiales, tales como ruidos de fondo muy altos (por ejemplo, salones de clase, restaurantes, salas de teatro o cine, conferencias). Los dispositivos ALD más utilizados están basados en los sistemas de frecuencia modulada (FM), como si fuera un radio. El sistema de FM personal consiste de un transmisor micrófono usado por el orador y un receptor usado por el oyente. Por ejemplo, este dispositivo permite que la voz de un maestro, que porta un micrófono, pueda ser escuchado más claramente sobre el ruido de fondo por un estudiante con un receptor de FM.

Tratamiento quirúrgico de la pérdida de audición

Cirugía del oído medio

Si se presenta una malformación de los huesos del oído medio, que les impide vibrar normalmente, la onda sonora no puede ser amplificada y transferida a la cóclea. Esto lleva a una pérdida de audición conductiva. En los casos con AF, entre las causas posibles de la transmisión deficiente del sonido por los osículos se incluye la fusión del martillo a la isla ósea debajo de un tímpano huesudo, cicatrices alrededor del estribo o la falta del canal auditivo. En ocasiones, una parte de los oscículos puede perder una fracción de la transmisión del sonido al oído interno. Ocasionalmente, estas causas de pérdida de audición conductiva pueden ser corregidas con cirugía. La pérdida de audición neurosensorial del oído interno o daños al nervio auditivo no puede restaurarse con cirugía.

Durante la cirugía de los huesos del oído para restaurar la transmisión normal del sonido (conocida como reconstrucción de la cadena osicular), se corrige el tejido óseo y fibroso que restringía los movimientos osiculares, o los oscículos inmóviles se reemplazan con una prótesis ósea del oído medio. Usualmente las prótesis de fabrican de hueso artificial (hidroxiapatitia), titanio u otros materiales compuestos biocompatibles. La cirugía del oído medio puede llevarse a cabo bajo anestesia local o general, y normalmente toma de una a tres horas.

Si se piensa sobre cirugía del oído medio, la familia y el paciente y un especialista en el oído (llamado también otólogo), deben tomar en cuenta muchos factores y otras opciones de tratamiento, tal como los audífonos para sordera. Probablemente los individuos que padecen condiciones médicas serias, como problemas del corazón,

tendencias al sangrado o una susceptibilidad elevada a la infección por insuficiencia medular significativa, son mejores candidatos a pruebas con audífonos para sordera. Usualmente, la cirugía del oído medio se recomienda para después de los siete años de edad, cuando los pacientes son menos susceptibles a infecciones del oído.

Generalmente, las cirugías del oído medio (no específicas a la AF) mejoran las pérdidas de audición conductivas en un 75% a 90% de las intervenciones.[5] Las complicaciones potenciales asociadas la cirugía del oído medio son poco comunes, pero incluyen:

1) Más pérdida de audición o ninguna mejoría (en <10% a 20% de las intervenciones). La sordera total es extremadamente rara;

2) Daños al nervio facial, que pasa a través del oído, que puede causar la parálisis facial. Esto es extremadamente raro, además de que durante la cirugía del oído, es normal usar un control del nervio facial para minimizar el riesgo;

3) Cambios gustativos del lado de la lengua, que pueden durar por unos cuantos meses; y

4) Mareos persistentes post-operatorios o zumbido en los oídos, aunque ambos casos son poco frecuentes.

Dispositivo implantable BAHA

Los audífonos para sordera anclados en hueso (BAHA) son muy útiles para quienes presentan pérdidas de audición conductivas debidas a problemas de la cadena osicular o de un canal auditivo con subdesarrollo congénito, en las que no pueden usarse audífonos para sordera, o para aquellos individuos que no son candidatos para la cirugía del oído medio tradicional.[6]

El sistema BAHA trabaja transmitiendo la vibración del sonido a través del cráneo y el oído interno sin pasar por el canal auditivo externo y el oído medio. Se ha utilizado en Europa desde 1977, y se aprobó en Estados Unidos en 1996 como un tratamiento para pérdidas de audición conductiva y combinada.

Con el sistema BAHA, se coloca un implante de titanio durante una intervención quirúrgica muy breve, y se permite que se integre con el hueso craneal durante tres meses. El implante de titanio tiene adosado un procesador sonoro que transmite las vibraciones sonoras a través del cráneo y del oído medio para estimular las fibras del nervio del oído medio.

Detección de la audición y del oído a los miembros de una familia AF

Después de que se le diagnostica AF a un paciente, sus hermanos deben ser examinados en busca de AF. Más de un 50% de los individuos con AF muestran pérdida de audición y anomalías de los tímpanos y de los huesos del oído medio. Si el hermano no resulta positivo con AF después de un examen de ruptura cromosómica, pero muestra resultados del oído y de la audición que son clásicos de AF, el hematólogo desearía excluir la posibilidad de AF usando más exámenes genéticos, incluida una ruptura cromosómica inducida con clastógeno en fibroblastos de la piel. Aproximadamente entre un 10% y un 20% de los pacientes con AF con mosaicismo somático pueden tener pruebas de ruptura cromosómica de la sangre con resultados normales.[7] La ausencia de presentaciones clínicas obvias como pulgares ausentes y anemia aplásica retrasa frecuentemente el diagnóstico de AF. La detección y diagnóstico temprano de AF significa una vigilancia temprana oportuna, el tratamiento apropiado

oportuno y eventualmente, una prognosis mejorada en general.

Control auditivo periódico regular

Los pacientes con AF muestran una predisposición a infecciones recurrentes debido a la neutropenia, transfusiones de sangre múltiples para la anemia severa y malignidades hematológicas y de órganos sólidos. En consecuencia, es más factible que reciban antibióticos ototóxicos por vía endovenosa (por ejemplo, aminoglucósidos), agentes ferroquelantes (por ejemplo, desferoxamina) y agentes de quimioterapia (por ejemplo, cisplatina). A pesar de que todos están expuestos a estos agentes ototóxicos, su función auditiva deberá ser seguida cuidadosamente con audiogramas seriales.

Conclusiones

1) La pérdida de audición congénita y las malformaciones del tímpano y del oído medio se asocian más con AF que lo se había reportado hasta la fecha.

2) Todos los pacientes con AF deben someterse a exámenes del oído integrales y evaluaciones audiológicas por un otorrinolaringólogo y un audiólogo respectivamente, ambos familiarizados con la AF.

3) Frecuentemente, los problemas de audición relacionados con AF pueden tratarse satisfactoriamente, ya sea con amplificación adecuada y/o reparación quirúrgica.

Recursos útiles para aquellos con deficiencias auditivas

Alexander Graham Bell Association for the
Deaf and Hard of Hearing
3417 Volta Place, NW
Washington, DC 20007
202-337-5220; 202-337-5221 (TTY)
info@agbell.org

American Academy of Audiology
11730 Plaza America Drive, Suite 300
Reston, VA 20190
800-AAA-2336 (V)

American Academy of Otolaringology-HNS
One Prince Street
Alexandria, VA 22314
703-836-444 (V)
www.entnet.org

American Speech-Language-Hearing Association
10801 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
301-897-5700 (V/TTY)
800-638-8255 (V/TTY)

National Institute on Deafness and Other
Communication Disorders Information Clearinghouse
1 Communication Avenue
Bethesda, MD 20892-3456
800-241-1044; 800-241-1055 (TTY)
nidcdinfo@nidcd.nih.gov

Self Help for Hard of Hearing People (SHHH)
7910 Woodmont Avenue, Suite 1200
Bethesda, MD 20814
301-657-2248; 301-657-2249 (TTY)
info@hearingloss.org

References

1. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia. *Pediatrics* 1993; **91**: 1116-1120.

2. Kim HJ, Brewer CC, Zalewski C. Otologic manifestations in Fanconi anemia. The Triologic Society Meeting. Combined Otolaryngology Spring Meeting. Chicago, IL, 2006.

3. Roberts JE, Wallace IF, Brackett D. *Pediatric Otology and Neurotology*. Lalwani AK, Grundfast KM, eds, Philadelphia, PA, Lippincott-Raven Publishers; 1998.

4. The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) 1997. http://www.ed.gov/offices/OSERS/Policy/IDEA/the_law.html

5. Krueger WW, Feghali JG, Shelton C, et al. Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prosthesis. *Otology and Neurotology* 2002; **23**: 836-839.

6. Tjellstrom A, Hankansson B, Granstrom G. Bone-anchored hearing aids: current status in adults and children. *Otolaryngolic Clinics of North America* 2001; **34**: 337-364.

7. Soulier J, Leblanc TL, Larghero J, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005; **105**: 1329-1336.

Capítulo 9

Trasplante de células madre hematopoyéticas de donante emparentados compatible

Dr. Farid Boulad

El trasplante de un donante emparentado compatible (DEC) para anemia de Fanconi es actualmente la mejor terapia disponible para curar de aplasia medular a un paciente con AF, para impedir el avance de una mielodisplasia o leucemia o para curar la mielodisplasia o la leucemia si ya están presentes.

Resumen general

Al principio de los años 1980, el uso de ciclofosfamida de alta dosis y la radiación en el régimen preparatorio de un trasplante de células madre para los pacientes con AF de un donante emparentado compatible resultaba frecuentemente en una toxicidad orgánica excesiva y la muerte a principios del periodo de post-trasplante. La Dra. Eliane Gluckman, Hôpital St. Louis en París, demostró que la hipersensibilidad de los pacientes con AF a la terapia con alquilantes de dosis alta o irradiación era un aspecto inherente de la enfermedad.[1] El uso de dosis bajas de ciclofosfamida (20-40 mg/kg) combinados con 400-600 cGy de irradiación torácico abdominal o de cuerpo total resultó en una toxicidad reducida, mejoró sustancialmente el desenlace clínico para los pacientes trasplantados de donantes de ALH y se convirtió en la norma de cuidados del régimen citoreductivo para los pacientes con AF trasplantados de donantes emparentados compatibles.

En los 20 años transcurridos, y a través de colaboraciones patrocinadas por el Fanconi Anemia Research Fund, y el IBMTR/ABMTR,[2] médicos de varios hospitales con experiencia en trasplantes AF han estado trabajando en desarrollar protocolos que reduzcan los efectos tóxicos de los regímenes preparatorios estándar para la quimioterapia e irradiación, a la vez que se mejoran los injertos y se reduce la enfermedad injerto contra anfitrión (GvHD). Estas colaboraciones son críticas debido al reducido número de pacientes con AF en proceso de trasplantación.

Resultados de trasplantes de donantes emparentados compatibles

La investigación sobre el protocolo más eficaz para trasplantes DEC para pacientes con AF continúa. Hay varios centros por todo el mundo, entre los que se incluye Hôpital St. Louis (Francia); IRCCS Gaslini and IRCCS Policlinico, San Pavia (Italia); Universidad de Paraná (Brasil); Hospital de Hadassah (Israel); Hospital de Charité (Alemania); Universidad de Tokai (Japón); y en EE.UU., la Universidad de Minnesota; Cincinnati Children's Hospital Medical Center; la Universidad de Hackensack y el Centro Memorial Sloan-Kettering han estado muy activos en trasplantes a pacientes con anemia de Fanconi. Los primeros resultados de trasplantes a pacientes con AF de donantes emparentados compatibles son sumamente alentadores (Tablas 1 y 2).

Los desenlaces clínicos de varias series grandes de pacientes con AF han recibido trasplantes de donantes emparentados compatibles, han sido publicados, abarcando un total de cerca de 250 pacientes. Los resultados de estudios anteriores se asociaron a una tasa de supervivencia libre de la enfermedad igual a

un 64%. Recientemente, los datos de varios de los centros ofrecen desenlaces muy alentadores, entre 81 a 93%. Estos resultados son similares a los obtenidos con pacientes sin AF con trastornos hematológicos no malignos, tales como anemia aplásica idiopática severa o las hemoglobinopatías (talasemia y enfermedad de células falciformes), para las que el método de norma de cuidados terapéuticos es el trasplante de células hematopoyéticas cuando se han identificado donantes emparentados compatibles en ALH.

Tabla 1: TCMH para anemia de Fanconi de donantes emparentados compatibles – basado en regímenes citoreductivo HS TBI

Autor(es); Año	**Socie, Gluckman; Francia 2007**	**Ayas; Arabia Saudita 2001**	**Dufour; Italia 2001**	**Harris; Cincinnati 2007**
N	**50**	**19**	**27**	**35**
Edad	11 (4-26)	9 (3-15)	6 (2,4-13)	7.6 (3-23)
Diagnóstico	AA 43 SMD 7	AA	AA 25 SMD 2	AA 30 SMD/ LMA 5
Citoreducción	CY 20-40 TAI 500 hATG 120	CY 20 TAI 400 hATG 160	22 pts w/ TBI/TAI 500 CY 20; 5 pts w/ CY 120	CY 20 TAI 400 hATG 120
GvHD Profilaxis	CSA	CSA 13; CSA/MTX 6; hATG 120 19	CSA/MTX (26); MTX (1)	CSA/ Esteroides ATG 120
Injerto	BM 46 médula 4	BM	BM 26 médula 1	BM 32 médula 3
Falla del injerto	4/49	2/19 (tardía)	8%	2/35
Mortalidad	18: 1 Rechazo; 7 GvHD; 4 malignidades secundarias; 6 Otros	5: 1 Sepsis; 1 Sangrado; 2 CMV; 1 LMA	18.5% (Mortalidad general y relacionada con el tratamiento (MRT)	11% 2 MRT; 1 Leucemia; 1 Malignidad secundaria
Supervivencia libre de la enfermedad	**64%** 32/50	**74%** 14/19	**81.5%**	**89%** 29/35

Tabla 2: TCMH para anemia de Fanconi de donantes emparentados compatibles. Regímenes citoreductivos basados sin irradiación Total Corporal (TBI)

Autor(es); Ano	**Bonfim, Pasquini; Brasil 2007**	**Bitan, Slavin; Israel 2007**	**Yabe, M, Yabe, H; Japón 2008**	**Ebell; Alemania; comunicación personal**	**Gillio; New Jersey; Comunicación personal**	**Wagner, MacMillan; Minnesota 2006**
N	**43**	**5**	**5**	**2**	**3**	**11**
Edad	9 (5-29)	12 (9-31)	8 (6-17)	?	?	9.5 (4-22)
Diagnóstico	AA	AA 3 LMA 2	AA	AA	AA	AA 10 SMD 1
Citoreducción	CY 60	CY 10 Flu 180 fATG 40	CY 40 Flu 150 rATG 5	Bu 2 Flu 180 fATG 60	CY Flu ATG	CY 20 Flu 175 ATG 150
GvHD Profilaxis	CSA/ MTX	ATG/ Campath CSA	CSA o CSA/ MTX	OKT3 CSA	CSA/ Esteroides ATG	CSA/ Esteroides
Injerto	BM	BM 3 Médula 1 PBSC 1	BM	BM PBSC	BM	BM 8 Médula 3
Agotamiento de células T	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	sí: 8 de 11
Falla de injerto	5/43	0	0	0	0	1/11
GvHD aguda >Grado 2 Crónica	Aguda 17%; Crónica 28%	Aguda 1; Crónica 1	Ninguna	?	Ninguna	Crónica 1
Supervivencia libre de enfermedad	40/43	**5/5**	**5/5**	1/2	**3/3**	9/11

Los regímenes citoreductivos usados en estos estudios publicados han incluido principalmente:

- Irradiación linfoide, ciclofosfamida (CY) y ATG (Francia, Italia y Cincinnati);
- Fludarabina (Flu), Ciclofosfamida y ATG (Israel, Japón, Italia y Minnesota);
- Ciclofosfamida sola (Brasil).

La combinación de estos regímenes citoreductivos, seguido de injertos medulares no modificados que usan la mayor parte de los centros, se asoció con un riesgo primario o secundario de la falla de injertos entre 5 y 10%. La profilaxis contra la enfermedad injerto-contra-anfitrión incluyó, más que otra cosa, ciclosporina, ya sea por sí sola o con esteroides. Unos cuantos centros usaron otros agentes, incluido metotrexato (MTX), ATG, OKT3 o Campath. Con esos regímenes en las series más extensas, el riesgo de GvHD varió de una baja de 8% (usando CSA/MTX) a un alto de 55% (usando CSA sola).

Un centro, la Universidad de Minnesota, usó el método citoreductivo CY/Flu/ATG seguido de 3 injertos con agotamiento de células T, con el resultado de menos fallas de injertos o GvHD.

Los médicos que realizan trasplantes a pacientes con AF siguen probando protocolos de investigación en busca de métodos de trasplante más eficaces. Alentamos al lector a ponerse en contacto con los especialistas enumerados en el Apéndice a fin de obtener los protocolos más recientes.

El consenso de los médicos que participaron en el desarrollo de estos lineamientos es que si un centro de trasplantes local ha realizado menos de cinco trasplantes para AF, deberá pensarse muy seriamente el remitir al paciente a un centro de trasplantes con más experiencia en los trasplantes de AF. Los pacientes con AF experimentan frecuentemente complicaciones no rutinarias en otros trasplantes, tal como un aumento del riesgo de toxicidad orgánica (mucositis, toxicidad GI, cistitis hemorrágica), infecciones, falla de los injertos, GvDH y el desarrollo de intolerancia a la glucosa que requiere de terapia insulínica.

Camino al trasplante

Diagnóstico definitivo
Un paciente con AF considerado para un trasplante de médula ósea de un donante emparentado compatible debe tener un diagnóstico de AF formal (ver Capítulo 2).

Los pacientes con un diagnostico comprobado y que disponen de un donante emparentado compatible son todos candidatos posibles para un trasplante. La indicación y programación del trasplante pueden ser controversiales ocasionalmente y dependen de varios factores como (1) las condiciones hematológicas del paciente; (2) la edad y condiciones clínicas generales del paciente; (3) la experiencia del centro de trasplantes, así como la recomendación del médico del trasplante y (4) la decisión de los padres o del paciente adulto.

El procedimiento de toma de decisiones para la programación del trasplante es difícil e incluye muchos factores:

- La gran mayoría de los pacientes progresarán a la anemia aplásica y/o a SMD o LMA si no reciben el trasplante.
- Los trasplantes para AF con donantes emparentados compatibles tienen excelentes oportunidades de éxito, cerca del 85 a 90% en los centros de trasplante especializados en AF;
- No obstante, los trasplantes se asocian con un riesgo de mortalidad pre- trasplante de 10 a 15% y un riesgo de GvHD crónica en un “mínimo” de 12% (con trasplantes no modificados);
- En términos generales, los resultados de los trasplantes son mejores para los pacientes con anemia aplásica que con SMD y LMA;

- Los resultados de los trasplantes son mejores generalmente entre los pacientes más jóvenes, principalmente debido a un riesgo menor de GvHD; y
- Las condiciones generales de los órganos vitales del paciente, como su función hepática o renal, que afecta el desenlace clínico del paciente.

Además de estos factores, los siguientes son indicaciones pertinentes y absolutas para un trasplante a pacientes con AF de donantes emparentados compatibles de acuerdo con la condición hematológica y edad del paciente:

Indicaciones absolutas

- Anemia aplásica severa y dependencia de transfusiones. En este caso, no deberá probarse con andrógenos antes de proseguir con trasplante de médula ósea.
- Síndrome mielodisplásico de alto riesgo, es decir, anemia refractaria con anormalidades cromosómicas de alto riesgo (involucrando a los cromosomas 3 o 7) o un conteo de blastos medulares >5%.
- Leucemia mielógena aguda.

Indicaciones pertinentes

- Citopenias moderadas aisladas o anemia aplásica moderada con evidencia de un avance a dependencia de transfusiones.
- Síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, es decir, anemias refractarias sin anomalías cromosómicas o anomalías cromosómicas de bajo riesgo.

Definiciones de las indicaciones del trasplante

Citopenia significativa
Conteo de plaquetas <50.000, o hemoglobina <8 gm/dl, o dependencia de transfusiones, o un RNA <1000 representan citopenias significativas. Cualquier citopenia única es una razón suficiente para proceder con el trasplante si el paciente con AF cuenta con un donante emparentado compatible. Un paciente con una RNA >1.000 que tiene infecciones severas frecuentes es también candidato para un trasplante.

Edad mayor de 10 años
Los datos estadísticos de una sola variable muestran que el desenlace clínico de un trasplante en general, y con AF en particular es peor para los pacientes mayores de 10 años. Sin embargo, probablemente los factores más importantes son el grado de citopenia, el desarrollo de infecciones intercurrentes serias, la cantidad de transfusiones previas, el uso previo de andrógenos, y la presencia de clones o displasia, todo lo cual aumenta con la edad y es probable responsable de este riesgo aumentado. En consecuencia, la edad arriba de los diez años no es una indicación absoluta de trasplante de medula ósea por SMD, inmediato, pero debe tomarse en cuenta en la ecuación final. Si el paciente muestra conteos aceptables y generalmente se encuentra en buen estado de salud y está tomando medicamentos, incluidos los andrógenos, es probable que el trasplante se pueda retrasar sin riesgos.

Evidencia de un clon, SMD o leucemia
Los pacientes con AF pueden desarrollar clones citogenéticos. Estos clones pueden desaparecer o verse reemplazados por algún otro clon en un

examen de médula ósea posterior que se realice unos meses más tarde. Los signos de peligro que deberían conducir al trasplante incluyen un clon que aumenta progresivamente en términos de porcentajes, o un clon que involucra un cromosoma 7 o que muestra una ganancia en el segmento 3q26q29. Los datos sugieren que esos pacientes afrontan un riesgo mayor de progresión a SMD y LMA.

El diagnóstico de mielodisplasia es difícil en la médula con apariencia aplásica de los pacientes con AF. Frecuentemente se observa una displasia leve, pero una displasia diferenciada debe detonar una consideración rápida para el trasplante. Es recomendable que un médico revise muestras de la médula ósea en un centro con mucha experiencia con pacientes con AF. Es obvio que los pacientes con AF que han desarrollado SMD avanzado o leucemia requieren de una derivación inmediata para trasplante. El objetivo es proceder con el trasplante antes de que se desarrolle SMD o leucemia avanzada.

Ocasionalmente, los pacientes progresan rápidamente a SMD o leucemia avanzada lo que hace necesario un trasplante inmediato. Esta es una situación muy difícil, que mejor se deja en manos de un centro con amplia experiencia en AF. Algunos centros utilizan un protocolo de inducción previo al trasplante, con un régimen modificado específicamente para pacientes con AF. Primero se administra un curso de quimioterapia leve para llevarlos a una remisión clínica. Dos o tres semanas más tarde, los pacientes comienzan con la terapia preparatoria paras un trasplante de médula ósea. Otros centros proceden inmediatamente a una irradiación de cuerpo completo o un régimen de busulfan.

Parámetros de funcionamiento de los órganos

Los pacientes deben tener una función renal adecuada (IFG, >50 ml/min/1,73 m^2), función cardiaca (fracción sistólica >27%), y función hepática (bilirrubina <2 mg/dl, SGOT/ SGPT <5x normal). Si se puede examinar la función pulmonar, aquellos pacientes con un DLCO <50% normal o un FEV1 <60% de lo normal puede estar muy cerca de una insuficiencia pulmonar post-trasplante. Estos lineamientos presuponen que el paciente será tratado con un régimen preparatorio de baja intensidad.

Los trasplantes a pacientes con funciones orgánicas relativamente deficientes pueden tener éxito, pero deben realizarse en centros especializados con experiencia amplísima en trasplantes con AF.

Terapia de andrógenos y citocinas antes del trasplante

Ocasionalmente se trata a los pacientes con AF con andrógenos (ver Capítulo 3). Se sabe que este tratamiento afecta adversamente la función hepática y se asocia con otros efectos secundarios significativos. Generalmente, los expertos recomiendan que un paciente con AF no reciba andrógenos si el paciente cuenta con un donante emparentado compatible.

Antes de comenzar la andrógenoterapia en un paciente con AF, el médico deberá obtener la tipificación ALH familiar para confirmar si existe un donante emparentado compatible. A continuación, el médico debería comentar con un centro con experiencia en trasplantes AF sobre las recomendaciones actuales pertinentes a los andrógenos y sus posibles efectos secundarios en el desenlace clínico de los trasplantes.

El uso de las citocinas como G-CSF se revisa en algún otro sitio de esta publicación (ver el Capítulo 3). No existe evidencia de que el uso previo de las citocinas aumenta el riesgo de un trasplante futuro. En consecuencia, el uso de citocinas, especialmente G-CSF para un RNA bajo, es aceptable, siempre que se haya examinado la médula y no haya evidencias de un clon o displasia. Sin embargo, si el paciente no responde a la citocina, el paciente debe proseguir con el trasplante. Actualmente no se dispone en general de una citocina estimulante de las plaquetas que ofrezca niveles de toxicidad aceptables para niños con AF.

El trasplante

Definición de donante emparentado compatible
Solamente aquellos pacientes de AF con un donante emparentado con un genotipo totalmente compatible son, en general, candidatos para regímenes de dosis baja utilizados para el transplante de medula ósea de un donante emparentado compatible. Por lo tanto, los pacientes con parientes que son totalmente compatibles 6/6, 8/8 o 10/10, pero no son genotipos compatibles, no deberán ser tratados con un protocolo de donante emparentado, sino más bien con un régimen adecuado para un donante no emparentado. Esta recomendación se basa en el riesgo más elevado de GvHD y rechazo del injerto en estos pares de receptor-donante compatibles fenotípicamente, mas no genotípicamente.

Para asegurar que el donante no tiene AF, DEB o MMC es necesario llevar a cabo un examen de los linfocitos de la sangre periférica del donante. Algunos médicos recomiendan que los donantes se sometan a exámenes de mutación o de DEB o MMC en fibroblastos de la piel para verificar que los donantes no tengan AF. Esos donantes no diagnosticados con AF podrían

tener exámenes de DEB o MMC negativos debido al elevado nivel de mosaicismo en los linfocitos de la sangre periférica, lo que significa que un porcentaje elevado de los linfocitos de la sangre periférica pueda haber sufrido una reversión por una recombinación recíproca y pueda no exhibir una sensibilidad mayor de lo normal a los alquilatos. La mayoría de esos pacientes no diagnosticados van a presentar un VCM elevado en el CSC, lo que es el signo más temprano de disfunción medular en AF. Por lo tanto, muchos médicos consideran que un donante con DEB o MMC claramente normal y tiene un VCM normal en el CSC es un donante aceptable para un emparentado encontrado compatible por tipificación ALH. Si se demuestra que un donante potencial es portador de AF por un análisis de mutación, (es decir, tiene una copia anormal del gen de AF y una copia normal), esa persona es aceptable como donante para un trasplante SMD. Actualmente no hay evidencia de que un portador tiene un rasgo aumentado de insuficiencia medular, leucemia o ningún otro cáncer, aunque estudios en los NIH y la Universidad Rockefeller están investigando la cuestión.

Evaluación previa al trasplante

Paciente

La evaluación previa al trasplante deberá confirmar la tipificación ALH mediante exámenes de alta resolución Clase I y Clase II, tanto al donante como al receptor, en el laboratorio utilizado por el centro que realizará el trasplante.

Antes del trasplante, el paciente debe someterse a una evaluación de médula ósea, que incluya una aspiración con biopsia, citogenética, FISH de 7 y de 3q27 (o por hibridización genómica comparativa [CGH] para descartar un aumento de 3q26q29), y una evaluación

para descartar SMD o leucemia, además de una citometría de flujo si fuera necesario.

Las pruebas sanguíneas deben incluir un conteo sanguíneo completo (CSC) y diferencial además de un panel metabólico completo. Debe obtenerse un nivel de ferritina que si está elevado (especialmente si: >2000) debería considerarse una evaluación de hemosiderosis (IRM del hígado o biopsia del hígado). Los pacientes con un nivel elevado de ferritina deben ser tratados con terapia de ferroquelantes durante un cierto lapso de tiempo para reducir los depósitos de hierro en el hígado antes del trasplante.

Los pacientes deben ser evaluados estrechamente en busca de evidencia de una infección activa. Los exámenes de norma deben incluir serología de CMV, VEB, VHS, VVZ y los virus de hepatitis. La mayoría de los centros realizan exámenes de reacción en cadena de polimerasa (PCR en inglés) en sangre por CMV o VEB si las serologías resultan positivas. Algunos centros prefieren una prueba TAC de la cabeza, senos, pecho, abdomen y pelvis en busca de infecciones fúngicas, ya que la aspergillosis es una de las causas de muerte en los pacientes con FA receptores de un transplante de médula ósea.

Donante

Antes de proceder con el trasplante, todos los donantes emparentados compatibles deben ser evaluados en busca de AF. Esta evaluación debe incluir una historia clínica, examen físico incluidos los percentiles de la estatura, un examen detallado de la piel y de las extremidades. El análisis de sangre debe incluir un CSC para evaluación de los conteos y MCV. El examen de anemia de Fanconi debe realizarse como se mencionó anteriormente (ver Capítulo 2).

Trasplantes de células madre

La fuente usual aceptada de células madre para un trasplante es médula ósea, ya que la mayor parte de los datos disponibles publicados en la literatura médica se ha obtenido usando injertos de médula.

La sangre del cordón de un emparentado total es igualmente efectiva, a pesar de que el número de trasplantes de sangre del cordón de donantes emparentados reportado en los registros es muy bajo. La tasa de injertos, la incidencia de GvHD y la tasa general de supervivencia es muy favorable para estos pacientes.

Las células madre de sangre periférica (CMSP) generalmente no se utiliza en trasplantes AF SMD por dos razones; primero, la mayor parte de los donantes son niños y la aféresis de los donantes jóvenes es difícil y más peligrosa, que frecuentemente requiere de la colocación de una catéter de aféresis, y segundo, cuando los centros no utilizan el agotamiento de células T, parece ser que existe un riesgo mayor de GvHD crónica en los trasplantes CMSP. Dependiendo de la edad del donante, si es que habrá un agotamiento de células T del injerto, la recolección de CMSP y el trasplante podría ser una alternativa válida como fuente de células madre. Sin embargo, esto debe ser parte de un ensayo clínico.

Citoreducción

Dosis bajas de ciclofosfamida (20-40 mg/kg) combinado con 400-600 cGy de irradiación toráxica abdominal o de cuerpo total se convirtieron en la norma de cuidados del régimen citoreductivo para los pacientes con AF trasplantados de donantes emparentados compatibles, según los nuevos rumbos

marcados por la Dra. Eliane Gluckman. Los resultados de los trasplantes usando este método representan más de la mitad de los pacientes con AF trasplantados por tres de los principales grupos de trasplantes publicados en la literatura. El grupo París, el grupo italiano AIEOP/GITMO y el grupo Cincinnati usaron una citoreducción que incluía TAI o TBI (irradiación total corporal) (400 o 500 cGy) y ciclofosfamida (20 mg/kg para anemia aplásica o 40 g/kg para SMD/LMA). Todos los tres grupos usaron injertos no modificados. En general, los riesgos de rechazo de injertos y toxicidad aguda se encontraron dentro de una gama aceptable.

Sin embargo, recientemente, un grupo de investigadores ha eliminado el uso de irradiación en el régimen de preparación de los pacientes con AF, debido al temor del desarrollo posterior de cánceres secundarios, especialmente el carcinoma de células escamosas (CCE) de la cabeza y cuello o del tracto genitourinario. Los pacientes con AF se encuentran en un nivel de riesgo elevado de desarrollar CCE a una frecuencia muy alta y a una edad más temprana que pacientes sin AF. La irradiación pueden aumentar o acelerar este riesgo. Además la irradiación se puede asociar con otros efectos tardíos tales como disfunciones endocrinas con crecimiento retrasado, hipotiroidismo y disfunción gonadal.

Se han usado tres regímenes no TBI para los trasplantes a pacientes con AF de donantes emparentados compatibles. Durante varios años, el grupo Curitiba (Brasil) ha marcado nuevos rumbos con un protocolo de ciclofosfamida únicamente, y ha establecido un ensayo clínico de rebaja de la dosis. Los resultados más recientes (2007) reportaron de 43 pacientes que recibieron ciclofosfamida a razón de 15 mg/kg/día x

4 hasta un total de 60 mg/kg seguido por injertos de médula no modificados. En general, los riesgos de rechazo de injertos y toxicidad aguda se encontraron dentro de una gama aceptable.

Varios otros grupos de trasplantes de AF utilizaron un método de ciclofosfamida/ fludarabina/ATG, seguido por injertos de médula no modificados, con una citoreducción alterna que incluyó busulfan/fludarabina/ ATG. A pesar de que estos representan una serie de pacientes más reducida (15 pacientes/5 centros), parece ser que los riesgos de toxicidad y rechazo del injerto son aceptables. Finalmente, el grupo Minnesota ha marcado nuevos rumbos con el régimen citoreductor de ciclofosfamida/fudarabina/ATG, PERO seguido de injertos con células T agotadas y con resultados muy promisorios.

Recientemente, un grupo de trasplantes en Túnez utilizó un método de dosis baja de busulfan/ciclofosfamida con ATG y un método de profilaxis de GvHD con CSA/ MTX. Este régimen se asoció con un 18% de riesgo de rechazo del injerto y, en consecuencia, no debe ser el método recomendado para la citoreducción en pacientes con AF.

Profilaxis y tratamiento de GvHD y rechazo de los injertos

Los pacientes que han recibido un transplante de medula ósea pueden afrontar un riesgo elevado de contraer CCE, comparado con aquellos pacientes con AF que no han recibido dicho transplante. Uno de los factores asociados con este aumento del riesgo es el desarrollo de GvHD agudo o crónico especialmente entre los pacientes jóvenes. El uso de la irradiación parece ser una causa secundaria del cáncer. Por lo tanto,

el énfasis primario al día de hoy debe ser la prevención de GvHD agudo y crónico.

El método estándar inicial usado por el grupo París incluye el uso de ciclosporina solamente (CSA) con injertos de médula no modificados. Otros métodos para la prevención de GvHD agudo y crónico han incluido el uso de combinaciones diferentes de ciclosporina y metotrexato (MTX), ciclosporina y esteroides con o sin el agregado de ATG en la terapia preparativa, también usando trasplantes sin modificar. Con esos regímenes, en la serie más grande, el riesgo de GvHD agudo fue de 55% (CSA solamente); 36% (CSA o CSA/MTX); 23% (CSA/esteroides/ATG); 17% (CSA/MTX) y 8% (CSA/MTX). Por lo tanto, la profilaxis más agresiva contra GvHD usando la combinación ciclosporina/metotrexato parece estar asociado con una tasa descendente/aceptable de GvHD agudo. Sin embargo, existen pros y contras de las diferentes combinaciones. La adición de metotrexato podría resultar a una tasa más lenta de injertos, riesgo aumentado de mucositis y una posible disfunción hepática. No debe utilizarse para trasplantes de sangre del cordón. Por el otro lado, agregar ATG y esteroides puede resultar en riesgos más elevados de infecciones.

Con estos métodos, el riesgo de GvHD crónico varió entre el 12 y 70% en las distintas series. Sin embargo, para el caso de GvHD crónica, no parece haber un régimen de supresión y combinación que produjo desenlaces clínicos superiores.

El uso del agotamiento de las células T de la fuente de células madre del donante se ha convertido cada vez más en el método estándar para el trasplante a pacientes AF de donantes no emparentados; y se ha asociado con riesgos reducidos de GvHD. Este método, en general, se ha asociado con los riesgos más reducidos

de GvHD después de trasplantes a pacientes sin AF. En consecuencia, para eliminar los riesgos de GvHD y el riesgo aumentado subsiguiente de malignidades secundarias, el uso de agotamiento de las células T en trasplantes de emparentados compatibles de ALH se debe seguir estudiando como parte de una ensayo en un centro de excelencia de BMT para el tratamiento de AF.

Evaluación post-trasplante

Complicaciones del trasplante

Complicaciones tempranas

Las complicaciones tempranas post-trasplante incluyen (1) rechazo del injerto, (2) la enfermedad injerto contra anfitrión, (3) toxicidad orgánica e (4) infecciones. Los pacientes con AF parecen afrontar más riesgos de estas complicaciones, comparado con parientes sin AF. El médico debe iniciar un seguimiento muy estricto a los pacientes con AF en el periodo del post-trasplante, incluido (1) la condición clínica (urticarias, diarrea, enzimas hepáticas), (2) conteos sanguíneos, (3) una evaluación agresiva de infecciones con PCR o exámenes de antigenemia en busca de virus (CMV, VEB, adenovirus) u hongos (galactomanann y b-D-Glucan), y un control adecuado de los niveles antimicrobiales (voriconazol, ganciclovir, etc.).

Complicaciones tardías

Los médicos deben iniciar el seguimiento de pacientes con AF controlando sus conteos sanguíneos en busca de leucemia y detección de cánceres orales y urogenitales. Además los pacientes deben controlarse en busca de efectos tardíos como GvHD crónica y otros como toxicidad orgánica (cardiaca, pulmonar y renal) o endocrinopatías (diabetes, hipotiroidismo y disfunciones gonadales).

Finalmente, los pacientes transfundidos deben ser controlados en busca de hemocromatosis por medidas de ferritina y exámenes con T2-IRM o SQUID para cuantificar más precisamente el hiero. Los pacientes con sobrecarga de hierro deberán ser tratados como corresponda. El método preferido sigue siendo el uso de flebotomía periódica por un periodo de un año usualmente.

Estado de quimerismo mezclado
El médico debe seguir la condición de quimerismo de los pacientes post-trasplante. Muy rara vez se presenta el quimerismo combinado con la presencia de un cierto porcentaje de células anfitrionas. Frecuentemente, el quimerismo combinado se asocia con la ausencia de cualesquiera otras cuestiones. En ocasiones, se puede asociar con un descenso en el conteo sanguíneo y requiere de atención más cuidadosa. Independientemente de los conteos sanguíneos, la presencia del quimerismo combinado podría asociarse con un mayor riesgo de leucemia derivada del anfitrión y SMD.

DGP e IVF

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) combinado con la fertilización *in vitro* (IVF en inglés) representa una opción para familias que tiene un niño con AF y sin un donante emparentado compatible. Si la madre es fértil, la familia podría considerar el DGP/IVF para elegir un huevo fertilizado que sea tanto AF negativo como compatible con su hijo afectado con AF. En el momento del alumbramiento se puede recolectar la sangre del cordón y utilizarla para el trasplante de donante emparentado compatible. Se puede encontrar más información en el capítulo de Asesoría Genética.

Agradecimientos

Muchos individuos han contribuido con los comentarios que finalmente culminaron en este capítulo, principalmente Dra. Eva Guinan, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Dr. Alfred Gillio, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ; Dr. Jeff Lipton, PhD, Schneider Children's Hospital, New Hyde Park, NY; Dra. Margaret MacMillan y Dr. John Wagner, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN y Dra. Akiko Shimamura, PhD, University of Washington Medical School.

Referencias

1. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, et al. In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *British Journal of Haematology* 1980; **45**: 565-568.

2. International Bone Marrow Transplant Registry/Autologous Blood and Marrow Transplant Registry.

3. Neto JZ, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia, decreasing the cyclophosphamide dose without irradiation. *Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium* 2003; 35.

4. MacMillan ML, Tan PL, Auerbach AD, et al. Uniform engraftment and survival after fludarabine-based regimen without radiation in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium* 2003; 33.

5. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; **86**(7): 2856-2862.

6. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology-Head Neck Surgery* 2003; **129**: 106-112.

7. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004; **103**(1): 73-77.

8. Tönnies H, Huber S, Kühl JS, et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003; **101**: 3872-3874.

9. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *British Journal of Haematology* 1998; **103**: 249–255

10. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)-Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *British Journal of Haematology* 2001; **112**: 796-805.

11. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, Defor TE, Slungaard A, Macmillan ML. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatric Blood Cancer* 2006; **46**: 630–636.

12. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. HLA-matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; **13**: 1455-1460.

13. Farzin A, Davies SM, Smith FO, et al. Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *British Journal of Haematology* 2007; **136**(4): 633-640.

14. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA genotypically-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004; **103**(3): 1147-1151.

Capítulo 10

Trasplante de células hematopoyéticas de donante no emparentado

Dr. John E. Wagner, Dr. Jakub Tolar, Dr. K. Scott Baker y Dra. Margaret L. MacMillan

Introducción

A fecha de junio de 2008, el alotrasplante de células hematopoyéticas (TCMH) es el único tratamiento probado capaz de corregir las complicaciones hematológicas comunes a los pacientes con AF. Aunque el TCMH de donantes emparentados con ALH idénticos se asocia habitualmente con un desenlace clínico excelente (es decir, se obtiene una supervivencia 85% en niños con edad <10 años y una supervivencia 65% para todos los pacientes en conjunto),[1,2] el TCMH de un donante alternativo (es decir, con ALH no idéntico, emparentado o no) supone un desafío complicado. Se asocia con complicaciones de alto riesgo con una peor supervivencia comparada con la de los donantes emparentados ALH compatibles, aunque notablemente mejor que las tasas de supervivencia de hace algunos años. Por esta razón, se recomienda que este TCMH con donantes alternativos se realice en centros de trasplante con experiencia en AF en el contexto de un ensayo clínico diseñado para reducir la alta incidencia de rechazo de los injertos, la toxicidad relacionada con el tratamiento y la infección.

Resumen general

Las experiencias en todo el mundo utilizando donantes no emparentados en el tratamiento de pacientes de

AF han sido detalladas en otros sitios.[1-9] De estos estudios institucionales y del registro surgen cuatro hallazgos importantes: 1) tasa de supervivencia a los tres años después de TCMH va entre 40 y 75%; 2) la toxicidad relacionada con el régimen y la infección son las causas primarias de la falla del tratamiento; 3) los factores de riesgo para los TCMH con donantes alternativos son: edad <10 años; receptor seronegativo del citomegalovirus (CMV); historia de menos de 20 exposiciones a productos de sangre y uso de fludarabina en el régimen de preparación y 4) los resultados con sangre del cordón umbilical de donante alternativo ALH 5-6/6 son parecidos a los observados con la médula ósea.

Si comparamos con la edición 2003 de este manual, los desenlaces de sobrevivientes son mejores significativamente, debido a 1) terapias citoreductoras pre-trasplante más seguras y eficaces; 2) medidas de cuidado de apoyo mejoradas; 3) mejores métodos para determinar la compatibilidad ALH entre el paciente y el donante; y 4) derivación más tempranas para un TCMH antes de que aparezca el síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia aguda o infección sistémica (Tabla 1).

Indicaciones para un trasplante de células hematopoyéticas (TCMH) con donante alternativo

Con los desenlaces clínicos mejorados, las indicaciones para TCMH con donante alternativo son cada vez más similares a aquellas descritas para TCMH con donantes emparentados (Capítulos 3 y 9). Algunos pacientes considerados como de riesgo elevado de mortalidad relacionada con el trasplante (por ejemplo, aquellos disfunciones orgánicas severas, edad ≥35 años, malignidades preexistentes o infecciones sistémicas),

Tabla 1: Observaciones desde la edición 2003

- Los trasplantes usando ALH no compatible de emparentados o ALH compatible o no de donantes no emparentados deben realizarse en centros de trasplante especializado en anemia de Fanconi y que ejecuta cinco o más trasplantes anualmente.
- El trasplante de sangre del cordón umbilical es una alternativa aceptable, si no se dispone de médula compatible ALH 8/8.
- Se debe considerar el trasplante antes de administrar productos de sangre. La información documenta una reducción de la supervivencia en receptores de ≥20 exposiciones a productos de sangre.
- Otros factores de riesgo que afectan adversamente la supervivencia después de un trasplante alternativo posiblemente incluyan ALH no compatible, exposición previa a andrógenos y el número de malformaciones congénitas ≥3.
- La fludarabina, combinada con ciclofosfamida e irradiación representa el nuevo método de norma de cuidados en el entorno de un TCMH de donante alternativo. Se asocia con una incidencia de injertos y supervivencia de receptores de sangre del cordón umbilical, células madre de sangre periférica o médula y parece que reduce el efecto dañino del mosaicismo de las células T.

existen opciones de tratamiento alternativas, como el uso de terapia de factores de crecimiento hematopoyético y andrógenos, que podrían ser adecuadas.

Si el paciente desarrolla citopenias persistentes y seguras (por ejemplo, hemoglobina [Hgb] <8 g/dL; conteo absoluto de neutrófilos [ANC] <500/mm^3; y/o plaquetas [PLT] <20.000/mm^3) o evidencia de SMD o leucemia, debe ofrecerse al paciente la opción de TCMH de donante alternativo, siempre que el paciente tenga una función orgánica adecuada y su infección está bajo control (Tabla 2). Se podría considerar un trasplante precoz para pacientes con mutaciones específicas que suponen un riesgo particularmente elevado de progresión rápida a SMD o leucemia y una reducción notable de la superveniencia (por ejemplo, mutaciones genéticas de cáncer de mama [*BRCA*]). [10,11]

Tabla 2: Elegibilidad para TCMH de donante alternativo

- Citopenia severa (Hgb <8 g/dL, ANC <500/mm^3, PLT <20.000/mm^3)
- SMD o leucemia
- Mutación de alto riesgo (por ejemplo, *BRCA2*)
- Falta de un donante emparentado compatible ALH-A, B, DRB1

Derivación a un centro de trasplantes

Hay centros de trasplante en muchos países con áreas de experiencia muy valiosas. Algunos de los centros se limitan a trasplantes para adultos, o al uso de médula propia del paciente (autotransplante) comparado con el uso de ambos autotrasplante y alotrasplante (médula de otra persona). A pesar que muchos de los centros tienen experiencia con leucemia, muy pocos la tienen con AF.

