



FACULTADE DE ENFERMARÍA

**FACULTAD DE ENFERMERÍA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS ENFOQUES EN EL
TRATAMIENTO DE LA
ANEMIA DE FANCONI**

Realizado por: García Fernández, Ana
Tutor/a: Pérez Castuera, María Isabel
Convocatoria Junio
2021-2022



FACULTADE DE ENFERMARÍA

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Grado en Enfermería

El Proyecto Fin de Grado, titulado: “**Nuevos enfoques en el tratamiento de la Anemia de Fanconi**”, ha sido realizado por la abajo firmante.

Santiago de Compostela, 10 de junio de 2022

A alumna:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ana García Fernández', written in a cursive style.

Fdo.: García Fernández, Ana

Vº Bº

A titora:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'María Isabel Pérez Castuera', written in a cursive style.

Fdo.: Pérez Castuera, María Isabel

ÍNDICE

- RESUMEN.....	I
- INTRODUCCIÓN.....	1
- Anemia de Fanconi.....	2
- Clínica.....	3
- Diagnóstico.....	5
- JUSTIFICACIÓN.....	6
- OBJETIVOS.....	7
- DISEÑO METODOLÓGICO.....	7
- RESULTADOS.....	9
- Principales líneas de tratamiento.....	9
- Trasplante de células madre hematopoyéticas.....	10
- Tratamientos alternativos.....	11
- Terapia génica.....	12
- Cuidados de enfermería en la Anemia de Fanconi.....	15
- CONCLUSIONES.....	18
- BIBLIOGRAFÍA.....	20

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- Hemoglobina (Hb)
- Anemia de Fanconi (AF)
- Hormona del crecimiento (GH)
- Síndromes mielodisplásicos (MSD)
- Leucemia mieloide aguda (AML)
- Diepoxibutano (DEB)
- Mitomicina C (MMC)
- Trasplante células madre hematopoyéticas (SCT)
- Cruzamientos intercatenarios (ICL)
- Antígenos leucocitarios humanos compatibles (HLA)
- Células madre hematopoyéticas (SC)
- Síndrome mielodisplásico (MDS)
- Insuficiencia de la médula ósea (BMF)
- Vectores lentivirales (LV)
- Fecundación in vitro (FIV)

RESUMEN

Introducción: la Anemia de Fanconi es un trastorno autosómico recesivo, con identificación de mutaciones en los genes FANC, implicados en las vías de reconocimiento del daño y reparación del ADN. Cursa con trastornos en la médula ósea, anomalías endocrinas, reproductivas y de desarrollo y tendencia al cáncer, y resulta esencial un diagnóstico temprano que proporcione a cada paciente los cuidados y tratamiento específicos.

Justificación: se considera una enfermedad rara, aunque las últimas evidencias indican que el número de pacientes afectados es más elevado de lo que se estimaba. La aparición de neoplasias malignas y patologías concomitantes conducen a una esperanza de vida no superior a los 40 años.

Objetivos: conocer los avances que se están llevando a cabo para conseguir un tratamiento definitivo que cure la enfermedad, así como las principales líneas de tratamiento que se siguen en la actualidad y los cuidados de enfermería que se requieren.

Diseño metodológico: se ha realizado una revisión sistemática empleando herramientas y motores de búsqueda especializados en información científica.

Resultados: actualmente, la única opción de tratamiento es el trasplante de células madre para tratar las insuficiencias medulares, aunque esta opción no mejora el resto de los síntomas. Los ensayos clínicos de terapia génica pretenden postularse como una opción de tratamiento viable, sin embargo, aún no se han conseguido resultados lo suficientemente favorables.

Conclusiones: hoy en día el objetivo principal es proporcionar al paciente la mejor calidad de vida posible paliando las limitaciones físicas y medulares que provoca la enfermedad. Las investigaciones en terapia génica, desarrolladas en los últimos años, muestran resultados prometedores.

Palabras clave: Anemia, Anemia de Fanconi, Trasplante de células madre hematopoyéticas, Terapia génica, Edición genética.