Con el fin de determinar la competencia técnica de un centro de trasplantes bajo consideración, el médico o el paciente deberán hacer las preguntas enumeradas en la Tabla 3.

Tabla 3: Preguntas en la entrevista con el centro de trasplantes

1. ¿Cuántos alotransplantes ha realizado su centro? ¿Cuántos con niños? ¿Cuántos con adultos? ¿Cuántos han sobrevivido más de un año?
2. ¿Cuántos trasplantes a pacientes AF de donantes no emparentados ha realizado su centro en el año calendario pasado?
3. ¿Cuál es la terapia preparatoria específica recomendada por su centro? (Consiga las dosis usadas en cada terapia).
4. ¿Cuál es el plan a largo plazo de su centro para los pacientes con AF que han recibido un trasplante; por ejemplo, efectos tardíos de de crecimiento y desarrollo?

Es posible que los médicos que remiten y las compañías de seguros tengan alguna asociación con centros de trasplante, frecuentemente sobre la base de experiencia con pacientes con leucemia. La cercanía al domicilio es un factor que podría no ser adecuado para el paciente con AF, si no se dispone de experiencia con AF localmente.

Los pacientes y sus familiares deben tener en cuenta que, frecuentemente, ellos o su propugnador pueden negociar con las compañías de seguros sobre dónde se llevaría a cabo un trasplante. La competencia técnica de un centro de trasplantes en AF y el uso de donantes alternos pueden modificar las preferencias de una aseguradora y permiten el desarrollo de contratos individuales, aun que el centro de trasplantes podría estar "fuera de la red" o no está considerado uno de los "Centros de Excelencia" de la aseguradora. Nota: "Centro de Excelencia" es la designación de un centro con el que existe un contrato negociado y no tiene ninguna relación con la competencia técnica del centro. Por regla general, una familia no debe aceptar una negativa de la aseguradora sin solicitar que el experto del centro de trasplantes de AF no negocie con la misma.

Evaluación

La evaluación de un centro de trasplantes de AF abordará las cuestiones siguientes (Tabla 4).

Historial médico previo

La AF es un trastorno heterogéneo genético y fenotípico, acompañado frecuentemente de malformaciones congénitas múltiples, insuficiencia del crecimiento, problemas de aprendizaje, etc. Las malformaciones congénitas pueden ir de ninguna a muchas y pueden implicar cualquiera de los sistemas de órganos importantes. Como algunas malformaciones y tratamientos podrían interferir con la TCMH, el médico deberá recopilar un historial médico que incluya la evaluación de estas malformaciones y tratamientos en curso. Todas las complicaciones de enfermedades infecciosas, el uso anterior de andrógenos, antecedentes de adenoma hepática y de cáncer deben ser detallados

Tabla 4: Elementos necesarios en el historial médico que deben prepararse antes de visitar el centro de trasplantes

- Razón para el examen de AF.
- Fecha del diagnóstico.
- Resultados de los exámenes de DEB y MMC, incluida la evidencias de mosaicismo somático (es decir, la presencia de células resistentes DEB/MMC).
- Resultados de análisis de grupo complementario o de mutación (incluido los exámenes de BRCA2 con leucemia precoz [edad <6 años] o resultados negativos de los exámenes de grupo complementario).
- Lista de malformaciones congénitas y tratamientos (por ejemplo, riñones, intestinos, hígado, vejiga, corazón, pulmones, extremidades).
- Antecedentes ginecológicos (mujeres) y sexuales (hombres y mujeres).
- Dolor crónico y su manejo.
- Evaluación nutricional.
- Documentación del estado endocrino. Se debe considerar el uso de terapia de la hormona de crecimiento antes de utilizar agentes como TBI (irradiación total corporal) y esteroides que podrían interferir con terapias futuras.
- Lista de los medicamentos y respuestas a los tratamientos (por ejemplo, andrógenos, esteroides, factores de crecimiento hematopoyéticos quimioterapia, reemplazo hormonal) y terapias alternativas (medicina complementaria).
- Transfusiones (por ejemplo, número de exposiciones a plaquetas o glóbulos rojo).
- Aloinmunización conocida.
- Detalles de infecciones previas, (organismo, sensibilidad a los antibióticos, sitios, respuesta al tratamiento, antecedentes de profilaxis).
- Antecedentes de cáncer (sitio, tratamiento).

cuidadosamente, ya que estas complicaciones podrían afectar el diseño del plan de tratamiento para el trasplante. El historial debe detallar cirugías previas (por ejemplo, fístula traqueoesofágica, atresia duodenal, reflujo uretral); tratamientos médicos (por ejemplo, metoclopramida y ranitidina para reflujo gastroesofágico, profilaxis a base de Bactrim para reflujo uretral); y asuntos generales (inmunizaciones, alergias, uso de vitaminas, suplementos de hierro y remedios herbales.)

Historial médico previo

El historial médico previo es muy importante. Sin excepción, todos los familiares directos, independientemente de su fenotipo y compatibilidad ALH, deberán ser examinados en busca de AF. Se ha mostrado en repetidas ocasiones que familiares directos que aparentan estar en estado de salud absoluto y sin ninguna manifestación aparente de AF podrían padecerla aún. Además, es, muy importante determinar si son familiares enteramente completos que no viven con la familia o, que debido a cuestiones de compatibilidad, si el niño con AF es adoptado.

Antecedentes sociales

Se deben revisar las cuestiones de comportamiento, escolares y laborales. Se debe determinar la exposición a alcohol y a fumar (cigarrillos y cannabis), debido al riesgo de cáncer y de infecciones en el periodo inicial postrasplante. Además, el médico debe investigar el uso de otros fármacos que posiblemente podrían interferir con la función hepática o tasas de metabolismo de los fármacos utilizados en el contexto del trasplante.

Medicaciones concurrentes

El equipo de trasplante debe evaluar el uso de medicamentos complementarios. Algunos agentes, como la equinácea, que se cree que ayuda al sistema inmunológico y evita infecciones, pueden causar urticarias y diarrea (parecido a la enfermedad injerto contra anfitrión). Otros, como el ginkgo, que se cree tratan asma y bronquitis y mejora la memoria, puede causar problemas de sangrado. La hierba de San Juan, que se cree que trata la depresión y la ansiedad, puede interferir con el metabolismo de ciclosporina A, una droga muy importante utilizada durante el periodo inicial del trasplante. En http://nccam.nih.gov se puede

consultar un resumen de resultados publicados sobre varios medicamentos complementarios y sus efectos secundarios posibles.

Examen físico

Antes del TCMH, el médico debe evaluar los factores que posiblemente puedan alterar el riesgo o el plan de la terapia del trasplante. Se debe prestar una atención especial a la zona orofaríngea (lesiones precancerosas, infecciones, salud dental), los oídos (audición) y los senos nasales (infección), sistema respiratorio (infección, enfermedad reactiva de las vías aéreas) y el sistema urogenital (infección, anomalías de la vejiga, lesiones precancerosas y cancerosas de la cérvix y vulva). Se debe documentar cuidadosamente en el examen general todos los cambios cutáneos preexistentes (por ejemplo, manchas *café con leche*, zonas de hiper o hipopigmentación, anomalías de las uñas, lunares y lesiones características del carcinoma o melanoma de células escamosas), sonidos y murmullos del corazón, tamaño del hígado y del bazo y cicatrices de cirugías anteriores.

Identificación del donante: Tipificación ALH y proceso de búsqueda de donantes

Principios de la búsqueda del donante

Los médicos deben llevar a cabo una búsqueda un donante familiar no consanguíneo y/o no emparentado con la anticipación suficiente antes de la aparición de insuficiencia medular severa, dependencia de transfusiones, SMD o LMA de modo que se minimicen los retrasos cuando es necesario un TCMH. Según el National Marrow Donor Program (Programa Nacional de Donantes de Médula, NMDP por sus siglas en inglés), el tiempo promedio entre el principio de la

búsqueda y el TCMH es de cerca de 3 a 4 meses.[12] Por lo tanto, la búsqueda debe iniciarse con la debida anticipación, antes de que se necesiten transfusiones o que se desarrolle la leucemia. En términos generales, el NMDP permite que el centro de trasplante "reserve" un donante por varios meses sin haber recibido una solicitud fechada por un cultivo de médula o una recolección de células madre de la sangre periférica. Posteriormente, el NMDP va a solicitar información más específica respecto al horario propuesto para el procedimiento de trasplante. En algunos casos, el NMDP y el director médico del Centro de Recolección harán una excepción y permitirán que el donante quede "en reserva" sin una fecha determinada. Esta es una decisión que se toma caso por caso. Es importante reconocer que un donante "en reserva" podría aparecer en búsquedas iniciadas para otros pacientes, así que es posible que un paciente con necesidad urgente pudiera solicitar ese donante, en cuyo caso el NMDP buscaría una solución equitativa. Nota: No es posible reservar a un donante por años, con la esperanza de que eventualmente podrá aparecer el donante "perfecto". Igualmente, y por lo general, no es posible recolectar la médula y almacenarla para el futuro.

Debe realizarse una búsqueda urgente si el paciente muestra una insuficiencia de médula muy avanzada, lo que exige transfusiones programadas o terapia de factor de crecimiento hematopoyético, o si el paciente muestra SDM o leucemia aguda. La búsqueda debe incluir tanto a voluntarios adultos como los registros de donantes de sangre del cordón umbilical. Generalmente, los voluntarios adultos son la fuente preferida, la urgencia o la falta de donantes adultos voluntarios con ALH compatible con el nivel de alelos, lo que ha dado por

resultado una utilización creciente de las unidades de sangre del cordón para AF.

Para el caso de donantes alternativos (cualquier donante, a excepción de donantes emparentados con ALH compatible), debe obtenerse una tipificación de alta resolución de ALH-A, B, C y DRB1 del paciente. La mayor parte de los centros de trasplante van a exigir una tipificación de ALH en su institución, si la tipificación ALH fue realizada en otro sitio originalmente. Normalmente, los resultados de la tipificación de ALH están disponibles dentro de 7 a 10 días hábiles.

Es necesario proporcionar el tipo de ALH del paciente y el peso de paciente si se solicita sangre del cordón umbilical (SCU) para realizar una búsqueda en los registros de médula y sangre del cordón. Cualquier médico puede llevar a cabo una búsqueda preliminar sin costo alguno. Sin embargo, una indagación formal y la búsqueda de un donante potencial debe iniciarse desde un centro de trasplantes con el consentimiento del paciente (edad ≥18 años) o uno de los padres o tutores legales (para pacientes <18 años). Cualquier indagación formal requerirá de un pago, así que el paciente debe solicitar autorización de su aseguradora antes de iniciar la búsqueda. El costo depende del número de donantes identificados y evaluados.

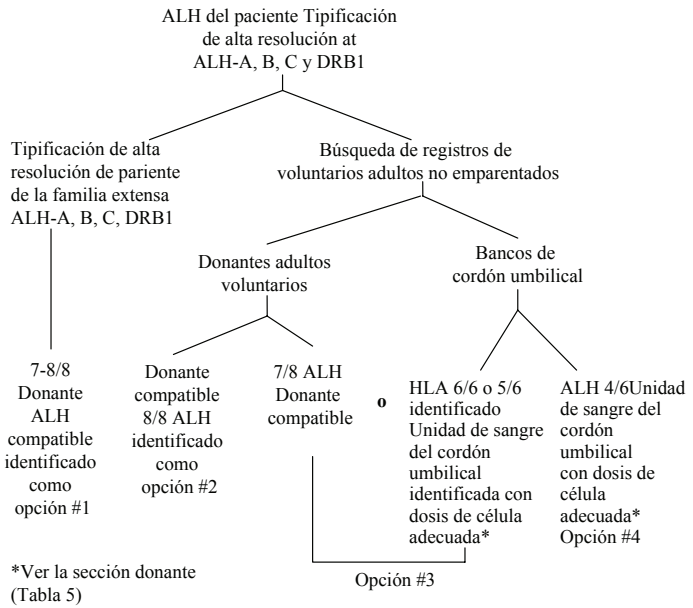
Nota: Aunque el centro de trasplante haya iniciado la indagación, el paciente no está obligado a tener su trasplante en ese centro o inclusive, a tener el trasplante en general. Si se desea transferir la indagación, solamente se requiere de un aviso al National Marrow Donor Program o a cualquier otro centro coordinador (varía de país en país) acompañado de un nuevo consentimiento firmado por el paciente o su familia.

Una síntesis del proceso de indagación aparece en la Figura 1.

Selección del donante

Para el caso de pacientes sin AF, recomendamos que se elija un donante con antígenos y ALH no compatible, en lugar de un donante no emparentado con ALH compatible. Sobre la base de una experiencia generalizada con pacientes sin AF, la prioridad de donantes aceptada por los principales centros de trasplantes con AF se muestra en la Tabla 5.

Figure 1: Proceso de búsqueda de donante



Bajo algunas circunstancias, se podrían considerar como aceptables grados mayores de disparidad de ALH. Para el caso de un ensayo de fase I–II en un centro de trasplantes, donantes de médula emparentados no compatibles a 2 o 3 antígenos y donantes no

emparentados de sangre del cordón no compatibles a 3 antígenos podrían utilizarse también como una fuente de células madre hematopoyéticas para un trasplante.

Debido a los efectos comprobados sobre el desenlace clínico de un trasplante, se consideran otros factores para la selección de un donante alternativo, tal como edad del donante, condición sérica de CMV, paridez femenina (es decir, el número de embarazos), compatibilidad sexual entre el donante y el paciente. Aún se está investigando el efecto de la edad del

Tabla 5: Identificación del donante: Priorización de donantes alternos de CMH

Médula o células madre de sangre periférica

- Emparentado (más no hermano) compatible a 8 de 8 alelos ALH-A, B, C y DRB1
- Emparentado (incluido hermano) compatible a 7 de 8 alelos ALH-A, B, C y DRB1
- Donante adulto no emparentado compatible a 8 de 8 alelos ALH-A, B, C y DRB1
- Unidad de sangre del cordón umbilical no emparentado a 6 of 6 ALH-A y B (nivel de antígenos) y DRB1 (nivel de alelos), dosis celular $\geq 2{,}5 \times 10^7$ células nucleadas/kg por peso del receptor

Sangre del cordón umbilical o voluntario adulto no emparentado

- Unidad de sangre del cordón compatible a 5 de 6 HLA-A y B (nivel de antígeno) y DRB1 (nivel de alelos), dosis celular $\geq 3.0 \times 10^7$ células nucleadas/kg por peso del receptor o donante adulto voluntario no emparentado compatible a 7de 8 alelos de HLA-A, B, C u DRB1

Sangre del cordón o pariente haploidéntico

- Unidad de sangre del cordón umbilical no emparentado, compatible a 4 de 6 ALH-A y B (nivel de antígenos) y DRB1 (nivel de alelos), dosis celular $\geq 4{,}0 \times 10^7$ células nucleadas/kg del peso corporal del receptor o 4-6/8 donante haploidéntico o co-infusión de dos unidades de sangre del cordón ALH parcialmente compatible

donante en el resultado del trasplante. Los factores a considerar en la elección de la unidad de sangre

de cordón umbilical podría incluir la trayectoria del banco de sangre del cordón y la habilidad para poder confirmar la identidad de la unidad.

No se dispone de información sobre el hecho de que una fuente de células madre (médula 8/8 comparada con sangre periférica 8/8 o sangre del cordón umbilical 6/6 o 5/6) es mejor o peor que la otra. Información de otras poblaciones de pacientes (por ejemplo, leucemia) sugiere que cuando se compara con la médula ósea, existe un riesgo más elevado de falla del injerto y una recuperación más lenta que con sangre de cordón y un riesgo aún mayor de GvHD que con sangre periférica sin modificar. La información más reciente sugiere que los resultados con sangre de cordón compatible ALH 6/6 o 5/6 son similares a los obtenidos con médula compatible ALH 8/8. Actualmente la gran mayoría de los pacientes con AF han recibido médula. Existe relativamente menos experiencia usando sangre del cordón y sangre periférica para establecer alguna conclusión acerca de cuál es la mejor fuente de células madre.

Aunque es innegable que la SCB extiende la disponibilidad de TCMH a quienes no cuentan con un donante voluntario con ALH compatible 8/8, aún no se sabe si la sangre de cordón compatible 6/6 es superior. Hasta el momento, la información sugiere mejores resultados con sangre de cordón compatible 6/6 pero se necesitan un mayor volumen de pacientes antes de poder hacer recomendaciones.

Criterios de exclusión

Un TCMH con un donante alternativo no es el mejor tratamiento para todos los pacientes. A pesar de que los

Tabla 6: Evaluaciones clínicas para determinar la elegibilidad para un TCMH de donante alternativo

Diagnóstico
- Prueba confirmatoria de fragilidad cromosómica de diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC) (si se trata de una prueba de mosaicismo, examen fibroblastos de la piel)

Grupo complementario y genotipo
- Determinación de grupo complementario y genotipo (deseable mas no requerida)

Hematológicas
- Recuento sanguíneo y diferencial completo
- Aspiración de médula ósea y biopsia con evaluación citogenética

Hepático
- Enzimas hepáticas, bilirrubina total
- Ecograma (para determinar presencia de adenomata, tamaño del hígado)
- TC abdominal (si se ha indicado)

Renal / vejiga
- Electrólitos séricos y creatinina
- Depuración de creatinina de 24 horas o tasa de filtración glomerular (GFR)
- Ecografía (para determinar la presencia de displasia renal, hidronefrosis, vejiga anormal)

Cardiacas
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecocardiograma con fracción de eyección ventricular izquierda (función cardíaca)

Enfermedades infecciosas
- Radiografía de tórax
- En algunos centros se realiza TAC de tórax con películas inspiratorias/expiratorias de alta resolución para descartar infecciones ocultas.
- TC de senos para descartar infecciones
- Panorex para descartar problemas dentales importantes

Evaluación de cáncer (pacientes con mutaciones bialélicas BRCA2)
- TAC abdominal (para descartar cáncer de los riñones)
- IRM de la cabeza (para descartar el cáncer cerebral)

criterios de exclusión podrían diferir entre los centros de trasplante, normalmente los pacientes se designarán como no elegibles para un trasplante si la evaluación del trasplante indica que el paciente sufre de:

- Infección activa fuera de control
- Seropositividad a VIH
- Leucemia extra medular activa
- Historia de tumores sólidos epiteliales malignos dentro los dos años previos al TCMH
- Disfunciones severas de órganos efectores (variable)
- Estado del desempeño Karnofsky <70% o estado Lansky <50%.
- Embarazo

Terapia de trasplante

Después de que el paciente y el donante cumplen con los criterios de elegibilidad del centro de trasplante, se programa la admisión del paciente para el trasplante. La programación exacta y el plan terapéutico podrían variar dependiendo de la fuente de células hematopoyéticas (médula contra sangre periférica contra sangre del cordón), grado de incompatibilidad ALH entre el donante y el paciente, edad del paciente, presencia de una disfunción en el órgano efector, la etapa de la enfermedad (anemia aplásica contra SMD contra leucemia aguda), preferencias institucionales y factores personales como escuela o empleo.

Terapia preparatoria

La terapia pre trasplante (o preparatoria) usada más frecuentemente en 2008 en los Estados Unidos consiste de fludarabina (FLU), ciclofosfamida (CY), e irradiación de cuerpo completo (TBI). El objetivo de la terapia preparatoria es destruir la médula dañada y reprimir el sistema inmunológico del paciente para evitar al máximo posible el rechazo de las células hematopoyéticas del donante. La terapia de pre trasplante de pacientes con AF se reduce de manera

significativa si se compara con la de un paciente sin AF, debido a esa hipersensibilidad de los pacientes con AF a los agentes alquilantes y a la irradiación. A pesar de que la terapia de dosis más baja para los receptores con AF de un TCMH de donante emparentado ha tenido éxito, esa terapia no es suficiente para receptores de un TCMH de donante alternativo debido al elevado riesgo de rechazo del injerto. Los efectos secundarios de FLU, CY y TBI se describen en la Tabla 7.

Tabla 7: Efectos secundarios de la terapia preparatoria

Irradiación de cuerpo total

- Esterilidad
- Retención de líquidos
- Inflamación dolorosa temporal de la glándula parótida (ubicada en la zona de la mandíbula), como con las paperas
- Cicatrices en los pulmones
- Pérdida del cabello
- Lesiones en la boca
- Náusea, vómitos y diarrea
- Fiebre
- Piel reseca y pigmentación de la piel
- Cataratas
- Deficiencias hormonales (como niveles bajos de la hormona tiroidea)
- Cáncer

Ciclofosfamida

- Cistitis hemorrágica (sangrado de la vejiga urinaria), lo que se puede prevenir con fluidos endovenosos y con el fármaco Mesna.
- Lesiones del músculo
- Náusea, vómitos y diarrea
- Retención de líquidos
- Lesiones en la boca
- Pérdida del cabello
- Urticaria
- Esterilidad

Fludarabina

- Infección
- Náusea, vómitos y diarrea
- Confusión, coma, lesión cerebral de avance rápido
- Insuficiencia y falla renal
- Lesiones en la boca

Profilaxis para enfermedad injerto contra anfitrión (GvHD)

Se presenta GvHD cuando el sistema inmunológico del donante reconoce al paciente como "extraño" e intenta rechazar los tejidos extraños. El GvHD sucede después del TCMH porque el sistema inmunológico del donante, que se trasplanta junto con las células madre hematopoyéticas responsables de la recuperación y reconstitución de las células sanguíneas. A pesar de que la GvHD puede presentarse en todos los pacientes que se someten a un TCMH alogénico, y es muy común y severo después de un TCMH debido a la elevada disparidad de ALH. Las señales y síntomas de GvHD aguda y crónica aparecen en la Tabla 8.

Tabla 8: Manifestaciones de GvHD

GvHD agudo

- Piel (desde urticaria maculopapular hasta eritrodermia y descamación y ampollas)
- Hígado (hiperbilirrubinemia)
- Sistema gastrointestinal (diarrea secretora, dolor abdominal, íleo, hemorragia, náusea/vómitos)
- Pancitopenia
- Ocular (fotofobia, conjuntivitis hemorrágica, formación de seudomebranas y lagoftalmos)
- Fiebre

GvHD crónica

- Piel (lichen planus, escleroderma, urticaria maculopapular, hiperqueratosis, pérdida de cabello y uñas)
- Hígado (colestasis, síndrome de ducto biliar ausente, cirrosis, hipertensión portal, insuficiencia hepática)
- Sistema gastrointestinal (disfagia, desarrollo insuficiente, aperistalsis, síndrome de mala absorción)
- Bronquiolitis obliterativa (enfermedad de las vías aéreas restrictiva/obstructiva)
- Síndrome Sicca (queratoconjunctivitis sicca con ardor, fotofobia, irritación, dolor; resequedad bucal, dolor, lesiones liquenoides, atrofia gingival, caries dental)
- Vaginitis, resequedad o estrechamientos vaginales
- Pancitopenia; eosinofilia
- Serositis (pleural, pericardial, eyecciones comunes)
- Miofascitis

Tal como se están evaluando nuevas terapias pre-trasplante para pacientes con AF que reciben un TCMH de donante alternativo, igual sucede con regímenes profilácticos de GvHD nuevos. Actualmente, está perfectamente claro que el agotamiento de células T reduce el riesgo de GvHD aguda y crónica después de un TCMH de donante alternativo, y parece ser que tiene una supervivencia mejorada y libre de enfermedades en pacientes con AF.

Independientemente de la fuente de las células hematopoyéticas, la mayor parte de los pacientes reciben ciclosporina A o tacrolimus durante 6 a 12 meses después del TCMH para reducir el riesgo de GvHD. Las estrategias para prevenir los efectos secundarios de GvHD se describen en la Tabla 9.

Tabla 9: Efectos secundarios de la terapia de prevención de GvHD

Agotamiento de células T
- Falla del injerto
- Recuperación inmunológica lenta e infección

Ciclosporina A/Tacrolimus
- Función deficiente o insuficiencia renal (diálisis)
- Desbalances de química sanguínea (potasio y magnesio bajos)
- Inflamación de las encías
- Crecimiento excesivo del vello corporal
- Alta presión sanguínea
- Problemas de sangrado
- Efectos secundarios neurológicos (convulsiones, coma, confusión, sensaciones de hormigueo o de ardor, temblor involuntario de las extremidades)
- Infección

Metilprednisolona
- Infección
- Cambios de humor
- Hipoglucemia (se necesita insulina)
- Alta presión sanguínea
- Necrosis avascular de los huesos largos (comúnmente daños a los huesos de la cadera rodillas y hombros)

La GvHD puede presentarse, independientemente del método profiláctico utilizado. Mientras más severa sea la GvHD (por ejemplo, de grado 3 o 4) más mortal, fundamentalmente debido a infecciones oportunistas. Si se presenta GvHD, el principal tratamiento es a base de metilprednisolona. Entre otros agentes que se han utilizado con éxito para el manejo de GvHD aguda y crónica se incluye globulina antitimocito (ATG), mofetil micofenolato (MMF), talidomida y psoralens con luz ultravioleta (PUVA). Sin embargo, PUVA **no** se recomienda, ya que puede resultar particularmente tóxico a los pacientes con AF.

Profilaxis contra las enfermedades infecciosas

Las complicaciones infecciosas después de TCMH de donante alternativo son un problema muy grande tanto para pacientes con AF como sin AF, pero podría representar un riesgo mayor para los pacientes con AF, debido a: 1) esa sensibilidad tan especial de los pacientes con AF a la quimioradioterapia; 2) la destrucción de las barreras mucosas después del tratamiento; 3) el periodo de neutropenia tan extendido; y 4) la considerable exposición a transfusiones antes del TCMH y la exposición a agentes infecciosos resultante.

Por estas razones, se requieren estrategias para prevenir infecciones en el periodo inicial después de un TCMH de donante alternativo y para acelerar la recuperación inmunológica. Los regímenes de profilaxis antibiótica de uso más común después de TCMH se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Estrategias para prevenir infecciones

Infecciones por hongos /candidiasis
- Fluconazol (candidiasis sistémica)
- Nistatin (candidiasis oral)
- Voriconazol (candidiasis y hongos filamentosos)
- Agentes con base de amfotericina (candidiasis y hongos filamentosos)

Infecciones virales
- Aciclovir (herpes simplex)
- Ganciclovir (citomegalovirus)

Infecciones protozoarias
- Bactrim/Septra (pneumocistis)

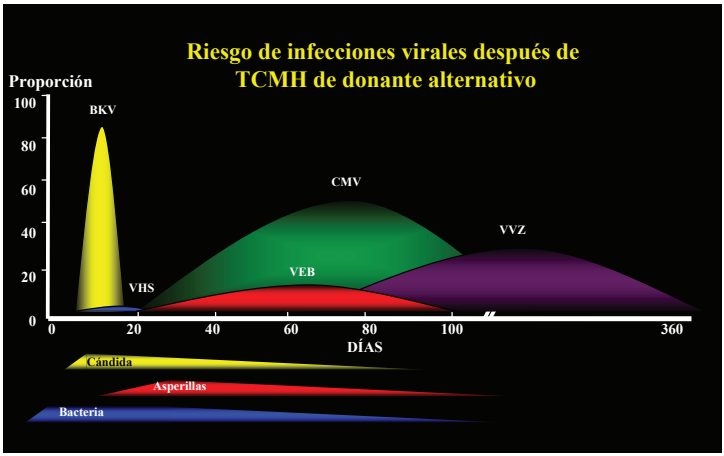
La duración de la terapia de profilaxis contra la infección depende del grado de inmunosupresión, nivel de célula T CD4 absoluto, desarrollo de GvHD aguda o crónica y desarrollo de complicaciones infecciosas. En la Figura 2, se muestra el momento de aparición de las infecciones virales comunes, bacteriales y fúngicas (si se llegaran a presentar).

Efectos tardíos

Todos los receptores de quimioradioterapia y TCMH alogénicos pueden sufrir efectos tardíos que no necesariamente son peculiares a los pacientes con AF. Entre ellos se incluyen falla tardía del injerto, GvHD agudo y crónico recurrente y los efectos de una terapia con esteroides muy prolongada, como hipertensión, hiperglucemia y necrosis ósea aséptica. Otros efectos tardíos como baja estatura y esterilidad aún no se han evaluado formalmente en pacientes con AF ya que son problemas preexistentes en la mayor parte de los pacientes con AF. A medida en la que se mejora la supervivencia de pacientes con AF después de un TCMH, se concentra más investigación en la

reducción del riesgo de efectos secundarios, tales como malignidades, esterilidad o endocrinopatías para mejorar la calidad de vida.

Figure 2: Riesgo de infecciones virales después de un TCMH de donante alternativo

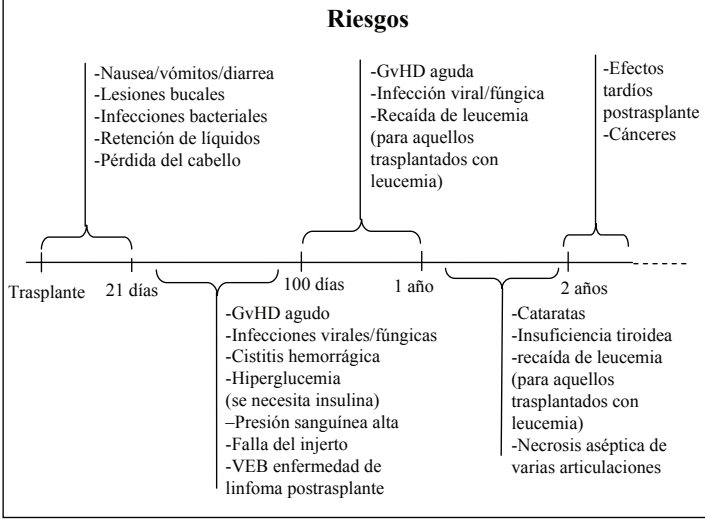


BKV: BK virus VEB: Virus Epstein-Barr VVZ: Virus Varicela zoster
VHS: Virus Herpes simplex CMV: Citomegalovirus

Los pacientes con AF muestran una incidencia muy elevada de carcinoma de células escamosas (CCE).[13-17] Algunos estudios respaldan la conclusión de que el riesgo de CCE podría ser mayor después de TCMH (hermano o donante no emparentado), a pesar de que los factores pertinentes (si se hubieran verificado) aún no están claros. De los estudios se desprende que el desarrollo de GvHD o su terapia (es decir, azatioprina) podría ser el factor de riesgo pertinente. Debido a esta asociación entre el cáncer y GvHD, el uso del agotamiento de células T (el mejor método para reducir el riesgo de GvHD) se ha incorporado en la mayoría de los protocolos. Además, ya que la irradiación es un factor de riesgo para cáncer en general, están en estudio las estrategias para su eliminación o reducción

de la dosis de irradiación. A pesar de que no existe un método comprobado para la prevención del cáncer en AF, el hecho de reconocer el problema y una evaluación estricta de la región de la cabeza y el cuello en particular (como evaluaciones dentales y de oído nariz y garganta frecuentes) son estrategias importantes para la reducción de la morbidez y mortalidad asociada con este efecto tardío. La vinculación del cáncer de cabeza y cuello con el virus VPH ha llevado a una recomendación general de que tanto varones como mujeres con AF sean inoculados con la vacuna VPH (Gardasil). El momento de aparición de una infección después de un TCMH de donante alternativo se resume en la Figura 3.

Figura 3: Momento de aparición de infecciones después de un TCMH de donante alternativo



Otras cuestiones

Recolección de las células madre autólogas
A pesar de que no se lleva a cabo en términos generales, la recolección de células madre hematopoyéticas autólogas antes del trasplante es lo recomendado para los pacientes con un nivel de riesgo elevado de rechazo del injerto después de un TCMH de donante no emparentado. En muchos casos, los pacientes con AF tienen una celularidad de la médula muy deficiente, lo que impide esta opción. Sin embargo, una consulta previa con el paciente (cuando la médula tiene mayor celularidad) sobre la necesidad futura de un trasplante ha conducido a una consideración renovada de esta opción. Se desconoce si la infusión de células madre hematopoyéticas recolectadas con anterioridad pudiese beneficiar a los pacientes como un método de rescate después del rechazo de un injerto o como una fuente de células madre hematopoyética para una terapia génica futura o de células madre adulta de potencia múltiple para el tratamiento de otros órganos distintos de la médula ósea. El equipo del trasplante deberá tomar en cuenta la necesidad de recolectar células madre hematopoyéticas autólogas.

Exposición a infecciones post-TCMH
La mayoría de los centros de trasplante esperarán que los pacientes permanezcan cerca de las instalaciones durante unos 100 días. A pesar que la gran mayoría de las complicaciones pueden ocurrir durante este periodo, los primeros 100 días se consideran como el periodo de más riesgo para el desarrollo de las complicaciones inmunológicas (es decir, rechazo del injerto, GvHD e infecciones oportunistas) asociadas con un TCMH de donante alternativo. Durante la hospitalización inicial para el procedimiento de trasplante, todos los pacientes

se alojan en una habitación individual equipada con un sistema de filtración de aire de alta eficiencia para reducir la exposición a agentes infecciosos. Luego que la médula se recuperó lo suficiente se les permite a los pacientes salir de su habitación en el hospital salvo que problemas intercurrentes lo impidan. Después de salir del hospital, se espera que los pacientes eviten aglomeraciones y espacios cerrados y que usen mascarillas para evitar o reducir la exposición a patógenos virales, bacteriales y fúngicos.

Alternativas a los TCMH de donantes no emparentados

La clonación de los genes de AF realizada recientemente ha proporcionado nuevas perspectivas de la base molecular de AF y ha creado nuevas oportunidades para poder cuidar mejor a los pacientes con AF. Por ejemplo, el conocimiento del grupo complementario o la mutación no solamente le permite al médico predecir el curso de la enfermedad en algunos casos,[1] además posibilita el uso de la terapia genética y el diagnóstico genético preimplantacional (DGP). A pesar de que la corrección genética de las células madre no es una realidad clínica todavía, el DGP en combinación con la fertilización *in vitro* permite a las parejas con alto riesgo de tener hijos con AF, engendrar otros hijos sin esta enfermedad. Además, el DGP puede usarse para elegir esos embriones con ALH compatibles con el niño que sufre de la enfermedad.[18-20] A pesar de que existen cuestiones éticas en relación con el uso de DGP y de la selección embriones, de todas formas es una estrategia considerada por muchas parejas.

Desafíos restantes

Se han logrado mejoras muy significativas para la supervivencia de los pacientes con AF que se someten a TCMH de donante alternativo, pero quedan aún dudas y desafíos. Entre estos se incluyen: 1) la programación exacta del TCMH de donante alternativo; 2) el impacto de los andrógenos en la supervivencia después del TCMH; 3) la selección de fuente de las células madre (médula contra sangre periférica contra sangre del cordón umbilical); 4) el pre trasplante óptimo y las terapias para GvHD; 5) el efecto del fenotipo mosaico en la historia natural de la enfermedad; y 6) el papel de la irradiación y GvHD crónica en el riesgo de malignidades en la vida futura.

Agradecimientos

Muchas personas han contribuido a la discusión que ha culminado con este capítulo, especialmente el Dr. Farid Boulad, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; Dr. Alfred Gillio, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ; y Dra. Eva Guinan, Children's Hospital, Boston, MA.

Referencias

1. Wagner JE, MacMillan M, Auerbach AD. Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds., Thomas' *Hematopoietic Cell Transplantation*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2008.

2. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; **86**: 2856-2862.

3. Ebell W. Transplant results and observations from our transplant expert in Germany. *FA Family Newsletter* 2002; **32**: 5.

4. de Mederios CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an alternative stem cell source in Fanconi anemia patients: analysis of 47 patients from a single institution. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research* 2006; **39**: 1297-1304.

5. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic cell transplantations in patients for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000; **95**: 422-429.

6. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM, et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *British Journal of Haematology* 2000; **109**: 121-129.

7. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007; **109**: 2256-2262.

8. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: risk of analysis for engraftment and survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; **13**: 1073-1082.

9. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell depleted grafts from alternative donors for the treatment of high risk patients with Fanconi anemia. *British Journal of Haematology* 2008; **140**: 644-655.

10. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective of the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249-1256.

11. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood* 2004; **103**: 3226-3229.

12. Dodson KL, Coppo PA, Confer DL, The National Marrow Donor Program: improving access to hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Transplants* 1999; 121-127.

13. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology* 2007; 29-39.

14. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology* 2003: **129**: 106-112.

15. Rosenberg, PS, Green MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi's anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.

16. Deeg JH, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996; **87**: 386-392.

17. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. Transplantation of Fanconi's anemia: a long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *British Journal of Haematology* 1998; **103**: 249-255.

18. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *Journal of the American Medical Association* 2001; **285**: 3130-3133.

19. Verlinsky Y, Kuliev A, eds. *An Atlas of Pre-implantation Genetic Diagnosis*, New York: Parthenon; 2000: 92.

20. Grewal SS, MacMillan ML, Kahn JP, Ramsay NKC, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA genotypically-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004; **103**: 1147-1151.

Capítulo 11

Efectos tardíos postrasplante en pacientes con anemia de Fanconi

Dra. Margaret L. MacMillan, Dr. K. Scott Baker y Dr. John E. Wagner

Introducción

Una mayor proporción de pacientes con AF sobrevive hasta la edad adulta fundamentalmente debido a progresos significativos en el campo del trasplante de células hematopoyéticas (TCMH), en especial en la selección, terapia preparatoria, profilaxis contra enfermedad injerto contra anfitrión (GvHD) y las medidas de cuidados de apoyo. La comunidad médica afronta el desafío de optimizar los cuidados a largo plazo de estos pacientes mediante la intervención temprana para evitar los efectos tardíos. La intervención temprana puede incluir la evaluación sistemática de los pacientes con AF para comprender las cuestiones que podrían afrontar en el futuro.

Resumen general

No existen estudios publicados que atienden en particular los efectos tardíos en los pacientes con AF. Sin embargo, los estudios llevados a cabo con otras poblaciones de pacientes son muy instructivos, en particular aquellos de pacientes que han sido tratados de cáncer o que han recibido un TCMH. Los lineamientos del seguimiento de los sobrevivientes de cáncer infantil fueron desarrollados por el Children's Oncology Group (disponible an Internet, en http://www.survivorshipguidelines.org) y pueden fundamentar

un plan a largo plazo para pacientes con AF que han recibido trasplantes, sobre la base de los agentes de quimioterapia específicos y la irradiación a la que fueron expuestos. Además, el European Group for Blood y Marrow Transplantation (EBMT), el Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) y la American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) desarrollaron recientemente unas recomendaciones conjuntas que incluyen la detección y las prácticas preventivas para los sobrevivientes adultos de TCMH. Muchas de estas recomendaciones son aplicables a niños con AF después de un TCMH.[1]

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con AF es considerablemente más complicado que con aquellos pacientes que contrajeron la enfermedad mas tarde. Los pacientes con AF requieren de un seguimiento de por vida, incluida la evaluación continua de efectos adversos en su salud física y mental, calidad de vida, crecimiento, desarrollo, educación y empleo.

Como se muestra en la Tabla 1, la etiología de los efectos tardíos puede atribuirse al diagnóstico de AF subyacente así como al tratamiento recibido por el paciente individual.

El objetivo del seguimiento a largo plazo consiste en desarrollar e implementar estrategias para la prevención de efectos tardíos dañinos. Por tanto, y en la medida de lo posible, se están modificando protocolos de tratamiento para reducir la exposición a radiaciones y a la eliminación de GvHD, ya que ambos representan papeles importantes en el desarrollo de los efectos tardíos después del TCMH. Con el fin de evaluar la exposición del paciente a los efectos tardíos, el médico debe considerar los factores intermediarios y

Tabla 1: Etiología de efectos tardíos

Relacionado con la anemia de Fanconi

- Anomalías congénitas: tracto GI, corazón, riñones, urinarias, dental
- Anomalías endocrinas: diabetes, deficiencia de la HC, hipotiroidismo
- Cuestiones reproductivas: infertilidad, embarazos de alto riesgo, menopausia precoz
- Cuestiones nutricionales: anomalías del tracto GI, ingesta oral deficiente
- Cuestiones neurológicas: visión, audición
- Cuestiones esqueleto-musculares: anomalías de mano y brazo, displasia de cadera
- Alto riesgo de malignidades
- Correlación genotipo/fenotipo (*BRCA2*)
- Efecto psicosocial de la enfermedad crónica

Relacionado con el tratamiento

- Transfusiones múltiples: sobrecarga de hierro
- Andrógenos: toxicidad hepática, masculinización
- Trasplante de médula ósea (TMO): toxicidad de quimioterapia e irradiación, GvHD aguda y crónica

moderadores, que incluyen la edad actual del paciente, antecedentes familiares, fenotipo,co-morbilidades (especialmente GvHD crónica), tratamientos previos y cuestiones ecológicas, además de proveer un seguimiento muy estricto para la detección de efectos tardíos. Se debe alentar a los pacientes a seguir un estilo de vida saludable, que debe incluir una dieta saludable, ejercicios físicos de rutina, evitar el alcohol y el tabaco y el humo de segunda mano, exposición limitada al sol y el uso de bloqueadores solares. El médico debe educar a los cuidadores primarios y a las familias sobre los riesgos de efectos tardíos y las estrategias para prevenirlo.

Las evaluaciones de seguimiento a largo plazo

Un lineamiento de seguimiento a largo plazo de pacientes con AF se presenta en la Tabla 2 al final de este capítulo. Se preparó primordialmente para

pacientes que han pasado un año al menos desde el trasplante y solamente se pretende orientar al médico; debe personalizarse para el paciente con AF individual. El médico de cabecera del paciente con AF debe comentar el seguimiento planificado con otros médicos involucrados en el cuidado del individuo, entre los que se incluyen hematólogos, médicos de trasplantes de médula óseas y todos los demás sub-especialistas.

Además, este lineamiento puede servir como un marco de referencia para los pacientes con AF que aún no han recibido un trasplante, ya que estos pacientes afrontan miles de cuestiones de salud.

Antecedentes y examen físico

Uno de los aspectos más importantes del cuidado a largo plazo de los pacientes con AF es recopilar los antecedentes y realizar un examen físico anualmente al menos. Cada paciente necesita un proveedor de cuidados primarios que coordine el cuidado integral del paciente, y que pueda conseguir las consultas necesarias y asegurar una implementación y seguimiento adecuados.

Hematología

Después del trasplante, el médico que lo llevó a cabo debe decidir con qué frecuencia se debe realizar los exámenes de médula ósea (MO). En general varias aspiraciones y biopsias de médula ósea de MO se llevan a cabo durante el primer año y después a los dos años. Se justifican los exámenes de MO subsecuentes si el paciente presenta quimerismo mixto, continúa dependiendo de transfusiones o si hay alguna preocupación respecto a recuentos de sangre periférica bajos.

Sobrecarga férrica

Debe realizarse una evaluación de hierro corporal total un año después del trasplante, ya que la mayor parte

de los pacientes recibieron números significativos de transfusiones de glóbulos rojos. La verificación de niveles de ferritina sérica repetidamente puede ser útil para controlar una tendencia, pero la ferritina es una medida inadecuada de la carga de hierro. Las biopsias hepáticas o las nuevas mediciones por imágenes de resonancia magnética no invasivas ofrecen resultados más sensitivos y específicos. Según el resultado, tal vez podría necesitarse una flebotomía o una quelación de hierro cada mes. Si busca una extensa discusión sobre el manejo de la sobrecarga de hierro, consulte el Capítulo 3.

Endocrinos

Las cuestiones endocrinas son comunes en los pacientes con AF y requieren de evaluación y seguimiento endocrino de por vida.[2] Después del TCMH podrían surgir endocrinopatías adicionales, como hipotiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, disfunción gonádica, osteoporosis e infertilidad.[3] Después del trasplante, todos los pacientes deben someterse a la evaluación endocrina descrita en la Tabla 2 cuando menos y además someterse a evaluaciones endocrinas por toda la vida. Es importante prestar atención especial a la edad, etapa de desarrollo puberal y crecimiento para determinar la programación y extensión de la evaluación endocrina del individuo.

El TCMH puede causar osteopenia, osteoporosis y necrosis avascular de los huesos, cada una de las que se puede acelerar con dosis de glucocorticoides acumulativas. Un año después del trasplante debe realizarse un examen de absorciometría de doble energía (DXA). Para los niños <5 años de edad, no se dispone de valores normales comparativos, pero se puede usar el examen DXA aún para buscar cambios a lo largo del

tiempo en estos individuos. Si el examen DXA inicial es anormal, la decisión sobre el tratamiento (vitamina D, calcio, bifosfonatos u otros agentes) y de cuando realizar los exámenes DXA de seguimiento debe decidirse en conjunto con el endocrinólogo del paciente.

Crecimiento y desarrollo

Se debe evaluar el crecimiento y el desarrollo al menos una vez al año. Se debe realizar una evaluación neuropsicológica formal de los pacientes con alto nivel de riesgo, especialmente aquellos que recibieron un trasplante teniendo menos de tres años de edad.[1,4] Es fundamental una intervención temprana para ayudar a identificar los problemas y poder optimizar el desarrollo del paciente. A pesar de que la mayor parte de los pacientes AF son pequeños y relativamente selectivos en lo que comen, si su crecimiento es por debajo de óptimo, deben realizarse las evaluaciones endocrinas y nutricionales para identificar etologías posibles. Podría ser necesaria la terapia con hormona del crecimiento para algunos de los pacientes.

Funciones orgánicas

Los pacientes con AF podrían presentar disfunciones orgánicas que provienen de anomalías congénitas o de tratamientos, entre ellas el régimen de acondicionamiento utilizado en los trasplantes. Algunas otras complicaciones tardías después de un TCMH podrían deberse a infecciones de GvHD crónica, deficiencia inmunológica y de los medicamentos utilizados para tratar estas complicaciones.[4-6] Por lo tanto, a pesar de que todos los pacientes requieren de una evaluación un año después del trasplante, como se describe en la Tabla 2, la severidad y duración de la disfunción orgánica podría requerir un seguimiento, que debe ser determinado en consulta con los

sub-especialistas del paciente. En la literatura médica se pueden encontrar más detalles sobre las disfunciones orgánicas.[1,4,5]

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una constelación de obesidad central, resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión, y se asocia con un riesgo más elevado de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. Los sobrevivientes de una TMO tienen un riesgo, ajustado al índice de edad y masa ósea, de diabetes e hipertensión, mismo que tiene la posibilidad de situarlos en un nivel de riesgo elevado de sufrir eventos cardiovasculares con el crecimiento.[7,8] A pesar de que no existe información que permita determinar el riesgo exacto de síndrome metabólico en los pacientes con AF, este riesgo puede ser muy importante en aquellos pacientes con AF que, especialmente, son más propensos a diabetes. Por lo tanto, todos los pacientes con AF deben ser controlados en busca de indicaciones tempranas de síndrome metabólico y debe ser alentados para seguir una dieta y un régimen de ejercicio saludable.

Inmunología

Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con AF después de un TCMH. La reconstitución inmunológica es un proceso gradual posterior al TCMH y la mayor parte de los pacientes alcanza la recuperación inmunológica de 1 a 2 años después del TCMH. Sin embargo, la recuperación inmunológica se retrasa notablemente en los pacientes con GvHD o aquellos que reciben terapia inmunosupresora.

Un año después del trasplante, debe incluirse junto con la evaluación de reconstitución inmunológica, la

medición de los subconjuntos de células T y los niveles de inmunoglobulina. El médico de cabecera debe tratar la programación exacta de las inmunizaciones con el médico de trasplante del paciente. Si el paciente no tiene GvHD activa y no recibe ningún medicamento inmunosupresor, se deberían administrar inmunizaciones inactivas comenzando un año después del TCMH con vacunas de virus vivo retrasadas hasta dos años después del trasplante. Todos los pacientes y los miembros de su grupo doméstico deben ser vacunados anualmente contra la influenza. Solamente debe administrarse la formulación intramuscular ya que la vacuna intranasal de influenza contiene virus vivos, lo que pone en peligro la salud del paciente. La vacuna de VPH debe aplicarse a todos los pacientes con AF a partir de los nueve años de edad.

Vigilancia de malignidades

Los pacientes con AF se encuentran en un alto nivel de riesgo a las malignidades desde una edad temprana y necesitan una vigilancia de por vida, sea que hayan recibido un trasplante o no.[9-11] Un subconjunto de pacientes con AF se encuentra a un nivel aún mayor de una malignidad e incluye a aquellos con mutaciones *BRCA2*[12] y aquellos que desarrollan GvHD[13,14] después del trasplante.

Cada seis meses después del trasplante debe realizarse una evaluación de detección orofaríngeo (Capítulo 13) independientemente de la edad del paciente. Debido al riesgo de una bacteremia, los pacientes no podrán sujetarse a limpiezas dentales, extracciones o otros procedimientos invasivos hasta después de un año del trasplante.

Cuando las pacientes cumplen 13 años se deben someter a exámenes ginecológicos y de detección de malignidades cuando menos una vez al año (Capítulo 6).

La detección de cáncer de mama debe comenzarse a los 25 años de edad.

Cualquier cuestión que suscite el paciente o el médico de cabecera justifica un examen de detección de malignidades más temprano o más frecuente. Como se menciona anteriormente, todos los pacientes deben recibir la vacuna VPH desde los nueve años para reducir el riesgo de malignidades asociadas a VPH. Todos los pacientes con AF deben usar bloqueador solar para reducir el riesgo de cáncer de la piel y GvHD cutáneo crónico. Los pacientes que presenten lunares u otras lesiones anormales de la piel deben ser examinados por un dermatólogo.

Los pacientes con mutaciones bialélicas *BRCA2* requieren de un IRM (imagen por resonancia magnética) anual al menos para evaluar el posible desarrollo de un meduloblastoma. Al menos una vez al año, y con el fin de evaluar el posible desarrollo de tumores de Wilms, se deberán llevar a cabo exámenes de ultrasonidos renales a estos individuos que presentan un riesgo muy alto.[12]

Otras consideraciones médicas

Las tres principales consideraciones oculares después de un trasplante son cataratas, síndrome de queratoconjunctivitis sicca (usualmente asociada con GvHD), y retinopatía microvascular isquémica.[1] Se debe considerar a cada paciente para una evaluación oftalmológica un año después del TCMH, dependiendo de la sintomatología. Además, todos los pacientes con muestras o síntomas de GvHD deben someterse a una prueba de Schirmer para su detección debido a la disminución de la producción de lágrimas. Cualquier cambio en la agudeza visual deberá ser evaluado inmediatamente.

Una proporción muy importante de pacientes con AF presenta deficiencias auditivas neurosensoriales congénitas. Todos los pacientes deben ser considerados para un audiograma después del TCMH, ya que la audición tiene a empeorarse significativamente después de la exposición a medicamentos ototóxicos.

Calidad de vida

Los efectos tardíos incluyen las necesidades médicas y todos los cuidados de la persona, es decir carencias neurocognitivas, ansiedad, depresión, retiro social, dificultades para reingresar en la sociedad o escuela y problemas de seguros. Estas cuestiones de calidad de vida son un componente vital en la evaluación de la salud a largo plazo de todos los pacientes con AF, independientemente de su edad o tipo de terapia recibida. En una encuesta realizada por el grupo de la Universidad de Minnesota, los padres expresaron un mejoramiento de la calidad de vida postrasplante, por la restauración de la hematopoyesis normal, que resultó en menos visitas al médico y menos preocupaciones sobre riesgos de sangrado y de infecciones.

Conclusiones

Afortunadamente, los progresos en el cuidado de los pacientes con AF han resultado en cada vez más pacientes que sobreviven durante muchos años después del trasplante. Las metas son comprender y controlar los efectos tardíos que afrontan a media que van creciendo, identificar los factores intermediarios y desarrollar estrategias para prevenir estos efectos tardíos.

Tabla 2: Anemia de Fanconi: Evaluación a largo plazo Evaluación clínica

Visita de regreso Postrasplante	**1 año**	**2 años**	**3 años**	**4 años**	**5 años**	**Anual**	**Cada 5 años**
Historial, examen, signos vitales	X	X	X	X	X	X	X
Hematología							
CSC con diferencial	X	X	X	X	X		X
Aspiraciones y biopsia de médula ósea con quimerismo, citogenética[a]	X	X					
Evaluación de ferritina y hierro corporal total[b]	X	R	R	R	R		X
Endocrino							
Prueba oral de tolerancia a glucosa (TTOG)	X	X	X	X	X	X	X
T4, TSH libres	X	X	X	X	X	X	X
LH/FSH (mujeres ≥10 años, varones ≥11 años)[c]	X		X	X	X		C
Ultrasensibilidad a Estradiol (mujeres ≥10 años)[c]	X	X	X	X	X		C
Testosterona[†] (varones ≥11 años)[c]	X	X	X	X	X		C
IGF-1, IGFBP-3 (<18 años)	X	X	X	X	X		C
25-OH vitamina D, calcio	X	X	X	X	X	X	X
Edad ósea (5-18 años)	X	X	X	X	X	X	
Examen DXA (≥5 años)[c]	X	R	R	R	R	R	X[d]

Visita de regreso postrasplante	**1 año**	**2 años**	**3 años**	**4 años**	**5 años**	**Anual**	**Cada 5 años**
Crecimiento y desarrollo							
Estatura y peso	X	X	X	X	X	X	X
Gráfico de crecimiento (<18 años)	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación neuropsicológica[e]	X	C	C	C	C		C
Cardiología							
Perfil de lípidos (en ayunas)	X				X		X
ECHO	X	R	R	R	X		X
EKG	X	R	R	R	X		
Pulmón							
Pruebas de función pulmonar con DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono)	X	R	R	R	X		C
Función hepática							
ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albúmina	X	X	X	X	X		
Hep B sAg, Hep B sAb, Hep C Ab	X				C		
Renal							
BUN, Cr, urianálisis	X	X	X	X	X		X
Inmunología							
Subconjunto de células T	X						
Ig G, A, M, E	X	R	R	R	R		R
Inmunizaciones incluidas VPH[f]	X	X					

Visita de regreso postrasplante	**1 año**	**2 años**	**3 años**	**4 años**	**5 años**	**Anual**	**Cada 5 años**
Oído , nariz y garganta	X	X	X	X	X	X	
Dental cada 6 meses	X	X	X	X	X	X	
Ginecología (mujeres ≥13 años)	X	X	X	X	X	X	
Dermatología	C	C				C	
Audiología	C	C			C		C
Oftalmología	C	C			C		C
Si *BRCA2*, IRM de la cabeza, audiograma renal	X	X	X	X	X	X	
Evaluación de la calidad de vida	X	X			X		X

X = a realizarse.
C = considerar, verificar con el Dr.
R = repetir si fue anormal previamente.
†Repetir anualmente hasta que se alcance el desarrollo puberal total.
[a]Si quimerismo mixto, seguir BM ± PB quimerismo más allá de los dos años.
[b]Consulte detalles en el texto; si es elevado, considerar flebotomía o quelación.
[c]Evaluar en la pubertad si no se está llevando a cabo desde antes.
[d]Cuándo >18 años de edad.
[e]Si se considera de alto riesgo, por ejemplo; <36 meses al momento del TCMH.
[f]Según el centro de trasplantes del individuo.

Referencias

1. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; **12**: 138-151.

2. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**: 2624-2631.

3. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *British Journal of Haematology* 2002; **118**: 58-66.

4. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part I. *British Journal of Haematology* 2002; **118**: 3-22.

5. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part II. *British Journal of Haematology* 2002; **118**: 23-43.

6. Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; **101**: 3373-3385.

7. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; **109**: 1765-1772.

8. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008.

9. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.

10. Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood* 2004; **104**(2): 350-355.

11. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; **105**: 67-73.

12. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004; **103**: 3226-3229.

13. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004; **103**: 73-77.

14. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008; **113**: 3315-3322.

Capítulo 12

Opciones de tratamiento novedosas

Dr. Jakub Tolar

Oportunidades y desafíos

Durante la última década, los médicos han logrado progresos notables en los trasplantes de células hematopoyéticas, el cuidado de los pacientes con AF que necesita un trasplante ha mejorado significativamente. Sin embargo, una minoría de pacientes no puede recibir un trasplante debido a su estado médico o presentan problemas de salud durante el trasplante o posteriormente. Por lo tanto, pretendemos investigar todas las posibilidades que puedan traducirse en una mejor atención para los pacientes con AF.

Los candidatos principales en este ámbito son la terapia genética, la terapia de células madre y la terapia de genes de célula madre.

Terapia génica

Vectores de la terapia génica
La inserción de un gen dentro de una célula no es un asunto trivial. En el pasado, los investigadores se han dado cuenta de lo anterior, y han usado los virus como vectores para este fin. Los virus han desarrollado sus propios medios para la inserción de sus genes a las células, y los investigadores han "tomado prestadas" estas propiedades para insertar genes de interés en los genomas celulares.

El vector retroviral es el vector tradicional, y sin embargo recientemente se utilizaron vectores lentivirales

mejorados, con la ventaja adicional de poder transducir células indivisas Los virus de ADN pequeños, llamados provirus, representados por adenovirus y virus adenoasociados representan otro grupo de virus que han sido investigados muy detalladamente en los ensayos pre-clínicos de terapia génica. Su ventaja principal es que no se integran en los genomas de las células. Por el otro lado, es muy fácil que produzcan una respuesta inmunológica en el receptor.[1]

Además de las estrategias víricas, se están investigando modos no víricos de integración de genes, más específicamente los llamados "genes saltarines" conocidos como transposones (por ejemplo el transposón *Bella Durmiente*).[2]

La manipulación génica de la célula puede ocurrir fueras del paciente, lo que se denomina *ex vivo*, o el vector se puede inyectar directamente en el paciente, es decir *in vivo*.

Los mecanismos de la terapia génica

Existen dos mecanismos por los que puede realizarse la terapia génica. El primero es el reemplazo génico, cuando un gen de interés se inserta en un sitio más o menos aleatorio en el genoma del receptor. Esto acarrea complicaciones predecibles: por ejemplo, la desregulación del gen inserto en ese nuevo sitio genómico así como una disrupción de los genes ubicados en la región de la inserción.[3] El segundo mecanismo de terapia génica es la corrección génica, que se basa en la capacidad de auto-reparación de los genomas utilizando un proceso llamado recombinación homóloga. Un resultado de esa recombinación homóloga es que el gen defectuoso se corrige a su lugar original. Su regulación permanece intacta y el proceso de terapia génica no afecta ninguna otra región genómica.[4]

Efectos secundarios de la terapia génica

El efecto secundario más importante de la terapia génica es la mutagénesis insercional,[3,5-9] un efecto secundario inevitable si se utiliza el método de reemplazo génico. Sin embargo, es posible enfocar la inserción génica en una región de "refugio seguro" del genoma, donde se ubican menos genes, o ninguno, importantes. La consideración importante para evaluar la mutagénesis insercional es que la genotoxicidad relativa varía de un paciente al otro. Lo que aprendimos de los primeros ensayos de terapia génica es que la latencia del efecto secundario puede ser muy prolongada. Los efectos secundarios se refieren a la reacción inmunitaria del virus y a la expresión inapropiada, ya sea relativa al sitio en el genoma o el estado de diferenciación de la célula donde se expresa el gen.[1] Teóricamente, la transferencia génica puede dar por resultado una transmisión lineal de gérmenes, pero eso no se ha documentado aún.

Terapia de células madre

Los vectores de la terapia de células madre

El vector de la terapia de células madre tradicional es una célula de médula ósea, lo que se ha comprobado tanto experimental como clínicamente en miles de trasplantes de médula ósea exitosos en el transcurso de los pasados 50 años.[10] El trasplante de células madres hematopoyéticas sigue siendo el prototipo de la terapia celular y un atestado del hecho de que una célula madre se puede transferir de un organismo a otro (de un donante a un receptor) y que con relativamente pocas células puede reconstituir la funcionalidad total del sistema linfohematopoyético.

Las células madre embrionarias ofrecen una oportunidad para la comprensión a fondo de cómo trabajan las células madre, pero por limitaciones biológicas (por ejemplo, la generación de teratomas en los receptores) y legales no representan una estrategia útil por el momento.[11]

Las células madre estromales (por ejemplo, las células mesenquimales estromales) son células no hematopoyéticas de la médula ósea y de otros órganos del cuerpo.[12,13] Se supone que están ubicadas en las paredes de los vasos y ejercen una multiplicidad de funciones críticas, que incluyen el soporte de la célula madre hematopoyética en la médula ósea, y la inmunomodulación, que ha sido controlada clínicamente en la terapia de la enfermedad de injerto contra anfitrión.[14,15]

El mecanismo de la terapia de células madre

El reemplazo de células madre es el mecanismo tradicional de trasplante de células madre hematopoyéticas mediante el cual todo el sistema linfohematopoyético del receptor es reemplazado con el del donante.

El segundo mecanismo es el de inmunomodulación. Un ejemplo lo es el uso de células madre mesenquimales para soportar el injerto para tratar la enfermedad de injerto contra anfitrión resistente a los esteroides.[16]

Es factible que el papel de las células madre pueda ser un mecanismo adicional, especialmente las células madre mesenquimales, para reparación de tejidos y curación después de una lesión.[17] Esto sucede en el entorno de un trasplante de médula ósea debido a daños de la quimioterapia y reacciones inmunes como la enfermedad injerto contra anfitrión. Es conocido el hecho que las

células madre mesenquimales se orientan al sitio de la lesión. En el entorno de un trasplante a pacientes con anemia de Fanconi, la lesión se amplifica por el defecto de reparación de su ADN y, en consecuencia representa una modalidad especialmente atractiva para los pacientes con anemia de Fanconi que requieren de un trasplante.

Efectos secundarios de la terapia de células madre
La tumorigénesis (es decir, la generación de tumores benignos y malignos) es un efecto secundario posible de las terapias de células madre. La mayoría de los cánceres provienen de las así llamadas células madre cancerosas, que en muchos procesos y rutas metabólicas no se pueden distinguirse de una célula madre que funciona normalmente. Por lo tanto, algunas células madre donantes probablemente causarán malignidades en los receptores. Eso lo hemos notado en muchos ejemplos de leucemias derivadas del donante en los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas.[18] Nosotros, y otros más, hemos observado lo anterior en modelos animales donde las células madre mesenquimales se transportaron de un organismo a otro, y crearon cánceres.[19] Los efectos secundarios adicionales se relacionan con las funciones específicas de estas células. Por ejemplo, la inmunomodulación generada por las células madre mesenquimales conducirá a la inmunosupresión del receptor, lo que a su vez, puede traducirse en una reactivación de infecciones latentes, especialmente las infecciones virales ADN, o puede favorecer el crecimiento de tumores y resultar en un estado de aceptación de leucemia.[20]

Terapia génica de células madre

Parece lógico que las vías paralelas de la terapia génica y la de células madre deban reunirse en un esfuerzo

concertado llamado "terapia génica de células madre". La intención es corregir el gen en las células madre del receptor *ex vivo* y luego devolverlas al paciente.

Los desafíos particulares de la anemia de Fanconi pueden observarse como oportunidades específicas para la terapia génica de células madre. Por ejemplo, a consecuencia de la enfermedad de reparación del ADN, las células madre de anemia de Fanconi son más sensibles que sus contrapartes silvestres.[21-23] El fenotipo de las células de anemia de Fanconi es el de sensibilidad a los clastógenos, lo que puede manipularse ventajosamente para el paciente usando quimioterapia de dosis baja como una opción *in vivo* en el paciente que ha recibido una mezcla de células corregidas y otras que no lo están.

Una característica fenotípica adicional es la escasez de células madre, especialmente las células madre en la médula ósea de los pacientes con anemia de Fanconi. Hay cerca de seis tantos menos células $CD34^+$ en los pacientes con anemia de Fanconi si se les compara con pacientes sin anemia de Fanconi aún antes de que ocurra la citopenia. En otras palabras, existen cerca de diez tantos menos de células formadoras de colonias que se generan de la fuente de la médula ósea del paciente con AF, lo que indica una capacidad de repoblación disminuida en estas células.[24-26]

Finalmente, los datos del mosaicismo observado en cerca del 25% de los pacientes con anemia de Fanconi indica la posibilidad de imitar en un entorno clínico a esta "terapia génica" que ocurre naturalmente.[27-32]

Ensayos de terapia génica de células madre en la anemia de Fanconi

Los tres ensayos clínicos de anemia de Fanconi realizados hasta la fecha han utilizado métodos retrovirales para integrar genes de anemia de Fanconi A o de anemia de Fanconi C. Sin embargo, la transducción viral resultó en una corrección transitoria de las células hematopoyéticas o en ninguna corrección, una observación consistente con la complementación funcional a corto plazo solamente.[33-40]

De esos experimentos se aprendió una lección; que las células recolectadas de los pacientes con anemia de Fanconi eran muy sensibles y sumamente pocas. Esto condujo a los investigadores en un ensayo clínico en España, mismo que está en preparación, a argumentar que no es necesaria, ni deseable, la pre-estimulación de las células hematopoyéticas con factores de crecimiento, y que solamente se justificaba una exposición breve a un retrovirus.[41,42]

Ensayos de terapia génica de células madre en la anemia de Fanconi

Los ensayos de terapia génica realizados para corregir otras enfermedades genéticas han dado por resultado la corrección del fenotipo de la enfermedad en muchos de ellos, pero también han producido efectos secundarios significativos.[1] Primero, los ensayos adenovirales de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa y deficiencia del Factor XI no han logrado corregir el fenotipo de los pacientes como consecuencia de una respuesta inmune del anfitrión, lo que en uno de los casos resultó en el fallecimiento de un paciente.

Segundo, los ensayos clínicos de terapia génica retroviral para inmunodeficiencias, tales como inmunodeficiencia combinada severa, deficiencia

de adenina deaminasa y enfermedad granulomatosa crónica han resultado en la corrección de la deficiencia inmunitaria en todos salvo un solo paciente. Desafortunadamente, se presentaron cuatro leucemias en el ensayo clínico de inmunodeficiencia combinada severa (con un fallecimiento), y dos mieloproliferaciones clonales ocurrieron en el ensayo clínico de enfermedad granulomatosa crónica (con un fallecimiento). Es importante observar que las enfermedades clonales han ocurrido en el linaje deficiente de estos pacientes, es decir, en las células T de los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa y en las células mieloides de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. Hasta la fecha, no se han observado efectos secundarios en los dos pacientes tratados por deficiencia de adenina deaminasa.

Tercero, el periodo latente después del cual podrían ocurrir estos efectos secundarios es más prolongado de lo esperado. Esto nos ilustra que los sistemas de exámenes de evaluación del riesgo de cáncer en este momento no son adecuados para evaluar los cambios que pueden ocurrir varios años después de los tratamientos génicos. A su vez, los exámenes con animales, típicamente los modelos murinos, deben modificarse para que el ciclo vital corto de los ratones relativo a los humanos se compense sensibilizando a los ratones para que los tumores se desarrollen en un lapso de tiempo más reducido y luego se prueben estos agentes de terapia génica putativos en esos animales predispuestos a los cánceres. Alternativamente, las pruebas celulares pueden llevarse a cabo sensibilizando los cultivos celulares para descubrir el poder oculto de los agentes de la terapia génica para la transformación.[1]

La evolución del pensamiento sobre la terapia génica de células madre de anemia de Fanconi

La información disponible de la terapia génica y de la terapia de células madre sugiere que hay varios aspectos que podrían hacer más exitosa a la terapia génica de células madre para la anemia de Fanconi.

Primero, debemos enfocar el agotamiento de células madre y el estrés de células madre, que son características inherentes del fenotipo de la anemia de Fanconi. En la anemia de Fanconi, la movilidad deficiente de la célula madre hematopoyética, el deterioro de la clonogenicidad y la repoblación son características que no pueden eliminarse de las manipulaciones de terapia génica de células madre. Los genes de la anemia de Fanconi son, por sí mismos, anti-apoptóticos así que no debe sorprender a nadie que estas células, deficientes en la reparación de ADN han incrementado los ciclos de las células y se agotan fácilmente, tanto en número como en funcionalidad. Es importante observar que no se trata de un defecto de prendimiento, sino una deficiencia replicativa. A su vez, esto ofrece la esperanza de incrementar el potencial de anidar de estos injertos de células madre para lograr una corrección fenotípica de más larga duración.[43]

Segundo, la infección viral de terapia génica se asocia con una proliferación de células en células transducidas, lo que solamente incrementa el potencial de las pocas células de anemia de Fanconi que ciclan rápidamente para transformarse en una malignidad o, alternativamente y por predeterminación, en apoptosis y falla del injerto.

Tercero, la expansión de las células antes de la transducción (habitualmente una parte de la transferencia de terapia génica estándar) es, factiblemente, una medida contraproducente en los ensayos de terapia de anemia de Fanconi. Se sabe que las células de anemia de Fanconi son sensibles a las especies oxidativas reactivas y citocinas inflamatorias, así que parece lógico que se limite la apoptosis mediante la limitación de la pre-estimulación con la elección de los factores de crecimiento y un lapso breve de manipulación *ex vivo*. Por otro lado, quizá podríamos confiar en la ventaja competitiva de las células de anemia de Fanconi corregidas, como las que han aparecido en los ensayos de terapia génica de inmunodeficiencia y, tal vez, hasta mejorar esta selección administrando agentes alquilantes a dosis bajas a los pacientes después de la infusión de células madre autólogas con corrección génica.

Finalmente, la citoreducción previa a la infusión de células madre, que ha sido un componente del único ensayo clínico génico exitoso y sin efectos secundarios (para deficiencia de adenina deaminasa) podría ser una parte de los ensayos clínicos génicos de anemia de Fanconi en el futuro. Otra posibilidad es utilizar el condicionamiento no genotóxico con las citocinas no inflamatorias (por ejemplo, gamma interferón), que ha demostrado proveer una ablación leve en los ratones con una deficiencia creada genéticamente en proteínas de anemia de Fanconi.[44]

Los desafíos futuros

La meta final de nuestros esfuerzos con la terapia génica de células madre para anemia de Fanconi es la reducción de los efectos fuera del objetivo y afinar

la expresión de los genes de la anemia de Fanconi. Además de todo lo mencionado anteriormente, el diseño de vectores y el tratamiento de las células pueden resultar en una gran reducción de los efectos secundarios fuera del objetivo. Seguramente que esto requerirá de promotores débiles, aislantes poderosos y secuencias de poliadenilación muy fuertes para aislar las funciones de los genes insertados del genoma y aquellos (genes) del genoma de los genes insertados. El micro ARN es una herramienta de terapia génica nueva y que puede adquirir gran importancia en el enfoque preciso de la expresión del gen a la población celular deseada, y no a las células que no debían ser enfocadas por el vector de terapia génica (por ejemplo, las células que presentan genes que podrían intermediar una respuesta inmunitaria a ese vector).[45] Y como se mencionó anteriormente, probablemente muchos de los esfuerzos a partir de ahora requerirán la minimización del uso de estrés oxidativo en esas células. Es muy factible que también se exploren modalidades combinadas. Por ejemplo, la corrección de células madre hematopoyéticas y células madre mesenquimales del mismo paciente, y la co-infusión de esas células pueda proveer una entorno más adecuado para el prendimiento de las células madre hematopoyéticas con corrección génica.

Resumen

La terapia génica, la terapia de células madre y la terapia génica de células madre son unas herramientas muy poderosas que van a mejorar el cuidado futuro de los pacientes con anemia de Fanconi. Hemos aprendido de los ensayos clínicos de terapia génica de anemia de Fanconi que estos nunca tendrán éxito salvo que se modifiquen. Las limitaciones se

refieren a la sensibilidad y escasez de células madre hematopoyéticas disponibles para la corrección.

Debemos mantenernos optimistas pensando que, en un futuro cercano, los conocimientos conjuntos y el entusiasmo único de los investigadores y clínicos de la anemia de Fanconi proveerán una combinación triunfadora de ideas y de experimentos bien diseñados que se traducirán en cuidados mejorados para los pacientes con anemia de Fanconi.

Referencias

1. Porteus MH, Connelly JP, Pruett SM. A look to future directions in gene therapy research for monogenic diseases. *Public Library of Science Genetics* 2006; **2**: e133.

2. vics Z, Kaufman CD, Zayed H, Miskey C, Walisko O, Izsvak Z. The Sleeping Beauty transposable element: evolution, regulation and genetic applications. *Current Issues in Molecular Biology* 2004; **6**: 43-55.

3. Baum C, Dullmann J, Li Z, et al. Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; **101**: 2099-2114.

4. Porteus MH, Baltimore D. Chimeric nucleases stimulate gene targeting in human cells. *Science* 2003; **300**: 763.

5. Fischer A, Abina SH, Thrasher A, von Kalle C, Cavazzana-Calvo M. LMO2 and gene therapy for severe combined immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 2004; **350**: 2526-2527; author reply 2526-2527.

6. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**: 255-256.

7. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003; **302**: 415-419.

8. McCormack MP, Forster A, Drynan L, Pannell R, Rabbitts TH. The LMO2 T-cell oncogene is activated via chromosomal translocations or retroviral insertion during gene therapy but has no mandatory role in normal T-cell development. *Molecular and Cellular Biology* 2003; **23**: 9003-9013.

9. von Kalle C, Fehse B, Layh-Schmitt G, Schmidt M, Kelly P, Baum C. Stem cell clonality and genotoxicity in hematopoietic cells: gene activation side effects should be avoidable. *Seminars in Hematology* 2004; **41**: 303-318.

10. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**: 1813-1826.

11. Daley GQ. Missed opportunities in embryonic stem-cell research. *New England Journal of Medicine* 2004; **351**: 627-628.

12. Prockop DJ. "Stemness" does not explain the repair of many tissues by mesenchymal stem/multipotent stromal cells. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007; **82**: 241-243.

13. Prockop DJ, Olson SD. Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions. *Blood* 2007; **109**: 3147-3151.

14. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *The Lancet* 2004; **363**: 1439-1441.

15. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005; **11**: 321-334.

16. Le Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2007; **21**: 1733-1738.

17. Tolar J, Wang X, Braunlin E, et al. The host immune response is essential for the beneficial effect of adult stem cells after myocardial ischemia. *Experimental Hematology* 2007; **35**: 682-690.

18. Brunstein CG, Hirsch BA, Hammerschmidt D, McGlennen RC, Nguyen PL, Verfaillie CM. Leukemia in donor cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2002; **29**: 999-1003.

19. Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2007; **25**: 371-379.

20. Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia* 2008; **22**: 593-599.

21. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nature Reviews Cancer* 2003; **3**: 23-34.

22. Grompe M, D'Andrea A. Fanconi anemia and DNA repair. *Human Molecular Genetics* 2001; **10**: 2253-2259.

23. D'Andrea AD, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. *Blood* 1997; **90**: 1725-1736.

24. Kelly PF, Radtke S, von Kalle C, et al. Stem cell collection and gene transfer in Fanconi anemia. *Molecular Therapy* 2007; **15**: 211-219.

25. Williams DA, Croop J, Kelly P. Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2005; **7**: 461-466.

26. Croop JM, Cooper R, Fernandez C, et al. Mobilization and collection of peripheral blood $CD34^+$ cells from patients with Fanconi anemia. *Blood* 2001; **98**: 2917-2921.

27. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2005; **131**: 635-639.

28. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005; **105**: 1329-1336.

29. Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, et al. Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenetic and Genome Research* 2002; **98**: 126-135.

30. Gregory JJ, Jr., Wagner JE, Verlander PC, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; **98**: 2532-2537.

31. Waisfisz Q, Morgan NV, Savino M, et al. Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anaemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nature Genetics* 1999; **22**: 379-383.

32. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *European Journal of Human Genetics*. 1997; **5**: 137-148.

33. Yamada K, Ramezani A, Hawley RG, et al. Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Molecular Therapy* 2003; **8**: 600-610.

34. Yamada K, Olsen JC, Patel M, Rao KW, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group C hematopoietic cells by the use of a novel lentiviral vector. *Molecular Therapy* 2001; **3**: 485-490.

35. Liu JM, Kim S, Read EJ, et al. Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Human Gene Therapy* 1999; **10**: 2337-2346.

36. Fu KL, Thuss PC, Fujino T, Digweed M, Liu JM, Walsh CE. Retroviral gene transfer for the assignment of Fanconi anemia patients to a FA complementation group. *Human Genetics* 1998; **102**: 166-169.

37. Fu KL, Foe JR, Joenje H, Rao KW, Liu JM, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. *Blood* 1997; **90**: 3296-3303.

38. Liu JM, Young NS, Walsh CE, et al. Retroviral mediated gene transfer of the Fanconi anemia complementation group C gene to hematopoietic progenitors of group C patients. *Human Gene Therapy* 1997; **8**: 1715-1730.

39. Walsh CE, Grompe M, Vanin E, et al. A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood* 1994; **84**: 453-459.

40. Muller LU, Milsom MD, Kim MO, Schambach A, Schuesler T, Williams DA. Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells. *Molecular Therapy* 2008; **16**: 1154-1160.

41. Antonio Casado J, Callen E, Jacome A, et al. A comprehensive strategy for the subtyping of patients with Fanconi anaemia: conclusions from the Spanish Fanconi Anemia Research Network. *Journal of Medical Genetics* 2007; **44**: 241-249.

42. Jacome A, Navarro S, Casado JA, et al. A simplified approach to improve the efficiency and safety of ex vivo hematopoietic gene therapy in Fanconi anemia patients. *Human Gene Therapy* 2006; **17**: 245-250.

43. Skinner AM, O'Neill SL, Grompe M, Kurre P. CXCR4 induction in hematopoietic progenitor cells from Fanca(-/-), -c(-/-), and -d2(-/-) mice. *Experimental Hematology* 2008; **36**: 273-282.

44. Si Y, Ciccone S, Yang FC, et al. Continuous in vivo infusion of interferon-gamma (IFN-gamma) enhances engraftment of syngeneic wild-type cells in Fanca-/- and Fancg-/- mice. *Blood* 2006; **108**: 4283-4287.

45. Brown BD, Gentner B, Cantore A, et al. Endogenous microRNA can be broadly exploited to regulate transgene expression according to tissue, lineage and differentiation state. *Nature Biotechnology* 2007; **25**: 1457-1467.

Capítulo 13

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

Dr. Bhuvanesh Singh, PhD

Introducción

Los cánceres de cuello y cabeza se encuentran entre los tumores más comunes que se desarrollan en los pacientes con anemia de Fanconi.[1,2] A pesar de que esos tumores son histopatológicamente iguales a los de los pacientes sin AF, la frecuencia, distribución y curso clínico son muy diferentes y deben tomarse en cuenta cuando se considera el manejo de cánceres en pacientes con AF (Tabla 1). Este capítulo ofrece una visión general de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) en la población general comparada con lo que sucede a los pacientes con AF, con un enfoque en aspectos de prevención, tratamiento y control de pacientes con AF.

Cáncer de cabeza y cuello en la población general

El cáncer de cabeza y cuello es un grupo de enfermedades ligadas entre sí por una histopatología en común, carcinoma de células escamosas (CCE). Estas enfermedades se pueden presentar en cualquiera de los revestimientos mucosales del tracto aerodigestivo superior, comenzando en la cavidad oral y la nasofaringe, y se extiende a la orofaringe, laringe o hipofaringe. Anualmente, cerca de 30.000 pacientes

en los Estados Unidos presentan cáncer de cabeza y cuello, y cerca de un 30% fallecen a causa de ello. Internacionalmente, el cáncer de cabeza y cuello es una grave preocupación sanitaria y es considerada como una de las cinco malignidades más extendida.[3]

El desarrollo del CCE de cabeza y cuello se asocia muy estrechamente con el uso de tabaco y alcohol.[4,5] Una práctica muy común en el suroeste de Asia, masticar la nuez betel, se ha vinculado también con la patogénesis de cáncer de cabeza y cuello.[6] Más recientemente se ha sugerido que los virus que causan cáncer, como el papilomavirus humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB), representan un papel en la patogénesis de estos tumores.[7,8] Ya que no es posible ofrecer en este capítulo una revisión detallada del cáncer de cabeza y cuello, recomendamos consultar los siguientes textos como referencia: (Shah, Jatin P., and Snehal G. Patel, 2003. *Head & Neck Surgery & Oncology*, 3rd Edition. Edinburgh: Mosby; and Harrison, Louis, et al., 1999. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999.)

Cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

Tres informes independientes muestran un aumento de 500 a 700 veces en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello en pacientes con AF.[1,2,9,10] El riesgo acumulado de la presencia de cáncer de cabeza y cuello es de cerca del 14% para los pacientes que sobreviven más allá de los cuarenta años de edad.[2] Esto puede ser una subestimación, ya que el riesgo relativo aumenta con la edad y muchos pacientes con AF sucumben a otras enfermedades antes de los 20 años de edad. Aún no se

determina el efecto del aumento de supervivientes por los protocolos de trasplantes de médula ósea en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello en pacientes con AF. Además, como el cáncer de cabeza y cuello pueda ser la manifestación que representa a la AF, debe considerarse llevar a cabo el examen de AF en los pacientes jóvenes con CCE, (<40 años de edad) particularmente si hay resultados atípicos (por ejemplo, anemia incipiente) o una respuesta atípica al tratamiento citotóxico.

En los pacientes con AF, se altera la aparición, distribución y curso del cáncer de cabeza y cuello. En estos pacientes se presenta a edades menores, y hay una mayor prevalencia de los tumores en la cavidad oral. En general, los pacientes con AF presentan CCECC a una tasa más elevada, sin factores de riesgo asociados. Se consideras el comportamiento biológico del CCECC asociado con AF como agresivo, con una metástasis temprana de los nodos linfáticos e invasión de tejido suave, lo que se refleja en un desenlace clínico cada vez peor (Tabla 1).

Los síntomas varían a la aparición, siendo la queja más frecuente la aparición de una lesión (Tabla 2). Típicamente, estos pacientes presentan cambios multifocales, que incluyen lesiones premalignas e invasivas. Hay una distribución bimodal de las etapas, con casi la mitad de los pacientes presentando precozmente y el resto con etapas avanzadas de la enfermedad. Los tumores son francamente agresivos y la tasa de supervivencia de dos años es menor del 50%. Además, la mayor parte de los pacientes desarrolla tumores primarios secundarios (63%), aún después de un tratamiento efectivo del cáncer índice. Es claro que estos hechos deben ser tomados en cuenta en cualquier plan de tratamiento de cáncer de cabeza y cuello en pacientes con AF.

Tabla 1: Resumen de las características de CCECC en la población con AF

	CCECC Asociado con FA	**CCECC No asociado con FA**
Incidencia acumulativa por edad 40 años	14%*	0,038%
Edad de la aparición (mediana)	31años	53 años
Uso de tabaco y alcohol	16%	>85%
Sitio primario del tumor	Cavidad oral: 65% Orofaringe: 10% Hipofaringe: 10% Faringe: 10% Desconocido: 5%	Cavidad oral: 27% Orofaringe: 24% Hipofaringe: 8% Faringe: 41%
Desarrollo de tumores secundarios primarios	63%	15%
Supervivencia general 2 años	49%	70%
Tratamiento estándar	Cirugía	Cirugía, Irradiación, Quimioterapia

* Se considera una subestimación del riesgo ya que el riesgo relativo aumenta con la edad, y muchos pacientes con AF sucumben por otras enfermedades antes de los 20 años de edad.

Tabla 2: Síntomas de presencia y frecuencia en pacientes con AF con CCECC

Síntomas de presencia	**Frecuencia**
Lesión oral	37%
Dolor	17%
Disfagia	14%
Odinofagia	14%
Dentadura floja	14%
Úlceras	7%
Masa en el cuello	3%
Sangrado oral	3%
Ronquera	3%

Prevención del cáncer de cabeza y cuello

La causa exacta de este incremento del riesgo de cáncer de cabeza y cuello en pacientes de AF aún no se ha definido, pero podría estar relacionada con una susceptibilidad aumentada a la infección por papilomavirus humano (VPH) y/o sus efectos carcinogénicos. Un estudio por Kutler et al. mostró que un 83% de los pacientes con AF con CCE de cabeza y cuello tienen presencia de VPH ADN, comparado a una incidencia del 20 al 30% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de la población general.[11] Otro estudio encontró resultados contradictorios. Por lo tanto, esta observación requiere de estudio adicional para establecer una relación causal entre el VPH y el desarrollo de carcinoma de células escamosas en AF. Sin embargo, posiblemente provea un mecanismo para enfoques preventivos en esta población. Un estudio publicado en el *The New England Journal of Medicine* ha sugerido que la vacunación contra el VPH tipo 16, el tipo más común de VPH en el cáncer de cabeza y cuello en la población general y, posiblemente en algunos pacientes con AF puede prevenir el desarrollo de tumores.[12] Se está investigando el papel de los fármacos y vacunas quimiopreventivos deben usarse solamente como parte de un protocolo apropiado. Esto incluye la vacuna contra el papilomavirus humano.

Por el momento, las medidas preventivas más prudentes para los pacientes con AF incluyen:

1. **Abstinencia de exposición al tabaco y al alcohol:** La exposición al tabaco y alcohol, especialmente en combinación, es el factor más significativo asociado con el desarrollo de cáncer CCE en cabeza y cuello en la población sin AF. Menos del 20% de los pacientes

con AF con cáncer de cabeza y cuello reporta ningún uso de tabaco o de alcohol, pero es significativamente mayor que la tasa que se observó en pacientes con AF sin cáncer de cabeza y cuello. En consecuencia, los pacientes con AF deben evitar el tabaco y el alcohol y ser fumador pasivo. Además, deben evitarse los enjuagues bucales que contengan alcohol.

2. **El mantenimiento de una higiene bucal adecuada:** A pesar de que la evidencia no es incontrovertible, varios informes sugieren que la higiene bucal deficiente y el trauma repetido fomenta el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello. Por lo tanto, es muy recomendable mantener una higiene bucal adecuada y realizar evaluaciones dentales rutinarias.

3. **El uso de dispositivos para higiene bucal:** Como hay una falta de evidencia para sugerir una asociación causal con cáncer de cabeza y cuello, no debe restringirse a los pacientes con AF el uso de dispositivos para higiene bucal, incluidos los frenos.

Vigilancia del cáncer de cabeza y cuello

La elevada incidencia de cáncer de cabeza y cuello en los pacientes con AF, combinado con la falta de efectividad de los métodos de tratamiento disponibles, recalca la necesidad de una vigilancia agresiva. La vigilancia debe iniciarse a los 10 a 12 años de edad (según los informes publicados sobre la edad más temprana de presentación de cáncer de cabeza y cuello) y se debe llevar a cabo dos veces por año por un profesional experimentado, es decir, un especialista en oídos, nariz y garganta, un cirujano odontólogo o cualquier otro médico con experiencia en la detección y tratamiento de cáncer de cabeza y cuello (Figura 1).

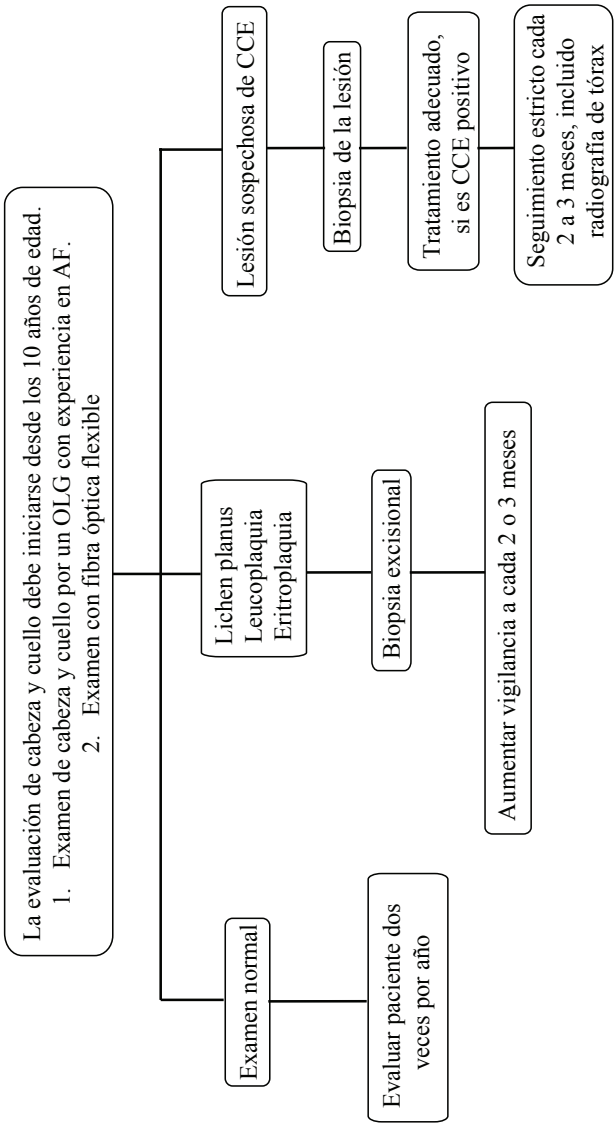


Figura 1 El diagrama de flujo describe la evaluación, vigilancia y diagnóstico de las lesiones de cabeza y cuello identificadas en el paciente con AF. El grado de displasia dentro de la lesión no debería influir la toma de decisiones relativa al tratamiento. Por ejemplo, y siempre que sea posible, aun lesiones con displasia leve deben escindirse.

Como el cáncer de cabeza y cuello en pacientes con AF ocurren habitualmente en la cavidad oral, el método de vigilancia debe concentrarse en esta región. Sin embargo, como parte de la evaluación de rutina debe realizar un examen con fibras ópticas flexibles, que incluya una evaluación de la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe. No es obligatorio realizar una esofagoscopia de rutina, pero debe considerarse en pacientes con odinofagia, disfasia u otros síntomas localizadores. Bajo estas circunstancias, la evaluación puede realizarse con endoscopia o deglución de bario, y los resultados particulares podrían llevar a evaluaciones y terapia posteriores. Se debe enfocar el esófago cervical, que representa la región con mayor nivel de riesgo de carcinoma de células escamosas asociados con la anemia de Fanconi.

El examen de cabeza y cuello debe incluir no solamente la identificación de lesiones malignas, sino también patología premaligna. Se deben identificar específicamente lichen planus, leucoplaquia y eritroplaquia como parte de la evaluación de detección. Si se identifica una de estas lesiones en la región de cabeza y cuello, deberá realizarse una biopsia excisional, según el tamaño de la lesión. Si no es posible obtener una biopsia excisional, debe realizarse una biopsia de la región más representativa o sospechosa. En esta población de pacientes, el grado de displasia no debe influir la toma de decisiones relativas al tratamiento, y de ser posible, aún las lesiones displásicas leves deben escindirse para prevenir el avance eventual a cáncer invasivo. No se considera apropiado usar biopsias de cepillo para el manejo de estos pacientes, ya que existe una incidencia elevada de resultados negativos debido a la ausencia de representatividad de la muestra del tumor.