RESUMO

Introdución: A Anemia de Fanconi é un trastorno autosómico recesivo, con identificación de mutacións nos xenes FANC, implicados nas vías de recoñecemento do dano e reparación do ADN. Cursa con trastornos na medula ósea, anomalías endocrinas, reprodutivas e de desenvolvemento e tendencia ao cancro, e resulta esencial un diagnóstico temperán que proporcione a cada paciente os cuidados e tratamento específicos.

Xustificación: considérase unha enfermidade rara, aínda que as últimas evidencias indican que o número de pacientes afectados é máis elevado do que se estimaba. A aparición de neoplasias malignas e patoloxías concomitantes conducen a unha esperanza de vida non superior aos 40 anos.

Obxectivos: coñecer os avances que se están levando a cabo para conseguir un tratamento definitivo que cure a enfermidade, así como as principais liñas de tratamento que se seguen na actualidade e os cuidados de enfermería que se requiren.

Deseño metodolóxico: realizouse unha revisión sistemática empregando ferramentas e motores de procura especializados en información científica.

Resultados: actualmente, a única opción de tratamento é o transplante de células nai para tratar as insuficiencias medulares, aínda que esta opción non mellora o resto dos síntomas. Os ensaios clínicos de terapia génica pretenden postularse como unha opción de tratamento viable, con todo, aínda non se conseguiron resultados o suficientemente favorables.

Conclusións: hoxe en día o obxectivo principal é proporcionar ao paciente a mellor calidade de vida posible paliando as limitacións físicas e medulares que provoca a enfermidade. As investigacións en terapia génica, desenvoltas nos últimos anos, mostran resultados prometedores.

Palabras chave: Anemia, Anemia de Fanconi, Transplante de células nai hematopoéticas, Terapia génica, Edición xenética.

ABSTRACT

Introduction: Fanconi anemia is an autosomal recessive disorder with identified mutations in the FANC genes involved in DNA damage recognition and repair pathways. It causes bone marrow disorders, endocrine, reproductive and developmental abnormalities and a tendency to cancer, and early diagnosis is essential to provide each patient with specific care and treatment.

Justification: it is considered a rare disease, although the latest evidence indicates that the number of affected patients is higher than previously estimated. The appearance of malignant neoplasms and concomitant pathologies lead to a life expectancy of no more than 40 years.

Objectives: to know the advances that are being made to achieve a definitive treatment to cure the disease, as well as the main lines of treatment currently being followed and the nursing care required.

Methodological design: a systematic review was carried out using tools and search engines specialized in scientific information.

Results: currently, the only treatment option is stem cell transplantation to treat spinal cord failure, although this option does not improve the rest of the symptoms. Clinical trials of gene therapy are intended as a viable treatment option, however, sufficiently favorable results have not yet been achieved.

Conclusions: today the main objective is to provide the patient with the best possible quality of life by alleviating the physical and spinal limitations caused by the disease. Research in gene therapy, developed in recent years, shows promising results.

Key words: Anemia, Fanconi's anemia, Hematopoietic stem cell transplantation, Gene therapy, Gene editing.

INTRODUCCIÓN

La anemia es una patología hematológica que se produce cuando los niveles de hemoglobina (Hb) y/o de glóbulos rojos son insuficientes para satisfacer las necesidades fisiológicas del organismo. La Hb tiene un papel fundamental en el transporte de oxígeno a los tejidos del organismo, por lo que su escasez tiene consecuencias graves en la salud del individuo, viéndose implicados numerosos órganos y el correcto funcionamiento del organismo.

La incidencia de la anemia en la población mundial es muy elevada, viéndose afectada más de un tercio de la población, sobre todo niños menores de 5 años, mujeres y ancianos, debido, fundamentalmente, a las variaciones fisiológicas que se producen de forma natural a lo largo de la vida de un individuo en función de su sexo y raza, así como a otros factores como la genética, el ambiente o el embarazo (Figura 1). La prevalencia varía según la zona geográfica, viéndose más afectadas aquellas regiones que cuentan con una deficitaria asistencia sanitaria y una dieta pobre en nutrientes.

A nivel clínico, el diagnóstico se lleva a cabo a través de una analítica sanguínea que demuestre una baja concentración de Hb o un bajo hematocrito, aunque para la conocer la causa subyacente es fundamental tener en cuenta el recuento de glóbulos rojos, el volumen corpuscular medio o los reticulocitos en sangre.