Una vez que se ha identificado una lesión premaligna o maligna, el programa de vigilancia debe cambiarse a cada 2 o 3 meses, ya que ese resultado es muy preocupante por lo que al desarrollo de lesiones premalignas y hasta lesiones cancerosas invasivas. Como parte del proceso de evaluación de aquellos pacientes que han sido tratados exitosamente de cáncer de cabeza y cuello, debe realizarse una radiografía de tórax una vez al año.

Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi

El arsenal principal que se utiliza para tratar a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en la población general incluye cirugía, terapia de irradiación y quimioterapia. Muchos pacientes sin AF con cáncer de cabeza y cuello avanzado van a requerir el uso de terapias de modo múltiple para tratar sus tumores. Sin embargo, en pacientes con AF, habrá secuelas muy significativas por el uso de terapia de irradiación y/o quimioterapia. Por lo tanto, el uso de estas modalidades debe individualizarse y aplicarse solamente si es absolutamente imprescindible. Por otro lado, los pacientes con AF y con cáncer de cabeza y cuello toleran razonablemente la terapia quirúrgica. Aparentemente no parece haber un aumento de la incidencia de complicaciones, incluidas infecciones de las heridas o secuelas a largo plazo asociadas con la cicatrización quirúrgica. Tanto así que la opinión consensual es que debe considerarse a la terapia quirúrgica como la modalidad curativa primaria en todos los pacientes con AF que presentan cáncer de cabeza y cuello.

Cirugía

La cirugía de esta población de pacientes debe seguir los dictados establecidos para la población general

con cáncer de cabeza y cuello, con algunos cambios. En términos generales, se debe realizar una escisión amplia y completa del tumor primario, con márgenes adecuados. El sitio primario, tamaño y la extensión del tumor dictan el tipo exacto de resección quirúrgica a realizar. En términos generales, los tumores en la cavidad oral y faríngea deben escindirse con unos márgenes mínimos de un centímetro. Los márgenes para los tumores de la laringe no deben ser tan incluyentes debido a la anatomía única de la laringe.[13] La reconstrucción de defectos en el sitio primario debe seguir los dictados establecidos para la reconstrucción de la población general con cáncer de cabeza y cuello, y no debe limitarse por la presencia de AF. Por lo tanto, la aplicación estándar de colgajos libres para reconstrucción debe considerarse, tal como se indica y sin limitaciones.

El manejo de linfoadenopatías cervicales detectables clínicamente debe seguir los dictados establecidos para la población general. Para el caso de ganglios linfáticos mayores de 3 cm, o múltiples nodos linfáticos del mismo lado del cuello o adenopatía cervical colateral, debe realizarse una disección radical de cuello modificada. En los casos en los que no sea factible una disección modificada del cuello, puede considerarse una disección radical del cuello.

Se debe considerar una disección ganglionar electiva para aquellos pacientes que no presentan una adenopatía cervical detectable, pero que podrían tener niveles de riesgo elevados para una metástasis ganglionar oculta. Estas regiones de alto riesgo incluyen tumores de la cavidad oral, la orofaringe y la hipofaringe. En el caso de tumores de la cavidad oral, la disección estándar electiva de cuello consiste una

disección de cuello ipsilateral supraomohiodeo, que se extiende para abarcar el nivel IV y que debe realizarse en la mayor parte de los casos. En el caso de tumores en la línea media, y debido a la tasa elevada de metástasis ganglionar bilateral, se debe realizar, en todos los casos, una disección bilateral ganglionar electiva. En el caso de tumores faríngeos, se debe realizar, en todos los casos, una disección bilateral ganglionar yugular de niveles 2 a 4. Si durante una disección electiva del cuello se identificara un ganglio sospechoso, debe enviarse para un examen de sección congelada, y se confirma la presencia de una enfermedad metastásica dentro del ganglio, será necesario realizar una disección de linfáticos cervicales más amplia.

Irradiación de rayos externos

Los pacientes con AF podrían necesitar la terapia de irradiación con reactivo inmunológico, especialmente aquellos que presentan una enfermedad avanzada. En el caso de la población general, una etapa avanzada T y la presencia de metástasis ganglionar constituyen indicadores significativos para utilizar la terapia de irradiación. Los mismos indicadores oncológicos existen en los pacientes con AF; sin embargo, se debe buscar la minimización de las secuelas del tratamiento de terapia de irradiación. En el estudio de Kutler et al., cuatro de cada uno de los seis pacientes que recibieron la irradiación mostraron secuelas significativas relacionadas con el tratamiento, y dos de ellos fallecieron como consecuencia directa del mismo tratamiento.[14] La elección de los pacientes para irradiación debería, por lo tanto, modificarse para los pacientes con AF.[15] La metástasis ganglionar masiva y la preocupación de una resección incompleta de la enfermedad son los indicadores más significativos

para agregar la irradiación a esta población. Si es que la irradiación está indicada, debe intentarse aplicar un curso completo, ya que no parece ser que los tumores derivados de pacientes con AF tengan el mismo grado de sensibilidad a la irradiación que las células no tumorosas de estos pacientes.

Se deben considerar varias cuestiones cuando se va a tratar con irradiación a pacientes con AF. Primero, se recomienda la terapia de irradiación de intensidad modulada (TRIM) para reducir los efectos tóxicos en los tejidos no cancerosos. Segundo, esos pacientes deben ser controlados muy estrictamente, no solamente por los problemas loco-regionales, sino por secuelas sistémicas como insuficiencia de médula ósea. Con el fin de limitar los problemas loco-regionales, todos los pacientes a los que se aplica tratamiento de irradiación, deben someterse a una higiene oral agresiva, es decir cepillado frecuente e irrigación bucofaríngea con una combinación de agua de sal y una solución de bicarbonato de soda. Esta solución puede prepararse hirviendo un litro de agua y agregando una cucharadita de sal y una de bicarbonato de soda. La irrigación debe realizarse diariamente cada tres a cuatro horas durante las horas de vigilia. Tercero, debe llevarse a cabo una vigilancia agresiva de estos pacientes por la presencia de infecciones fúngicas, y debe iniciarse un curso de antifúngicos sistémicos si hay evidencia de la infección. Se debe considerar el retraso o la terminación de la terapia se manifiestan efectos secundarios significativos o mortales. Además de un manejo estricto, los pacientes deben seguir un curso de cuidados a largo plazo, especialmente en el manejo dental. Es de considerarse el tratamiento con fluoruros en todos los pacientes. Se debe mantener una vigilancia de la dentición, e iniciar un curso de medidas preventivas contra la caries.

Quimioterapia

De igual manera que con la terapia de irradiación, la quimioterapia debe utilizarse con mucho cuidado. Típicamente, los protocolos de quimioterapia para el cáncer de cabeza y cuello incluyen una combinación de cisplatin y 5-FU. Estos agentes quimioterapéuticos presentan efectos secundarios muy significativos en los pacientes con AF. Se debe considerar como de rutina una evaluación muy estricta de estos efectos secundarios, especialmente la insuficiencia de médula ósea. Además, debe ser rutinario el control de los efectos del cisplatin sobre la audición neurosensorial de estos pacientes. Si llegaran a desarrollarse secuelas auditivas debido al tratamiento con cisplatin, es necesario cambiar el cisplatin por carboplatin, que brinda una eficiencia similar, pero con menor riesgo de ototoxicidad. Estudios recientes muestran que, combinado con la irradiación, el cetuximab mejora el control loco-regional en los pacientes sin AF con cáncer de cabeza y cuello.[16] Y lo que es más importante aún, estos pacientes no presentan aumentos en la toxicidad asociados con la irradiación. El uso de cetuximab en pacientes con AF y cáncer de cabeza y cuello es muy atractivo, ya que su actividad no implica daños al ADN. De todas formas, el papel del cetuximab para el tratamiento a los pacientes con AF sigue siendo de carácter investigativo y debe usarse solamente bajo el control y cuidados de los oncólogos especializados.

Conclusiones

Los pacientes con AF muestran un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de cabeza y cuello muy agresivo y que progresa con mucha rapidez, especialmente en la cavidad oral. Hasta que no se disponga de medidas terapéuticas y preventivas, la abstinencia total del

alcohol y del tabaco, evitar ser fumador pasivo, el mantenimiento de la higiene bucal y el seguimiento agresivo de rutina son las maneras más inmediatas para reducir el desarrollo y morbidez del cáncer de cabeza y cuello en estas poblaciones de pacientes. Entre otras medidas importantes de control encontramos los exámenes frecuentes de la cabeza y cuello, incluido una evaluación cuidadosa de la cavidad oral y laringoscopias con fibra de óptica flexible. La resección quirúrgica adecuada se mantiene como el soporte principal del tratamiento para pacientes con AF, ya que hay muy baja tolerancia de irradiación y quimioterapia. Si es necesario aplicar irradiación y quimioterapia a tumores avanzados, debe utilizarse con cuidado y por médicos experimentados en la identificación, prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas.

Referencias

1. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS. Cancer in Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**(5): 2072-2073.

2. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan JH, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2003; **192**(1): 106-112.

3. Ries, LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.

4. Maier H, Sennewald E, Heller GFWD, Weidauer H. Chronic alcohol consumption-the key risk factor for pharyngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1994; **110**(2): 168-173.

5. Blot WJ, Mclaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; **48**(11): 3282-3287.

6. Sanghvi LD, Rao DN, Joshi S. Epidemiology of head and neck cancers. *Seminars in Surgical Oncology* 1989; **5**(5): 305-309.

7. Gillison JL, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Current Opinion in Oncology* 2001; **13**(3): 183-188.

8. Hording U, Daugaard S, Bock JE. Human papillomavirus, Epstein-Barr-virus, and cervical-carcinoma in Greenland. *International Journal of Gynecological Cancer* 1992; **2**(6): 314-317.

9. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; **97**(2): 425-440.

10. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**(3); 822-826.

11. Kutler DI, Wreesmann VG, Goberdhan A, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of National Cancer Institute*, 2003, **95**(22): 1718-1721.

12. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2002; **347**(21): 1645-1651.

13. Kirchner JA. Spread and barriers to spread of cancer within the larynx. In: Silver CE, ed. *Laryngeal Cancer*. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 1991:7.

14. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **15**(101(4)): 1249-1256.

15. Alter BP. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiotherapy and Oncology* 2002; **62**(3): 345-347.

16. Booner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**(6): 567-578.

Capítulo 14

El paciente adulto con anemia de Fanconi

Dr. Alfred Gillio y Dra. Eva Guinan

Introducción

Los pacientes adultos con AF (≥18 años de edad) son una proporción creciente de la población con AF general. El grupo consiste de los individuos diagnosticados y tratados en su infancia aquellos adultos recién diagnosticados. El grupo anterior ha ido creciendo debido a las mejoras en el reconocimiento y exámenes, combinado con mejores resultados de los trasplantes y opciones de cuidados de apoyo. El otro grupo ha ido creciendo debido a los exámenes ampliados de miembros de la familia y un aumento en los exámenes y diagnóstico de pacientes adultos que presentan cuestiones médicas de la AF, como cáncer de cabeza y cuello a edades más tempranas que las esperadas. Ambos grupos presentan necesidades y cuestiones tanto comunes como divergentes. Algunos pacientes adultos son supervivientes de trasplantes mientras que otros no son candidatos al trasplante o lo han rehusado, resaltando aún más la diversidad de perfiles de la población adulta con AF.

Las principales cuestiones de cuidados de la salud de la población adulta con AF aparece descritas en los informes de bases de datos generales del International Fanconi Anemia Registry [Registro Internacional de Anemia de Fanconi] (IFAR) y un North American Survey (NAS) [Encuesta Norteamericana] basado en

las NIH [Institutos Nacionales de Salud].[1-3] Algunas de estas cuestiones han sido reconocidas como únicas entre la población adulta con AF. Sin embargo, y hasta la fecha, nunca se ha estudiado a la población adulta como un grupo en los posibles estudios.

En este capítulo pasaremos revista a las necesidades especializadas del paciente con AF adulto, enfatizando la naturaleza multidisciplinaria requerida del equipo de cuidados. La escasez actual de datos no nos permite una método integral para localizar preocupaciones médicas específicas, ya que muchas de esas cuestiones recién comienzan a ser reconocidas y evaluadas. Sin embargo, cuando hay información suficiente lo hemos comentado, y nos hemos referido a otros capítulos cuando es lo adecuado.

Consideraciones generales

Ya sea atendiendo a los pacientes diagnosticados en su niñez o recientemente, el inicio de un plan de manejo adecuado para un adulto con AF comienza con un análisis completo de las cuestiones médicas, de forma adecuada a la edad del paciente. Las cuestiones pueden variar según el grado de la evaluación y tratamiento previo, el complejo sintomático en curso y la base de datos en evolución pertinente al grupo de este paciente. El proveedor deberá tomar en cuenta las cuestiones específicas de la edad (por ejemplo, hipertensión, perfil de lípidos, fertilidad, funcionalidad sexual) y las cuestiones pertinentes a AF (por ejemplo, aumento del nivel de riesgo de cáncer), así como las cuestiones pertinentes al tratamiento (por ejemplo, riesgo de cataratas después del trasplante, sobrecarga férrica por las transfusiones) y las posibles interacciones de estos tres campos. Es muy factible que el manejo de las expectativas, la dinámica familiar y los propulsores

externos, como el trabajo y el entorno social sean componentes críticos del cuidado de los pacientes adultos. La experiencia con otros trastornos resalta la necesidad de una definición clara de los papeles y responsabilidades relativas del equipo de cuidados y el paciente, y es especialmente relevante para los individuos diagnosticados en su infancia y que históricamente se ha manejado en el contexto de toma de decisiones paternales (sustitutos).[4] Por contraste, el paciente adulto recién diagnosticado tiene una necesidad muy diferente de educación y de ayuda para atender las alteraciones en el sitio de empleo, comunidad y relaciones familiares.

Las consecuencias médicas de la AF misma en los pacientes que envejecen se han descrito de manera muy deficiente, tal como sucede con las consecuencias del tratamiento administrado a los niños afectados que sobreviven hasta la edad adulta. La brecha del conocimiento afecta no solamente al desarrollo del mejor plan médico, sino que dificulta una delineación clara de las expectativas en cualquier momento de la existencia del paciente como adulto. Además es raquítica la información disponible sobre la eficiencia o tolerabilidad de los tratamientos médicos generales usados comúnmente en pacientes adultos cuando se utiliza en adultos con AF. Esa información será una parte esencial del manejo de las cuestiones que aparecen a continuación, así como de necesidades adicionales y problemas que están por definirse.

Cuestiones hematológicas en el paciente adulto con AF

La población adulta con AF reconocida actualmente y aún sin trasplantes es muy pequeña. A pesar de algunos

de estos pacientes no han desarrollado insuficiencia medular ósea o malignidades hematológicas, y algunos tal vez no lo hagan en toda su vida, todos requieren de evaluaciones hematológicas (ver Capítulo 3). Aquellos pacientes adultos con AF que no han recibido un trasplante y presentan insuficiencia medular ósea podrían requerir de tratamiento y/o transfusiones y van a necesitar evaluaciones frecuentes en busca del desarrollo de malignidades hematológicas. Tal vez podrán afrontar el riesgo de una sobrecarga férrica y necesitarían una quelación o tal vez puedan requerir de quelación crónica y que sea necesario manejar los efectos secundarios de la quelación (ver el Capítulo 3). Cabe resaltar que la mejora de los resultados de los trasplantes, particularmente de donantes no emparentados sugiere que el trasplante seguirá siendo una opción para muchos de estos pacientes. La conversación sobre una posible decisión de seguir adelante con un trasplante debe tener acceso a los resultados de los trasplantes más recientes a pacientes adultos y requiere de una educación continuada y asesoría a los individuos afectados.

Aún aquellos pacientes que han recibido trasplantes pueden tener problemas hematológicos. Existe una posibilidad pequeña de recaídas hematológicas en estos pacientes, por lo que es necesaria una evaluación hematológica continua. El uso de medicamentos a largo plazo y la enfermedad injerto contra anfitrión crónica puede afectar el funcionamiento hematopoyético. También podría ser indicada una evaluación de quimerismo continua.

Tumores sólidos en el paciente adulto con AF

Esta cuestión se comenta ampliamente en los capítulos 6 y 13, y es, posiblemente, la cuestión de salud más

importante que afronta el paciente adulto con AF en la actualidad. En especial, los cánceres de células escamosas de la cabeza y cuello, y los cervicales y vulvares en las mujeres, están ocurriendo a unas tasas crecientes notables y a edades más tempranas de las esperadas. Se estima que 1/3 de los pacientes con AF van a desarrollar tumores antes de los 48 años, la mayor parte en la segunda y tercera década de su vida.[3] Estos cánceres pueden presentarse antes aún en pacientes que han recibido trasplantes.[5] Se debe reeducar constantemente a los pacientes sobre estas complicaciones y se deben someter a exámenes de detección hechos por un especialista. Se debe consultar a especialistas cuando se diagnostican estos tumores, porque el tratamiento de estos cánceres podría requerir de modalidades de tratamiento diferentes que las que se usan para los mismos cánceres en los pacientes sin AF. Como parte de una estrategia preventiva deben comentarse los comportamientos como el consumo de tabaco y alcohol al aumentar el riesgo de desarrollar estas malignidades.

Aún se sigue debatiendo el papel del papilomavirus humano (VPH) como génesis de estos cánceres en los pacientes con AF, mismo debate que esperamos que se resuelva en unos cuantos años. En consecuencia, se debe asesorar correctamente a los pacientes del potencial de la vacunación VPH para prevenir las infecciones del VPH (y la posibilidad de cánceres) en la cérvix y la orofaringe. Parece ser que este beneficio pueda resultar tan grande o aún mayor que el de la población general, a pesar de que la información relativa a la eficacia de la eficacia de prevención del cáncer de estas vacunas en cualquiera de las poblaciones no se ha determinado todavía. Además, la incidencia de otros tumores incluidos, particularmente,

los del tracto gastrointestinal y de mama podría llegar a ser excesiva. Será necesaria una evaluación cuidadosa de los informes en evolución para desarrollar las estrategias de control (y de tratamiento) que respeten el deseo de minimizar la exposición a la irradiación y la toxicidad relativa al tratamiento.

Problemas ginecológicos y de fertilidad en pacientes adultas con AF

Obviamente las conversaciones sobre las expectativas de fertilidad y duración de la vida son diferentes con un paciente adulto que con un niño y sus padres. Las mujeres adultas con AF tienen una menopausia temprana, necesitan de un manejo de alto riesgo durante sus embarazos, además de un alto nivel de riesgo de malignidades ginecológicas (ver Capítulo 6). Generalmente, los varones adultos con AF son azoospérmicos e infértiles. Los progresos con las técnicas reproductivas asistidas han llevado a posibilidades nuevas para la prevención y tratamiento de la infertilidad. Es posible que se justifique una derivación temprana a una clínica de infertilidad. Tratar estas cuestiones con pacientes recién diagnosticadas puede resultar muy desafiante.

Diabetes y salud vascular

A pesar de que cada vez se describe mejor la intolerancia a la glucosa en niños con AF (ver Capítulo 7), se desconoce la historia natural de los adultos con AF. Además, los efectos de la hipoglucemia oral desarrollados para la población general deberán ser evaluados en términos de este subgrupo de pacientes.

Se desconoce la interacción de la AF con las enfermedades vasculares del envejecimiento. Los

estudios de seguimiento a largo plazo de niños supervivientes de un trasplante, así como otros tratamientos del cáncer sugieren que la incidencia con las enfermedades y cardíacas irán en aumento. Sin embargo, se desconoce la mejor práctica para el seguimiento y manejo de los pacientes y deberá establecerse con la colaboración de varios proveedores experimentados. Los desafíos futuros en estas áreas serán provistos mediante la integración de los efectos secundarios de terapias previas y continuadas con el manejo de las mismas, y otros resultados del envejecimiento normal.

La transición de los cuidados

La transición de los cuidados de medicina pediátrica a adulta es una cuestión importante para los jóvenes adultos con enfermedades crónicas y complejas.[4,6,7] A pesar de que los autores no conocen ningunos programas específicos para esa transición de los jóvenes adultos con AF, la evidencia respalda los beneficios de un proceso de transición anticipada y coordinada.[4,7,8] Se han desarrollado programas de transición muy eficaces para otras enfermedades, como fibrosis cística, diabetes, artritis juvenil idiopática y anemia de células falciformes. Los países europeos con sistemas de cuidados de la salud integrales respaldados por el estado frecuentemente han encabezado el desarrollo de estos sistemas de transición.

La transición de los cuidados de la salud es importante por dos razones principales:

1. En la mayor parte de los centros, los servicios pediátricos definen a su población objetivo por la edad, y los adultos no pueden ser tratados por subespecialistas pediátricos o en

instalaciones pediátricas de pacientes internos. Obviamente, esto depende de la ubicación y varía extensamente.

2. Los pacientes jóvenes adultos deben desarrollar su independencia y responsabilizarse personalmente de los cuidados de su salud.

El momento de la transición es importante y debe reconocerse como un proceso y no como una transferencia de servicios abrupta. La información muestra que las transiciones más exitosas son las que se inician en una etapa muy temprana con la educación eventual de la familia y del paciente relativa a la transición futura.[4,8] A medida que este proceso avanza y los adolescentes se responsabilizan cada vez más de los cuidados de su salud, deben implicarse en la educación y proceso de toma de decisiones. El momento debe individualizarse y no depender de la edad. Por el otro lado, el momento puede ser muy dependiente de la situación, ya que es muy factible que no sea apropiada la transición de un paciente con una enfermedad que progresa rápidamente o al "final de la vida".

A medida que los pacientes con AF alcanzan la edad adulta, el manejo y desarrollo de la transición de los servicios de cuidados de la salud van siendo cada vez más importante y deben atenderse a escala nacional. Las barreras a la transición han sido identificadas por grupos focales y encuestas,[4,7,8-11] e incluyen:

- Renuencia de los pacientes y sus familias a abandonar proveedores de cuidados de la salud de confianza y entornos clínicos confortables.
- Las diferencias en el trato de enfermos crónicos por parte de los proveedores pediátricos y de adultos; es decir, medicina familiar con un

eventual respaldo multidisciplinario contra la expectativa de la independencia adulta y la confianza en sí mismos con más respaldo enfocado a lo solicitado.

- Preocupaciones de la experiencia, base de conocimientos y calidad de cuidado que ofrecerían los especialistas en medicina para adultos con relación a enfermedades que se iniciaron en la infancia.
- La renuencia del médico a la transición.
- Falta de cobertura de los cuidados de la salud para el joven adulto.
- Falta de la educación y preparación adecuada de los pacientes y sus familias.

La piedra filosofal de una transición exitosa es la preparación continua del paciente y de la familia y la identificación de un especialista en medicina adulta apropiado y deseoso, que puede convertirse en el coordinador primario de las cuestiones de cuidados de la salud. El equipo nuevo y el equipo anterior deben colaborar para definir a los proveedores de las subespecialidades necesarias que tengan experiencia con la AF o que acepten ser educados sobre las necesidades de esta población de pacientes. Debido a la extrema rareza de AF, esas metas no necesariamente son realistas. En este caso, es esencial que un especialista en AF permanezca implicado en las decisiones sobre el cuidado de la salud del paciente, y esté disponible para atender consultas, particularmente las relativas a la detección y tratamiento de cánceres secundarios o cualquier otra cuestión recién reconocida de pacientes adultos con AF. En los centros más importantes, los pacientes con AF que han recibido un trasplante

cuentan con la opción de un seguimiento en clínicas de sobrevivientes a largo plazo donde se pueden coordinar muchas de sus necesidades de cuidados de la salud.

Cuestiones psicosociales del paciente adulto con AF

Los componentes psicosociales primarios implicados en el crecimiento y desarrollo desde la infancia, por la adolescencia y finalmente la edad adulta se complican de manera significativa con las enfermedades crónicas. Como en el caso de todas las enfermedades de la niñez, la toma de decisiones como sustitutos impone muchas exigencias a los padres y tutores. Existe el riesgo potencial de la sobreprotección paterna en el entorno de la necesaria atención a la seguridad, y la búsqueda, adecuada a la edad, de la independencia del adolescente puede resulta muy difícil para los padres. La imposibilidad de participar en actividades de la infancia (es decir, escuela, deportes y ocio) puede aislar a los niños con AF y retrasar el desarrollo de las relaciones con sus coetáneos. El seguimiento reciente de supervivientes adultos de leucemia linfoblástica aguda infantil muestra más impedimentos adversos de la funcionalidad de la salud mental y limitaciones a las actividades en comparación con sus hermanos sanos.[12] Además, las tasas de matrimonios, graduaciones de universidades, empleos y cobertura de seguros de la salud fueron todas menores en comparación con las de los hermanos sanos. Es de esperarse que los adultos con AF vayan a experimentar estas mismas cuestiones. Los estudios a la fecha muestran que estas cuestiones tardías de la edad adulta son también atendidas inadecuadamente en muchos de los centros de cuidados de la salud pediátricos, exacerbando aún más el estrés de los pacientes y sus familias.[4,8]

Por estas razones, el paciente adulto con AF, que fuera diagnosticado en la infancia, podría requerir de una guía y respaldo extenso vocacional, educativo y psicosocial. Son muy comunes los comportamientos de alto riesgo, como alcoholismo y drogadicción, entre los pacientes con enfermedades crónicas, como en la población general, lo que ha resultado ser un problema muy grave en los adultos con AF (comunicación personal de Gillio). El cumplimiento médico podría ser un problema, particularmente durante la adolescencia y el periodo de transición. Para aquellos individuos adultos recién diagnosticados, las ramificaciones de las relaciones establecidas (con cónyuges, socios, patrones, etc.) podrían ser extremas. No se ha evaluado en los adultos con AF la magnitud de esos problemas psicosociales y debe ser evaluado en el futuro con cohortes de pacientes contemporáneos.

Resumen

La creciente población de adultos con AF presenta unos desafíos particulares a la comunidad de proveedores de cuidados de AF. La base de conocimientos es insuficiente aún para comprender las mejores prácticas, y el grupo de proveedores dentro de la comunidad médica que atiende a los pacientes adultos carece de educación en lo que se refiere a la naturaleza del trastorno o las necesidades de los pacientes. Esto impone una gran responsabilidad a los especialistas en AF, en los términos de la educación de los pacientes y otros proveedores, coordinación de los cuidados de transición y la atención a la investigación necesaria para asegurar los mejores desenlaces clínicos de los pacientes.

Referencias

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994; **84**: 1650-1655.

2. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249-1256.

3. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.

4. McLaughlin SE, Diener-West M, Indurkhya A, Rubin H, Heckmann R, Boyle MP. Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. *Pediatrics* 2008; **121**: e1160-1166.

5. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; **105**: 67-73.

6. McDonagh JE, Kelly DA. Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatric Clinics of North America* 2003; **50**: 1561-1583, xi-xii.

7. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics* 2005; **115**: 112-120.

8. Boyle MP, Farukhi Z, Nosky ML. Strategies for improving transition to adult cystic fibrosis care, based on patient and parent views. *Pediatric Pulmonology* 2001; **32**: 428-436.

9. Scal P, Evans T, Blozis S, Okinow N, Blum R. Trends in transition from pediatric to adult health care services for young adults with chronic conditions. *Journal of Adolescent Health* 1999; **24**: 259-264.

10. Flume PA, Anderson DL, Hardy KK, Gray S. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of pediatric and adult program directors. *Pediatric Pulmonology* 2001; **31**: 443-450.

11. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatric Pulmonology* 2004; **37**: 4-7.

12. Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008; **111**: 5515-5523.

Capítulo 15

Asesoría genética

Heather Zierhut, MS, CGC, y editado por Ann Garrity Carr, MS, CGC

Introducción

Se conoce como asesoría genética al proceso mediante el cual se ayuda a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad.[1] Todos los individuos con AF y sus familias deberían de recibir asesoría genética de un asesor de genética familiarizado con AF durante el diagnóstico y en distintas etapas en el transcurso de la vida. La consulta de asesoría genética debería incluir los antecedentes de salud, familia u embarazos y debe aclarar las formas como se hereda la AF, y deberá explicarse el proceso del examen genético. Además, la consulta debería incluir información sobre las oportunidades de investigación y grupos de respaldo en la actualidad, opciones reproductivas en el futuro y sus implicaciones familiares.

Antecedentes familiares

El asesor de genética deberá recopilar un historial familiar detallado de los padres de niños o de jóvenes adultos con AF. Este historial puede resultar muy útil para determinar el patrón hereditario y la base genética de la enfermedad. Durante la recopilación del historial familiar, el asesor debe prestar una atención especial a las manifestaciones clínicas relativas a AF y a los cánceres asociados, así como a abortos e infertilidad.

Herencia

De manera predominante, la anemia de Fanconi se hereda de manera recesiva autosómica. Un porcentaje muy reducido de individuos, menos del 1%, tiene mutaciones del gen *FANCB*, heredada de manera recesiva X-ligada.

Antecedentes de cáncer

El asesor debería recopilar una investigación detalladas de los antecedentes de cáncer en la familia, enfatizando especialmente el de mama, ovárico y prostático. Se debe evaluar cada historial familiar utilizando modelos de riesgo para determinar si los padres de un paciente con AF son portadores de una mutación *BRCA2*, *FANCJ* o *FANCN*. Las características de los síndromes de cáncer hereditario incluyen familiares cercanos con cáncer, un patrón autosómico dominante de cáncer hereditario, presencia de cáncer a una edad temprana, cáncer de mama bilateral, más de un tumor primario y cáncer de mama masculino. Siempre que sea posible, los diagnósticos de cáncer deberían verificarse con expedientes médicos.[2]

Antecedentes étnicos

La identificación de los antecedentes étnicos de un individuo es muy importante para determinar el grupo complementario potencial o mutaciones genéticas específicas que causan la AF. La mayor parte de las mutaciones que se han encontrado en pacientes con AF no han surgido de manera predominante en una sola población étnica, sino que en ciertos grupos étnicos se encuentran mutaciones comunes con más frecuencia. Cuando un individuo tiene antecedentes étnicos reconocidos como asociados con una mutación de fundador de AF, debe realizarse un análisis de mutación enfocado a esa mutación específica. Si los

antecedentes étnicos de un individuo no son indicativos de una mutación específica, se debe determinar el grupo complementario antes de intentar un análisis de mutación.

Consanguinidad

La incidencia de AF es muy rara y la frecuencia de portadores es muy baja en grupos de no fundadores. Entre la población general de los Estados Unidos, la posibilidad de ser un portador de cualquiera de las mutaciones genéticas de AF es ~1 in 300. Las enfermedades autosómicas recesivas muy raras muestran una mayor frecuencia de portadores con consanguinidad.

Tabla 1: Ejemplos de mutaciones de fundador de AF en poblaciones étnicas[3-10]

Etnicidad	**Gen(es)**	**Mutación(es)**	**Frecuencia portador**	**Referencia**
Sudafricano hablante de Africaans (Provincia de Transvaal)	*FANCA*	Eliminación de exones 12-31 (~60%) Eliminación de exones 11-17 (13%) 3398delA (6%)	~1/80	(Rosendorff et al., 1987) (Tipping et al., 2001)
Judío askenazí	*FANCC*	c.465+4A>T (IVS4+4A>T)	1/90	(Whitney et al., 1993) y (Verlander et al., 1995)
Sudafricano negro (poblaciones de habla Bantú del Sub-Sahara africano)	*FANCG*	Eliminación de (c.637_643del-TACCGCC)	1/100	(Morgan et al., 2005)
Francés de Acadia	*FANCG*	c.1480+1G>C (IVS11+1G>A)	Desconocido	(Auerbach et al., 2003)
Japonés	*FANCG*	c.307+1G>A (IVS3+1>G)	Desconocido	(Yagasaki et al., 2003)
Brasileño-portugués	*FANCG*	c.1077-2A>G (IVS8-2A>G)	Desconocido	(Auerbach et al., 2003)

Exámenes genéticos

Los exámenes genéticos podrían determinar el manejo médico, prognosis y el modo de herencia, y excluir enfermedades con manifestaciones similares. Por estas razones no debe retrasarse un examen genético y debe completarse siguiendo una progresión paso a paso. Típicamente, los expertos realizan primero estudios de diagnóstico de ruptura de cromosomas, después análisis de grupos complementarios, y finalmente, análisis del gen de AF correspondiente. Las estrategias de exámenes alternativos incluyen la subtificación genética basada en etnicidad y una detección de mutación integral.[11]

Examen de grupos complementarios

El examen de grupos complementarios se utiliza para clasificar individuos con AF según el defecto genético específico que causa la inestabilidad cromosómica. La prueba de retrovirus mediado de grupos complementarios requiere que las células de pacientes que puedan crecer y que sean sensibles a los agentes de vinculación cruzada.[12] En algunos casos, pueden necesitarse varias muestras de sangre y otras muestras de tejidos para completar las pruebas. La prueba de grupo complementario no puede llevarse a cabo en algunos pacientes, precisamente debido a estas limitaciones. Además, y en la actualidad, las pruebas de clasificación de grupos complementarios solamente pueden clasificar a pacientes en 8 de 13 grupos. Entre los grupos que pueden clasificarse actualmente usando exámenes de grupos complementarios se incluyen (A, B, C, G, E, F, J y L). Entre los genes que no pueden identificarse actualmente por pruebas de grupos complementarios se encuentran D1, D2, I, M, y N. Se necesita un análisis de mutación para clasificar a los individuos dentro de uno de estos cinco grupos. En

cerca del 2 al 3% de los casos, no se podrá identificar un grupo complementario y no se va encontrar una mutación génica en ninguno de los 13 genes conocidos (correspondencia personal con Arleen Auerbach, PhD, The Rockefeller University).

Análisis de mutación

El análisis de mutación identifica los cambios génicos específicos que conducen a la AF. El análisis de mutación se usa para confirmar el resultado del grupo complementario inicial, para realizar otras pruebas génicas tales como pruebas de portadoras, pruebas prenatales y diagnóstico génico preimplantación, y en algunos casos, para dirigir los cuidados médicos o matricular en estudios de investigación específicos. A partir de septiembre de 2008, los análisis de mutación de los genes *FANCA*, *FANCC*, *FANCD1*, *FANCE*, *FANCF* y *FANCG* estaban disponibles clínicamente en los Estados Unidos. El análisis de mutación de otros genes puede completarse sobre una base investigativa.

La decisión de seguir adelante con el análisis de mutación debe dejarse a la discreción de los padres de un niño con AF o del paciente adulto con AF. Las pruebas genéticas pueden brindar muchos beneficios, riesgos y limitaciones y se requiere de una decisión personal. Para aquellos individuos con AF, las implicaciones familiares pueden ser aún mayores que con otros trastornos genéticos ya que los portadores de mutaciones de ciertos genes de AF afrontan un riesgo más elevado de cáncer. Los padres deben ser informados completamente de la posibilidad de que las pruebas genéticas de su hijo pudieran afectar su propia salud. Se debe llevar a cabo una conversación muy detallada con los padres o los tutores legales, y se debe obtener su consentimiento informado antes de realizar un análisis de mutación.

Tabla 2: Ejemplos de beneficios, riesgos y limitaciones de las pruebas genéticas		
Beneficios	**Riesgos**	**Limitaciones**
Los resultados de las pruebas genéticas pueden brindar información importante que podría modificar el manejo médico (es decir, biopsias óseas más frecuentes).	La información de las pruebas genéticas es una parte del expediente médico de un individuo y puede ser examinado por proveedores de seguros de salud y de vida.	Las pruebas genéticas podrían no proveer información adicional para guiar al manejo médico.
Los resultados de las pruebas genéticas pueden usarse para pruebas de portadores, pruebas prenatales y diagnóstico genético preimplantacional.	Los resultados de las pruebas genéticas podrían mostrar relaciones familiares desconocidas (por ejemplo, no paternidad).	Los resultados de las pruebas genéticas podrían resultar inciertos o podrían no identificarse las mutaciones.
La información de las pruebas genéticas puede ayudar a los familiares (por ejemplo, identificar quien puede, o no, encontrarse en un alto nivel de riesgo de dar a luz un bebé con AF o con cáncer en desarrollo).	Tal vez los familiares no desean conocer la información que se obtiene a través de las pruebas genéticas. La información genética podría cambiar la dinámica familiar.	
Los resultados de las pruebas genéticas podrían ayudar a aliviar la ansiedad.	Los resultados de las pruebas genéticas podrían crear ansiedad, congoja y sentimientos de culpa.	
Los resultados de las pruebas genéticas pueden servir para la inclusión en ciertos proyectos de investigación o ciertos ensayos clínicos.		

Correlaciones genotipo-fenotipo

Es imposible predecir en la mayor parte de los casos el curso clínico de esta enfermedad heterogénea genética y clínicamente. La falta de una correlación

genotipo-fenotipo se comprueba con los hermanos que muestran las mismas mutaciones génicas pero con manifestaciones fenotípicas radicalmente diferentes. El manejo médico de la mayor parte de los individuos con AF deberá escogerse según los problemas que se presentan, pero para los grupos complementarios FA-D1 y FA-N, el genotipo es esencial para la vigilancia adecuada para el cáncer y el manejo médico. Para otros grupos, como FA-A, FA-C y FA-G, la información genotípica podría resultar útil para los propósitos de prognosis.

FANCD1

Los pacientes con AF en el grupo complementario FA-D1 tienen mutaciones bialélicas en el gen *BRCA2*[13] y presentan tasas de aberración cromosómica espontánea notablemente incrementadas.[14] Es común que estos individuos desarrollen tumores sólidos como meduloblastoma, astrocitoma y tumores Wilms, que se ven muy infrecuentemente en individuos en otros grupos complementarios con AF. La leucemia aparece a una edad mucho más temprana de lo esperado de individuos con otros subtipos de AF. Si se sospecha de antecedentes familiares o manifestaciones clínicas relacionadas con *BRCA2* o si se sabe que el paciente es del grupo complementario D1 se deben llevar a cabo inmediatamente pruebas adicionales como un IRM del cerebro y un ecograma renal para descartar cualquier evidencia de tumores. Se deberá considerar una prueba de *BRCA2* en todos los pacientes con AF que pertenecen a un grupo complementario desconocido y que pueden desarrollar leucemia antes o a los cinco años de edad.[15]

FANCN

FANCN/PALB2 (“partner” y localizador de *BRCA2*) es otro gen asociado con una presentación clínica más

grave. Los individuos en el grupo complementario FA-N tiene una presentación clínica similar a las de los individuos con FA-D1 con el desarrollo de tumores sólidos y leucemia de presentación precoz.[16] Se deben seguir las mismas recomendaciones de vigilancia enumeradas para los pacientes con mutaciones bialélicas *FANCD1* para todos los individuos en el grupo complementario FA-N.

FANCA/FANCC/FANCG

El European FA Research Group hizo un intento por descifrar las manifestaciones clínicas definidas entre grupos complementarios y mutaciones génicas específicas[17] junto con el International Fanconi Anemia Registry (IFAR).[18] Estos estudios arrojaron resultados que muestran varias asociaciones. Los individuos con mutaciones homocigóticas nulas *FANCA* y que no produjeron proteínas tuvieron anemia a una edad más temprana y una mayor incidencia de leucemia que aquellos con una proteína alterada. El European FA Research Group reportó que los individuos en el grupo complementario FA-G tuvieron una citopenia más grave y una mayor incidencia de leucemia, pero eso no se encontró en el conjunto de datos del IFAR. Kutler et al. observaron que los individuos en el grupo complementario C tuvieron insuficiencia medular ósea a una edad más temprana en comparación con el grupo complementario A y G.[18] A mayor abundamiento, se observó que las mutaciones *FANCC IVS4* y exon 14 tuvieron anomalías hematológicas a una edad más temprana y una tasa de supervivencia más deficiente en comparación con los individuos con mutaciones exon 1.[18,19] Desde que esta publicación salió a la luz, un estudio con pacientes japoneses con AF no mostró una asociación entre la mutación T *FANCC* IVS4+4A> y un fenotipo severo.[20] Los hematólogos podrían considerar

controles más frecuentes o una intervención temprana para los individuos con una mutación específica o de un grupo con riesgo más elevado.

Riesgos de cáncer para los portadores de anemia de Fanconi

La información recolectada hasta la fecha por el International Fanconi Anemia Registry indica que la mayor parte de los portadores no muestran un riesgo más elevado de cáncer, pero que varios genes y mutaciones específicas si confieren el riesgo de cáncer.[21] Se han identificado tres genes de AF, *FANCD1*, *FANCN* y *FANCJ*, como idénticos a los genes de cáncer de mama *BRCA2*, *PALB2* y *BRIP1* respectivamente. Los estudios de casos controlados han demostrado que *FANCJ* y *FANCN* son unos alelos con un bajo riesgo de susceptibilidad al cáncer de mama,[22,23] mientras que *FANCD1* es un gen con más riesgo de susceptibilidad al cáncer de mama.

Portadores de *FANCD1/BRCA2*

Los familiares, tanto mujeres como varones, de individuos con mutaciones bialélicas en el gen *BRCA2* tienen un riesgo incrementado de desarrollar ciertos cánceres. La mayor parte de las familias con AF que tienen mutaciones del gen *BRCA2* se presentan con el patrón típico de cáncer de mama y ovárico hereditario. Sin embargo, se ha observado en algunas familias que una cantidad de alelos *BRCA2* asociado con un diagnóstico de AF podría no conferir los mismos riesgos de cáncer que se observan en las familias típicas con *BRCA2*.[24] Las mujeres portadoras de *BRCA2* tiene un riesgo de cáncer de mama, que va del 40% a los 80 años hasta un riesgo de por vida de ~80%. El riesgo de cáncer ovárico va de un 10 al 20% a los 70 años de edad. El riesgo de cáncer de mama masculino

para los portadores de *BRCA2* es ~7%.[25] El riesgo de cáncer de próstata es de ~20% antes de los 80 años.[26] El riesgo estimado de por vida de cáncer del páncreas de los portadores de *BRCA2* puede ser tan alto como 5%.[26] También se podría incrementar el melanoma en los portadores de *BRCA2*. Debido al aumento de estos cánceres específicos, el National Comprehensive Cancer Network creó unas recomendaciones para detección y opciones quirúrgicas adecuadas, tal como se describe a continuación.[27] Tal vez los individuos desearían participar en la investigación para mejorar la detección de cánceres para los que no existen recomendaciones de vigilancia actualmente.

Además de la evaluación constaste de cáncer, la forma de reducir el riesgo de cáncer incluye la quimioprevención y la cirugía. Habitualmente, la quimioprevención del cáncer de mama se logra usando el fármaco tamoxifen. Se ha demostrado que el uso de tamoxifen durante cinco años ha reducido la incidencia de cáncer de mama en un 43% en las mujeres que tiene un riesgo elevado.[28] Las intervenciones quirúrgicas de salpingooforectomía y mastectomía ofrecen la mayor reducción de la incidencia de cáncer.[29] Un médico o asesor de genética debe comentar los riesgos y los beneficios de la quimioprevención y cirugía con las portadoras potenciales de *BRCA2*.

Portadores *FANCN*

A pesar que los pacientes con FA-N y FA-D1 presentan un fenotipo similar, los portadores de mutaciones *FANCN* pueden presentar un riesgo de cáncer menor que los portadores de *BRCA2*. Las mutaciones truncantes monoalélicas en *FANCN* (*PALB2*) se asocian con un aumento de cerca del doble del riesgo de cáncer de mama.[23] Erkko et al.

Tabla 3: Recomendaciones para la detección de cáncer relacionado con BRCA2	
Detección en mujeres	**Recomendaciones**
Mama Auto examen de mama	Mensualmente, comenzando a los 18 años
Examen clínico de mama	Dos veces por año, comenzando a los 25 años de edad
Mamograma	Anual, comenzando a los 25 años de edad o según la edad de diagnóstico
IRM de mama	Anual, comenzando a los 25 años de edad o según la edad de diagnóstico
Ovarios Examen Pélvico	Cada 6 a12 meses comenzando a los 25 años de edad
Ecograma transvaginal concurrente y análisis de sangre CA-125	Cada 6 meses, comenzando a los 35 años de edad o 5 a10 años antes de la edad de aparición más temprana del cáncer ovárico en la familia
Prevención	**Específicos**
Mama Prevención química	Considerar caso por caso
Cirugía profiláctica	Discusión del grado de protección, opciones y riesgos reconstructivos
Ovarios Cirugía ovárica profiláctica	Recomendado entre las edades de 35 a 40 años o al finalizar la etapa fértil. La discusión debe incluir los planes reproductivos, síntomas de la menopausia y grado de protección contra el cáncer de mama y ovárico.
Detección en hombres	**Recomendaciones**
Próstata Antígeno específico de próstata (PSA)	Anualmente, comenzando a los 40 años de edad
Examen rectal digital anual	Anualmente, comenzando a los 40 años de edad
Mama Auto examen	No se han creado recomendaciones estándar. Sería recomendable un auto examen.
Examen mamario clínico	Consulte a su médico si aparece cualquier masa en la mama, dolor o cambio.
Mamograma	Normalmente no se aconseja si no existen otros factores de riesgo como ginecomastia.

analizaron el riesgo de cáncer de mama acumulativo de la mutación fundadora finlandesa c.1592delT y encontraron un riesgo acumulativo del 40% a los 70 años de edad.[30] Es recomendable que las mujeres portadoras *FANCN* comenten este aumento del riesgo con sus proveedores de cuidados de la salud y diseñen un programa de detección de cáncer de mama, que podría significar exámenes de mama clínicos más frecuentes, mamogramas o IRM de las mamas. Nunca se han publicado recomendaciones específicas para el seguimiento de portadores de *FANCN*.