Population	Nonanemic	Anemia		
		Mild	Moderate	Severe
Children 6–59 months of age	≥110	100–109	70–99	<70
Children 5–11 years of age	≥115	110–114	80–109	<80
Children 12–14 years of age	≥120	110–119	80–109	<80
Nonpregnant women (15 years of age and above)	≥120	110–119	80–109	<80
Pregnant women	≥110	100–109	70–99	<70
Men (15 years of age and above)	≥130	110–129	80–109	<80

Figura 1. Concentración de hemoglobina según edad, según Chaparro et al.¹

La anemia se puede clasificar en tres grandes categorías en base a la afectación hematológica de los glóbulos rojos: debido a un descenso en la producción, debido a un

aumento en la destrucción o debido a una gran pérdida de sangre. Las causas y características de los principales tipos de anemia se pueden ver reflejados en la Figura 2.

Increased RBC loss/destruction		Deficient/defective erythropoiesis				
Blood loss		Excessive hemolysis				
Acute	Chronic	Acquired	Hereditary	Microcytic	Normocytic, normochromic	Macrocytic
Postpartum hemorrhage	<ul style="list-style-type: none"> • Heavy menstrual bleeding • Gastrointestinal blood loss (hookworm infection, ulcers, schistosomiasis) • Urinary blood loss (schistosomiasis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Immune mediated • Microangiopathic • Infection (malaria) • Hypersplenism 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin disorders (sickle cell disorders and thalassemias) • Enzymopathies (G6PD deficiency) 	<ul style="list-style-type: none"> • Iron deficiency • Anemia of inflammation (chronic disease) • Thalassemias • Vitamin A deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia of inflammation (chronic disease) • Renal disease • Bone marrow failure (aplastic anemia, leukemia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Folate deficiency • Vitamin B12 deficiency

Figura 2. Clasificación de los tipos de anemia en función del mecanismo biológico de causalidad, según Chaparro et al. ¹

Dentro de las deficiencias hematológicas provocadas por un descenso en la producción de glóbulos rojos se encuentra la Anemia de Fanconi, cuya fisiopatología está relacionada con un descenso generalizado y progresivo de todas las células sanguíneas, provocando en el individuo una mayor susceptibilidad al desarrollo de otras patologías concomitantes.

1, 2

Anemia de Fanconi

La Anemia de Fanconi es un trastorno genético pluripatológico, multiorgánico y poco frecuente que se caracteriza por la presencia de anomalías y malformaciones congénitas, insuficiencias medulares y una fuerte predisposición al cáncer. El principal defecto genético es la apoptosis y la alteración del ciclo celular normal, lo que produce una gran pérdida de células madre y, por ende, una reducción en la formación del resto de células sanguíneas.

Las manifestaciones varían entre un paciente y otro, siendo la infancia el período de tiempo principal de expresión de la enfermedad. Resulta de vital importancia el diagnóstico temprano de la variante patogénica afectada con el fin de establecer de forma temprana el manejo clínico del paciente. ^{3, 4, 5}

Clínica

Al tratarse de una enfermedad con múltiples sistemas afectados, se debe llevar a cabo un abordaje integral de la clínica del paciente con el objetivo de adaptar los cuidados y el tratamiento a las necesidades del individuo.

A nivel hematológico, se debe sospechar FA en aquellos pacientes pediátricos o adultos jóvenes en los que se presente alguna de las siguientes alteraciones: hipoplasia o anemia aplásica, citopenia, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, neoplasias epiteliales malignas o macrocitosia sin explicación aparente. La coexistencia de malformaciones o anomalías congénitas y la aparición de alguna de las anteriores alteraciones mencionadas suelen darse de forma habitual en los pacientes con AF, siendo el diagnóstico más certero cuantas más alteraciones se identifiquen.⁶

El sistema endocrino es uno de los más afectados en los pacientes con AF debido a las deficiencias nutricionales y del desarrollo que provocan baja estatura, característica patognomónica de los pacientes con AF, y bajo peso al nacer, derivados de las carencias hormonales. Asimismo, el metabolismo de la glucosa suele verse afectado, por lo que la mayoría de pacientes con AF sufren resistencia a la insulina, aunque esta diabetes no podría englobarse en ninguno de los tipos de las clasificaciones actuales. También suele presentarse hipotiroidismo el cual, aunque no está ampliamente estudiado, parece estar relacionado con un proceso autoinmune. La dislipidemia y la obesidad están fuertemente ligadas con la AF, probablemente causados por las anomalías metabólicas y las deficiencias nutricionales.