Portadores *FANCJ*

El riesgo de portadores en individuos *FANCJ* (*BRIP1*) se investigó por primera vez en un grupo de pacientes con cáncer de mama hereditario que no tenían mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Los investigadores determinaron que las mutaciones truncantes *FANCJ* confieren un riesgo de 2,0.[22] Sin embargo, algunas variantes de sentido errneo confieren un riesgo de cáncer de mama mientras que otros no lo hacen. Los portadores de mutaciones que se sabe confieren un riesgo elevado de cáncer de mama deberían estar alertas de este aumento del riesgo y considerar un seguimiento parecido al de los portadores *FANCN*.

Portadores *FANCC*

Las mutaciones en el gen *FANCC* podrían conferir un riesgo incrementado de cáncer de mama. Berwick et al. mostraron que las abuelas portadoras de una mutación *FANCC* tenían 2,5 veces más posibilidad de desarrollar cáncer de mama que las no portadoras.[21] Como todavía no se comprende claramente la base molecular de este riesgo aumentado, este resultado debe ser investigado más aún. Los portadores deben ser notificados de este potencial riesgo aumentado y se les debe alentar a

que comenten este resultado con sus proveedores de cuidados de la salud.

Cuestiones reproductivas

La asesoría reproductiva es una parte del proceso de asesoría genética. Los individuos con AF pueden buscar asesoría reproductiva y obtener ayuda con infertilidad o la información de los riesgos de sus propios hijos. Con el fin de permitirles tomar decisiones informadas sobre embarazos futuros, los padres de individuos con AF deben estar conscientes de la posibilidad de que sus hijos tengan AF. Las opciones reproductivas incluyen los embarazos naturales, adopción, anticonceptivos, exámenes prenatales y varias tecnologías reproductivas como el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional es un examen génico que se usa en combinación con la fertilización *in vitro* para brindar a los padres la oportunidad de elegir embriones que no tengan anemia de Fanconi o que tengan compatibilidad ALH con sus hermanos. Los embriones seleccionados se transfieren al útero de la madre con la esperanza de que la pareja tenga un embarazo con la configuración genética que ellos eligieron. El DGP reduce la posibilidad de que una familia tenga un hijo con anemia de Fanconi y puede aumentar las posibilidades de una ALH compatible, pero no garantiza que el niño no tendría AF o que será compatible. Siempre existe la posibilidad de que ocurra un error que conlleve un diagnóstico equivocado en las pruebas o en el proceso embriológico. Por lo tanto, y con el fin de validar los resultados del DGP, se recomienda que se realice un examen prenatal, sea un muestreo de vellosidades coriónicas o bien amniocentesis.

Los individuos que consideren un DGP deben tomar en cuenta los factores siguientes. La posibilidad teórica de que un individuo tenga un hermano compatible con AF incluye una posibilidad de 3 en 4 de que el embrión no tendrá AF y una de 1 en 4 posibilidades de que el ALH del embrión sea idéntica, por lo tanto los momios son 3 a 16 o 18,75% de que cada embrión no esté afectado y sea ALH compatible. En realidad, muchas parejas requieren de varias rondas de IVF y DGP para conseguir un embarazo clínico que resulte en un bebé que nazca vivo. Cada centro de IVF y de DGP tendrá estadísticas diferentes de su experiencia, y las parejas que están considerando este procedimiento deberían consultar esa información. Los pasos principales a seguir desde el DGP hasta el trasplante son:

- Consulta con un médico de trasplantes y un asesor de genética;
- Obtener los resultados del análisis de grupo complementario y de mutación;
- Obtener la tipificación ALH del individuo con AF y de la madre y el padre;
- Consulta con el personal del centro de DGP y con el personal del centro IVF afiliado;
- Completar el análisis completo de DGP, el análisis completo de fertilidad y todos los procedimientos médicos necesarios;
- Completar el DPG y elegir los embriones adecuados para el implante, o en su caso, para su conservación;
- Obtener una prueba de embarazo y prueba génica con CVS [muestra del villus coriónico] / amniocentesis para confirma los resultados del DGP;

- Organizar la recolección del cordón umbilical y su cultivo;
- Obtener las pruebas de confirmación de la sangre del cordón umbilical y del recién nacido;
- Proceder a trasplantar el cordón umbilical ALH compatible al hermano.

El DGP sigue siendo un procedimiento muy controversial. Puede ser una experiencia muy estresante, física, emocional y financieramente para las parejas que se someten a este procedimiento. El DGP puede necesitar de muchas citas con el médico, tratamientos médicos, decisiones muy difíciles, dudas éticas y religiosas, además de agregar un nuevo miembro a la familia. Puede resultar muy útil para las familias discutir el DGP con otras familias que han pasado por este procedimiento para conseguir una descripción realista de sus experiencias.

Referencias

1. National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling as a profession. Available at: http://www.nsgc.org/about/definition.cfm. Accessed 9/8/2008.

2. Berliner JL, Fay AM. Practice issues subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2007; **16**: 241-260.

3. Auerbach AD, Greenbaum J, Pujara K, et al. Spectrum of sequence variation in the *FANCG* gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) Study. *Human Mutation* 2003; **21**: 158-168.

4. Morgan NV, Essop F, Demuth I, et al. A common Fanconi anemia mutation in black populations of Sub-Saharan Africa. *Blood* 2005; **105**: 3542-3544.

5. Rosendorff J, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T. Fanconi anemia: another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *American Journal of Medical Genetics* 1987; **27**: 793-797.

6. Tipping AJ, Pearson T, Morgan NV, et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *The Proceeding of the National Academy of Sciences USA* 2001; **98**: 5734-5739.

7. Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A→T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood* 1995; **86**: 4034-4038.

8. Whitney MA, Jakobs P, Kaback M, Moses RE, Grompe M. The Ashkenazi Jewish Fanconi anemia mutation: incidence among patients and carrier frequency in the at-risk population. *Human Mutation* 1994; **3**: 339-341.

9. Whitney MA, Saito H, Jakobs PM, Gibson RA, Moses RE, Grompe M. A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews. *Nature Genetics* 1993; **4**: 202-205.

10. Yagasaki H, Oda T, Adachi D, et al. Two common founder mutations of the Fanconi anemia group G gene *FANCG/XRCC9* in the Japanese population. *Human Mutation* 2003; **21**: 555.

11. Ameziane N, Errami A, Leveille F, et al. Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. *Human Mutation* 2008; **29**: 159-166.

12. Chandra S, Levran O, Jurickova I, et al. A rapid method for retrovirus-mediated identification of complementation groups in Fanconi anemia patients. *Molecular Therapy* 2005; **12**: 976-984.

13. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, et al. Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science* 2002; **297**: 606-609.

14. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, et al. Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 2004; **103**: 2554-2559.

15. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in *BRCA2*: Shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004; **103**: 3226-3229.

16. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nature Genetics* 2007; **39**: 162-164.

17. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000; **96**: 4064-4070.

18. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249-1256.

19. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 1997; **90**: 105-110.

20. Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, et al. The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene *FANCC* is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood* 2000; **95**: 1493-1498.

21. Berwick M, Satagopan JM, Ben-Porat L, et al. Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Research* 2007; **67:** 9591-9596.

22. Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nature Genetics* 2006; **38**: 1239-1241.

23. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. *PALB2*, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genetics* 2007; **39**: 165-167.

24. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in *FANCD1/BRCA2*. *Journal of Medical Genetics* 2007; **44**: 1-9.

25. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; **98**: 1675-1677.

26. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. The breast cancer linkage consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; **91**: 1310-1316.

27. Daly M. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high risk assessment of breast and ovarian cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Accessed 9/22/08.

28. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**: 1652-1662.

29. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2007; **357**: 154-162.

30. Erkko H, Dowty JG, Nikkila J, et al. Penetrance analysis of the *PALB2* c.1592delT founder mutation. *Clinical Cancer Research* 2008; **14**: 4667-4671.

Capítulo 16

Temas psicosociales

Nancy F. Cincotta, MSW, CCLS

Introducción

Al enterarse del diagnóstico de anemia de Fanconi, la familia debe tomar decisiones muy importantes que requieren de la comprensión sofisticada de una enfermedad muy compleja con muchas opciones de tratamiento. Mientras que cualquier enfermedad de la infancia puede aislar a una familia, el aislamiento aparece como más factible con una condición inusual como la AF. Frecuentemente no se encuentra un apoyo social inherente para una enfermedad rara y poco común. La odisea de la enfermedad para las familias afectadas con AF se halla entretejida con congoja, pérdida e incertidumbre a cada paso. El diagnóstico de AF dicta un cambio en el sistema familiar. El desafío para los padres consiste en balancear el sentido de congoja y de pérdida existente, a la vez que orquestan los cuidados médicos de su hijo, conservando la esperanza y manteniendo una semblanza de vida familiar normal. La AF es una enfermedad con un curso cambiante de forma constante, lo que ofrece grandes posibilidades de optimismo, una vez que se pasa el efecto impactante del diagnóstico inicial.

El curso de la enfermedad

La AF plantea cuestiones diferentes a las familias, según la etapa de desarrollo del niño y el curso de la enfermedad para el niño individual. Al principio, después de un diagnóstico claro de AF, las familias

siempre conservan la esperanza de que el diagnóstico seas incorrecto. De no mediar una confirmación indiscutible, siempre existe la esperanza de que el niño no se vea afectado con severidad.

El momento del diagnóstico mismo plantea una crisis emocional; toma tiempo antes de que los padres puedan pasar del shock y la incredulidad a una manera más proactiva de afrontar la situación. En un momento dado, el número de niños con AF en la familia, el número de hermanos no afectados y las edades de los niños afectados repercutirá en el perfil emocional y las necesidades de la familia. Todas las familias se preocupan de que nunca podrán aprender lo suficiente de la enfermedad para poder tomar las decisiones correctas para sus hijos.

Si se toma en cuenta la edad de los padres en el momento del diagnóstico, las implicaciones para la familia son enormes. ¿Tendrá la energía física y emocional, el tiempo, el deseo o los recursos financieros para tener más hijos? ¿Desean someterse a un diagnóstico prenatal o a la tipificación de histocompatibilidad (ALH) en los embarazos futuros?

A cualquier edad, los padres de niños con AF frecuentemente se enfrentan a la necesidad de tomar decisiones difíciles, ya sea de medicamentos u otras opciones de tratamiento. Es posible que necesiten ayuda para analizar sus opciones y las implicaciones de las mismas. Necesitan información para que puedan comprender como tomar las mejores decisiones dado el estado presente de los conocimientos.

Los niños con AF pueden permanecer estables o asintomáticos por periodos de tiempo prolongado. Pueden alternarse momentos de calma emocional con

otros de más volatilidad. Tal como se describe en *The Damocles Syndrome*,[1] los padres están a la espera de la siguiente cosa mala que va a suceder. La ayuda a las familias para vivir cada día en plenitud y concentrarse en actividades alejadas de la enfermedad son los componentes esenciales que ayudan a afrontarlo día con día. Aquellos momentos no impulsados por crisis médicas son los que las familias aprovechan para aprender y mantenerse al corriente de las opciones de tratamiento más sobresalientes y para prepararse para el futuro. El vivir con la incertidumbre y prepararse para un futuro lleno de situaciones médicas potencialmente complejas, mientras se ayuda a un niño a coger en sus brazos a la vida y crear sueños, imágenes y planes para el futuro, encamina a los padres de un niño con AF en una jornada única y desafiante.

Si el estado de un niño llegara a deteriorarse y se deban considerar opciones de tratamiento alternativas, toda la familia podría verse arrojada a una nueva crisis emocional y a sentirse sin esperanza e inmóvil. El hecho de haberse preparado para tomar las acciones apropiadas, sentirse informada y con respaldo son las cosas que ayudan a la familia a seguir adelante con las tareas necesarias durante estos periodos.

Algunas de las decisiones difíciles que los padres deben tomar para y con sus hijos son irreversibles. Por lo tanto, cada decisión importante requiere que las familias y los pacientes de más edad sepan todo lo que puedan antes de tomar la decisión, y que tengan la oportunidad de integrar la información y reflejar sobre ella y acepten las opciones que han elegido. En algunos casos, las familias estarán tomando decisiones sobre procedimientos y protocolos experimentales que se han utilizado con muy pocos pacientes. Las familias sienten una vulnerabilidad y una

ansiedad únicas cuando saben que viajan por senderos transitados previamente por muy pocas personas.

La odisea de los padres

Los padres pueden afrontar la AF separadamente y de manera muy diferente. Uno de los padres puede sentir que debe aprender todo lo que haya que aprender para planear el futuro de manera estratégica, mientras que el otro podría elegir el concentrarse en el momento actual. Un padre podría sentir la necesidad de hablar y de llorar, mientras que el otro tal vez no. Se deben reconocer las diferencias en los estilos para afrontar la situación que están relacionadas con el género y la cultura, de manera que cada uno pueda ser respaldado en sus fortalezas, intuición y habilidades en el transcurso de la enfermedad.

Si es que la relación matrimonial era tensa con anterioridad, con frecuencia la enfermedad exacerba esas dificultades. Por el otro lado, algunas parejas han sentido que la tensión y la magnitud de las cuestiones que afrontan han fortalecido sus relaciones.

La depresión y la ansiedad son dos emociones muy incómodas que pueden acompañar a la enfermedad. Muchos padres se sienten ansiosos o deprimidos desde el principio, debido a la inseguridad de no saber qué se puede esperar. La habilidad para controlar la ansiedad o la depresión, para disfrutar de la vida y seguir funcionando son destrezas que pueden aprenderse.

El mantenerse informados de las investigaciones actuales y de la creciente base de conocimientos de AF y los tratamientos posibles puede ayudar a que los padres se sientan más tranquilos, concentrados y con los pies en la tierra. Los padres pueden mantener el equilibrio que necesitan hablando con otros padres, comprendiendo su

proceso de toma de decisiones y obteniendo respaldo. La asesoría, información y respaldo del Fanconi Anemia Research Fund, sus grupos en Internet y las comunicaciones con los profesionales tienen un papel muy importante en la adaptación de los niños con AF y sus familias. Estos grupos de respaldo les ofrecen a los padres la oportunidad de ser padres; de poder comparar su hijo con otros niños, buscar la compañía de otro padre en situación similar, compartir una lluvia de ideas e información, y participar en la lucha contra la anemia de Fanconi y sentirse potenciado frente a la enfermedad.

Se puede pensar que las familias son agresivas cuando propugnan por el interés de los hijos. Podría llegar un momento en el las familias y los médicos en lo individual no estén de acuerdo sobre las opciones y alternativas de tratamiento (por ejemplo, en el caso de los trasplantes de células hematopoyéticas). Los profesionales implicados deben trabajar para tomar las mejores decisiones con las familias, y no contra ellas. Esta estrategia ayudará a minimizar los posibles remordimientos futuros tanto de las familias como del personal profesional.

Las relaciones de las familias afectadas con AF y sus médicos son de un enorme valor y significado. La calidad de estas relaciones influencia frecuentemente toda la experiencia familiar con la enfermedad. La ayuda para navegar el curso de la enfermedad y ayudar a pensar a fondo en las decisiones puede ayudar a que los que enfrentan esas enfermedades raras se sientan menos aislados.

Hay familias que se convierten en expertos en AF. Deben absorber cantidades de información tremendas, mientras atienden las necesidades médicas del niño y manejan todas las otras actividades familiares.

No debe sorprendernos entonces que cuando se les pregunta a los padres de los niños con AF que es lo que aprendieron sobre sí mismos o sobre sus hijos desde el diagnóstico, es abrumador el comentario de que se han dado cuenta que tan fuertes y capaces son ellos y sus hijos. Los padres describen como sienten un gran aprecio por las cosas que hacen con sus hijos, aprendiendo a experimentar cada día al máximo.

Sabiendo de la existencia de innovaciones tecnológicas constantes y de los refinamientos del diagnóstico génico preimplantacional (DGP), algunas familias están probando esta opción para facilitar la procreación de un niño que podría llegar a ser un donante compatible para un trasplante de células madre para su hijo con AF. Este proceso puede llegar a ser agotador financiera, emocional y físicamente, y en algunos casos hasta les puede llegar a consumir totalmente. Los intentos de DGP no exitosos servirán para retrasar la procreación de más hijos y puede crear otros conflictos en la familia. Esta fase puede ser sumamente emocional en la vida de una familia con AF, ya que las opciones de tratamiento y de hijos adicionales están en el candelero. Los intentos de DGP, tan alegres por su naturaleza, pueden guiar a la familia a tener otro bebé y planificar un trasplante de células madre y crear una dicotomía inusual: anticipar el trasplante y anticipar el nacimiento de un niño en la misma instancia. Las familias pueden beneficiarse de conversar con otros que han pasado por esta misma situación para ayudar a mitigar las emociones tan intensas que pueden presentarse en esos momentos. Los padres de edad avanzada y que están incapacitados para utilizar la opción DGP, pueden sentir cargos de conciencia porque la tecnología no se perfeccionó antes durante el curso de la enfermedad de su hijo.

Niños con AF

La manera como los padres acepten y enfrenten la enfermedad va a afectar como los niños con AF crecen y se adaptan. Si los padres crean un entorno que permite las preguntas, discusiones y la demostración de los sentimientos, los niños se sentirán en completa libertad para hablar con sus padres sobre su enfermedad y las opciones de tratamiento y se convierten en participantes activos en el manejo de su enfermedad.

Frecuentemente, los niños están más enterados de lo que está sucediendo de lo que los adultos creerían. Además de lo que se les ha dicho, recogen información de las conversaciones en curso, tiene interacciones independientes con los profesionales e infieren cosas del clima emocional que los rodea. Los niños hacen preguntas cuando desean saber algo, frecuentemente evitarán hacerlo cuando no quieren respuestas. Los niños son unos reguladores excelentes de su propia base de conocimientos, y siempre les ofrecen pistas a los adultos a su alrededor.

Las características visibles de la enfermedad, como la baja estatura o carencia de pulgares en los pacientes, le recuerda constantemente al mundo exterior que el niño con AF es diferente. A todas las edades, las diferencias físicas y de otros tipos pueden separar a los niños con AF de sus coetáneos, y ser los factores que hagan que los niños se sientan aislados, solitarios o deprimidos y afecta su autoestima y su habilidad para concentrarse en los logros apropiados a su edad. Es durante esos momentos que la asesoría puede resultar muy provechosa. Los niños deben poder confiar en sus padres y en otros cuando se sienten limitados tanto física como socialmente por la anemia de Fanconi.

Una gran preocupación de los padres es el que y el cómo decirles a los niños sobre AF. Los niños, en cada etapa de su desarrollo, necesitan explicaciones de su diagnóstico y tratamiento apropiadas para su edad. A medida que el niño crece, estas explicaciones deben ser cada vez más sofisticadas. La información que se les proporciona de manera regular a los niños mejorará su capacidad para comprender la enfermedad y les permitirá crear relaciones confiables. A medida que crecen y surgen problemas médicos, toda la cimentación creada en los primeros años debe alentar a los padres a confiar en los proveedores de cuidados de la salud.

La escuela puede plantear problemas únicos para los niños con AF. Algunos podrían presentar trastornos cognitivos que requieran de atención especial. Otros podrían no presentar problemas, pero quizás necesitaran ayuda adicional por las ausencias por enfermedad. La escuela es el sitio en donde los niños podrían comenzar a sentirse diferentes, sobre todo si se ausentan frecuentemente por citas con el médico; o están enfermos y no pueden asistir, o si no pueden participar en las actividades o si les percibe como diferentes a los demás. Es posible que necesiten apoyo para aprender a adaptarse, reaccionar y conectar con sus coetáneos. La discusión de las cuestiones como una evaluación clara de las necesidades educativas y sociales del niño, el programa educativo y que es lo que funciona en la familia permite el diseño del mejor plan académico y social.

Los niños en edad escolar desarrollan relaciones muy fuertes con sus coetáneos en la medida en la que van diferenciando de sus familias. Las limitaciones físicas que requieren de dependencia pueden influir en las actividades sociales del niño. Cada niño y su familia deben encontrar el equilibrio entre las relaciones sociales

y familiares, que permita una mezcla de independencia y dependencia, formación y diferenciación.

Los niños con AF, que deben enfrentar muchas hospitalizaciones y tratamientos médicos, se ven expuestos a experiencias muy difíciles, entre las que se incluyen la muerte de otros niños o de sus hermanos. Por lo tanto, podrían llegar a comprender y tratar cuestiones que aún los adultos podrían sentir como incómodas. A pesar de que los padres se esfuerzan en "normalizar" la vida de sus hijos, las experiencias de los padres son únicas y los obligan a tratar cuestiones asociadas con la muerte en un momento "inapropiado para la edad", ciertamente a edades más tempranas que otros niños. Por tanto, pueden aparecer como más maduros que su edad cronológica, y frecuentemente, más sofisticados que sus coetáneos con asuntos de enfermedades y la muerte. También pueden apreciar la vida, y el significado de la vida, más que los adultos con quienes se encuentran.

Para los adolescentes, el desafiar las reglas es lo adecuado para su edad, y a veces hasta funcional para el crecimiento emocional. Les permite afirmarse a sí mismo como individuos y comenzar a aprender a responsabilizarse de sus actos. Sin embargo, para los adolescentes con AF m este podría ser el momento para rebelarse contra las "reglas" de la enfermedad. Los jóvenes adultos informan que dejan de tomar sus medicamentos, toman baños de sol, consumen alcohol y tabaco, etc. Podría ser preocupante el cumplimiento con los regímenes medicinales, y a esta edad se le debe prestar una atención especial, al igual que al compartimiento de asumir riesgos, que se asocian con más oportunidades de que se presenten malignidades.

A media que los niños crecen, deben involucrarse en afirmar, consentir y participar en las decisiones reales sobre sus cuidados médicos. Al ver que sus hijos participan más activamente como tomadores de decisiones, los padres pueden sentir cierto alivio que ahora se toman las decisiones junto con sus hijos, y no por ellos. Sin embargo, a medida que los hijos se acercan a la edad de jóvenes adultos, los padres expresan cierta ansiedad sobre de que manera aprenderán sus hijos a tomar decisiones complicadas y sofisticadas por sí mismos. Para ciertos jóvenes adultos, la toma de decisiones seguirá realizándose junto con sus padres. Quizás otros quieran la responsabilidad total, y los padres deberán confiar en las opciones de sus hijos adultos. Esta etapa de crecimiento de las personas con anemia de Fanconi es igualmente una etapa de crecimiento de los padres. Siempre habrá disonancias entre padres e hijos. En algunos casos, los factores cognitivos podrían restringir la capacidad de toma de decisiones de los niños.

Vivir con AF es una jornada larga y agobiante para muchos niños, y sin embargo responden como niños y frecuentemente demuestran más energía que un adulto en igualdad de circunstancias. Es necesario que se permita que los niños de todas las edades sigan creciendo, independientemente de su estado médico. La maximización de la capacidad del niño con AF ayuda intrínsecamente a todos los miembros de la familia a reconocer y deleitarse con los avances del niño, y no a enfocar solamente las pérdidas. Los logros, grandes y pequeños, resultan en crecimiento y satisfacción tanto para los niños como para los padres. Los niños deben criarse para tener éxito y motivación en su vida, y no concentrarse exclusivamente en la anemia de

Fanconi. AF es un componente de la vida de la persona diagnosticada; pero no puede ser lo que la defina.

Hermanos

Los hermanos enfrentan sus preocupaciones propias y únicas; algunas son visibles y otras no lo son. Pueden tener un complejo de culpa por el hecho de que la enfermedad se le presentó a su hermano y no a ellos o pueden sentirse menos importantes porque no reciben tantas atenciones. Los hermanos se interesan y preocupan sobre los otros de gran manera. Muchos encuentran que su universo está definido por el papel que juegan, ya sea como hermanos mayores o menores. Los hermanos de niños que padecen enfermedades que pueden ser mortales frecuentemente tienen una respuesta emocional a la enfermedad tal como la de los niños afectados.

La comunicación abierta, la oportunidad de expresarse y la capacidad para procesar la experiencia les ayuda a los hermanos a ubicarse en el mundo. Es muy importante que las familias presten atención a los sentimientos y las preguntas de los hijos sanos, a la vez que se les involucra en las actividades del, o de los niños con AF siempre que sea posible. Los hermanos necesitan sus momentos propios con los padres, los conocimientos médicos apropiados para su edad y deben hacerlos sentirse como una parte integral de la familia. Entre las emociones que enfrentan los hermanos están la ansiedad, celos y culpabilidad.

Las relaciones entre hermanos, complicadas de por sí, se complican aún más por la presencia de un hijo con AF en la familia. Frecuentemente, los hermanos se usan unos a los otros como puntos de referencia, en la vida y más allá. Estas relaciones pueden significar

una presencia muy poderosa que no es necesariamente visible en una familia. Es muy importante que los hermanos enfermos y los sanos tengan la oportunidad de hablar entre sí y con sus padres. Estas relaciones pueden resultar las más poderosas de la vida y deben cultivarse y formarse durante esta jornada.

Los jóvenes adultos y adultos con AF

Con la llegada a la edad de joven adulto, se alcanza una comprensión integral de la enfermedad, tal vez una respuesta emocional diferente a la anemia de Fanconi, así como la atención a otras cuestiones importantes que quizás estaban latentes en otras etapas del desarrollo. Los jóvenes adultos que enfrentan las manifestaciones más severas de la enfermedad podrían, tal vez por necesidad, tener que permanecer más dependientes de los otros miembros de la familia tanto física como emocionalmente. Por el otro lado, sus conexiones familiares pueden alcanzar niveles más profundos que las de sus coetáneos sanos. En cada etapa, cada cuestión de dependencia o independencia podrían requerir de negociaciones.

Entre los consejos a los padres surgidos de una reunión de grupo de jóvenes adultos se encuentran:

- No se preocupen de lo que va a suceder. Va a suceder de todas maneras, así que no pierdan el tiempo.
- No se sientan culpables o responsables de la enfermedad.
- No sean sobreprotectores.
- No se olviden de los hermanos.

El encontrar su propia voz, la aceptación de la responsabilidad del manejo de su propia enfermedad y convertirse en el tomador de decisiones primario, usar a sus padres como asociados o asesores y realmente independizarse son unos pasos apropiados y muy significativos para los jóvenes adultos con AF. Es muy importante que esos individuos alcancen su independencia, a la vez que se les ayuda a comprender que siempre pueden confiar en sus familias si buscan respaldo o ayuda. La asociación con los padres debe estar bien establecida antes de llegar a esta edad. Los miembros de la familia deben colaborar juntos para entender cuáles son las mejores prácticas para la toma de decisiones en su familia. La anemia de Fanconi afecta a toda la familia, no solamente cuando se le diagnostica a un niño, sino a lo largo del curso de la enfermedad. Afecta a la generación actual y a las generaciones futuras. Algo de la magnitud del diagnóstico no es aparente hasta que el niño llega a la adolescencia y a la edad de jóvenes adultos.

Los jóvenes adultos con AF no se libran de los desafíos del desarrollo normal, y sin embargo, las experiencias apropiadas a la edad pueden tener una mayor intensidad y significación. Las relaciones, las presiones de sus coetáneos, el experimentar con drogas y con alcohol y las relaciones sexuales, todas en conjunto plantean desafíos físicos y emocionales. Debido al riesgo intrínseco de cáncer que acompaña a alguno de esos comportamientos, los jóvenes adultos con AF (una vez informados) se debaten entre el deseo de cuidarse y el deseo de ajustarse entre sus coetáneos. La ambivalencia y la ansiedad pueden plagar a los jóvenes adultos con AF, que necesitan cuidarse a sí mismos y vencer constantemente los desafíos únicos que plantea vivir con la enfermedad, mientras luchan por ser igual los

demás. Es muy difícil comprender como esa multitud de factores relacionados con la enfermedad afecta el bienestar emocional diario y el sentido de sí mismo de las personas con AF. Más allá de los componentes personales del trato con la enfermedad, los pacientes con AF podrían sentir que deben rendir cuentas a sus coetáneos con AF, a sus padres y médicos y a los profesionales con quién han establecido conexiones. Esta red puede alentar a los jóvenes adultos a "hacer lo mejor". Siempre estarán presentes los sentimientos de aislamiento y distancia que enfrentan los adultos con AF y que no sienten aquellos que viven sin tener que enfrentar una enfermedad mortal.

La decisión de que decirles a sus parejas potenciales sobre AF, la versión sumaria, y luego la versión completa, se convierte en una parte del proceso de salir con alguien para la persona con AF. La cuestión de a quién decirle, cuando decirle y qué decirle parecen estar relacionadas con en quién confiar y con una evaluación constante de quién debe de saber qué y porqué. Estas cuestiones pueden enmarcar las etapas tempranas de una relación con compañeros de habitación y con parejas románticas.

A medida que la relación prospera, hay una inclinación natural a pensar en el futuro. Este proceso reflexivo puede ser diferente en las personas con AF que tal vez están tratando de definir sus metas futuras en el contexto de lo que saben de su estado médico. Todo esto puede influir en la manera como eligen a sus amigos, relaciones, carrera, matrimonio y paternidad.

Frecuentemente, las parejas de los jóvenes adultos con AF necesitan ayuda para entender la enfermedad y las implicaciones posibles en su relación, así como los papeles que juegan los otros miembros de la familia. Las

parejas necesitan también de un escape para información, expresión y ayuda ocasionalmente, cuando su pareja no está en buenas condiciones o tiene que tomar medidas vitales importantes. Muchos entienden la enfermedad desde el punto de vista intelectual, pero no es hasta que pareja empeora cuando comienzan a comprender cuales podrían ser algunas de sus preocupaciones. El negociar su papel como pareja y con los padres que han formado a sus hijos por décadas puede resultar francamente desafiante. La información, respaldo y asesoría son muy importantes para esta población.

A la población de adultos con AF, que han crecido con un futuro incierto, se les plantean unos desafíos únicos, como el establecer y llegar a dominar las metas de la vida, forjar compromisos de por vida, tratar con las cuestiones de las parejas, la sexualidad, el matrimonio, los hijos, el riesgo constante de cáncer, las preocupaciones financieras y de seguros y miles de otros problemas.

Estos adultos con AF representan una inspiración para todos nosotros, y sin embargo, se les debe reconocer que tienen sus propias necesidades, aspiraciones y conflictos. Un número creciente de niños se convierte en jóvenes adultos y adultos con AF. De igual forma como las necesidades de los niños y luego de los adolescentes se convierten en prioritarias al evolucionar el tratamiento, ahora las necesidades de esos adultos, físicas y emocionales, se convierten en la prioridad. El curso clínico de la anemia de Fanconi está evolucionando, lo que permite que las secuelas emocionales y físicas se puedan comprender mejor. Las conexiones emocionales para este grupo pueden encontrarse en jóvenes adultos y en adultos con otras enfermedades raras y que han sobrevivido hasta la edad adulta.

La muerte de un niño

Si el paciente se encuentra a las puertas de la muerte, tanto el paciente como la familia necesitan de respaldo emocional, claridad en el pensamiento, asistencia concreta y una enorme comprensión. Hasta este punto, la familia ha vivido luchando con la enfermedad y, consecuentemente puede seguir luchando aún más de lo esperado. La lucha, tratar algo nuevo y examinar las opciones experimentales es la armadura que las familias usan para enfrentarlo. Para algunos, podría tener sentido continuar lo más que se pueda en ese devenir. Nadie debe determinar en qué momento la familia en particular debe perder las esperanzas. Lo que es significativamente útil en esta etapa es buscar oportunidades e información para las discusiones, ayudar en la toma de decisiones de las familias, respaldar sus selecciones, confortarlos, recordar y estar siempre disponible.

El respaldo tras la muerte de un hijo es necesario, pero es difícil de encontrar. Es muy raro que los deudos sientan que la gente entiende su pérdida, y por lo tanto, su habilidad para aceptar el respaldo podría ser muy limitada, excepto de personas en situaciones similares. Es muy difícil entender la que están pasando. La congoja paternal no desaparece, sino que cambia con el transcurso del tiempo. Las variables conocidas que complican el duelo de las familias incluyen: una dependencia muy marcada con el fallecido, pérdidas y tensiones previamente no resueltas, una sensación percibida de falta de respaldo, la muerte después de una enfermedad prolongada; y la percepción de los deudos de que todo podría haberse evitado.[2] Las familias que pierden un hijo por la anemia de Fanconi muestran muchos de estos factores. Aún después de una lucha

tan ardua, puede quedar una sensación de culpa por no haber podido prevenir la muerte del hijo.

Las relaciones con las familias no pueden terminarse abruptamente durante el periodo de duelo, ya que atraviesan una fase sumamente difícil. Resulta muy útil ayudar a las familias a comprender que muchos de sus sentimientos más intensos (enojo, remordimiento, soledad y depresión) son parte de un proceso natural en el momento presente. Es muy importante una comunicación constante, con reflejos de la vida del niño, remisiones a grupos de asesoría y de respaldo, y sobre todo preocuparse por la lucha de la familia. La muerte de un hijo o de un hermano, independientemente de la edad del niño (jóvenes adultos, adultos mayores) es devastadora y puede tener implicaciones de toda la vida para la familia. La complicación de una enfermedad genética, una enfermedad tal que la familia tendrá que afrontar por generaciones por venir, hace mucho más complicado enfrentar la muerte del niño. La AF siempre será una cuestión para la familia afectada.

Recomendaciones para el médico

- Proporcionar la oportunidad para una evaluación psicosocial inicial del niño y de la familia al momento del diagnóstico.
- Proporcionar acceso a la familia a una asesoría adecuada y a otros recursos por el transcurso de la vida de la persona con anemia de Fanconi.
- Proporcionar un medio de comunicación apropiado para la evolución de los pacientes para mejorar su compresión y comodidad con AF. Alentar el diálogo entre los niños con AF o alguna otra insuficiencia de médula ósea u otra enfermedad posiblemente mortal.

- Alentar la participación en actividades a través del FA Research Fund para ayudar a las familias a desarrollar y mantener un conocimiento actualizado, obtener respaldo y brindar a las familias un papel activo para apoyar la investigación que busca ayudar a sus hijos.
- Alentar a las familias a crear relaciones funcionales entre el médico y la familia, respetando mutuamente lo que cada uno tiene para ofrecer en su situación.

Permitir que los pacientes, a medida que maduran, se conviertan en más responsables y proactivos en lo relativo a su atención médica (recomendado por un grupo focal de padres).

Referencias

1. Koocher GP, O'Malley JE. *The Damocles Syndrome: Psychosocial Consequences of Surviving Childhood Cancer*. New York, NY: McGraw-Hill; 1981.

2. Rando TA. The increasing prevalence of complicated mourning: the onslaught is just the beginning. *Omega* 1992-93; **26:** 43–45.

Capítulo 17

El punto de vista de una madre: La aflicción y el papel del médico

Lynn Frohnmayer, MSW

El proceso de aflicción

El darse cuenta de que uno o varios hijos o su cónyuge sufren de una enfermedad mortal detona un proceso de aflicción. El proceso se puede iniciar al momento del nacimiento del niño, cuando los padres se dan cuenta de que las anomalías físicas bien pueden indicar un problema subyacente muy serio. O la aflicción se puede iniciar posteriormente, cuando esos síntomas físicos tan desconcertantes conduzcan finalmente a un diagnóstico de anemia de Fanconi.

El saber que su hijo precioso o su cónyuge amado padecen de una condición que usualmente lleva a una muerte prematura representa una pérdida tremenda. La aflicción que una experimenta frecuentemente avanza en etapas muy predecibles, a medida que una lucha por enfrentar esa realidad devastadora. Como esta enfermedad avanza muy lentamente y, en ocasiones, los pacientes viven varios años o aún décadas después del diagnóstico, la familia sufre de aflicción crónica. Cada una de las crisis agudas de esta enfermedad hace que los seres queridos experimenten nuevamente las etapas más dolorosas del proceso de aflicción.

Los expertos que estudian las etapas de la aflicción hablan frecuentemente de cuatro etapas, que normalmente siguen cierto orden, pero que pueden

coexistir en el mismo marco de referencia. También es posible sobrevivir una fase, solamente para que una se encuentre experimentando los sentimientos o los modos de comportamiento de una etapa anterior. Cualquier individuo puede experimentar este proceso de forma diferente.

Las etapas del proceso de aflicción

Shock o negación
La primera etapa de la aflicción se conoce usualmente como shcok o negación. Esta fase se caracteriza por una sensación de adormecimiento y la incapacidad de aceptar el diagnóstico. Algunos individuos pueden aparecer como muy calmados y aparentar que funcionan con toda normalidad. Siguen adelante con su rutina normal diaria, realizan sus tares habituales, hacen las preguntas adecuadas, pero de hecho, están funcionando bajo el control del "piloto automático." Con frecuencia no pueden oír, recordar o procesar la información con exactitud. Esta fase puede durar varias horas o meses y frecuentemente se mezcla con la segunda etapa de la aflicción.

Protesta
El shock y la negación dan paso, o se alternan, con la protesta. Esta fase se caracteriza por una montaña rusa emocional. Las emociones experimentadas usualmente son una tristeza agobiante, enojo, culpabilidad, ansiedad, desesperación, terror y una sensación de descontrol total. Son muy comunes los arranques de lllanto o las expresiones de ira. Cuando se suscita cualquier pérdida, es frecuente que una experimente cierto sentido de culpa. Cuando los padres, sin saberlo, les heredan unos genes letales a sus hijos, los sentimientos de culpa pueden ser muy intensos y hasta

irracionales. La fase de protesta dura usualmente varios meses. Y aún mucho más tarde, cuando la estabilidad de un paciente cede el paso a periodos de una salud precaria, la intensa emocionalidad de este periodo puede volver a hacer acto de presencia.

Desorganización

La tercera fase del proceso de aflicción se conoce frecuentemente como un periodo de desorganización. Gradualmente esa emocionalidad tan intensa descrita anteriormente se desacelera. Las emociones de la segunda fase prosiguen, pero las oleadas de tristeza, ira, ansiedad y otras emociones incapacitantes son menos intensas. Este periodo se caracteriza por sentimientos de autoestima muy abatidos, temor del futuro y una fatiga física y emocional. Muchos padres creen que una parte de su papel consiste en proteger a sus hijos de experiencias peligrosas e infelices. Frecuentemente se sienten francamente incapaces cuando se ven confrontados por el conocimiento de que no fueron capaces de proteger a sus preciosos hijos de una situación que pone en peligro sus vidas. Son muy comunes los sentimientos de aislamiento y soledad, a medida que uno se da cuenta que otros tienen problemas de una magnitud mucho menor. En esta etapa muchos padres sufren de depresión crónica.

Los padres que viven por años o décadas con una enfermedad crónica mortal pueden quedarse “atorados” en fases diferentes del proceso de aflicción. Muchos logran llevar vidas productivas, pero cuando se presentan síntomas nuevos o aparecen problemas médicos temidos o inesperados deben enfrentarse otra vez a las fases más dolorosas de la aflicción.

Reorganización

Todos aquellos que han experimentado la irrevocabilidad de una pérdida (por ejemplo, el fallecimiento de un ser querido) las fases de aflicción anteriores se vuelven a experimentar nuevamente y entonces ocurre la fase final de aflicción, llamada usualmente reorganización o reintegración. Eventualmente algunos alcanzan la paz con su pérdida y aprenden a vivir con su aflicción. Muchas personas encuentran gradualmente la energía necesaria para acercarse a otras personas, al trabajo y a nuevos intereses. El dolor de la pérdida puede durar muchos años, en ocasiones, para siempre, pero muchos logran seguir adelante con sus vidas. Lamentablemente, eso no es posible para otros. Lo que puede resultar en comportamiento autodestructivo, como alcoholismo o suicidio.

Otras complicaciones del proceso de aflicción

Algunas características emocionales y de conducta del proceso de aflicción se han descrito anteriormente. Además, un padre o cónyuge afligido puede experimentar cambios cognitivos y físicos. Uno puede sufrir de amnesia, pérdida de la memoria a corto plazo, pensamiento retardado, confusión, capacidad de concentración reducida y dificultad para tomar decisiones o resolver problemas. Entre los síntomas más comunes se incluyen insomnio, dolores de cabeza, problemas respiratorios, presión sanguínea elevada, problemas gastrointestinales y aumento o pérdida de peso. Aquellas personas que experimentan aflicción crónica se encuentran ellos mismos a niveles elevados de riesgo de tener problemas serios de la salud.

Los cónyuges reaccionan a la enfermedad de su hijo de manera diferente. Algunos lloran con frecuencia y necesitan expresar sus emociones constantemente. Otras personas compartimentan su aflicción, y la mayor parte del tiempo no muestran su desasosiego abiertamente. Algunos se sienten molestos cuando expresan sus sentimientos y creen que debe proyectar "fortaleza" a su familia y a sus amistades. Las diferencias en la manera de afrontar frecuentemente conducen a tensiones matrimoniales, ya que los cónyuges pueden sentirse incomprendidos, no apreciados y resentidos el uno con el otro. Cada uno puede sentir que el otro cónyuge no puede o no desea ofrecer el respaldo emocional necesario. El proceso de aflicción puede hasta amenazar a un matrimonio que era muy sólido anteriormente. La asesoría matrimonial puede ser esencial para que las parejas aprendan a ser más tolerantes, comprensivas y solidarias entre sí durante estos momentos tan dolorosos.

Son varios los factores que influyen en la habilidad de lograr afrontar una enfermedad crónica a largo plazo. Si existen experiencias de pérdidas previas, este proceso podría ser aún más difícil. Una red de respaldo (familia, amistades, colaboradores y terapeutas) puede ayudar enormemente. Muchos familiares aseguran que sus creencias religiosas les han resultado cruciales para su supervivencia emocional.

El papel del médico: ¿Qué ayuda y qué lastima?

Cómo pueden ayudar los médicos

No se espera que el médico del paciente "trate" el desasosiego emocional de los padres o cónyuges afligidos, aunque claro que es apropiado que el médico

remita a los padres o el cónyuge a un grupo de respaldo (por ejemplo, The Fanconi Anemia Research Fund), o un asesor de aflicción u otro profesional calificado. No se debe olvidar el enorme poder que tiene el médico del paciente para influir en el estado emocional de los cuidadores. El médico puede representar un papel crucial asistiendo a la familia a salir de las profundidades de la desesperación, enojo y sentimiento de responsabilidad y lograr que comprendan que es la enfermedad, ayudarles a crear y participar en un plan de tratamiento y conservar la esperanza.

Características del médico que podrían ser de utilidad

Casi todos los médicos pediátricos o de cabecera y muchos hematólogos no han tenido experiencia previa tratando pacientes con AF. El médico a cargo del tratamiento debe tener la voluntad de aprender, el entusiasmo por explorar la literatura actual y buscar la información de los expertos, y el tiempo para aprender nuevos métodos terapéuticos. También es muy útil si se trata de una persona compasiva y afectuosa, que se preocupa del bienestar de los pacientes y de la tensión que enfrenta la familia.

El médico a cargo del tratamiento debe ser muy hábil para escuchar y explicar. Deben comunicarse en un idioma que la familia pueda entender. Los médicos deben escuchar los temores e inquietudes, y contestar las preguntas en términos fácilmente comprensibles. No tiene nada de malo que los médicos acepten que no poseen todas las respuestas, pero que tratarán de obtenerlas.

Cómo conservar la esperanza

El médico a cargo del tratamiento debe ser honesto, sincero y franco al comentar el diagnóstico de la anemia de Fanconi. La familia debe saber que se trata de una enfermedad muy seria y que pone en peligro la vida. Las declaraciones de confianza falsas nunca son útiles. Al mismo tiempo, el doctor debe alentar a la familia a tener esperanzas. La literatura de la anemia de Fanconi y las estadísticas trágicas que ahí se citan reflejan métodos de tratamiento anticuados. Las estadísticas no incluyen la posibilidad de los trasplantes de médula ósea seguirán mejorando, de que los nuevos métodos de terapia genética pueden cambiar las expectativas de vida y los descubrimientos futuros pueden mejorar las tasas generales de supervivencia. Las familias deben enterarse de que en los últimos años, los descubrimientos científicos relacionados con esta enfermedad han avanzado a pasos agigantados, y que muchos laboratorios están buscando nuevos métodos activamente. Cuando sea necesario, deberán enterarse de que los nuevos descubrimientos podrían mejorar significativamente la prognosis de su hijo o cónyuge.

Los padres que sufren de depresión (y los padres con AF tienen todo el derecho de estar deprimidos) deben esforzarse más que los otros para ser unos padres excelentes. Involuntariamente pueden crear una atmósfera de tristeza y preocupación que se acentua cada día. Como consecuencia, el tiempo disponible para el paciente podría no ser de calidad. Los médicos pueden ayudar significativamente a mejorar la calidad de vida del paciente si enfatizan los avances y ayudan a inspirar esperanzas.

Cómo crear una asociación con las familias
Se debe alentar a los familiares a que aprendan lo más posible sobre esta enfermedad y que participen activamente en el plan de tratamiento. Su participación en el proceso de toma de decisiones les ayuda a muchos a enfrentarse con la ansiedad, depresión y pérdida de control que experimentan. La relación entre el médico y la familia debe basarse en el respeto mutuo, la información compartida y la toma de decisiones en conjunto. Los cuidadores conocen muy bien al paciente, y notan inmediatamente los cambios sutiles o abruptos del estado del paciente y pueden ser una fuente de información invaluable.

Los familiares pueden pensar que necesitan permiso para expresar sus opiniones o desacuerdos. Algunos se sienten intimidados por la autoridad del médico o temen aparecer como tontos si es que hacen preguntas que resultaran inapropiadas. Pero los padres o cónyuges deben vivir con los resultados de cualquier intervención médica, así que tiene que entender las decisiones y estar de acuerdo con ellas. Frecuentemente las decisiones no son muy claras. Se desconocen los desenlaces y los riesgos son enormes. Los padres deben estar convencidos que las decisiones tomadas fueron las más apropiadas, dados los conocimientos disponibles en ese momento. Cuando los padres no están bien informados y nunca han hecho sus preguntas o mencionado sus inquietudes, y el desenlace fue desfavorable, podrían sentirse culpables para siempre.

La sensibilidad hacia las necesidades del paciente
La sensibilidad y empatía del médico para con el paciente ayuda a fomentar buenas relaciones con otros familiares. Si el médico es una persona afectuosa, compasiva y se preocupa por el paciente, los padres

tendrán sentimientos positivos para con este proveedor de salud. Ya sea que las preocupaciones inmediatas del paciente sean dolor, náusea, temor o efectos secundarios del tratamiento, estas inquietudes deben atenderse de manera compasiva. A los padres les aterroriza saber que su hijo va a sentir dolores incontrolables. Este autor está convencido que se puede eliminar una gran cantidad de dolor cuando el manejo del dolor es una prioridad. Las aspiraciones y biopsias de médula ósea pueden realizarse bajo anestesia general a corto plazo, de forma prácticamente indolora para el paciente. Los centros de trasplante de médula ósea lo han hecho rutinariamente durante muchos años. Pero las clínicas para servicios ambulatorios, una vez que se den cuenta de esta cuestión, probablemente podrían ofrecer el mismo servicio. Aunque la anestesia general es más costosa, y es obligatoria la presencia de un anestesiólogo, los niños que deben sujetarse a estas intervenciones regularmente no deberían sufrir innecesariamente. En ocasiones muy raras, el estado clínico del paciente es tal que el uso de anestesia general es muy peligroso. Sin embargo, en muchos casos en los que no se les proporciona anestesia general a los pacientes, es porque no se les sugirió u ofreció.

La comunicación oportuna del diagnóstico

Mucho de la desazón que experimentan los familiares sucede mientras esperan los resultados de las pruebas. Ya sea que se trate de un CSC simple, o una prueba TAC o IMR de cuerpo total, los padres o cónyuges esperan con ansiedad atroz los resultados que les dirán si su ser querido está condenado a muerte pronta o si se ha librado de un diagnóstico terrible. Para muchas personas, el proceso de la espera es mucho más doloroso que tratar con los resultados. Una vez que una

se entera del ámbito del problema, puede una empezar a manejarlo. El médico a cargo del tratamiento debería cerciorarse de que los familiares reciban lo más pronto posible toda esa información crucial. Si la información es catastrófica, es muy importante que, de ser posible, el mismo médico de cabecera sea el portador de las malas noticias.

Se debe alentar la normalidad, sin dejar de estar alerta a síntomas inusuales

Si es lo apropiado y dentro de lineamientos médicos prudentes, los médicos deberían alentar a los pacientes a vivir de la manera más normal posible. Podría ser necesario limitar las actividades físicas, pero hay algunas medidas sencillas que podrían posibilitar las actividades normales, como por ejemplo, un caso de protección. Se debe considerar siempre la maximización de la calidad de vida del paciente.

Por otro lado, los médicos deben permanecer alertas a la aparición de una gran variedad de síntomas que pueden aparecer como poco usuales, y portarse más agresivos para obtener un diagnóstico. Por ejemplo, los médicos deben informar a los pacientes y a sus familias de cualquier cambio que podría sugerir una malignidad, y colaborar para controlar el estado clínico del paciente.

Estar "presente" para una familia cuando empeora el estado del paciente

Un médico nunca debe alejarse de la familia súbitamente si el estado de un paciente empeora de repente, o está a punto de morir. Muchas familias creen que esto sucede habitualmente y sospechan que los médicos deben protegerse de la respuesta emocional de la familia y de sus propios sentimientos de aflicción. Pero esos son los momentos en los que la familia

necesita desesperadamente de respaldo, y aprecian profundamente cuando los médicos les demuestran afinidad durante los tiempos más borrascosos.

Actitudes y comportamiento que no ayudan

Los familiares están completamente conscientes del comportamiento de los médicos que no les ha resultado provechoso. El médico que sabe poco o nada de la anemia de Fanconi, y no tiene el tiempo para informarse no les resulta provechoso. Los médicos que se presentan como fríos, distantes y poco compasivos nunca van a gozar de la confianza de la familia. Nadie aprecia a los médicos que usan términos médicos muy complicados, que tienen muy poco tiempo para contestar preguntas, siempre aparecen impacientes o como que están deprisa, tratan a las familias con condescendencia o no toman en cuenta las opiniones de la familia.

Muchos padres cuentan experiencias que tuvieron con médicos que les informaron que su hijo iba a morir dentro de un lapso determinado de tiempo o antes de llegar a cierta edad. Estos comentarios han desolado a los padres, y, frecuentemente, no resultan ciertos. Se desconoce mucho sobre la manera en la que algún individuo va a progresar. Obviamente se desconoce el impacto positivo de las terapias futuras y no puede tratarse en la literatura médica existente a la fecha.

Aquellos doctores que brillan por su ausencia cuando se entregan las malas nuevas de un diagnóstico, o que nunca vienen a visitar a un paciente que se está muriendo simplemente aumentan el dolor que sufre una familia afligida.

Puede ser muy difícil encontrar a un médico con tiempo ilimitado para investigar una enfermedad huérfana y además para proporcionar cuidados ideales al paciente en estos tiempos de exceso de trabajo, las aseguradoras y las presiones de los otros pacientes, que igualmente necesitan cuidados de calidad. Pero habiendo lidiado con esta enfermedad por más de veinte años, este autor ha experimentado una variaciones enormes entre un médico y otros, en lo que refiere a la habilidad de colaborar con las familias que sobrecargadas con el peso de una enfermedad crítica y mortal. Las familias deberían tratar de localizar a médicos que pueden atender de mejor manera las necesidades físicas y emocionales del paciente. Los médicos debieran estar más alertas y ser más compasivos con las necesidades de este grupo de familias únicas.

Apéndice

Participantes y donantes
Anemia de Fanconi: Lineamientos de Cuidados Clínicos Conferencia de Consenso
Chicago, Illinois
Abril 10 y 11, 2008

Dra. Blanche Alter, MPH
Clinical Genetics Branch
Division of Cancer Epidemiology & Genetics
National Cancer Institute, Room 7020
6120 Executive Boulevard
Executive Plaza South
Rockville, MD 20852-7231
Teléfono: (301) 402-9731
Fax: (301) 496-1854
Correo electrónico: alterb@mail.nih.gov

Dr. K. Scott Baker, MS
Associate Professor of Pediatrics
Pediatric Blood and Marrow Transplant Program
Mayo Building, Room D557
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 625-4952
Fax: (612) 626-1434
Correo electrónico: baker084@umn.edu

Dr. Marc Bierings, PhD
Department of Hematology
University Children's Hospital Utrecht
PO Box 85090
3508AB Utrecht, Holanda
Teléfono: (011) 31-30-250-4344
Fax: (011) 31-30-250-5350
Correo electrónico: m.bierings@umcutrecht.nl

Dr. Farid Boulad
Medical Director, Pediatric Day Hospital
Bone Marrow Transplantation Service
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue - Box 517
New York City, NY 10021
Teléfono: (212) 639-6684
Fax: (212) 717-3447
Correo electrónico: bouladf@mskcc.org

Carmen C. Brewer, PhD*
Chief, Audiology Branch
National Institute on Deafness and Other
Communication Disorders, NIH
Building 10, Magnuson CC, 5C306
10 Center Drive – Mail Stop 1410
Bethesda, MD
Teléfono: (301) 496-5294
Fax: (301) 402-0409
Correo electrónico: brewerc@nidcd.nih.gov

Ann G. Carr, MS, CGC*
Westat, Inc.
6110 Executive Boulevard, Suite 400
Rockville, MD 20852
Teléfono: (301) 881-6927
Fax: (301) 881-1463
Correo electrónico: anncarr@westat.com

Dr. Thomas Carroll, FRCS
Department of Neurosurgery
Sheffield Skull Base Group
Royal Hallamshire Hospital
Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust
Glossop Road, S10 2JF, United Kingdom
Teléfono: (44) 114-2712192
Fax: (44) 114-2268509
Correo electrónico: Thomas.A.Carroll@sth.nhs.uk

Nancy Cincotta, MSW, CCLS
Psychosocial Director
Camp Sunshine
35 Acadia Road
Casco, ME 04015
Correo electrónico: nancycincotta@gmail.com

Dra. Melody Cunningham*
Department of Hematology
St. Jude Children's Research Hospital
332 N. Lauderdale Street, Mailstop 763
Memphis TN 38105
Teléfono: (901) 495-2813
Fax: (901) 495-2952
Correo electrónico: melody.cunningham@stjude.org

Ralf Dietrich
Executive Director
FA Support Group of Germany
Bockenweg 4
D-59427 Unna, Germany
Teléfono: (011) 49-2308-2324
Fax: (011) 49-2308-2143
Correo electrónico: FaHilfe01Ralf.Dietrich@t-online.de

Dr. Andrew H. Eichenfield
Medical Director
Camp Sunshine
Casco, Maine
New York Presbyterian Children's Hospital
3959 Broadway, 106
New York, NY 10032
Teléfono: (212) 305-9304
Fax: (212) 305-4932
Correo electrónico: ahe2101@columbia.edu

Mary Ellen Eiler
Executive Director
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Teléfono: (541) 687-4658
Fax: (541) 687-0548
Correo electrónico: maryellen@fanconi.org

David B. Frohnmayer, JD
Vice President, Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
President, University of Oregon
2315 McMorran Street
Eugene, OR 97403
Teléfono: (541) 686-0434
Fax: (541) 683-8442
Correo electrónico: dfrohn@uoregon.edu

Lynn Frohnmayer, MSW
Advisor, Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
2315 McMorran Street
Eugene, OR 97403
Teléfono: (541) 686-0434
Fax: (541) 683-8442
Correo electrónico: lfrohn@uoregon.edu

Dra. Rahel Ghebre
Assistant Professor
Division of Gynecologic Oncology
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 395
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 626-5939
Fax: (612) 626-0665
Correo electrónico: ghebr004@umn.edu

Dr. Alfred Gillio
Hackensack University Medical Center
30 Prospect Avenue
Hackensack, NJ 07601
Teléfono: (201) 996-5645
Fax: (201) 996-5336
Correo electrónico: agillio@humed.com

Dra. Eva C. Guinan
Center for Clinical and Translational Research
Dana-Farber Cancer Institute
44 Binney Street
Boston, MA 02115
Teléfono: (617) 632-4932
Fax: (617) 632-3770
Correo electrónico: eva_guinan@dfci.harvard.edu

Dr. Matthew M. Heeney*
Director, Hematology Clinic
Clinical Director, Sickle Cell Program
Children's Hospital Boston
300 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
Teléfono: (617) 355-7700
Fax: (617) 730-0641

Dra. Jill Huppert, MPH
Assistant Professor of Pediatrics and OB/GYN –
Adolescent Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Avenue, ML 4000
Cincinnati, OH 45229-3039
Teléfono: (513) 636-7042
Fax: (513) 636-8844
Correo electrónico: jill.huppert@cchmc.org

Teresa Kennedy, MA
Family Support Coordinator
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Teléfono: (541) 687-4658
Fax: (541) 687-0548
Correo electrónico: teresa@fanconi.org

Dr. H. Jeffrey Kim
Senior Staff Clinician, Otolaryngology Branch
National Institute on Deafness and
Other Communication Disorders
National Institutes of Health, Bethesda
Department of Otolaryngology, Pediatrics
First Floor, Gorman Building
Georgetown University Hospital
Washington, DC 20007
Teléfono: (202) 444-8186
Correo electrónico: HK7@gunet.georgetown.edu

Dr. Scott Kozin*
Shriners Hospital for Children
3551 North Broad Street
Pennsylvania, Philadelphia 19140
Teléfono: (215) 430-4000
Correo electrónico: skozin@shrinenet.org

Dr. Jeffrey M. Lipton, PhD
Director, Pediatric Hematology/Oncology and
Stem Cell Transplantation
Schneider Children's Hospital
Professor of Pediatrics
Albert Einstein College of Medicine
New Hyde Park, NY
Teléfono: (718) 470-3470
Fax: (718) 343-4642
Correo electrónico: jlipton@lij.edu

Dra. Margaret MacMillan
Fanconi Anemia Comprehensive Care Program
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 626-2778
Fax: (612) 626-2815
Correo electrónico: macmi002@umn.edu

Dra. Deane Marchbein
Board Member
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
33 Robbins Road
Arlington, MA 02174
Teléfono: (781) 646-2330
Fax: (781) 641-0975
Correo electrónico: dokdm@aol.com

Diane Pearl
Madre con AF
608 Thorntree Lane
Eureka, MO 63025-2066
Teléfono: (636) 938-3143
Correo electrónico: dipearl57@hotmail.com

Mark Pearl
Board Member
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
608 Thorntree Lane
Eureka, MO 63025-2066
Teléfono: (636) 938-3143
Correo electrónico: mkp1409@hotmail.com

Dra. Anna Petryk*
Associate Professor, Department of Pediatrics, and
Department of Genetics, Cell Biology, and
Development
Pediatric Endocrinology
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE, MMC 404
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 624-6370
Fax: (612) 626-5262
Correo electrónico: petry005@umn.edu

Suzanne Planck
Family Support Coordinator
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Teléfono: (541) 687-4658
Fax: (541) 687-0548
Correo electrónico: suzanne@fanconi.org

Dra. Zora R. Rogers
University of Texas Southwestern Medical Center
5323 Harry Hines Boulevard
Dallas, TX 75390-9063
Teléfono: (214) 648-3896
Fax: (214) 648-3122
Correo electrónico: zora.rogers@utsouthwestern.edu

Dra. Susan Rose
Pediatric Endocrinologist
Division of Endocrinology, ML 7012
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
Teléfono: (513) 636-4744
Correo electrónico: rosgy6@chmcc.org

Dra. Sarah Jane Schwarzenberg
Associate Professor, Pediatrics
Chief, Pediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition
Director, Pediatric Weight Management Clinic
University of Minnesota Medical School, MMC 185
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 624-1133
Fax: (612) 626-0639
Correo electrónico: schwa005@umn.edu

Dra. Akiko Shimamura, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Fred Hutchinson Cancer Research Center
1100 N. Fairview Avenue, D2-100
Seattle, WA 98109
Teléfono: (206) 667-1127
Fax: (206) 667-5255
Correo electrónico: ashimamu@fhcrc.org

Dr. Bhuvanesh Singh, PhD*
Director, Laboratory of Epithelial Cancer Biology
Associate Attending Surgeon
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Associate Professor of Otolaryngology
Weill Medical of Cornell University
Associate Visiting Physician
The Rockefeller University
1275 York Avenue
New York, NY 10021
Teléfono: (212) 639-2024
Fax: (212) 717-3302
Correo electrónico: singhb@mskcc.org

Dr. Constantine A. Stratakis*
Program Director for Pediatric Endocrinology
National Institute of Child Health and
Human Development, NIH
10 CRC – Hatfield Clinical Research Center, 1-3330
10 Center Drive, Mail Stop 1103
Bethesda, MD
Teléfono: (301) 402-1998
Fax: (301) 402-0574
Correo electrónico: stratakc@cc1.nichd.nih.gov

Dra. Pamela Stratton
Chief, Gynecology Consult Service
Reproductive Biology and Medicine Branch
NICHD, NIH
Building 10, CRC, Room 1-3140
Bethesda, MD 20892-1109
Teléfono: (301) 496-9079
Fax: (301) 480-6703
Correo electrónico: strattop@cc1.nichd.nih.gov

Holger Toennies, PhD
Institute of Human Genetics
University Clinic Schleswig-Holstein Campus
University of Kiel
Schwanenweg 24
24105 Kiel, Germany
Teléfono: (011) 49-431-597-1792
Fax: (011) 49-431-597-1880
Correo electrónico: htoennies@medgen.uni-kiel.de

Dr. Jakub Tolar, PhD
Pediatric Blood and Marrow Transplantation
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE, MMC 366
Minneapolis MN 55455
Teléfono: (612) 626-5501
Fax: (612) 624-3913
Correo electrónico: tolar003@umn.edu

Dra. Eunike Velleuer
Department of Pediatric Oncology,
Hematology, and Immunology
Children's Hospital
Moorenstrasse 5
40225 Dusseldorf, Germany
Teléfono: (011) 49-211-811-6103
Fax: (011) 49-211-811-6436
Correo electrónico: velleuer@uni-dueseldorf.de

Dr. John E. Wagner
Director, Pediatric Hematology/Oncology/Blood and
Marrow Transplantation
Scientific Director, Clinical Research
Blood and Marrow Transplantation Program and
Stem Cell Institute
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE, MMC 366
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 626-2961
Fax: (612) 626-4074
Correo electrónico: wagne002@umn.edu

Dr. Christopher Walsh, PhD
Associate Professor, Department of Medicine
Division of Hematology/Medical Oncology
Mount Sinai School of Medicine
One Gustave Levy Place, Box 1079
Room 24-42C, Annenberg Building
New York, NY 10029
Teléfono: (212) 241-3443
Fax: (212) 824-7016
Correo electrónico: christopher-e.walsh@mountsinai.org

Dra. Nada Yazigi
Assistant Professor of Pediatrics
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229-3039
Teléfono: (513) 636-4415
Fax: (513) 636-7805
Correo electrónico: nada.yazigi@cchmc.org

Christopher Zalewski, MA*
Staff Audiologist
Otolaryngology Branch
National Institute on Deafness and Other
Communication Disorders, NIH
Bethesda, MD
Correo electrónico: zalewski@mail.nih.gov

Heather Zierhut, MS, CGC*
Genetic Counselor
Fanconi Anemia Comprehensive Care Program
University of Minnesota Medial Center, Fairview
420 Delaware St SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Teléfono: (612) 626-6743
Fax: (612) 626-3941
Correo electrónico: hzierhu1@fairview.org

* No asistió a la conferencia

Glosario

5'-nucleotidasa (5'-NT): 5'-nucleotidasa es una proteína producida por el hígado, y el análisis mide la cantidad de esta proteína en la sangre.[5]

25 - hidroxi vitamina D: Esta prueba ofrece la medición más precisa de la cantidad de vitamina D en el cuerpo.[5]

Ablación: Eliminar o destruir, especialmente cortando o descarnando el tejido dañado.[1]

Absorciometría de doble energía (DXA o escan DXA): La prueba básica para identificar la osteoporosis o la baja masa ósea. Utiliza rayos-x de baja intensidad para evaluar la densidad ósea en la cadera o espina dorsal, y en ocasiones, en la muñeca.

Adenocarcinoma: Un cáncer que se inicia en las células que forran a ciertos órganos, como el hígado, estómago y pulmones que tiene propiedades (secretorias) similares a las de las glándulas.[4,5]

Adenoma: Un neoplasma usualmente benigno de tejido epitelial, como en el hígado, en el cual las células tumorales forman estructuras parecidas a las glandulares en el estroma.[6]

Adenopatía: Cualquier agrandamiento que involucra ganglios linfáticos.

ADN: Es la abreviatura de ácido desoxirribonucleico. El ADN es el componente de los cromosomas que trasporta el código genético.[2]

Aféresis: Es la extracción de sangre del cuerpo de un donante, eliminación de la sangre de uno o más

componentes (como plasma, plaquetas sanguíneas o leucocitos) y la transfusión de la sangre restante de regreso al donante; llamado también féresis.[1]

Alanina aminotransferasa (ALT): Es una enzima que se encuentra fundamentalmente en el hígado, y en pequeñas cantidades en los riñones, corazón y músculos. Se puede realizar un análisis de sangre para medir los niveles de ALT.[5] Cuando algún fármaco o virus dañan el hígado, se libera ALT al torrente sanguíneo, normalmente antes de que se presenten síntomas de daños hepáticos, como la ictericia (los ojos y la piel se tiñen de color amarillento).[3]

Alimentación enteral: La alimentación mediante un tubo, a través del cual se envía alimento líquido directamente al estómago o al intestino delgado.[12]

Amniocentesis: Es una prueba prenatal que se realiza usualmente entre la semana 15 y la 17 del embarazo. Se inserta una aguja por el abdomen o por la cérvix hasta dentro del útero, y se extrae el líquido amniótico. Se estudian las células con el fin de detectar anomalías cromosómicas, ya sea un número anormal de cromosomas (como en el caso de síndrome de Down, que presenta tres cromosomas 21s) o una hipersensibilidad al DEB (como en el caso de pacientes con AF). Estas células fetales se pueden probar para la compatibilidad de HLA.[3]

Ampollas: Las ampollas son pequeñas hinchazones rellenas de líquido, y que miden más de 1 centímetro. Las ampollas pueden aparecer en la piel y están rellenas con un líquido transparente.[5]

Anastomosis: En cirugía, es la unión de partes, y especialmente partes tubulares huecas, como sería la anastomosis de la uretra y el colon.[1]

Andrógenos: Son hormonas masculinas artificiales que pueden estimular la producción de uno o más tipos de glóbulos rojos por periodos muy prolongados en pacientes con AF.[2] Normalmente se usan los andrógenos en niños durante la pubertad y en hombres adultos.

Anemia: Es la disminución de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno; se nota por hipocelularidad de células rojas, hemoglobina y hematocrito bajos.[2]

Anemia aplásica: Es una deficiencia de la médula ósea (aplasia) en la producción de los tres tipos de células sanguíneas (glóbulos rojos, leucocitos o plaquetas). Anemia es un término que usualmente se refiere a la disminución de hemoglobina en los glóbulos rojos, pero cuando se usa en este contexto se refiere a cualquier célula sanguínea nueva. Los resultados de una biopsia de médula ósea revelan un número de células sanguíneas menor de lo normal.[9]

Anemia hemolítica autoinmune: Una disminución de los glóbulos rojos debida a un aumento de la destrucción por el sistema de defensa del cuerpo (autoinmune).[5]

Angiografía: Es la visualización de los vasos sanguíneos después de la inyección de una sustancia radiopaca (cualquiera que no permita el paso de los rayos-x u otros tipos de radiación).[1]

Ano imperforado: Un defecto congénito por el cual falta el orificio del ano o se encentra bloqueado. Puede ocurrir de varias maneras. El recto puede terminar en una bolsa ciega que no conecta con el colon. O puede tener aberturas a la uretra, vejiga, base del pene o el escroto en los hombres o vagina en las mujeres. En las niñas, se asocia con malformaciones del útero o vagina que puede afectar la función sexual y la fertilidad. Puede

presentarse una estenosis (estrechamiento) del ano o ausencia del ano.[5]

Antagonistas H2: Son medicamentos que ayudan reducir el ácido estomacal.[5]

Anticuerpo: Una molécula compleja producida por ciertas células sanguíneas como respuesta a la estimulación por un antígeno. Los anticuerpos se ligan con los antígenos, y los marcan para eliminación o destrucción. Los antígenos así marcados son destruidos por otras células sanguíneas.[2]

Antígenos: Proteínas presentes en la superficie de todas las células, bacterias y virus. El cuerpo se acostumbra a sus propios antígenos y usualmente no los ataca, pero el cuerpo considera los antígenos extraños (como bacterias, virus o granos de polen) como peligrosos y los va a atacar. Los especialistas en trasplante de médula ósea buscan antígenos HLA "compatibles" en los leucocitos. Estos antígenos pueden predecir la posibilidad de éxito de un trasplante de médula.

Aperistalsis: Es la ausencia de peristalsis, la oleada sucesiva de contracciones involuntarias de las paredes del esófago o del intestino que impulsa el contenido hacia adelante.[6] Es una complicación común, pero transitoria durante TMO o después de una cirugía.

Aplasia: Falta de desarrollo de un órgano o tejido, o de sus productos celulares. Para el caso de AF, este término se refiere a la falta de producción adecuada de células sanguíneas en la médula ósea. También se refiere a la falta del pulgar o del radio en algunos pacientes con AF.[2]

Aspartato aminotransferasa (AST): Es una enzima que se encuentra en las células del hígado. Usualmente se hacen pruebas para AST con el fin de detectar daños al

hígado. Frecuentemente se comparan los niveles de AST con los niveles de otras enzimas hepáticas, ALP y ALT, para determinar el tipo de hepatopatías presentes.[3] Se puede medir el nivel de AST con un análisis de sangre.[5]

Aspiración de médula ósea: Es una prueba en la que con una aguja se extrae una muestra de las células de la médula ósea, que luego se examina con el microscopio. Las aspiraciones se usan para examinar con más cuidado los tipos de células de la médula ósea, y el patrón cromosómico.[2]

Atresia: Es la falta u oclusión de una pasaje natural del cuerpo humano, como el intestino delgado o la falta o desaparición de una parte anatómica por degeneración (como un folículo ovárico).[1]

Atresia esofágica (AE): Es un trastorno del sistema digestivo, debido al cual el esófago no se desarrolla correctamente. Existen varios tipos. En la mayor parte de los casos, el esófago superior termina y no se conecta con el esófago inferior y el estómago. La parte superior del esófago inferior se conecta a la tráquea. Esta conexión se conoce como la fístula traqueoesofágica (FTE). Otros tipos de atresia traqueoesofágica, que involucran el estrechamiento del esófago y que pueden estar asociados con otros defectos congénitos.[5]

Atrofia gingival: Es la recesión de las encías alrededor de los dientes.

Audiograma: Es una representación gráfica de la relación del sonido o frecuencia acústica y la intensidad sonora mínima durante una prueba para determinar la pérdida de audición.[1]

Autosómico recesivo: Una de varias formas de como se puede heredar una característica, trastorno

o enfermedad. Un trastorno autosomal significa que deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que aparezca la enfermedad o la característica. Los genes se encuentran en pares, uno de la madre y uno del padre. Una herencia recesiva significa que para causar una enfermedad, ambos genes del par deben estar defectuosos. Las personas con un solo gen defectuoso en el par no tienen la enfermedad, pero si son portadores. Ellos pueden pasar a sus hijos el gen no funcional.[5]

Azospermia: Carencia de semen.[1]

Basófilo: Es un tipo de leucocito; un tipo de granulocito implicado en las reacciones alérgicas.[2]

Bífido: Separado o dividido en dos partes. En los pacientes con AF, usualmente se refiere a una anomalía del pulgar.

Biliar: De, relacionado o que trasporta bilis.[1]

Bilirrubina: Es un producto que resulta de la descomposición de la hemoglobina. Usualmente se mide la bilirrubina total y directa para la evaluación o control de los problemas del hígado o de la vesícula biliar.[5]

Biopsia de médula ósea: Es un procedimiento con el cual se inserta en el hueso una aguja especial para extraer una pieza del hueso con médula. Esta prueba resulta muy útil para evaluar la arquitectura y el acomodo de las células dentro de la médula ósea. Normalmente se usa para probar la celularidad de la médula ósea.

Blasto: Célula inmadura. Demasiados blastos en la médula ósea o en la sangre pueden indicar el principio de la leucemia.[2]

Carcinoma hepatocelular: Cáncer del hígado.[5]

Cardiomiopatías: Es un debilitamiento del músculo cardíaco o un cambio de la estructura muscular del corazón, frecuentemente asociado con una deficiencia del bombeo del corazón o problemas con cualquier otra función cardíaca.[5]

Cariotipado espectral (SKY): Una técnica molecular citogenética que permite la visualización simultánea de todos los cromosomas humanos (o de ratones) en colores diferentes, facilitando considerablemente el análisis de los cariotipos.

Carpectomía: Remoción de uno o varios huesos carpales.

Carpo: El grupo de huesos que soportan la muñeca.[1]

Caso índice: Un individuo bajo estudio (como en el caso de una investigación genética). Con frecuencia, el caso índice es el primer miembro de la familia que solicita cuidados médicos.[1]

Catéter central insertado periféricamente (CCIP): Es un catéter insertado en una de las venas principales para la alimentación de fluidos por vía endovenosa o hiperalimentación.

Células B: El tipo de linfocitos responsable de la producción de anticuerpos.

Células estromales mesenquimales (CEM): Son unas células madre pluripotenciales que pueden diferenciarse en una variedad de tipos de células, como óseas, células de grasa y células de cartílago. Típicamente, las CEM están aisladas de la médula ósea.

Células madre autólogas: Células madre de la médula ósea obtenidas del paciente

Células T: Los linfocitos responsables de las reacciones inmunitarias por “intermediación celular;” esenciales

para la resistencia inmunitaria a virus, hongos, parásitos y ciertas bacterias; son células muy importantes en las reacciones a los trasplantes (rechazo de injertos y GvHD).[2]

Cirrosis: Cicatrices en el hígado y función hepática deficiente debido a hepatopatías crónicas.[5]

Citocinas: Ver **Factores estimulantes de colonias**.[2]

Citomegalovirus (CMV): Es una condición causada por un virus de la familia de herpesvirus que puede causar afecciones en diferentes partes del cuerpo en personas con sistemas inmunitarios debilitados, como durante un trasplante de médula ósea.[5]

Citopenias: Una deficiencia de los elementos celulares de la sangre, especialmente insuficiencia de uno o más de los elementos más específicos (como granulocitos en la granulocitopenia).[1]

Clastógeno: Un agente que causa rupturas en los cromosomas.[6]

Colestasis: Cualquier condición que bloquea el flujo de bilis del hígado. Los análisis de sangre pueden mostrar niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina por encima de lo normal. Para diagnosticar esta condición se usa la generación de imágenes.[5]

Colposcopia: Un examen usando un colposcopio, un lente de aumento diseñado para facilitar la inspección visual de la vagina y de la cérvix. El instrumento incorpora usualmente un filtro verde que le permite al técnico clínico ver los vasos anormales que se asocian con cualquier lesión.

Consanguinidad: Relación consanguínea por descender del mismo antecesor, y no por matrimonio o afinidad.

Conteo neutrófilo absoluto (CNA): Este número es importante para determinar la capacidad del cuerpo para luchar contra una infección. Para obtener el ANC, multiplique el porcentaje de neutrófilos (aparece en la sección "diferencial" del CBC) por el número total de leucocitos. Incluye tanto neutrófilos maduros (conocidos usualmente como "segs") y otras formas inmaduras (llamadas frecuentemente "bands").[2]

Conteo sanguíneo completo (CSC): Proporciona el número o el porcentaje y las características de ciertas de las células sanguíneas, básicamente, los leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas.

Creatinina: El análisis de creatinina en la sangre se ordena normalmente junto con el análisis BUN (Nitrógeno ureico en sangre) para evaluar o controlar la función renal.

Criptorquidismo: Es la condición que ocurre cuando uno de los testículos, o ambos, no descienden al escroto antes del nacimiento.[5]

Cromosomas: Son las estructuras en el núcleo de la célula que contienen los genes responsables de la herencia. Las células humanas normales contienen veintitrés pares de cromosomas. Una de cada par se hereda separadamente del padre y de la madre de una persona.[2]

Cultivo: Un espécimen de sangre, orina, saliva o excremento que se obtiene y se hace crecer en el laboratorio. Este cultivo y luego se analiza para determinar la presencia de una infección y que antibiótico es el recomendable.[2]

Deficiencia del eje radial: Es el subdesarrollo o falta total de hueso del radio en el antebrazo. Esta condición

afecta el desarrollo del pulgar. Algunos niños con AF nacen sin pulgares o pulgares con desarrollo anormal.[5]

Deformidad de Sprengel: Es una enfermedad congénita, que consiste en que la escápula está subdesarrollada en uno o ambos lados y ocupa una posición anormalmente alta.[1]

Dermatofibroma: Un nódulo benigno, básicamente fibroblástico, que se encuentra normalmente en las extremidades de los adultos.[1]

Descamación: Exfoliación de las capas exteriores de la piel; la descamación es en forma de escamas.[1]

Diagnóstico prenatal: Muchas enfermedades que pueden involucrar un solo gen defectuoso pueden diagnosticarse ahora muy temprano en el embarazo. El diagnóstico prenatal examina las células fetales en la sangre, líquido amniótico y las vellosidades coriónicas de la madre. Esto puede detectar problemas mientras el feto crece o después del nacimiento. En caso de embarazos avanzados las pruebas pueden analizar la sangre del cordón umbilical.[5]

Diepoxibutano (DEB): Es un agente químico que daña al ADN en los cultivos de células y se utiliza en una prueba de diagnóstico de AF, ya sea antes o después del nacimiento.[2]

Diferencial: Porcentaje de tipos diferentes de glóbulos blancos en la sangre.[2]

Dislipidemia: Es un trastorno caracterizado por colesterol y triglicéridos elevados en la sangre. Un trastorno de los lípidos que aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardíacas.[5]

Disección del cuello: Cirugía para extirpar los ganglios linfáticos y otros tejidos del cuello.[8]

Disfagia: Dificultad para deglutir.[5]

Displasia: Es un cambio pernicioso en la apariencia microscópica de las células. Puede ser una sugestión del avance de cáncer.

Dorsal: Lo que está o se ubica cerca, sobre o hacia la espalda o la parte posterior de cuerpo humano.[1]

Ductos biliares: Los ductos a través de los cuales circula la bilis al duodeno desde el hígado o la vesícula biliar.[1]

Ectópico(a): Algo que ocurre en un sitio anormal, por ejemplo, un embarazo en un tubo de Falopio en lugar del útero.[1]

Efecto fundador: El efecto resultante en el banco de genes cuando una población nueva aislada es fundada por un número reducido de individuos, poseedores de una variación génica limitada comparada con la población de la cual migraron.[16] Si uno o más de los miembros del grupo fundador eran portadores de una mutación de gen de AF, lo más factible es que los descendientes tengan portadores de ese gen mutado.

Eminencia tenar: Los músculos en la base del pulgar.

Encopresis: Incontinencia de las heces, voluntaria o no, en un niño mayor de cuatro años de edad, que ensucia su ropa.[5]

Endoscopio: Un dispositivo médico que consiste de una cámara instalada en un tubo flexible. A través del endoscopio se pueden usar unos instrumentos pequeños que permiten tomar muestras de tejidos sospechosos. Durante una endoscopia gastrointestinal (tracto

digestivo), este dispositivo se inserta por la boca o por el ano.[5]

Endovenosa (IV): Una inyección directamente en una vena.[2]

Enfermedad de injerto contra anfitrión (GvHD): Es una complicación del trasplante de médula ósea que ocurre cuando las células T del donante atacan las células del paciente. Es más factible que se presente la GvHD cuando no hay compatibilidad HLA. La GvHD se clasifica en etapas, Grado I (leve) a Grado IV (sumamente grave).[2]

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE): Acidez gástrica o alguna otra enfermedad que ocurre a resultas de la irritación del esófago.

Enfermedad reactiva de las vías respiratorias: Los términos "asma" y "enfermedad reactiva de las vías respiratorias" se usan de forma intercambiable, pero no necesariamente significan lo mismo. La enfermedad reactiva de las vías respiratorias es un término genérico que no se refiere a un diagnóstico en particular. Se puede utilizar para describir un historial de tos, sibilancia o jadeo por causas desconocidas. Estos signos y síntomas pueden ser causados o no por asma.[9]

Eosinófilo (EOS): Es un tipo de leucocito; un tipo de granulocito.[2]

Epífisis: Es el área de crecimiento cerca del final de los huesos largos. Es una parte del proceso de un hueso que se osifica separadamente, y que al final del crecimiento infantil, se adhiere a la parte principal del hueso, especialmente al final de un hueso largo. Eso señala el fin del crecimiento linear.

Epitelio: Son las células que recubren a los órganos y glándula huecas, y componen la superficie externa de cuerpo para proteger o encierran órganos. La mayor parte de ellas producen mucosidad u otras secreciones. Ciertos tipos de células epiteliales tienen unos vellos pequeños llamados cilios que ayudan a remover sustancias extrañas, como por ejemplo del tracto respiratorio. Las células epiteliales se acomodan en capas sencillas o múltiples, dependiendo del órgano y ubicación.[5]

Eritoblasto: Un glóbulo rojo inmaduro.[2]

Eritrocito: Un glóbulo rojo; los glóbulos rojos pasan por varias etapas, empiezan como eritoblastos, se convierten en reticulocitos y finalmente, en eritrocitos.[2]

Eritroderma: Enrojecimiento generalizado de la piel.[5]

Eritroplasia (Eritroplaquia): Es una mancha rojiza con una superficie aterciopelada en la mucosa oral o genital que se considera una lesión precancerosa.[1]

Eritropoyetina (EPO): Un factor estimulante de colonias, que influencia la producción de glóbulos rojos bajo ciertas condiciones.[2]

Escala de Lansky: Es una prueba de desempeño para cuantificar el bienestar general de los pacientes de cáncer o de trasplante de médula ósea y determinar si pueden recibir quimioterapia, si es necesario un ajuste de la dosis, además de una medición de la intensidad de cuidados paliativos necesaria. Se utiliza también en ensayos controlados aleatorios de cáncer como medida de la calidad de vida. Los niños, que pueden tener más dificultades para expresar la calidad de vida experimentada, son evaluados, siguiendo el criterio de Lansky, y utilizando un criterio de puntaje más

observacional, tal como desde "completamente activo, normal" a "no juega, no se levanta de la cama" y hasta "no responde".[19]

Escala de rendimiento de Karnofsky (KPS): Es una forma estándar que se usa para medir la habilidad de los pacientes de cáncer o de trasplante de médula ósea para llevar a cabo las tareas más ordinarias. El puntaje de la escala de rendimiento de Karnofsky va del 0 al 100. Mientras más alto sea el puntaje, es mayor la habilidad del paciente para realizar sus actividades diarias. El KPS se puede utilizar para determinar la prognosis de un paciente para medir cambios en las habilidades funcionales de un paciente, o para decidir si un paciente puede incluirse en un estudio clínico.[4]

Escleroderma: Una enfermedad del tejido conectivo muy extendida que implica cambios en la piel, en los vasos sanguíneos, músculos y órganos internos. Ocasiona una acumulación de colágeno en la piel y en otros órganos, lo que conduce a los síntomas asociados con la enfermedad.[5]

Esofagoscopia: Examen del esófago con un esofagoscopio, un instrumento tubular muy delegado que incorpora una lámpara y un lente para examinar. Puede incorporar también una herramienta para tomar muestras de tejido que se examinarán bajo el microscopio en busca de señales de enfermedad.[8]

Espina bífida: Es un defecto congénito en el cual la espina dorsal y el canal espinal no han cerrado antes del nacimiento. Espina bífida incluye cualquier defecto congénito relacionado con la falta del cierre de la espina dorsal.[5]

Esteatohepatitis no alcohólica (NASH): Es una hepatopatía silenciosa y muy común. Se parece a la hepatopatía por alcohol, pero se presenta en personas que toman poco o nada de alcohol. Su principal característica es grasa en el hígado, junto con inflamación y lesiones. NASH puede ser muy grave y conducir a la cirrosis, la cual hace que el hígado quede dañado permanentemente, con cicatrices y no puede funcionar correctamente.[7]

Estenosis: Un estrechamiento o constricción del diámetro de cualquier pasaje u orificio corporal.

Estrés oxidativo: Estrés fisiológico del cuerpo causado por las lesiones acumulativas causadas por radicales libres que no fueron neutralizados correctamente por los antioxidantes, y que se supone se asocia con el envejecimiento y con varias condiciones congénitas, como la anemia de Fanconi.[1]

Estroma: Es la matriz intercelular de la médula ósea. Este tejido ofrece el entorno de crecimiento de las células sanguíneas.[2]

Factores de crecimiento hematopoyético: Ver **Factores estimulantes de colonias**.[2]

Factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1): Es la hormona que producen el hígado, los huesos y otros tejidos respondiendo a la hormona de crecimiento, misma cuya producción declina después de la pubertad.

Factores estimulantes de colonias (conocidos como factores de crecimiento hematopoyético o citocinas): Son sustancias que se producen naturalmente en el cuerpo (y también de forma sintética) que estimulan la producción de cierto tipo de células. Por ejemplo G-CSF (Neupogen), GM-CSF, varias "interlecinas," factores de células madres (o factor de acero), eritropoyetina (EPO, Epogen), etc.[2]

Fagocitosis: Comer células. La absorción y destrucción de microorganismos o células peligrosas por ciertos glóbulos blancos, incluidos los neutrófilos (ver **Conteo neutrófilo absoluto**).[2]

Falanges: Cualquiera de los huesos de los dedos de la mano o pie distales a los metacarpianos o metatarsales. Los humanos tienen tres huesos digitales en cada dedo de la mano y del pie, exceptuando el pulgar y el gordo, que solamente tiene dos.[1]

Ferritina: Es la forma como se almacena el hierro en el cuerpo.

Fertilización *in vitro* (FIV): Es la fertilización de un huevo en un plato Petri o tubo de ensaye con una mezcla de semen y huevos. Los huevos se extraen del ovario quirúrgicamente y se mezclan con el semen, y luego uno o más de los huevos fertilizados se implantan en un útero femenino.[1]

Flebotomía: La extracción de sangre para transfusiones, aféresis, pruebas de diagnóstico o procedimientos experimentales. En el pasado, se utilizaba mucho la flebotomía para tratar muchas enfermedades, pero en la actualidad, se limita al tratamiento de unas cuantas condiciones específicas (como la hemocromatosis).[1]

Fístula traqueoesofágica (FET): Ver **atresia traqueoesofágica**.[5]

Fosfatasa alcalina (Alk Phos o ALP): Es una proteína que se encuentra en todos los tejidos del cuerpo. Los tejidos con un contenido particularmente elevado de ALP son el hígado, los ductos biliares y los huesos. Se pueden realizar análisis de sangre para medir el nivel de ALP.[5]

Fotofobia: Molestias a los ojos por luz muy brillante. La fotofobia grave se asocia con problemas de la vista y puede causar dolores muy intensos a los ojos, aún en luz de baja intensidad.[5]

Fructosamina: Una proteína que se adhiere a la glucosa en el torrente sanguíneo. Si está elevada la fructosamina de un paciente, también se habrá elevado el nivel de glucosa durante las pasadas 2 a 3 semanas.[17]

Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT): Un análisis para medir la cantidad de la enzima GGT en la sangre para detectar enfermedades del hígado, ductos biliares y riñones. También se utiliza para diferenciar las enfermedades hepáticas o de los ductos biliares de las enfermedades óseas. Se encuentran concentraciones altas de GGT en el hígado, ductos biliares y el riñón. La GGT se mide junto con otros análisis. En particular, la enzima ALP se incrementa con enfermedades del hígado y de los ductos biliares, así como en las enfermedades óseas. La GGT aparece elevada con enfermedades del hígado y de los ductos biliares, pero no en las enfermedades óseas. De tal manera que un paciente que presenta una ALP elevada, pero una GGT normal probablemente tiene una enfermedad ósea, pero no hepática o de los ductos biliares.[5]

Gastritis: La gastritis es una inflamación del recubrimiento del estómago.[5] Puede ir acompañado de dolor y de sangrado.

Gastroparesis: Vaciado estomacal retrasado. Una condición con la que se ve afectada la habilidad del estómago para vaciarse, no relacionada con obstrucción.[5]

Gastrostomía: La creación quirúrgica de un orificio a través de la pared abdominal hacia el estómago, usada frecuentemente para proporcionar nutrición.[1]

Giardia: Es un organismo microscópico, Giardia lamblia, que produce giardiasis, una infección del intestino delgado.[5]

Ginecomastia: El desarrollo de mamas voluminosas en los hombres. La ginecomastia durante la pubertad no es rara y usualmente desaparece después de unos meses.[5]

Globulina antitimocito (ATG): Una gamma inmunoglobulina (IgG) con actividad inmunosupresora que reconoce específicamente y destruye los linfocitos T. Si se administra globulina antitimocito con la quimioterapia antes del trasplante de células madre, puede reducirse el riesgo de la enfermedad injerto contra anfitrión.[8]

Glóbulos blancos: Células sanguíneas que luchan contra la infección.[2]

Glóbulo rojo (eritrocito): Es la célula de la sangre que trasporta oxígeno y que contiene el pigmento hemoglobina, producido en la médula ósea.[2]

GM-CSF: Es un fármaco que estimula la producción de leucocitos en la médula. Ver **Factores estimulantes de colonias**.

Granulocito: Es un tipo de glóbulo blanco. Se le conoce también como neutrófilo o leucocito polimorfonuclear (poly), que es la célula que lucha contra las infecciones.

Grupos complementarios: Cuando se logra que una célula mutante (o defectuosa) pueda restablecer su función normal (o complementar) a otra célula defectuosa, se dice que las mutaciones en esas células se encuentran en grupos complementarios diferentes. Eso significa que las mutaciones se encuentran en genes diferentes. Si no es posible que una célula mutante o defectuosa restablezca la función normal a otra célula

defectuosa, se dice que las mutaciones están en el mismo grupo complementario (en otras palabras, en el mismo gen).[2]

Hematocrito: Es la tasa de glóbulos rojos a plasma en la sangre; es la parte del volumen total de la sangre compuesta de glóbulos rojos.[2]

Hematocromatosis (conocido también como sobrecarga de hierro): Ocurre cuando se acumula mucho hierro en el hígado. Esto produce el agrandamiento del hígado. En la anemia de Fanconi, se debe usualmente a la producción ineficiente de sangre, absorción anormal de hierro, o al recibir una gran cantidad de transfusiones, con lo que se incrementa el nivel de hierro.