Muchos de los pacientes que sufren AF nacen con anomalías óseas como radio y antebrazo acortado, curvo o ausente; subdesarrollo, ausencia o duplicado del pulgar; o deterioro de los movimientos básicos de muñeca, dedos y codo. Estas anomalías generan problemas durante el crecimiento del individuo que deben ser valoradas y tratadas por especialistas.

La salud bucal juega un papel muy importante en la prevención de patologías graves como la aparición del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, cuya incidencia es de 500 a 700 veces mayor en pacientes con FA que en la población general. Además, la AF puede manifestarse en la boca del individuo con ausencia o defecto en la formación y desarrollo

de la dentadura. También es frecuente la aparición de sangrados e infecciones como el herpes, el agrandamiento de encías, las neuropatías y la presencia de úlceras bucales debido a la insuficiencia de la médula ósea, que pueden llegar a progresar, si no se tratan, hacia un cáncer bucal.

Las manifestaciones dermatológicas suelen ser las primeras en aparecer en pacientes que sufren AF. Se producen cambios en la pigmentación de la piel, generalmente en forma de pecas dispersas de color oscuro a lo largo del cuerpo; por otro lado, debido a las insuficiencias hematológicas es frecuente la aparición de hematomas de distinto tamaño. A menudo, los pacientes con AF desarrollan dermatosis neutrofílica aguda o Síndrome de Sweet, caracterizado por la presencia de lesiones rojas con nódulos centrales que causan dolor y que suelen ir acompañadas de fiebre. Estos pacientes también tienen tendencia a la aparición de verrugas y cánceres de piel también debidos a las anomalías medulares.

El sistema gastrointestinal también se ve afectado debido a las anomalías en el desarrollo. En términos generales, los pacientes con AF suelen presentar atresia esofágica y/o gastrointestinal, fístulas y anomalías anorrectales. Además, estas deformidades pueden llegar a afectar al buen funcionamiento de otros sistemas, como el urinario o reproductor. Del mismo modo, derivadas de estas complicaciones, suele desarrollarse una ingesta deficiente con presencia de náuseas, vómitos y diarrea.

Por otro lado, cada vez son más las mujeres con AF que llegan a edad reproductiva gracias a los avances en el tratamiento, por lo que es de vital importancia la atención ginecológica debido a la alta probabilidad que existe de padecer complicaciones asociadas. Las pacientes con AF suelen sufrir retraso puberal o ausencia de menarquia hasta la adolescencia tardía, menorragia que provoca anemias y la consecuente necesidad de transfusiones sanguíneas, insuficiencia ovárica prematura alrededor de los 30 años, así como una mayor predisposición a tener una densidad ósea baja que provoca la aparición de osteoporosis. Además, cinco genes relacionados con la AF muestran una mayor predisposición al desarrollo de cáncer de mama.

La vida reproductiva de la mujer se ve afectada por todos estos síntomas anteriormente descritos, además, las pacientes con AF suelen tener una fertilidad reducida provocada,

en parte, por el retraso puberal y la menopausia prematura. Aunque hay escasa evidencia al respecto, se sabe que la mayoría de mujeres con AF sufren una baja tasa de fecundidad ya que está supeditada al tratamiento con andrógenos.^{3,4}

Diagnóstico

En general, el diagnóstico se hace en los primeros años de vida, la edad media de diagnóstico son 7 años, aunque cuanto más grave sea la clínica antes se manifiesta, al evidenciarse generalmente una anemia aplásica u otras complicaciones hematológicas. También existen una serie de signos y síntomas anteriormente descritos que son característicos de la enfermedad.³

Una vez se diagnostica analíticamente la deficiencia hematológica en alguna de las líneas celulares, se procede al estudio de la médula ósea del paciente a través de una biopsia que evidenciará la existencia o no de la leucemia. El diagnóstico definitivo de la AF se realiza con una muestra de sangre periférica en base a la prueba de fragilidad cromosómica que cuantifican la rotura o fragilidad de los cromosomas cuando son expuestos a agentes clasmatógenos como el diepoxibutano o la mitomicina C a los que son hipersensibles. Se consolida el diagnóstico cuando el número de roturas cromosómicas es significativamente alto. Existe la posibilidad de que el conteo celular arroje un resultado negativo para la AF, pero persista la sospecha de un diagnóstico positivo, en estos casos se procederá a la realización de una biopsia de piel y su posterior exposición al DEB.^{3,4}

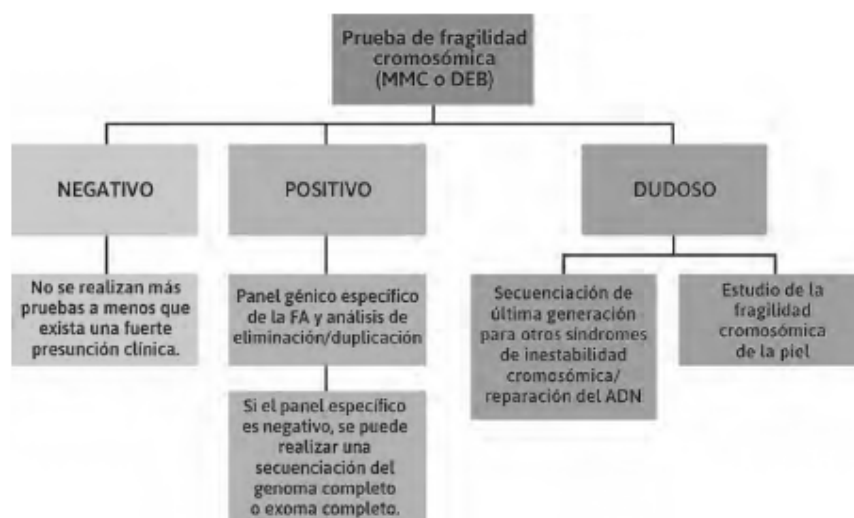


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de la AF en base a la fragilidad cromosómica, según Frohnmayer L et al.³

En función de los resultados obtenidos se establece la gravedad de la enfermedad y el consecuente manejo clínico del paciente.

JUSTIFICACIÓN

Las últimas evidencias y los datos recogidos por la Fanconi Anemia Research Foundation (FARF) sugieren que el alcance epidemiológico de la AF es más elevado de lo que se estimaba, siendo el género masculino el más afectado con una proporción de 1,2:1 respecto al femenino. Además, la mitad de estos pacientes son diagnosticados antes de los 10 años.⁷

En la actualidad, se estima una incidencia de 1 de cada 136.000 recién nacidos y 1 de cada 360.000 nacidos vivos, resultando portador 1 de cada 181 pacientes. Los últimos datos obtenidos a nivel europeo muestran una incidencia de entre 4 y 7 diagnosticados por millón de nacidos vivos.^{7,8}

Según un estudio publicado por Rosenberg et al en 2011 la frecuencia de portadores de FA en América del Norte era de 1 por cada 181 habitantes y de 1 por cada 93 habitantes en Israel. Además, existen poblaciones específicas en las que la incidencia se sitúa en 1 por cada 100 habitantes como son los judíos esquenazi, los afrikáneres, los africanos subsaharianos, los gitanos españoles y los asiáticos del sur de la India y Pakistán, debido a la alta prevalencia de relaciones endogámicas.^{3,9}

A nivel clínico, según los últimos registros disponibles, la mayoría de las citopenias y las insuficiencias medulares se presentan de forma temprana en el paciente, generalmente en torno a los 7 años y, en aquellos casos en los que no se diagnostica de forma temprana, se hace antes de los 40 años, al igual que las neoplasias malignas. Asimismo, el propio desarrollo y avance de la enfermedad y la aparición de patologías concomitantes, implican largas estancias hospitalarias, tratamientos prolongados y, por ende, un aumento en el gasto sanitario.^{10,11}