Hematopoyesis: La formación y desarrollo de las células de la sangre.[2]

Hemodinámica: Lo relacionado con la mecánica de la circulación de la sangre o su funcionamiento.[1]

Hemoglobina: Es el pigmento de los glóbulos rojos que lleva el oxígeno; se combina con el oxígeno de los pulmones y lo transporta a todas las células del cuerpo.[2]

Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Esta prueba entrega el promedio de azúcar en sangre durante el ciclo de vida del glóbulo rojo medido según la cantidad de hemoglobina glicosilada en la sangre. La hemoglobina glicosilada es una sustancia en los glóbulos rojos que se forma cuando el azúcar en sangre se adhiere a la hemoglobina. Puede medir el control de azúcar en sangre por varios meses y brinda un estimado bastante correcto de que tan bien ha manejado la diabetes el paciente durante los pasados 2 o 3 meses.[5]

Hemoglobinopatía: Un trastorno de la sangre (como la anemia de células falciformes) causado por un cambio determinado génicamente en la estructura molecular de la hemoglobina.[1]

Hepatitis: Inflamación del hígado.[5]

Hepatitis peliosa: Una condición anormal que se caracteriza por la producción de muchas lesiones císticas llenas de sangre por todo el hígado.[1]

Hepatomegalia: Hígado agrandado.[5]

Herpes simplex (VHS): Una infección que afecta la boca y la zona genital. Existen dos cepas del VHS: El **Tipo 1 (VHS-1)** se asocia con las infecciones de los labios, boca y cara. Se trasmite mediante el contacto con saliva infectada. Al llegar a la edad adulta, hasta el 90% de las personas tendrán anticuerpos contra VHS-1. El **Tipo 2 (VHS-2)** se transmite sexualmente. Los síntomas incluyen úlceras o llagas genitales. Sin embargo, algunas personas tienen HS-2 pero no muestran ningún síntoma. Hasta un 30% de los adultos de los EE.UU. tiene anticuerpos contra VHS-2. Se puede presentar la infección cruzada de los virus tipo 1 y 2 por contacto genital u oral.[5] Debe comprobarse antes del trasplante porque puede reactivarse durante los periodos de supresión inmunitaria.

Heterocigotos: Cada uno tiene dos copias de prácticamente todos sus genes. Un heterocigoto significa que una de las copias de los genes es ligeramente diferente de la otra copia del gen. Un gen puede tener una mutación de AF y el otro puede no tenerla (es decir, un portador es heterocigótico). Un individuo con AF puede ser heterocigótico si tiene dos mutaciones en sus genes de AF.

Hibridización fluorescente *in situ* (FISH): Es un método investigativo para visualizar y asignar el material génico de las células de un individuo, que incluye ciertos genes en particular o porciones de genes. Esto es muy importante para entender una variedad de anomalías cromosómicas y otras mutaciones génicas. A diferencia de la mayor parte de las técnicas usadas para estudiar cromosomas, no es necesario realizar FISH en células que se dividen activamente.[14] Eso lo convierte en un procedimiento sumamente sensible para detectar anomalías cromosómicas.

Hibridación genómica comparativa (HGC): Una técnica citogenética molecular fluorescente que identifica ganancias, pérdidas y amplificaciones de ADN, asignando esas variaciones a cromosomas normales. Es una herramienta muy poderosa para la evaluación de cambios del número de copia en genomas de tumores y tiene la ventaja de que puede analizar genomas completos en un sólo experimento.[10]

Hidronefrosis: La hidronefrosis bilateral es el agrandamiento (distensión) de la pelvis y de las estructuras recolectoras de orina en ambos riñones cuando no se puede drenar la orina del riñón por la uretra hacia la vejiga. No es una enfermedad de por sí, sino el resultado físico de cualquier enfermedad que impide que la orina drene de los riñones, uretra y vejiga. La hidronefrosis unilateral es la inflamación de un riñón debido a una acumulación de la orina.[5]

Hidrouretra: Es una distensión anormal de la uretra por orina o cualquier líquido acuoso causada por una obstrucción.[1]

Hiperalimentación: La administración de alimentos de forma endovenosa, especialmente a pacientes que

no pueden ingerir alimentos por el tracto alimenticio. La nutrición parenteral total (NPT) es un método de alimentación que no utiliza el tracto gastrointestinal. Los líquidos se alimentan por una vena para proporcionar la mayor parte de los alimentos que necesita el cuerpo humano. Frecuentemente se inserta un catéter endovenoso en la mano, pierna o cuero cabelludo. El ombligo tiene una vena grande (la vena umbilical) que puede usarse también. En ocasiones, se usa un catéter más largo llamado vía central o se inserta periféricamente un catéter central (PICC), que se utiliza para proporcionar fluidos o alimentación endovenosa a largo plazo. Este tipo de vía puede entregar alimentos de alta concentración a venas más grandes ubicadas centralmente en el cuerpo.[1,5]

Hiperbilirrubinemia: La presencia de un exceso de bilirrubina en la sangre.[1]

Hiperglucemia: Elevación anormal de azúcar en sangre.[5]

Hiperlipidemia: Elevación anormal de colesterol y/o triglicéridos en la sangre.[5]

Hiperpigmentación: Pigmentación excesiva en un tejido o parte del cuerpo (como la piel).[1]

Hiperplasia: Hiperplasia es el engrosamiento de tejido normal. Específicamente, es el aumento de producción de células en un tejido u órgano normal. La hiperplasia podría ser una señal de cambios pre cancerosos.[5]

Hipertensión portal: Hipertensión en el sistema portal hepático a causa de una obstrucción u oclusión venosa que produce una esplenomegalia (engrosamiento anormal del bazo) y ascitis (acumulación anormal de fluido seroso en la cavidad abdominal) en sus etapas avanzadas.[1]

Hipofaringe: La parte baja de la faringe y la parte de la garganta que conecta con el esófago.

Hipogonadismo: Ocurre cuando las gónadas producen muy pocas o ningunas hormonas. En los varones, las gónadas son los testículos, y en las mujeres son los ovarios. En las niñas, el hipogonadismo durante la infancia resulta en falta de menstruación o desarrollo de las mamas, además de baja estatura. Si el hipogonadismo ocurre en las mujeres después de la pubertad, los síntomas incluyen pérdida de la menstruación, libido disminuida, oleadas de calor y pérdida del vello corporal. En los niños, el hipogonadismo durante la infancia resulta en falta de desarrollo muscular y vello facial y problemas de crecimiento. Entre los varones, las quejas más comunes son disfunciones sexuales, disminución del vello facial y corporal, agrandamiento de las mamas y pérdida muscular.[5]

Hipoparatiroidismo: Una condición con la cual el cuerpo produce muy poca hormona paratiroidea. Calcio y fósforo forman el componente mineral de los huesos. La hormona paratiroidea (HPT) regula la cantidad de calcio y fósforo en los huesos y en la sangre. La HPT se produce en cuatro glándulas paratiroides pequeñas ubicadas en el cuello, detrás de la glándula tiroides. El hipotiroidismo ocurre cuando hay poca HPT. Los niveles de calcio en la sangre bajan los de fósforo aumentan.[5]

Hipopigmentación: Pigmentación reducida en un tejido o parte del cuerpo (como la piel).[1]

Hipoplásico: Es una condición de interrupción del desarrollo, con lo cual un órgano o parte queda por debajo de su medida normal o en estado de inmadurez.[1]

Hipospadias: Un defecto congénito relativamente común, en el que la abertura de la uretra se encuentra en

la parte inferior del pene en lugar del extremo. Los bebés con hipospadias no deben ser circuncidados; el prepucio debe conservarse para utilizarse posteriormente en la reparación quirúrgica futura.[5]

Hipotálamo: Es el área del cerebro donde se producen los mensajes químicos que controlan la temperatura del cuerpo, hambre, humor, liberación de hormonas de muchas glándulas, especialmente la glándula pituitaria. Estos mensajes afectan el impulso sexual, el sueño y la sed.[5]

Hipotiroidismo: Una condición con la que la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea.[5]

Homocigótico: Ambas copias de un gen son idénticas. Un individuo con AG es homocigótico si tiene la misma mutación génica en ambas copias de sus genes de AF.

Hormona adrenocorticotrópica (HACT): Una prueba de ACTH mide la hormona adrenocorticotrópica, una hormona liberada por la glándula pituitaria anterior en el cerebro. Los niveles de HACT en la sangre se miden con el fin de ayudar a detectar, diagnosticar y controlar las condiciones asociadas con exceso o deficiencia de cortisol en el cuerpo.[3]

Hormona folículo estimulante (HFE): Es una hormona del lóbulo anterior de la glándula pituitaria que estimula el crecimiento de los folículos que producen óvulos en el ovario de las mujeres y que activa las células que forman el semen en los hombres. Su nivel permanece elevado aún durante la menopausia de las mujeres.

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): Normalmente el hipotálamo del cerebro librea GnRH, que estimula a la glándula pituitaria a liberar otras hormonas, como FHS y LH. Estas hormonas estimulan

a los ovarios femeninos y a los testículos masculinos a secretar las hormonas que son responsables del desarrollo sexual normal en la pubertad y que son muy importantes para el proceso de ovulación en las mujeres. Cualquier interrupción de esta secuencia de acontecimientos produce una insuficiencia de hormonas sexuales (estrógeno y testosterona) y detiene la maduración sexual.[5]

Hormona luteinizante (HL): Una hormona glicoproteíca que en las mujeres estimula la ovulación y que, junto con la hormona que estimula los folículos, también la secreción de estrógeno de los folículos ováricos en desarrollo. En los varones, se estimula el desarrollo del tejido intersticial en los testículos y la secreción de testosterona.[1]

Íleo: Obstrucción intestinal; una condición que comúnmente conlleva abdomen distendido muy doloroso, vómito de materia oscura o fecal, toxemia, y deshidratación cuando se acumula el contenido de los intestinos por una falla peristáltica, a pesar de que el lumen (la parte interna de una estructura tubular, en esta caso el intestino) no se encuentra ocluido.[1,11]

IM: Se refiere a una inyección intramuscular.

Infusiones SC: Son las siglas de infusión subcutánea.

Infusión parenteral: Situada o ocurriendo fuera del intestino, como la administración parenteral de un fármaco por vía de una inyección endovenosa, intramuscular o subcutánea; o introducida especialmente sin intervención de los intestinos.[1]

Inmunoglobulina: Una proteína que producen las células y los linfocitos, y que es característica de este tipo de células. La inmunoglobulina tiene un papel

esencial en el sistema inmune del cuerpo. Se adhieren a sustancias extrañas, como por ejemplo bacterias, y ayudan en su destrucción. La inmunoglobulina se abrevia Ig. Las diferentes clases de inmunoglobulina se denominan inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina D (IgD), inmunoglobulina E (IgE), inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM).[15]

Inmunosupresión: La supresión (como con fármacos) de la respuesta inmune necesaria para defenderse de una enfermedad o una sustancia dañina.[1,5]

Insuficiencia adrenal: Un trastorno endocrino u hormonal que se caracteriza por pérdida de peso, debilidad muscular, baja presión sanguínea, y en ocasiones, un oscurecimiento de la piel, tanto en partes expuestas como en las que no lo están. Ocurre cuando las glándulas adrenales no producen suficiente hormona cortisol y en algunos casos, la hormona aldosterona.[7] La insuficiencia adrenal ocurre también si existe una insuficiencia de ACTH. En los pacientes con AF, se trata frecuentemente de una anomalía adquirida debido al uso prolongado de esteroides, que requiere de una desintoxicación lenta. Esta enfermedad se conoce como Enfermedad de Addison o hipocortisolismo.

Insuficiencia del folato (también conocido como ácido fólico): Es un tipo de vitamina B. El ácido fólico se encuentra en forma natural en los vegetales de hojas comestibles de color verde oscuro, frutas cítricas, frijoles y granos enteros. El no consumir suficiente folato puede resultar en una forma de anemia megaloblástica.[5]

Irradiación corporal total (TBI): Terapia de irradiación a todo el cuerpo, normalmente seguida de un trasplante de sangre del cordón umbilical, médula ósea o de células madre periféricas.

Lagoftalmos: Cierre incompleto de los párpados por patología; imposibilidad de cerrar los párpados completamente.[1]

Laringe: La parte superior del tracto respiratorio, limitada en la parte superior por la glotis, continúa hacia abajo por la tráquea, tiene un esqueleto complejo cartilaginoso u óseo capaz de un movimiento limitado por acción de los músculos asociados, y tiene un conjunto de cuerdas vocales elásticas que representan un papel principal en la producción de sonido y del habla, también conocida como la "caja de voz".[1]

Leucemia: Es un grupo de enfermedades de la médula ósea que implican un crecimiento descontrolado de glóbulos blancos (leucocitos). La leucemia mielógena aguda es el tipo de leucemia que contraen los pacientes con AF más frecuentemente.[5]

Leucemia extramedular: Es la presencia de leucemia mielógena fuera de la médula ósea, como en el líquido cefalorraquídeo, testículos u ovarios o en la piel.[13]

Leucemia linfocítica aguda (LLA): Un tipo de leucemia (cáncer de la sangre) muy agresivo (se desarrolla rápidamente), en la cual se encuentran demasiados linfoblastos (glóbulos blancos inmaduros) en la sangre y en la médula ósea. Los síntomas más comunes son debilidad y fatiga, se lastima fácilmente y muestra petequia, y en ocasiones infecciones frecuentes.[4] LLA muy raros en AF.

Leucemia mieloide aguda (AML o LMA): Una enfermedad de avance rápido, que se desarrolla frecuentemente en pacientes con AF, en la cual se encuentran demasiados glóbulos blancos inmaduros (no linfocitos) en la sangre y en la médula ósea. Las células

que dominan la médula ósea de los pacientes con LMA se conocen como "blastos". Entre las características de esta enfermedad se encuentran el bajo recuento de plaquetas y recuentos variables de glóbulos blancos. Los síntomas más comunes son debilidad y fatiga, se lastima fácilmente y muestra petequia, y en ocasiones infecciones frecuentes. Se le conoce también como leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia no linfocítica aguda, AML (LMA), y ANLL (LNLA).[2,4]

Leucocitos: Glóbulos blancos.[2]

Leucopenia: Recuento bajo de glóbulos blancos.[2]

Leucoplaquia: Una condición comúnmente considerada precancerosa, en la que se presentan manchas epiteliales blancas engrosadas en las membranas mucosas, especialmente la boca, vulva y pelvis renal.[1]

Lichen planus: Es una condición de los genitales, piel o boca que resulta en una urticaria inflamatoria y mucha comezón en los genitales (típicamente la vulva); lesiones de color azul blanquizco muy molestas en la boca, o carnosidades planas, brillantes y escamosas en la piel.

Línea central: Ver **Hiperalimentación**.

Linfoadenopatía: Engrosamiento anormal de los ganglios linfáticos.[1]

Linfocito: Es un tipo de glóbulo blanco que lucha contra las infecciones produciendo anticuerpos y otras sustancias protectoras; ocurre en dos formas: células B que reconocen antígenos específicos y producen los anticuerpos para destruirlas, y las células T que reconocen antígenos específicos, y liberan factores que atraen otras células T, células destructoras naturales y macrófagas para eliminar las células extrañas y los

patógenos microbianos. Los linfocitos se producen en el sistema linfático y no en la médula ósea.[2]

Linfoide: Se refiere a los linfocitos, un tipo de glóbulo blanco. También se refiere al tejido donde se desarrollan los linfocitos.[4]

Linfoma: Es un cáncer que se inicia en las células del sistema inmunitario. Existen dos categorías básicas de linfomas. Uno es el linfoma de Hodgkin, indicado por la presencia de un tipo de célula llamada célula de Reed-Sternberg. La otra categoría la componen los linfomas no de Hodgkin, que incluye una grupo grande y diverso de cánceres de células del sistema inmunitario; algunos tiene cursos más lentos y otros tiene cursos de crecimiento rápido. Se comparan y responden de manera distinta al tratamiento. Ambos tipos de linfoma, Hodgkin y no de Hodgkin pueden suceder en niños y en adultos, y la prognosis y el tratamiento dependen de la etapa y del tipo de cáncer.[4]

Macrocitos: Un glóbulo rojo (eritrocito) anormalmente grande.[2]

Macrófago: Un tipo de glóbulo blanco que ayuda al cuerpo a luchar contra bacterias e infecciones abrumando y destruyendo a los organismos invasores.[2]

Manchas *café con leche*: Son marcas de nacimiento de color ligeramente marrón, como si fuera café con leche.[5]

Masa celular de Sertoli: Cualquiera de las células estriadas elongadas en los testículos a las que se adhieren las espermátides y de las cuales aparentemente se nutren.[1]

Médula ósea: Es el tejido blando dentro de los huesos donde se producen las células sanguíneas.[2]

Meduloblastoma: Un tumor maligno del cerebro, que comienza en la parte baja del cerebro y que puede extenderse a la espina dorsal o a otras partes del cuerpo.[4]

Megacariocito: Es una célula gigante en la médula ósea de la cual se desprenden partes que luego forman las plaquetas.[2]

Menopausia: Es el periodo transicional en la vida de una mujer cuando los ovarios dejan de producir huevos, su cuerpo produce menos estrógeno y progesterona, la menstruación se vuelve cada vez menos frecuente, y eventualmente se detiene totalmente.[5]

Metacarpio: La parte de la mano (metacarpiano) o del pie (metatarsal) entre el carpo y las falanges, que contiene los cinco huesos elongados cuando están presentes todos los dedos.

Microcefalia: Una condición de la cabeza que presenta un tamaño significativamente más reducido de lo normal.[1]

Microftalmia: Reducción anormal del tamaño del ojo, usualmente ocurre como una anomalía congénita.[1]

Micrognatia: Disminución uni o bilateral de la mandíbula.[1]

Micropene: Reducción del tamaño del pene, especialmente a un grado anormal.[1]

Mielodisplasia (SMD o síndrome mielodisplásico): Una producción, maduración y aparición de células sanguíneas que frecuentemente conduce a deficiencias de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, y en ocasiones, a insuficiencia medular o leucemia.[2]

Mielosupresivo: Supresión de la producción de células sanguíneas y plaquetas por la médula ósea.[1]

Miocardio: Es la capa muscular media de la pared del corazón.[1]

Miofascitis: Inflamación de un músculo y su fascia.[20]

Mitomicina C (MMC): Un agente químico, el que en dosis suficientes, causa la destrucción y reacomodo de los cromosomas en las células. Como las células de anemia de Fanconi son inusualmente sensibles a MMC, se utiliza para diagnosticar esta condición.[2]

Modelo murino: Es el modelo de enfermedad que se usa para investigación, utilizando ratones como el animal modelo para la experimentación preclínica.[1]

Mótil o motilidad: Que exhibe o es capaz de movimiento.[1]

Músculos tenares: Cualquiera de los músculos que componen la musculatura intrínseca del pulgar dentro de la eminencia tenar e incluyen abductor corto del pulgar, aductor del pulgar, músculo flexor corto del pulgar y músculo oponente del pulgar.

Mutación: Una mutación es un cambio en el ADN de un gen que hace que el gen no produzca proteína o que la cambie, de manera que no funcione correctamente. El ADN está hecho de las cuatro letras químicas A, C, T y G. Una mutación puede agregar, eliminar o simplemente cambiar las letras químicas del ADN que componen al gen.

Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS): Es una prueba temprana de diagnóstico prenatal. Durante el primer trimestre de embarazo, se inserta un instrumento, vaginalmente o por el abdomen, y mediante ultrasonido se identifica la placenta y el feto. Se extraen células de

las vellosidades que eventualmente formará parte de la placenta. Posteriormente se estudian estas células en busca de anormalidades cromosómicas, ya sea un número de cromosomas anormal (como en el síndrome de Down, donde aparecen tres cromosomas 21s) o hipersensibilidad a DEB (como en el caso de pacientes con AF). Estas células también se pueden probar para la compatibilidad de HLA.

Nasofaringe: La parte superior de la faringe, contigua a los pasajes nasales.[1]

Necrosis avascular (NAV): La necrosis avascular se presenta cuando una parte del hueso no recibe sangre y muere. Si no se trata esta condición, empeora el daño óseo. Eventualmente puede colapsarse la parte sana del hueso.[5]

Neoplasia: Crecimiento anormal de las células, que resulta en la formación de tumores, sea benignos, precancerosos o cancerosos.

Neuroblastoma: Cáncer que se inicia en células nerviosas inmaduras y afecta fundamentalmente a bebés y a niños.[4]

Neutropenia: Recuento bajo de neutrófilos (poly).[2]

Neutrófilo: Es un tipo de glóbulo blanco; llamado también un poly; granulocito; la primera defensa del cuerpo contra bacterias dañinas.[2]

Nevos o lunares: Es una área sumamente pigmentada, congénita o adquirida, en la piel, plana o realzado, como un lunar.[1]

Nitrógeno ureico en sangre (NUS): El nitrógeno ureico se forma cuando hay una descomposición de las

proteínas. Se puede realizar un análisis para medir el nivel de nitrógeno ureico en la sangre.[5]

Nivel de cortisol: Un análisis de sangre que mide la cantidad de cortisol, una hormona esteroide producida por la corteza adrenal en respuesta a una hormona llamada ACTH (producida por la glándula pituitaria). Los niveles de cortisol se miden con frecuencia para evaluar que tan bien trabajan las glándulas pituitaria y adrenal.[5]

Nutrición parenteral total: Ver **Hiperalimentación**.

Odinofagia: Dolor que se produce al deglutir.[1]

Orofaringe: Es la parte de la faringe que se encuentra debajo del paladar suave y encima de la epiglotis, y es continua con la boca.[1]

Osteosarcoma: Es un tumor maligno derivado de un hueso o que contiene tejido óseo; llamado también sarcoma osteogénico.[1]

Osteotomía: Una operación quirúrgica en la cual se divide un hueso o se escinde una pieza del hueso (como para corregir alguna deformidad).[1]

Ototóxico: Que tiene un efecto adverso en órganos o nervios implicados en la audición o el equilibrio.[5]

Panorex: Una radiografía dental tomada desde fuera de la boca, que muestra la dentadura completa en una sola vista, panorámicamente.[22]

Pancitopenia: Número anormalmente bajo de glóbulos rojos y blancos y plaquetas.[2]

Péptica: Se refiera a la pepsina, una enzima estomacal que descompone las proteínas. Una úlcera péptica es una erosión del forro del estómago o del duodeno (la primera

parte del intestino delgado). Si la úlcera péptica se ubica en el estómago, se le conoce como úlcera gástrica.[5]

Peritonitis: Una inflamación (irritación) del peritoneo, el tejido que recubre la pared del abdomen y cubre los órganos abdominales.[5]

Petequia: Pequeños puntos rojos en la piel debido al sangrado bajo la piel causado por un recuento de plaquetas bajo.[2]

Pituitaria: Una glándula pequeña adherida al hipotálamo (parte del cerebro). La pituitaria produce muchas de las hormonas que afectan directa o indirectamente, funciones corporales básicas, e incluyen sustancias que ejercen una influencia de control y de regulación en otros órganos endocrinos, controlando el crecimiento y desarrollo, la respuesta del cuerpo al estrés, o modificando la contracción de músculos lisos, las funciones renales y la reproducción.[1,5]

Plasma: Es un líquido incoloro, que contiene agua y otros componentes en la cual se encuentran en suspensión los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas.[2]

Plaquetas: Son fragmentos de células sanguíneas que contiene factores de coagulación que impiden el sangrado y los hematomas.

Pliegues epicánticos: Es la piel del párpado superior, desde la nariz hasta el lado interno de la ceja, que cubre la esquina interna del ojo (canto). La presencia de un pliegue epicántico es normal en personas de ascendencia asiática. Sin embargo, puede deberse a ciertas condiciones médicas.[5]

Pneumocistis: Es un género de microorganismos de afiliación incierta, considerados usualmente protozoides u, ocasionalmente hongos y que incluye uno (*P.carinii*),

que causa la pulmonía, especialmente en personas con el sistema inmunitario comprometido. Este organismo es común en el medio ambiente y no es peligroso para las personas sanas.[1] Típicamente, a los pacientes que han recibido un trasplante se les administran antibióticos para prevenir la pneumocistis.

Polifarmacia: Es la práctica de administrar muchos medicamentos diferentes, especialmente de manera concurrente para el tratamiento de la misma enfermedad.[1]

Posprandial: Algo que ocurre después de un alimento.[1]

Programa de control, epidemiología y resultados finales (SEER, por sus siglas en inglés): Es una fuente principal de estadísticas de cáncer en los Estados Unidos, patrocinada por el Instituto Nacional de Cáncer, (Institutos Nacionales de Salud, NIH) SEER recolecta información sobre la incidencia, supervivencia y prevalencia de ciertas áreas geográficas que representan el 26 por ciento de la población del país y recopila informes de todas éstas, además de la mortalidad por cáncer de todo el país.[8]

Probando: Un individuo bajo estudio (como durante una investigación genética). Frecuentemente el probando es el primer miembro de la familia afectado que busca atención médica.[1]

Prueba de densidad mineral ósea (DMO): Se utiliza para evaluar la osteopenia u osteoporosis.[5]

Prueba de emisión otoacústica (EOA): Un aprueba que puede mostrar si es que partes del oído responden correctamente al sonido. Durante la prueba, se inserta un audífono de esponja en el canal auditivo. Se estimula sonoramente al oído y se mide el eco. El eco aparece

en toda persona que oye normalmente. La falta de eco puede indicar una pérdida de audición.[21]

Prueba de la línea de base: Es una prueba que mide el nivel normal de funcionamiento de un órgano. Se utiliza para determinar la presencia de cambios funcionales de un órgano después del tratamiento.[2]

Prueba de Schirmer: Esta prueba determina si es que el ojo produce suficientes lágrimas para mantenerse húmedo.[5]

Prueba oral de tolerancia a la glucosa (POGT): Una POGT es una serie de pruebas de glucosa en sangre. Se recolectan muestras de sangre de glucosa e insulina en ayunas; luego el paciente toma una cantidad estándar de una solución glucosa para desafiar a su sistema. A eso le sigue una o más pruebas de glucosa e insulina, que se llevan a cabo en intervalos específicos, con el fin de rastrear los niveles de glucosa e insulina en el curso del tiempo. Se puede ordenar una POGT para ayudar en el diagnóstico de diabetes y como una prueba de seguimiento si hay un nivel elevado de glucosa en sangre.[3]

Pubertad: Es el lapso de tiempo durante el cual las características sexuales y físicas maduran debido a los cambios hormonales. La edad exacta del advenimiento de la pubertad depende de muchos factores, tal como los genes de una persona, su nutrición y su género. Durante la pubertad, varias glándulas endocrinas producen hormonas que causan cambios corporales y el desarrollo de las características sexuales secundarias. En las niñas, los ovarios comienzan a aumentar la producción de estrógeno y otras hormonas femeninas. En los niños, los testículos comienzan a producir testosterona. El desarrollo de las mamas es la señal principal de que

una niña entra en la pubertad. Usualmente el primer periodo menstrual (menarquía) se presenta unos dos años después. El primer signo de pubertad en los niños es el engrosamiento de ambos testículos.[5]

Quelación: El uso de un quelante (un agente químico orgánica que se liga con los iones metálicos libres y los extrae) para ligarse con un metal en el cuerpo (por ejemplo, hierro). La quelación desactiva o facilita la excreción de un metal tóxico. En el caso de pacientes con AF, frecuentemente se refiere a un método para eliminar la sobrecarga de hierro.

Radio: Es el hueso del antebrazo que está del lado del pulgar.[1]

Reacio: Que se resiste a un tratamiento o curación.[1]

Recesivo(a): Se dice que una mutación es recesiva si el individuo debe heredar dos copias del gen mutante, uno de cada padre/madre, para mostrar el rasgo mutante. Los individuos con un gen normal y otro mutante podrían aparecer normales. Se les conoce como "portadores."[2]

Reflujo gastroesofágico (RGE): Es una condición en la cual los alimentos o fluidos viajan de regreso del estómago hacia el esófago.[5]

Reparación de ADN: Es un proceso de recolección mediante el cual una célula identifica y corrige el daño a las moléculas de ADN que codifican su genoma. La habilidad de reparar el ADN de una célula es vital para la integridad de su genoma, así como para el funcionamiento normal y el del organismo.[11] Esto es anormal en pacientes con AF.

Respuesta auditiva evocada del tronco cerebral (BAER): Es una prueba para determinar la actividad de

ondas cerebrales en respuesta a chasquidos o a ciertos tonos. La prueba se lleva a cabo para diagnosticar problemas del sistema nervioso y pérdidas de audición (especialmente en recién nacidos bajos de peso), y para evaluar las funciones neurológicas.[5]

Respuesta inmune: La defensa del cuerpo contra las enfermedades y sustancias extrañas, incluido médula ósea trasplantada, es decir, sustancias que pueden ser reconocidas como "extrañas" para luego ser destruidas por otras células.[2]

Reticulocito: Un glóbulo rojo inmaduro.[2]

Retinoblastoma: Cáncer de la retina que afecta generalmente a niños menores de 6 años de edad. Comúnmente se diagnostica en niños entre 1 a 2 años de edad.[5]

Sangre del cordón umbilical: Es la sangre que queda en la placenta y en el cordón después del nacimiento del bebé. La sangre contiene células madre hematopoyéticas.

Sangre periférica: Es la sangre del torrente sanguíneo.[2]

Score-Z: Un score-Z se usa para comparar los resultados de un paciente con los resultados de personas sanas de la misma edad, peso, origen étnico y género. Eso es sumamente útil para determinar si existe alguna cosa anormal que contribuye a la pérdida ósea del paciente.[23]

SGA: Siglas en inglés de Pequeño para la edad gestacional.

Siderosis: Depósitos de hierro en los tejidos.[6]

Sindactilia: Es la unión de dos o más dedos de manos o pies que ocurre en los humanos, frecuentemente como un trastorno hereditario marcado por la unión o entrelazado de dos o más dedos de manos y pies.[1]

Síndrome de Klippel-Feil: Es un trastorno muy raro que se caracteriza por la fusión congénita de un par o más de las 7 vértebras cervicales (del cuello). Las señales más comunes de este trastorno son cuello acortado, baja la línea del pelo del cuero cabelludo y una movilidad muy restringida de la espina dorsal superior.[18]

Síndrome de queratoconjuntivitis sicca: Es el síndrome del ojo reseco en el que las glándulas lacrimales producen menos lágrimas de lo normal.[5]

Síndrome del asa ciega: Sucede cuando se bloquea una parte del intestino, de tal forma que el paso del alimento digerido por los intestinos se hace más lento o se detiene completamente. Eso hace que las bacterias se desarrollen excesivamente y puede causar problemas para la absorción de nutirientes.[5]

Sinusoides hepáticas: Son un pequeño espacio o pasaje para la sangre recubiertos de endotelio en el hígado.[1]

Situs inversus: Una anomalía congénita que se caracteriza por la transposición lateral de las vísceras (como el corazón o el hígado).[1]

Síndrome sicca: Es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema autoinmunitario, caracterizada por la resequedad de las membranas mucosas, especialmente de los ojos y de la boca y por la infiltración de linfocitos en los tejidos afectados. Se conoce también como enfermedad de Sjögren.[1]

Sonda nasogástrica: Es una sonda que se inserta hasta el estómago por los pasajes nasales, frecuentemente utilizada para soporte nutricional.

Sonda nasoyeyunal: Es una sonda flexible que se inserta hasta el intestino delgado por los pasajes nasales.

Se coloca en su lugar usando un monitor de rayos-x para guiar la sonda.

Talasemia: Trastornos hereditarios que se caracterizan por una producción anormal de hemoglobina. Da por resultado una producción de hemoglobina muy baja y una destrucción excesiva de glóbulos rojos.[5]

Tasa de filtración glomerular (TFG): Una prueba para verificar que tan bien funcionan los riñones. Específicamente, estima cuánta sangre pasa cada minuto por los pequeños filtros en los riñones, llamados glomérulos. La prueba TFG mide que tan bien filtran los riñones un desecho llamado creatinina, producida por los músculos. Cuando los riñones no funcionan tan bien como debieran, se acumula la creatinina en la sangre.[5]

Tasa de sedimentación de eritrocitos: Se utiliza para detectar y controlar el proceso de la inflamación como una ayuda para el diagnóstico y la actividad de la causa subyacente.[3]

Teratoma: Es un neoplasma compuesto de varios tejidos, como piel, cabello y músculos, e incluye tejidos que normalmente no se encuentran en el órgano de donde surge, causado por el desarrollo de células madre independiente. Se le conoce también como teratoblastoma o tumor teratoide.[6]

Timocitos: Células-T.[2]

Tipificación de tejido de antígeno de leucocito humano (ALH): Esta prueba de tipificación de tejidos que se realiza en los glóbulos blancos se usa para determinar si el donante de médula ósea y el receptor son compatibles.[2]

Tiroides: Es una glándula ubicada en la parte delantera del cuello debajo de la laringe, o caja de voz, que consta de dos lóbulos, uno a cada lado de la tráquea. La tiroides una de las glándulas de un grupo que forma parte del sistema endocrino. Las glándulas endocrinas producen, almacenan y liberan hormonas en el torrente sanguíneo que viajan por todo el cuerpo y dirigen las actividades de las células del cuerpo. Las hormonas de la tiroides regulan el metabolismo, que es la forma en la que el cuerpo usa la energía y afecta prácticamente a todos los órganos del cuerpo. La glándula tiroides produce dos hormonas tiroideas, la triiodotironina (T_3) y la tiroxina (T_4). Las hormonas tiroideas afectan el metabolismo, el desarrollo del cerebro, la respiración, las funciones del corazón y del sistema nervioso, fuerza muscular, resequedad de la piel, los ciclos menstruales, el peso y los niveles de colesterol. La producción de hormonas tiroideas es regulada por la **hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés)**, producida por la pituitaria. Ubicada en el cerebro, la pituitaria es la "glándula maestra" del sistema endocrino. La producción de las **hormonas tiroideas (T_3 and T_4)** es detonada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que es producida por la glándula pituitaria.[5]

Tirotropina: Es otro nombre de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Tiroxina globulina enlazante (TBG): El nivel sérico de TBG es una prueba de sangre que mide el nivel de la proteína tiroxina globulina enlazante que transporta la hormona tiroidea por todo el cuerpo.[5]

Tomografía computarizada (TAC): Un método de generación de imágenes que usa los rayos-x para crear imágenes de sección transversal del cuerpo.[5]

Transaminasa glutámica oxaloacética sérica (TGOS) y transaminasa glutámica pirúvica sérica (TGPS): Son enzimas que normalmente están presentes en las células del hígado y del corazón. TGOS y TGPS se liberan al torrente sanguíneo cuando hay un daño al hígado o al corazón. En consecuencia, los niveles de TGOS y TGPS se ven elevados por daños al hígado (como hepatitis viral) o con alguna lesión al corazón (como un ataque cardíaco). Algunos medicamentos también pueden elevar los niveles de SGOT y de TGPS. TGOS se conoce también como *aspartato aminotransferasa* (AST). SGPT se conoce también como *alanina aminotransferasa* (ALT).[15]

Transfusiones de plaquetas compatibles: Transfusiones de un donante que se ha encontrado con HLA compatible con un paciente en particular.[2]

Traqueomalacia: La traqueomalacia congénita es una debilidad y flacidez de las paredes de la tráquea. Como la tráquea es la vía aérea principal, las dificultades respiratorias comienzan pronto después del nacimiento.[5]

Trombocitos (plaquetas): Son fragmentos celulares que liberan los factores de coagulación en la sangre.

Trombocito peña: Recuento bajo de plaquetas.[2]

Trombo embolismo: Es el bloqueo de un vaso sanguíneo por una partícula que se ha desprendido de un coágulo en el sitio de formación.[1]

T-score: El T-score compara su densidad ósea con el pico de densidad ósea óptima para su género. Se reporta como el número de desviaciones estándar debajo del promedio. Se considera normal un T-score por arriba de menos -1. Un T-score entre menos -1 y menos -2,5 se considera como osteopenia y un riesgo para desarrollar

osteoporosis. Un T-score por debajo de menos -2,5 resulta en un diagnóstico de osteoporosis.[23]

Tumor de Wilms: Un tumor canceroso del riñón que ocurre en los niños.[5]

Ultrasonido transvaginal: Es un método para observar los órganos reproductivos de la mujer, que incluyen el útero, ovarios, cérvix y vagina. Transvaginal significa a través de o por toda la vagina.[5]

Útero dividido: Se le conoce comúnmente como útero en forma de corazón, es un tipo de malformación uterina en la que se forman dos cuernos en la parte superior del útero.[1] Es un ejemplo de una malformación uterina congénita. Estas malformaciones no son causa de infertilidad. La extensión y ubicación de la malformación puede afectar la posibilidad de que un embarazo se lleve a término. En ocasiones es conocido como hemiútero.

Virus Epstein-Barr (VEB): Es un herpesvirus que causa mononucleosis infecciosa y se asocia con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo.[1] La reactivación del virus después del trasplante de un órgano o de médula ósea puede resultar en una enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PLTD) o linfoma.

Virus del papiloma humano (VPH): Existen más de 100 tipos diferentes de VPH. Algunos tipos se asocian con verrugas comunes o planas benignas en la piel. Otros tipos de VPH se contagian básicamente por contacto sexual y pueden causar verrugas genitales o cáncer de la orofaringe, cérvix, vulva, vagina, ano y (muy rara vez), en el pene.

Volumen espiratorio forzado (FEV1): Es el volumen de aire que puede espirarse en un segundo después

haber tomado aire, lo que brinda una medida de la función pulmonar muy importante.[15]

Yeyuno: Es la sección del intestino delgado que abarca las primeras dos quintas partes después del duodeno y que es mayor, de paredes más gruesas, más vascular y con más pliegues circulares y menos manchas de Peyer que el íleon.[1]

Referencias

1. Medline Plus Medical Dictionary, National Library of Medicine, National Institutes of Health (NIH): www.nlm.nih.gov.

2. *Fanconi Anemia: A Handbook for Families and Their Physicians*, Third Edition, 2000.

3. Lab Tests Online: labtestsonline.org.

4. Dictionary of Cancer Terms, National Cancer Institute, NIH: www.cancer.gov.

5. Medline Plus Medical Encyclopedia, National Library of Medicine, NIH: www.nlm.nih.gov.

6. *PDR Medical Dictionary*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1995.

7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH: www.niddk.nih.gov.

8. National Cancer Institute, NIH: www.nci.org.

9. Mayo Clinic: www.mayoclinic.com.

10. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, NIH: www.ncbi.nlm.nih.gov.

11. Wikipedia: www.wikipedia.com.

12. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: www.nutritioncare.org.

13. Medscape: www.medscape.com.

14. National Human Genome Research Institute, NIH: www.genome.gov.

15. Medicine Net: www.medicinenet.com.

16. Merriam-Webster Online Dictionary: www.merriam-webster.com.

17. Islets of Hope: www.isletsofhope.com.

18. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH: www.ninds.nih.gov.

19. Nation Master: www.nationmaster.com.

20. Medical Dictionary, The Free Dictionary: www.medical-dictionary.thefreedictionary.com.

21. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, NIH: www.nidcd.nih.gov.