Por otro lado, las enfermedades de larga duración implican grandes costes personales y familiares debido a la complejidad que rodea a las mismas, relacionados con el aislamiento social al que se ve sometido, en este caso, el paciente trasplantado o inmunodeprimido, que le impide el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria y las actividades sociales o la propia compañía familiar durante el ingreso. Además, el

diagnóstico de la enfermedad genera un sentimiento de ansiedad en el paciente, relacionada con la incertidumbre del futuro. ¹⁰

Por todo ello, el presente trabajo pretende, partiendo de las terapias actuales, mostrar los avances en el campo de la investigación que pueden llegar a proporcionar una mejor calidad de vida a estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Conocer los nuevos enfoques terapéuticos dirigidos al tratamiento y/o posible curación de la Anemia de Fanconi.

Objetivos secundarios

- Conocer la base genética que provoca el desarrollo de esta enfermedad.
- Examinar las principales líneas de tratamiento que se proporcionan en la actualidad, a fin de paliar los efectos de la enfermedad y las complicaciones derivadas de la misma.
- Valorar la importancia de los cuidados de enfermería durante las distintas etapas de la enfermedad.

DISEÑO METODOLÓGICO

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática empleando herramientas y motores de búsqueda especializados en información científica como PubMed y Science Direct, así como la guía clínica de cuidado de la Fundación Anemia de Fanconi, con el objetivo de obtener documentos clave actualizados que permitieran alcanzar los objetivos propuestos.

Mediante el uso de las palabras clave que figuran en la tabla I, y combinaciones de las mismas, inicialmente se realizó una búsqueda sin filtros de temporalidad, a fin de obtener una visión mas amplia de la evolución en la investigación sobre la Anemia de Fanconi, para posteriormente acotar la búsqueda a los 15 últimos años. Para la selección de artículos se utilizaron criterios de inclusión tales como: publicaciones referidas exclusivamente al tratamiento y cuidados en la anemia de Fanconi y a las investigaciones en terapia génica y ensayos clínicos concernientes a dicha enfermedad. Asimismo, se

descartaron todos aquellos artículos cuya actualidad y validez hubieran quedado desfasadas o cuya veracidad se viese limitada por intereses de terceros.

Tras la aplicación de los filtros y criterios anteriormente citados, se acotó la búsqueda y, tras la lectura de título y resumen, se seleccionaron para la lectura completa los últimos artículos hasta conseguir la selección final.

En la búsqueda se han recuperado, entre otros, artículos de revisión científica y ensayos clínicos utilizando los términos y sus correspondientes resultados que a continuación se exponen en la siguiente tabla:

Buscador	Palabras clave	Nº de referencias encontradas	Selección tras aplicación de filtros	Selección por lectura de título y resumen	Selección tras lectura completa	Referencias utilizadas
Pubmed	Anemia	244.711	49.311	10	4	1,2
Google	Fundación Anemia de Fanconi	25.100	1	1	1	3
Pubmed	Fanconi Anemia	6.023	2.240	15	6	4, 5, 7, 8, 9, 25
Science Direct	Fanconi Anemia	14.162	8.165	5	3	10, 13
Science Direct	Hematopoietic cell transplantation in Fanconi Anemia	3.269	2.284	2	1	12
Pubmed	Hematopoietic cell transplantation in Fanconi Anemia	467	196	6	4	6, 11, 19
Pubmed	Gene Therapy	448.015	177.862	2	2	15,
Science Direct	Gene Therapy in Fanconi Anemia	6.203	4.099	3	2	15, 22
Pubmed	Fanconi Anemia Gene Editing	38	31	5	4	9, 13, 24
Pubmed	Fanconi Anemia Gene Therapy	611	257	8	7	16, 17, 18, 20, 21, 22, 23
Pubmed	CRISPR-Cas9 Fanconi Anemia	34	29	2	2	14