22. Dental Glossary: www.dentalglossary.net.

23. About.Com.Orthopedics: www.orthopedics.about.com.

24. Children's Hospital Boston: www.childrenshospital.org.

Índice

accidente cerebro vascular, 148
adenoma, 40, 44, 65, 67, 110, 103, 106, 230, 239
aflicción, proceso de, 348; cambios físicos debidos a, 351; cognitivos, cambios debidos a, 351; comportamiento autodestructivo por, 351; etapas del, 349-351; y el papel del médico, 352-359
agranulocitosis, 82
alanina transaminasa, o aminotransferasa (ALT) 80, 81, 101, 102, 104, 264, 375, 378, 415
alargamiento del antebrazo, 132-133; histogénesis por separación, 132-133; fusión de muñeca, 134
alargamiento del brazo, ver *alargamiento del cúbito*
albúmina, 104, 264
alcohol, riesgos del uso de, 28, 105, 232, 255, 285, 287, 288, 289, 297, 303, 338, 342, 388
alergias, 231
Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing, 202
American Academy of Audiology, 202
American Academy of Otolaringology, 202
American Diabetes Association, 24
American Society of Blood and Marrow Transplantation, 254, 265
American Speech-Language-Hearing Association, 202
amniocentesis, 324, 325, 375
andrógenos, 23, 26, 37, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 73, 74, 82, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 139, 140, 141, 147, 158, 180, 181, 210, 211, 213, 228, 230, 231, 250, 255, 376; anemia aplásica "adquirida" andrógeno responsiva, 42; crecimiento, 65, 77, 94, 153, 157, 158, 159, 160, 165, 181, 407; efecto de los andrógenos en la función endocrina, 158; efectos tardíos de, 255; embarazo, uso durante el, 26, 141; hígado, 23, 65, ver también hepático; lípidos, 149; masculinización, efectos secundarios de la, 65-67; menstruación, 139; metabolismo de glucosa, 169; resistencia insulínica, 172; riesgos y efectos secundarios de, 64, 65; trasplante, uso previo al, 72, 82, 104, 211, 213; y tiroides, 158, 180
anemia, 27, 74-75, 82, 145, 210, 286, 305, 319, 376; aplásica, 31, 37, 41, 42, 43, 52, 55, 59, 147, 200, 201, 206, 209, 210, 218, 240, 376; anemia hemolítica autoinmune, 56, 376
anestesia, ver *dolor*

ano, atresia anal, 52, 88, 89, 90; ectópico, 88, 394; imperforado, 376
anomalías (anormalidades) de la vejiga, 16, 233
anomalías cardíacas, 52, 89
antagonistas H2, 56, 93, 377
anticonceptivos hormonales, 140
aperistalsis, 242, 377
apetito, 95, 97, 98, 99, 159, 181; complementos alimenticios, 95; estimulantes, 98; gluocorticoides, efecto en, 159
artritis, 80, 82, 305
asma, 232, 385
atresia anal, 52, 88, 89, 90
audición y oído, anomalías de, 189-202; evaluación de audición y oído de los familiares, 200
azoospérmicos, 177, 304
bacteriemia, 29, 260
bilirrubina biliar, 379; hiperbilirrubinemia, 242, 395
boca, lesiones en la, 241, 247
BRCA1, 323
bronquiolitis obliterativa, 242
bronquitis, 232
búsqueda en el World Book, 72
cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas (HNSCC), 9, 27, 218, 284-296, 302; características de, en AF, 285, 286; citotóxico, tratamiento, respuesta atípica a, 27, 286; diagnóstico y evaluación, 288-292; displasia, 290, 291; edad de presentación de, 286, 288; etapa T, 294; frecuencia de, en AF, 27; incidencia de, 284-286; oral, con GvHD, 242; oral, garganta o cuello, 285-286; pacientes SCC no AF sin factores de riesgo normales, examen de AF en, 285-286; papilomavirus humano, ver *vacunación, inmunizaciones*; en pacientes que no recibieron trasplante, 34-36; parótida, glándula, 241; prevención de, 218, 246, 285-289; quimioterapia, tratamiento de, 296-297; riesgo de desarrollar, 41, 165, 218, 285, 296; sedación y analgesia para procedimientos invasivos, 84, 356; síntomas, síntomas de presentación, 286; tabaco y alcohol, riesgos del uso de, ver *fumar; alcohol*; tratamiento de irradiación de, 294-295; tratamiento quirúrgico de, 292-294; vigilancia de, 232, 246, 288-290, 295-296, 303
cadera, dislocación, congénita de la, 39; displasia, 255
calidad de vida, 36, 75, 179, 183, 184, 246, 254, 262, 265, 354, 357, 386
cáncer, aparición a edad temprana, 143, 313; familia, historial médico de la, 230-232; riesgo en los pacientes de AF, sin

trasplantes, 41; riesgo de, 16, 27, 29, 41, 56, 64, 104, 106, 142, 144, 148, 165, 232, 261, 275, 288, 291, 300, 320-323; tumor primario, más de uno, 313; vigilancia de, 26-28, 35-37, 144, 289, 290, 291-295, 318
cáncer, tipos de, leucemia linfocítica (linfoide) aguda, 40, 57, 400; adenocarcinoma, 68, 360; anal, 25, 43, 52, 88-90, 139, 142; astrocitoma, 318; carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas, ver *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*; papilomavirus humano (VPH)- asociado, 285, 288, 303; cerebro, 40, 318, 397; cervical, 25, 43, 139, 140, 142, 293, 303; colon, 40, 90; dermatofibroma, 40, 383; esófago, del, 40; estómago, 40, 374; gastrointestinal, 304; genitourinario, 218; ginecológico, 9, 35, 139, 143, 165, 261; hígado (hepatocelular), 40-43, 104, 106, 242, 379; leucemia mielógena (mieloide) aguda (LMA), 18, 19, 30, 37, 40-43, 48, 55-58, 65, 73, 74, 165, 166, 206, 207, 209, 210, 212, 218, 233, 400, 401; leucemia mielomonocítica crónica, 40; linfoma, 40, 247, 402, 416; mama, 8, 26, 27, 40, 43, 45, 144, 148, 228, 261, 304, 313, 320, 321, 322, 323; mama, masculino, 313, 320; meduloblastoma, 29, 52, 261, 318, 403; melanoma, 233, 321; neuroblastoma, 40, 405; osteosarcoma, 40, 406; ovárico, 313, 320, 322; pancreático, 321; piel, 29, 239, 261, 400, 413; prostático, próstata, 313, 321, 322; pulmón, 32, 40, 374; renal, 40, 221; retinoblastoma, 40, 411; riñón, ver *cáncer, renal*; tumor Wilms, 30, 32, 40, 43, 52, 261, 318, 416; vaginal, 25, 142; vejiga, 40; vulvar, 25, 43, 139, 142, 143
carcinoma de células escamosas, ver *cáncer* o tipo específico de cáncer
cardíaca, arritmia, 77, 82; cardíaca, siderosis, 76; cardíaca, toxicidad férrica, 19, 77, 78, 80; sobrecarga férrica, 76, 80, 82; enfermedades, 27, 148, 259; función, 76, 80, 82, 213, 239, 380
cardíaco, lesión del músculo, 380; cardiovasculares, taquicardia, 75; toxicidad, complicación tardía del trasplante, 32, 221; VACTERL cardiopulmonares, defectos congénitos, 39
cardiovascular, enfermedades vasculares, 35, 259, 304
cariotipado espectral (SKY), 58, 380
carpometacarpiana, carpometacarpal, 114, 116
cavidad oral, 284, 286, 287, 291, 293, 296, 297, ver también *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*
Center for International Blood and Marrow Transplant Research, 254
Centros de Excelencia para el tratamiento de AF, 230
Children's Oncology Group, 253
cierre epifisiario, epífisis, 65, 67, 125, 385

cirrosis, 19, 76, 77, 103, 242, 381, 388
cistitis hemorrágica, 208, 241, 247
citocinas, terapia con, ver *factores estimulantes de colonias*
citometría de flujo, 48, 216
citopenia, 18, 30, 37, 40, 41, 43, 55, 56, 59, 64, 65, 66, 210, 211, 228, 229, 242, 273, 319, 381; tratamiento con andrógenos para, 69, 72, 73
clítoris, engrosamiento del, 65
clones, anomalías citogenéticas clonales, 57, 58, 60, 61, 62; citocinas, uso en pacientes con, 68, 69, 72, 73, 74, 213, 214, 277, 318; clon, importancia de, 58, 69, 211, 212; hormona de crecimiento, uso en pacientes con, 231
codo, 126, 128
colestasis, 106, 107, 242, 381
colon, interposición, 90
colposcopia, 143, 381
Complementary and Alternative Medicine of the National Institutes of Health, 109
comportamientos de alto riesgo, 309, 338, 343, 344, ver también *alcohol; fumar*
conjuntivitis hemorrágica, 242
consanguinidad, 15, 314, 381
conteo(s) sanguíneo(s), 59, 61, 62, 64, 70, 71, 74, 216, 221, 222, 239, 263, 356, 382; postrasplante, 221, 222; para controlar la insuficiencia medular ósea, 61-64, 70, 71, 74, 215-216
convulsiones, 243
corazón, ver *cardíaco*
corticoesteroides, 158, 169
cortisol, suficiencia de, ver *sistema endocrino*
costillas, 39
creatinina, 16, 80, 239, 382, 413
crecimiento, 94-95, 159, 174, 182-184; androgenoterapia, efecto sobre, 64-65, 180-181; cortisol, suficiencia, 157, 172-173, 406; evaluaciones postrasplante, 255, 258, 263; hemoglobina, nivel de, necesario para, 74; hormona, evaluación de, 157; hormonal, deficiencia postrasplante, 257, 258; hormonal, deficiencia, 153-154, 163-166, 257; incidencia de hormona de crecimiento baja, 158, 180; irradiación, efecto de, 218; ósea, terapia, 178; puberal, retraso, efecto en, 139, 174, 175; sobrecarga de hierro efecto en, 77; tasa y maduración ósea, 156-158; tiroides, efecto sobre, 160-164, ver también *tiroides*; tratamiento para, 165-166, 231, 258
criptorquidismo, 176, 382
cryptosporidium, 92

cúbito, displásico, 39, 125-126; en centralización, 128-131; alargamiento del, 132
cuestiones ginecológicas y de fertilidad en las mujeres, 138-152; cáncer, ver *cáncer* en busca de un tipo en especial; citología cervical, exámenes de, 25, 140, 143; displasia, 140, 143, 149; embarazo, ver *embarazo*; pubertad, ver *pubertad*; examen, 139-140; fertilidad, ver *fertilidad*; ginecológico, cáncer, ver *cáncer, tipos de, ginecológico*; ginecológicos, asuntos relacionados con TCMH, 144-146; menstruo, 39, 138-140; osteoporosis, ver *osteopenia, osteoporosis*; papilomavirus humano, ver *cáncer, tipos de, asociados con HPV*; *vacunación, inmunizaciones*; mamogramas, ver *mamografía*; menopausia, ver *menopausia*; pólipos uterinos, 142; sangrado uterino anormal, 141-142; tracto genital, malformaciones del, 138, 149, 176
D2 Western blots, 49, 50
dedo, índice, 118-120
densidad mineral ósea, ver *osteopenia*, *osteoporosis*
dental, caries por GvHD crónica, 242; dentadura floja, 287; encías, inflamación o recesión de las, 243, 378; enjuagues bucales que contienen alcohol, uso de, 28, 289; etiología de efectos tardíos, 254; frenos ortodónticos y dispositivos orales, 289; higiene oral, 295; postrasplante, lineamientos, 221, 222, 232; pre-trasplante, examen, 209, 227, 243; vigilancia de cáncer oral, 260, 289, 291, 295
diabetes, 23, 32, 35, 77, 100, 153, 160, 166, 167, 168, 304; como complicación de obesidad, 100, 101, 171, 172; como complicación de sobrecarga férrica, 77, 256, 257; glucosa o insulina, metabolismo anormal en, 153; hiperinsulinemia aislada, 171; postrasplante, 161, 255; riesgo de síndrome metabólico, 259; terapia insulínica para durante TCMH, 170, 171; tratamiento de, 169, 170, 171
diagnóstico de AF, 14-17, 37, 47; análisis de laboratorio para diagnosticar, 45-50; ejemplos de anomalías, 38-40; examen de hermanos, ver *hermanos de pacientes de AF*; para descartar AF antes de cirugía de la mano, 113; indicaciones para exámenes, 43-45, 201, 214, 285-287; índice de sospecha, 38-40; riesgo de AF en cada embarazo, 38
diagnóstico genético preimplantación (DGP), 9, 17, 70, 222, 249, 317, 324-326, 335
diarrea, 23, 32, 91, 92, 94, 95, 98, 105, 106, 221, 232, 241, 242, 247
dieta, registro dietético, asesoría, 95; complementos dietéticos, 107; dieta sana, 160, 171, 178, 255, 259; nutrición

complementaria, 94-98; nutrición, ver *nutrición*; obesidad, sobrepeso, ver *obesidad, sobrepeso*; falta de peso, ver *sobrepeso*; dieta para perder peso, 100, 101
disfagia, 242, 287, 384
disfunción de las células beta, 167, 183
dislipidemia, 99, 100, 149, 160, 172, 179, 259, 300, 383, 395
dolor abdominal, 23, 90, 91, 92, 105, 242; crónico, 231; dolor de ojos, con GvHD, 242; estrechamiento intestinal, dolor por, 106; hepatomegalia, dolor con, 102; interposición de colon, dolor de, 90; mama, 322; reflujo gastroesofágico o fístula traqueoesofágica, dolor por, 89
dolor de mama, 322
duodenal, 39; atresia duodenal, 88, 90, 231; intubación duodenal, 92
DXA, escan, ver *osteopenia, osteoporosis*
edad ósea (EO), 24, 157, 158, 178, 181, 263
educación, escuela, vocacional, 31, 36, 195, 196, 231, 240, 254, 262, 301, 302, 306-309, 337
efectos tardíos del trasplante, ver *trasplante, efectos tardíos*
eje radial, 14, 21, 49, 382; anomalías, 123-134, 382-383; borde radial, 112-114; carpectomía, 130, 380; centralización, 125, 128-132; clasificación de deficiencia radial, 125-129; desviación radial, 125; estiramiento, 127-129; férula, 127-130, 132; fijador externo, 132-133
ejercicio, 24, 171, 255, 259
embarazo, 26, 145-147, 304; amniocentésis, 324-325, 375; comentar las opciones de la maternidad antes del trasplante, 145; complicaciones, 147, 255; criopreservación de embriones, espermatozoides y tejido ovárico, 146, 177; diagnóstico genético preimplantación, ver *diagnóstico genético preimplantación*; examen prenatal, 37-38, 42, 48, 51, 70, 315-317, 324, 331, 375, 383, 404; opciones reproductivas y planificación familiar, 16, 37, 145-146, 312-313, 322, 324; sangrado uterino, 141; uso durante el, 140
encopresis, 90-92, 384
endocrino, sistema, 153-188; andrógeno, uso de, efecto de en, ver *andrógenos*; determinación de referencia, 153; deficiencias hormonales múltiples, efecto en pituitaria-hipotálamo, 173; ver también *pituitaria; hipotálamo*; densidad mineral ósea, ver *osteopenia, osteoporosis*; cortisol, suficiencia de, 157, 172, 173, 406; diabetes, ver *diabetes*; dislipidemia, ver *dislipidemia*; endocrinas, cuestiones, en adultos, 179-180; endocrinopatías en niños y adolescentes, 160; estatura, ver *estatura*; glucosa, anomalías, ver *anomalías de glucosa*;

hiperglucemia, ver *hiperglucemia*; hipotiroidismo, ver *tiroides*; hormona de crecimiento, deficiencia, ver *crecimiento*; insulina, metabolismo anormal de, ver *insulina*; medicamentos y tratamientos que afectan la función endocrina, 180-182; pubertad, efecto en, ver *pubertad;* terapia de transfusión múltiple, efecto en, 181; trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), efecto en, 181-182; valuación endocrinológica, 16, 153, 157
endometrio, 142
endoscopio, 97, 105, 291, 384
enfermedad injerto contra anfitrión, ver *trasplante, enfermedad injerto contra anfitrión*
enfermedad reactiva de las vías respiratorias, 232, 385
ensayos clínicos, 10, 34, 67, 99, 145, 274, 277, 278, 317
eosinofilia, 242
eritrocitos, tasa de sedimentación, 92, 385, 413
eritroplaquia, 290-291, 386, ver también *carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello*
escafoides, 126
Escala de rendimiento de Karnofsky, 240, 387
escoliosis, 39
escuela, educación, 195, 240, 254, 301-302, 307, 308, 337
esofágico, 39, 40, 43, 90; atresia, 39, 52, 88-90, 231, 378, 389; motilidad, 89; reflujo gastroesofágico, ver *reflujo*; reflujo, ver *reflujo*; sangrado, 89, 105
esófago, cervical, 291
espina bífida, 39, 387
Estado Lansky, 240, 386-387
estatura, 154, 158, 182-184; baja estatura, 38, 147, 154-156, 159, 161, 164-166, 245, 336, 396; deficiencias hormonales, efecto en las, 154-155; efecto de la mutación de FANCC IVS4 en la, 156; estatura adulta, estimaciones de, 158, 166; estatura paterna, 156; ingesta calórica, efecto en la, 158, 177; peso al nacer, efecto en, 156; pronóstico de la estatura basado en madurez ósea, 158; pubertad temprana o retrasada, efecto en la, tratamiento para, 174-176; tasa de crecimiento, observaciones clínicas de la, 94, 95, 156-158, 263; uso de andrógenos, efecto en la, 180-181
estatura baja, ver *estatura*
estreñimiento, 83, 90, 91, 92
estrés oxidativo, 169, 276, 278, 388
étnicos, antecedentes, ejemplos de poblaciones con AF, 313, 314
European Fanconi Anemia Research Group, 319
European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 254

factor, factores, de crecimiento hematopoyético, 388, ver también *factores estimulantes de colonias*
factores estimulantes de colonias, 381, 388; tratamiento con 69, 72, 73
falange, 120-123, 130, 389
falta de peso, estimulantes del apetito, 98-99; causas médica de, 90-91, 159-160; causas nutricionales de, 159-160; corrección de atresia duodenal o estenosis, efecto sobre, 90; evaluación del crecimiento, 94-95; ingesta oral deficiente, 91, 94-95, 255; mala absorción, efecto sobre, 95, 196, 108-109, 159, 242; nutrición, ver *nutrición*; nutrición complementaria para, 94-98; vaciado gástrico retrasado, efecto sobre, 91
FANCC IVS4, 51-52, 156, 314, 316, 319
Fanconi, anemia de, definición de, 37; ADN, ruta de respuesta de daños a, 44-45
Fanconi, Guido, 189
fármacos, ver *medicamentos*
fecal, incontinencia, 90
fertilidad, infertilidad, 25, 31, 35, 42, 43, 138-139, 145, 146-147, 177, 179, 183, 300, 304, 312, 324, 325; afectada por TCMH, 144-147, 149, 177, 241, 255, 257
fertilización *in vitro*, 222, 249, 324-325, 389
fibroblastos, 15, 47-49, 200, 214, 239
fibroides endometriales, 142
fiebre, 81, 84, 241-242
fístula traqueoesofágica, 39, 43, 52, 88-89, 231, 378, 389
fluoruros, tratamiento con, 295
folato, deficiencia de, 41, 43, 56, 95, 399
fosfatasa alcalina (ALP), 104, 264, 381, 389
fructosamina, niveles de, 168, 390
FSH (HFE) (hormona folículo estimulante), 157, 174, 175, 263, 397
fumar, cannabis (marihuana) 232; cigarrillos, 232, 255, 287-289, 297, 303, 338; humos de segunda mano, 255
fundador, efecto de o mutación, 51, 313-314, 323, 384; afrikánder, 51; árabes israelíes, 51; Brasil, 51; finlandés, 323; francés de Acadia, 314; gitano español, 51; indio, 51; japonés, 51, 314; judío askenazí, 51, 314; judío marroquí no askenazí 51; negro africano subsahariano, 51; tunecino, 51; portugués-brasileño, 314; sudafricano negro, 314; sudafricano que habla afrikáans, 314
galactorrea, 182
gastrointestinal, 23, 39, 83, 87-111, 138, 242, 304, 351; atresia anal, ver *atresia anal*; atresia duodenal, ver *duodenal*; atresia

esofágica, 89, ver *esofágico*; estimulante del apetito, ver *falta de peso*; fístula traqueoesofágica, ver *fístula traqueoesofágica;* gastritis, 92, 390; gastroparesia, gastroparesis, 98, 390; hepatopatías, ver *hepático*; nutrición como terapia, ver *medicamentos*; nutrición, complementaria, ver *nutrición*; obesidad y sobrepeso, ver *obesidad, sobrepeso*; péptica, pépticas, enfermedades, 92, 406-407; reflejo gastroesofágico, ver *reflujo*; síntomas gastrointestinales, 91-94; tracto gastrointestinal, anomalías anatómicas del, 88-90; vaciado gástrico, 91, 93-94

genes de susceptibilidad al cáncer de mama, 8, 320

genes y gen, productos de, 44-45; *FANCA*, 44-45, 49-52, 314, 316, 319; *FANCB*, 44-45, 50, 313; *FANCC*, 44-45, 50-52, 59, 156, 314, 316, 319, 323; *FANCD1/BRCA2*, 8, 17, 29, 44-45, 50-52, 56, 59, 229, 231, 239, 255, 260-261, 265, 313, 318, 320, 321, 322; *FANCD2*, 44-45, 49, 50-52; *FANCE*, 44-45, 316; *FANCF*, 44-45, 316; *FANCG (XRCC9)*, 44-45, 51-52, 314-316, 319; *FANCI (KIAA1794)*, 44-45, 52; *FANCJ (BACH1, BRIP1)*, 44-45, 50, 313, 320, 323; *FANCL (PHF9/POG)*, 44-45, 50; *FANCM (hef)*, 44-45, 50; *FANCN/PALB2*, 44-45, 50, 52, 56, 59, 313, 318, 320-321, 323

genética, asesoría, 17, 312-329; cuestiones reproductivas, 255, 324; genéticas, pruebas, 315-316, ver también *mutación, análisis*; *grupos complementarios*; modo de herencia, 312-314

génica, terapia, 268-278; génica de células madre, terapia, 272-275; células madre, terapia de, 270-272

genitales, verrugas, 140

genotipo-fenotipo, correlaciones de, ver *grupos complementarios*

giardia, antígeno de, 92, 391

ginecomastia, 322, 391

ginkgo, 232

glóbulos rojos, efecto de los andrógenos en los, 64; examen de anticuerpos, 56; macrocitosis, 27, 41-42, 55-56; sobrecarga de hierro, 76-79; transfusiones de, 19, 20, 75, 76, 79, 257; transfusiones por sangrado uterino, 141

glomerular, tasa de filtración (TFG), 239, 413

glucocorticoides, 169, 181, 257

glucosa, anomalías, perfil de lípidos anormal con intolerancia a la glucosa, 172; durante o post-TCMH, 181, 209, 259, 263; en adultos, 179-180, 183-184, 304; glucosa, intolerancia a, evaluación y control, 99, 157, 159-160, 167-169, 409; incidencia de, en AF, 159; medicamentos que se conoce que alteran el metabolismo de glucosa, 99, 169; metabolismo anormal de, 153; tratamiento de, 169-170

gónadas, gonadal, función, anomalías, 3, 39, 138, 157, 160, 176-177, 180-181, 396; adultos, hipogonadismo en, 138, 174, 179-180; Cytoxan, efecto en, 181; efecto de sobrecarga férrica en, 77; fertilidad, hipogonadismo, efecto en, 146; pubertad, gonadal, deficiencia, efecto en, 174-175; tamizaje para, 49, 157; TCMH, efecto en, 182, 218, 257
grupos complementarios, 16, 17, 44, 315, 318, 319, 391; genotipo-fenotipo, correlaciones, 52, 317-318; frecuencia relativa de, 44; examen de, 213, 286, 312, 315, 324
hematología, 33, 40-41; control clínico de la insuficiencia medular ósea, 61-64, ver también *médula ósea*; cuidados de apoyo, 74-84; importancia de las anomalías clonales, 57-60, ver también *clones, anomalías citogenéticas clonales*; lineamientos de manejo de la insuficiencia de médula ósea, 69-74, ver también *médula ósea*; opciones de tratamiento para la insuficiencia medular ósea, 64-69, ver también *médula ósea*; tratamiento de anomalías, 56-85
hemocromatosis, 222, 389, 392, ver también *sobrecarga de hierro*
hemoglobina, 392; como indicador para un trasplante, 211, 227; control de la, 74; efectos de la altitud en la, 74-75; hemoglobina fetal, 42; hemoglobina glicosilada, 168, 392; hemoglobinopatía, 42, 206, 393; respuesta a andrógenos, 65-66; respuesta a citocinas, 68; respuesta a transfusiones, 75
hemosiderosis, 216
hepático, 101-107; adenomas, 44, 67, 68, 101, 103, 106, 374; andrógenos, efecto en el hígado, ver *andrógenos*; GvHD hepática crónica del hígado, 106, 242; carcinoma hepatocelular, ver *cáncer, hígado (hepatocelular);* hepatoma, ver *cáncer*, *hígado*; cirrosis, ver *cirrosis*; infiltración adiposa del hígado, 104; fibrosis hepática, 76-77, 80, 82, 104; hepatitis peliosa, 65, 101-103, 393; hepatitis, 105-106, 216, 393, 415; hepatomegalia, 100, 393; hígado, enzimas de, 103-104, 221; hígado, función y pruebas de función, 67, 100, 101, 105, 215, 231; hígado, transaminasas, 67, 106; hígado, tumor de, ver *cáncer, hígado (hepatocelular);* esteatohepatitis no alcohólica, 100, 388; sinusoides hepáticas, 101-103, 412; sobrecarga de hierro, ver *hierro, sobrecarga de*; hígado, biopsia de, 67, 68, 77, 103, 105-106, 216, 257; TCMH de donante alternativo, función hepática, evaluación de la, 232, 239; TCMH efectos tardíos, hígado, complicaciones del, 105-107, 255, 264
herencia recesiva autosómica, 313-314, ver también *genética, asesoría*
herencia X-ligada, 313, ver también *genética, asesoría*
hermanos de pacientes de AF, 331; aparición de insuficiencia

medular ósea entre hermanos con AF, 56; examen para descartar AF en, 52, 200; genotipo/fenotipo, correlaciones entre hermanos AF, 317-318; psicosocial, funcionalidad de pacientes con AD comparados con hermanos sanos, 308-309; psicosociales, demandas en, 340-342
heterocigotos, 8, 45, 51, 393
hibridización fluorescente [in situ] (FISH), 58, 60, 215, 394
hibridización genómica comparativa (CGH), 50, 58, 215, 394
hierba de San Juan, la, 232
hierro, complementos, 108, 231
hierro, deficiencia de, 56
hierro, sobrecarga de, 19, 35, 76-82, 301, 392; complicaciones clínicas de, 77; efecto del quelante en la función auditiva, 201; efecto en la función endocrina, 181; hierro, complementos, riesgo de los, 107-108; manejo de, 75-82; postrasplante, evaluación y tratamiento de, 222, 256-257, 263; terapia de quelantes, 22, 78-82, 201, 216, 410; transfusiones, efecto de las, 76
hígado, ver *hepático*
hiperbilirrubinemia, 242, 395
hiperglucemia, 159, 160, 166, 169, 172, 180-183, 245, 247, 395
hiperlipidemia, ver *dislipidemia*
hipertensión, 351; asociado con síndrome metabólico, 259; efecto tardío de trasplante, 242, 245, 247; en adultos, 300; en pacientes obesos, 100-101; hipertensión portal, 242, 395; uso de, efectos secundarios del, 65
hipertransaminasemia, 103
hipofaringe, 27-28, 284, 287, 291, 293, 396 ver también *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*
hipogenitales, 39
hipogonadismo, ver *gónadas, gonadal, función*
hipospadias, 39, 176, 396, 397
hipotálamo, 138-139, 162-163, 172-174, 182-183, 397
hipotiroidismo, ver *tiroides*
homocigoto, 51-52, 397
hormona adrenocorticotrópica (HACT), 157, 172, 173, 397, 399, 406
huevos y parásitos, 92
húmero, 126
ictericia colestática, 65, 102
íleo, 242, 398, 417
impotencia, 99
índice de masa corporal, 94, 95, 100, 139, 160
Individuals with Disabilities Education Act (IDEA), 22, 195

infecciones, 216, 239, 244-245; adenovirus, 221; aspergillosis, 216; bacterial, 83, 245, 247; BK virus (BKV), 246; candidiasis, 32, 244; citomegalovirus (CMV), 76, 83, 206, 216, 221, 227, 237, 245-246, 381; cryptosporidium, 92; enfermedad infecciosa, profilaxis post-TCMH, 244-245; fungoide, 32, 84, 216, 221, 244-247, 295; giardia, antígeno de, 92; hepatitis, crónica viral, 106, 216; herpes o herpes simplex, virus (HSV), 216, 245-246, 381, 393; huevos y parásitos, 80; oportunistas, 92, 105, 243, 247; pneumocistis, 245, 407, 408; prevención, estrategias de, 244-245, 248; protozoide, 32, 245, 407; sistémicas, 92, 227, 245, 295; sondas de gastrostomía, infección local de la, 97; TCMH de donante alternativo, riesgos y momento de las infecciones después de, 244-247; tracto urinario, 16, 90; varicella zoster, virus (VZV), 216, 246; VIH, 240; viral, 244-249; virus Epstein-Barr (VEB), 216, 221, 246, 247, 285, 416; Yersinia enterocolítica, 80-81
infertilidad, ver *fertilidad*
inmunizaciones, ver *vacunaciones, inmunizaciones*
inmunoglobulina, 260, 264, 391, 398-399
insuficiencia adrenal, 99, 399
insulina, perfil de lípidos anormal asociado con la resistencia insulínica, 172; aislada hiperinsulinemia, 171, 182-183; crecimiento insulínico, factor I, 163, 388; efecto de los andrógenos en, 169; evaluación de niveles de insulina, 101; metabolismo anormal de, 153, 157, 166-169, 180; terapia insulínica durante o post-TCMH, 170-171, 243, 245, 247; tratamiento de diabetes con, 169-170
International Fanconi Anemia Registry (IFAR), 299, 319-320
intestino, enema de colon anterógrado (ECA), procedimientos, 90; estreñimiento, 83, 90, 91, 92; encopresis, 90, 92, 384; incontinencia fecal, 90; hipertrofia del intestino delgado, 91, 92; mala absorción, 95, 106-107, 159, 242; obstrucción, 91, 92, 398
irradiación, sensibilidad a la, 20, 42, 63, 88, 92, 143-144, 204-205, 213, 217-221, 295; irradiación de cuerpo total, riesgos de, 145-146, 176-177, 241; protocolos de TC pediátricos y adultos, 88; régimen preparatorio de trasplante sin irradiación, 217; técnicas no radiográficas de generación de imágenes, 88
Klippel-Feil, 39, 412
laringe, 284-288, 291, 293, 400, ver también *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*
laringoscopia, 297
leucoplaquia, 290, 291, 401, ver también *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*

lichen planus, 242, 290, 291, 401
línea media, defecto de, 160, 164, 172
lípidos, ver *dislipidemia*
lista de verificación de manejo clínico, 14-36
Lupron Depot, terapia, 173
macrocíticos, glóbulos rojos o macrocitosis, 27, 41, 42, 54, 56, 215-216
magnesio, 243
mala absorción, 95, 106, 107, 159, 242
malignidad, ver *cáncer* o tipo específico de cáncer
mamografía, 26, 144, 322-323
manchas café con leche, 38, 43, 49, 233, 402
mano y brazo, diferencias, 112-137; cuestiones emocionales relacionados con, 134; exámenes para descartar AF, 113
masa celular de Sertoli, 176, 402
masticar la nuez Betel, 285
medicamentos, antibióticos, 83-84, 244-245; diarrea, posiblemente causada por, 91; fármacos quimiopreventivos en HNSCC, 288; fertilidad o función hepática, fármacos postrasplante, efecto en, 145; hepatotóxicos, fármacos, 105, 232; insuficiencia medular, posiblemente causada por, 56, 59-61; pérdida de audición, fármacos ototóxicos que pueden causar, 191, 201, 262, 406; polifarmacia, 20, 87, 408; que inhiben la función de las plaquetas, 83; vaciado gástrico retrasado, posiblemente causado por, 91
medicina "alternativa", 12, ver también *vitaminas, minerales y remedios herbales*
médicos, de los, respuesta a cuestiones psicosociales, 346-347; papel en el proceso de aflicción, 352-359
médula ósea, 402; anomalías clonales, ver *clones, anomalías citogenéticas clonales*; disfunción, 11, 55, 215; aparición de anemia, 74; aplasia, 30, 126, 204, 376, 377; aspiración, 15, 18, 215, 239, 256, 263, 356, 378; biopsia, 15, 18, 33, 56, 60, 69, 84, 215, 239, 263, 317, 356, 376, 379; celularidad, 56, 60, 248, 379; conteo de blastos, 210; displasia, 57, 61, 212, 214, 384; membrana mucosa, integridad de la, 95; severidad de insuficiencia, 59; supresión de, secundario a antagonistas H2, 56; supresión de, secundario a la infección, 56; trasplante, ver *trasplante*; ver también *mielodisplasia*; examen, 212; vigilancia clínica y tratamiento de la insuficiencia, 60-62, 70
menopausia, 147-148, 403; hormonoterapia restitutiva, 147-148; prematura, 25, 27, 43, 147-148, 177, 255, 304; riesgos de la salud, 147-148
menstruación, 35, 39, 138-139, 145-146, 174, 175; supresión antes

del trasplante, 145
mesenquimales, células, 271, 272, 278, 380
metabólico, síndrome, 100, 172, 180, 259
metacarpiano, 389, 403
microcefalia, 39, 42, 113, 403
micrognacia, 39, 403
mielodisplasia, síndrome mielodisplásico (SMD) (MDS), 37, 38, 403; anomalías clonales, importancia de las, 57, 58, 211-212, 215; hematológicos, cuidados, 55-62, 70-73; indicaciones para exámenes de AF, 41; TCMH, cuidados para el, 31-34, 206-207, 209-212, 217-221, 227-229, 240
minerales, 108, ver *vitaminas, minerales y remedios herbales*
miofascitis, 242, 404
mortalidad y supervivencia relacionada con el trasplante, 64, 71, 205-207, 209, 217, 226-228, 243, 245, 247, 250, 259, 285-286; mortalidad pre trasplante, 209
mosaicismo, 47-48, 200, 215, 228, 231, 239, 273
mucositis, 208, 220
muñeca, fusión, 134; desviación radial, 125-133
mutación, 249, 313-314, 404; análisis, 17, 49-50, 214-215, 231, 248, 313-316, 325; efecto en la estatura, 156; mutaciones de alto riesgo, 52, 59, 229, 260-261, 315-319, 320-324; mutaciones nulas, 52
nasofaringe, 27, 284, 289, 291, 405, ver también *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*
National Comprehensive Cancer Network, 321
National Institute on Deafness and Other Communication Disorders Information Clearinghouse, 202
National Marrow Donor Program (NMDP), 72, 233-235
nausea, 23, 91-94, 241, 242, 247, 356
necrosis ascéptica ósea o de las articulaciones, ver *necrosis avascular*
necrosis avascular, 67, 243, 257, 405
neurológicas, cuestiones neurocognitivas, 36, 91, 96, 243, 255, 262; neuropsicológica, evaluación, 258, 262
neutrófilo, conteo; conteo neutrófilo absoluto, 64, 68, 84, 228, 382, 389
neutropenia, neutropénica, 55, 68, 77, 80-81, 83-84, 96, 201, 244, 405
nitrógeno uréico en sangre (BUN), 382, 405, 406
North American Survey (NAS), 299
novedosas, opciones de tratamiento, 268-283
nutrición, 87, 159-160; dieta, ver *dieta*; edad ósea, afectado por, 158; falta de peso, ver *falta de peso*; insuficiencia medular,

afectada por, 61; megaloblásticas, anemias, tal como causadas por, 55-56; nutrición como terapia, 107-109; nutrición complementaria, 94-98; nutricionales, cuestiones post-TCMH, 255, 259; sobrepeso, ver *obesidad, sobrepeso*; TCMH, evaluación de la nutrición antes o durante, 105, 181, 231
obesidad, sobrepeso, 100-101; 159-160, 171-172; dieta, ver *dieta*; glucocorticoides y anticonvulsiva, terapia, efecto sobre, 181; impacto de esteatohepatitis no alcohólica o hepatopatías sobre, 99; nutrición, ver *nutrición*; obesidad central, 259; preparaciones para bajar de peso de venta abierta, 101; síndrome metabólico, ver *metabólico, síndrome*; trastorno alimenticio, 98-99; trastornos del sueño o ronquidos relacionados con, 98-99
odinofagia, 287, 291, 406
oído, anatomía y función del, 189-190; ausencia del canal auditivo (atresia aural), 193, 199; canal auditivo, 189-190, 193, 196, 198-199, 200, 408; cóclea, 189-190, 198; oído, malformaciones del, 189-201; oído externo, 189; oído interno, 189-191, 198-199; oído medio, 39, 189-191, 193, 197-199, 201; tímpano, 22, 189, 190-191, 193, 194, 198, 200-201
oído y auditivas, anomalías del, en AF, 39, 189-203
ojos, disminución de la producción de lágrimas, 261; conjuntivitis hemorrágica, 242; dolores de ojos, con GvHD, 242; lagoftalmos, 242, 400; pequeños, juntos, 39; pliegues epicánticos, 39, 407; prueba de Schirmer, 261, 409; queratoconjuntivitis sicca, 242, 261, 412; síndrome de sicca, 242, 412
opciones de tratamiento de insuficiencia, 70-73
oral, resequedad, 242, 412; dolor, 242, 287
orofaringe, 27, 284, 287, 291, 293, 303, 406, 416, ver también *cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas*
osteopenia, osteoporosis, 24-25, 142, 147-149, 153, 177-179, 182, 257; densidad mineral ósea, 16, 160, 177, 178-180, 408; terapia ósea, 178-179; escan de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), 25, 149, 157, 178-179, 258, 263, 374; T-score, 178, 415-416; Z-score, 157, 178, 411
ovárico, 145-146, 175; atresia, 138; criopreservación de tejidos, 146; falla, 43, 145, 180; función, efecto de la terapia anticonvulsiva sobre, 182
pacientes adultos con AF, 9, 36, 299-302, 307; cuestiones ginecológicas y de fertilidad, 25-27, 138-148, 304; cuestiones hematológicas, 18-20, 301-302; cuestiones psicosociales, 36, 308-309; diabetes y salud vascular, 304-305; transición de los

servicios de cuidados, 305-308; tumores sólidos en, 40-41, 302-304
pancitopenia, 242, 406
páncreas, 77, 160, 321; pancreática, disfunción por células beta, 183; pancreática, insuficiencia, 106
papilomavirus humano, inmunización para el, ver *vacunaciones, inmunizaciones*
pene, 65, 397, 403, 416
pépticos, trastornos, ver *cuestiones gastrointestinales*
pérdida de audición, sistemas de amplificación, 196-200; exámenes de diagnóstico, 190-192, 194, 200-201, 262, 378, 410; ferroquelantes, efectos posibles de los, 201; identificación e intervención precoz para 195-196; manejo quirúrgico de, 198-200; recursos útiles para, 202; tipos de, 39, 190-197, 296
peritonitis, 97, 407
peso, ver *obesidad, sobrepeso; falta de peso; dieta; nutrición;* sibilancia, 89
piel, ampolla, 242, 375; cáncer, 261; descamación, 242, 383; eritrodermia, 242, 386; exámenes dermatológicos postrasplante, 265; fibroblastos, 47-49, 200, 214; GvHD cutáneo (piel), 242, 261; *manchas café con leche*, 38, 43, 49, 113, 233, 402; oscurecimiento de la, 241; piel reseca, 241
pirosis, 97
pituitaria, 77, 157, 160, 161, 163, 164, 174, 181, 183, 397, 406, 407, 414
placa de crecimiento, ver *cierre epifisiario*
plaquetas, 59, 64, 65, 66, 82-83, 102, 108, 141, 211, 214, 228, 231, 407
polidactilia preaxial, 122
polifarmacia, 20, 87, 408
portador, como donante, 214-215; cáncer riesgo de en, 16-17, 29, 320-324; examen, 45-50; riesgo de AF en cada embarazo, 38
potasio, 243
probando, 51, 408
prolactina, 182
proteína C reactiva sérica, 92
prueba de respiración del hidrógeno, 92
pseudomembrana, formación de una, 242
psicosociales, cuestiones, 255, 308-309, 330-347; comportamientos de alto riesgo, 339, 343; recomendaciones para el médico, 346-347
pubertad, 173-175, 182-184, 409-410; aparición precoz, 173; beneficios del tratamiento para mineralización ósea, 178-179; brote mamario, 139, 173; relación de la edad en el trasplante,

144-146; retraso, 24, 139, 153-154, 157, 173-174, 179, 263, 409-410
pulgar, anomalías de, 115-123; cirugía del oponente, 114; hipoplástico, flotante (pouce flottant) o ausente, 38-39, 112-113, 115-119, 200-201; pulgarización, 114, 116, 119-121; pulgares duplicados, 38-39, 122-123, 336; trifalángico, 39, 121-123
pulmonares, complicaciones, postrasplante, 23, 213, 221; función, 213, 264
pulmones, 40, 231, 241
pulmonía, 89
quimerismo, mixto, 33, 256, 265
radiografía de tórax, 239, 290, 292
reflujo, alcalino, 89; esofágico, 179; gastroesofágico (GER) 89, 92, 96, 231, 385, 410; uretral, 231
reflujo gastroesofágico (ERGE), ver *reflujo*
remedios herbales, 108-109, ver *vitaminas, minerales y remedios herbales*
retención de líquidos, 241, 247
riñón, ver también *sistema renal*; ausente, herradura, hipoplástico o displástico, 40; diálisis, 243
ronquera, 287
ruptura cromosómica, prueba de fragilidad o de, 47-50, 113, 200, 239; AF, diagnóstico confirmatorio previo a TCMH, 30; examen para descartar AF en donante de TCMH 31, 239, ver también *diagnóstico de AF*
sangrado, 78, 80, 89, 105, 108, 141, 142, 199, 206, 232, 241, 243, 262, 287, 390, 407; ácidos grasos de omega-3 (aceite de pescado), 108; cistitis hemorrágica, 208, 241, 247; efecto secundario de ciclosporina A/tacrolimus, 243; metrorragia, 176; mucosa, 83; oral, 287; por adenoma hepático, 103; por ginkgo, 232; por intubación duodenal, 92; por reflujo gastroesfágico (RGE), 89; riesgo de medicamentos como aspirina o ibuprofeno, 83; uterino o menstrual, 141, 142
seguros, problemas con, 36, 229, 230, 262, 309, 317, 344; autorización de su aseguradora antes de iniciar la búsqueda, 235
Self Help for Hard of Hearing People (SHHH), 203
senos, sinusitis, 91, 96, 216, 233, 239
sepsis, 206
serología, 216
serositis, 242
sexual, funcionalidad, 300-301, 343-344; historial, 231; sexualmente, enfermedades transmitidas, 26, 140

sindactilia, 39, 411
síndrome de ductos biliares ausentes, 242
síndrome del asa ciega, 90, 412
sistema renal, anomalías del, 41, 138, 233, 241, 255; función, 210, 213-214, 239, 243, 264; hidronefrosis, 16, 39, 239, 394; hidrouretra, 39, 394; toxicidad, 221; ultrasonido para pacientes *BRCA2*, 261, 264, 317
sonda de gastrostomía, 96, 97, 98, 105, 390
sonda gastroyeyunal, 96
sonda nasogástrica, 96, 98, 412
sonda nasoyeyunal, 96, 412
sordera, 39, 190-192, 199
Sprengel, 39, 383
talasemia, 56, 76, 78, 206, 413
taquiapnea, 75
terapia anticonvulsiva, riesgos de la, 182
terapia auditiva y del lenguaje, 22, 189, 195-196
testículos, 39, 176
tiroides, 414; adultos, estado de la tiroides en, 179-180; efecto de la terapia anticonvulsiva o metaclopromida en, 182; hipoparatiroidismo, 77, 181, 396; hipotiroidismo, 23, 32, 77, 153, 155, 161-163, 181, 183-184, 396; post-TCMH, función, 182, 218, 221, 241, 247, 255, 257
tiroxina globulina enlazante (TBG, T4, FT4), 157, 161-163, 263, 414
tos, 89
tracto urinario, anomalías congénitas, 16, 255; cistitis hemorrágica, 208, 241, 247; glucosa en la orina, 159; niveles de ácido metilmalónico en la orina, 56; reflujo uretral, 231
transaminasa aspartato (AST), 101, 102, 104, 264, 377, 378, 415
transaminitis, 65, 80
transfusiones, efecto en la sobrecarga de hierro, 19, 76, 256-257; efecto en el trasplante, 75-76, 211, 255-256; en pacientes adultos no trasplantados con insuficiencia medular ósea, 301-302; familiares como donantes, 76; por sangrado uterino anormal, 141-142; supresión de la menstruación para disminuir el riesgo antes de la transfusión previa al trasplante, 145; transfusiones de plaquetas, 82, 83, 141, 415; embarazo, transfusiones relativas al, 147; tipificación HLA y búsqueda de donante antes de que surja la necesidad, 19, 233-235
transposones, 269
traqueomalacia, 89, 415
trasplante, células madre hematopoyéticas, ver temas individuales a continuación

trasplante, donante no emparentado, 226-252; alternativas a, 249; búsqueda de donante, autorización de la aseguradora, 235; búsqueda de donante, selección, y momento del proceso, 70-71, 233-240; elegibilidad para el trasplante, 229, 239; evaluación inicial en el centro de trasplante, 230-233; exclusión, criterio para, 239-240; indicaciones para, 69-74, 227-230; infección postrasplante, 247-249; profilaxis de enfermedades infecciosas, 244-245; recolección de células madre autólogas, 248, 380; visión general, factores de riesgo y resultados de, 226-228

trasplante, donantes emparentados compatibles, 204-224; fuente del injerto de células madre, 216-217; indicaciones de trasplante, 209-214; momento del trasplante, 69-74, 210; postrasplante, evaluación y complicaciones de, 221-222; pre-trasplante, evaluación, paciente y donante, 215-216; regímenes citoreductivos, TBI y no TBI, 207-209, 217-218; selección de donante, 216-217; terapia de andrógenos y citocinas previa al trasplante, 213-214; trasplantes, visión general y resultados de los, 204-205

trasplante, efecto de las anomalías clonales, ver *clones, anomalías citogenéticas clonales*

trasplante, efectos tardíos, 219, 221-222, 229, 245-249, 254-266; calidad de vida, 36, 262; complicaciones oculares, 261, ver también *visión*; crecimiento y desarrollo, 257; endocrino, 182, 222, 257; etiología de, 255; hematología, 256; inmunología, 259-260; riesgo de malignidades, 260-261; síndrome metabólico, 259, ver también *metabólico, síndrome*; sobrecarga de hierro, 256-257, ver también *hierro, sobrecarga de*

trasplante, enfermedad injerto contra anfitrión (GvHD), 221, 245, 247, 248, 250, 253, 271, 385; complicaciones oculares, ver *visión*; crónico cutáneo, 261; crónico intestinal, 106; manejo de, 219-221, 242-244; medicamentos concurrentes, efecto en, 232; mortalidad por, 206, 243; profilaxis, 75, 204-208, 219-221, 240-244, 254-255; recuperación inmunitaria afectada por, 260; riesgo de carcinoma por, 64, 106, 219, 246, 260; riesgo de infección, 244-245, 247; riesgo de, 209-210, 214, 217, 221; terapia preventiva, efectos secundarios de la, 243

trasplante, evaluación a largo plazo postrasplante, 255-262; calidad de vida, 262, ver también *calidad de vida*

trasplante, fuente de células madre, médula, 217, 220, 227-228, 239-240; sangre del cordón umbilical, 217, 219-220, 222, 227-228, 234-238, 250, 326, 411; sangre periférica, 214-215, 217, 234, 237, 238, 240, 250, 256, 411

trasplante, función del órgano, efecto en el trasplante, 77, 210, 213, 221-222, 227-228, 240, 258
trasplante, injerto, 216-221; falla del injerto, profilaxis y tratamiento, 206-208, 219-221, 240-241, 245-247; prendimiento, 216, 219-221, 276, 278
trasplante, inmunosupresión y reconstitución inmunológica, 32, 240-241, 243-245, 259, 264, 339
trasplante, irradiación, efecto en la fertilidad, 144-146; factor de riesgo de cáncer, 246-247; irradiación torácica abdominal (TAI), 217; régimen preparatorio sin irradiación, 208, 217-219; sensibilidad de los pacientes con AF a la, 295; TBI, efectos secundarios de, 241; TBI, régimen citoreductivo basado en, donante emparentado compatible, 204-209, 211, 217-218; TBI, régimen citoreductivo, donante no emparentado, 240-241; terapia preparatoria, efectos secundarios de la, 241
trasplante, opciones de procreación antes del, 26, 31, 145-146
trasplante, selección del centro de trasplante, 11, 18, 30, 57, 70, 208-209, 229-230
trasplante, transfusiones antes del, ver *transfusiones*
trasplante, uso de andrógenos antes del, ver *andrógenos*
trasplantes, inmunizaciones postrasplante, ver *vacunaciones, inmunizaciones*
trombocitopenia, 27, 55, 69, 80-83, 103, 141, 147
tromboembolismo, 99, 415
tumor, ver *cáncer* o tipo específico de cáncer
tumor de Wilms, 30, 40, 43, 52, 261, 318, 416
uñas, 122, 233, 242
uso del tabaco, ver *fumar*
útero, 39-40, 138, 146, 176, 416; sangrado uterino o menstrual, 141-142
VACTERL, VACTERL-H, 15, 43, 52, 89
vacunaciones, inmunizaciones, 32, 231; hepatitis A y B, 105; HPV, 26, 28, 35, 140, 144, 149, 247, 260-261, 264, 288, 303; postrasplante, 259-260, 264; influenza, 33, 260
vaginal, resequedad, vaginitis, estrechamientos, 242
vello, facial, púbico, cuero cabelludo, 65, 241-243, 247, 396
vellosidades coriónicas, muestreo de, 324, 383, 404
vesícula biliar, enfermedad de la, 91
vía central, 96, 395
visión, 38; astigmatismo, 39; cataratas, 33, 35, 39, 241, 247, 261, 300; complicaciones oculares postrasplante, 33, 242, 247, 255, 261; estrabismo, 39; exámenes, 261; fotofobia, 242, 390; retinopatía microvascular izquémica, 261; síndrome de

queratoconjuntivitis sicca, 242, 261, 412; visión, pérdida, efecto secundario de deferoxamina, 80-82
vitaminas, minerales y remedios herbales, 231; antioxidantes, 107-108; calcio, 148, 160, 178-179, 258, 263; complementos, 95, 107-109, 179; folato, 41, 43, 56, 95, 399; jugo de frutas u otras bebidas fortificadas, 108-109; magnesio, 243; niveles de vitaminas solubles en grasa, 105, 107; potasio, 243; remedios herbales, 231-232; terapia con mega vitaminas, 107-108; vitamina B12, 41; vitamina C, 108; vitamina D, 148, 160, 178-179, 258, 263, 374; vitaminas A y E, riesgos de cáncer de, 108-109; vitaminas, efecto de la colestasis en, 107; zinc, 95
vómitos, 90, 93, 97, 241-242, 247
yeyuno, 39, 417