Tabla I. Elaboración propia

RESULTADOS

Hasta el momento se han encontrado 23 genes que se encuentran implicados en las vías de reconocimiento del daño y reparación del ADN: son los llamados genes FANC (A, C, G, B, E, F...) situados en distintos cromosomas. En las células se producen de forma habitual lesiones en las hebras del ADN, a causa de la exposición a agentes químicos o físicos, o bien durante el proceso natural de replicación: son los llamados cruzamientos intercatenarios (ICL), que, en condiciones normales, nuestro organismo es capaz de reparar para llevar a cabo debidamente los procesos de replicación. Las proteínas codificadas por los genes FANC están involucradas en la denominada vía o ruta de Fanconi, y trabajan asumiendo la reparación del daño. Sin embargo, la presencia de variantes de los genes FANC, conduce a la producción de proteínas anómalas carentes de capacidad para identificar y reparar dichas lesiones, ante lo cual se interrumpirá la vía y se impedirá la correcta reparación de los ICL. Ello provoca fragilidad cromosómica, y afecta significativamente a la calidad de las células madre hematopoyéticas (SC) dando lugar a las manifestaciones clínicas anteriormente mencionadas.

La heterogeneidad de la sintomatología en la AF está muy relacionada con las características genéticas de sus portadores. La mayoría de variantes FANC son autosómicas recesivos, es decir, los genes de ambos progenitores son portadores del alelo que contiene de la enfermedad. Existen excepciones como el gen FANCB, de herencia recesiva ligada al cromosoma X, o el gen FANCR/RAD51, de herencia autosómica dominante.^{3,7}

Principales líneas de tratamiento

En la actualidad, la mitad de los pacientes con AF fallecen antes de alcanzar la pubertad y la otra mitad sufre algún tipo de alteración hematológica grave antes de alcanzar los 40 años. No existe un tratamiento específico que cure la AF de forma íntegra, por lo que el objetivo es proporcionar al paciente la mejor calidad de vida posible paliando las limitaciones físicas y medulares y las patologías concomitantes.⁵

En las fases iniciales de la enfermedad se produce, de forma progresiva, la aparición de anemia, por lo que es necesario llevar a cabo un control habitual de los niveles de hemoglobina en sangre para prevenir la necesidad de un concentrado de glóbulos rojos.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante de células madre hematopoyéticas (SCT) de donante alogénico es actualmente el único tratamiento curativo para la insuficiencia medular (BMF) que sufren los pacientes con AF, con el objetivo de inducir la hematopoyesis normal del mismo. En estos casos, la principal opción es la donación de un hermano con antígenos leucocitarios humanos compatibles (HLA), seguido de un donante no emparentado con alelo compatible, y siempre en aquellos casos en los que la primera opción no es la apropiada o no se encuentra disponible. Las características hereditarias de la FA hacen muy difícil la existencia de hermanos HLA compatibles sanos, por lo que, en la mayoría de casos, los pacientes deben recurrir a donaciones externas. En este sentido, se están llevando a cabo investigaciones con donantes haploidénticos, en los que se modifica el contenido de las células T mediante agentes externos, como alternativa en aquellos casos en los que no existan donantes compatibles; sin embargo, esta opción genera más complicaciones debido a la hipersensibilidad celular que caracteriza a esta enfermedad y su utilización todavía está siendo estudiada.¹¹

Por norma general, para conseguir la inmunosupresión del paciente y evitar el rechazo del injerto se utilizan dosis de radiación previas al trasplante, sin embargo, diversos estudios demostraron que los efectos secundarios de la radiación a largo plazo eran mucho más graves en pacientes con AF, produciendo toxicidades importantes y prolongando la aplasia medular.

Para intentar reducir estos efectos, se llevaron a cabo estudios en pacientes pediátricos, en los que, tratados con dosis bajas de radiación y SCT, se han conseguido tasas de supervivencia a 1 año del 92%, a 5 años del 89% y a 10 años del 86%. A pesar de todo, la efectividad de la radioterapia en el acondicionamiento previo al trasplante continúa generando controversias y resulta indispensable valorar el riesgo-beneficio en cada caso individual, ya que los efectos tardíos varían en función del paciente y el gen FANC afectado.^{11,12}

Asimismo, según las últimas evidencias, la tasa de supervivencia de los pacientes con AF ha mejorado notablemente al llevar a cabo el SCT antes de llegar a una insuficiencia medular total y la aparición de anomalías clonales, reduciendo la incidencia del rechazo del injerto a menos de un 10%, siendo fundamental la vigilancia y evaluación regular del

paciente. Sin embargo, el SCT no reduce la incidencia de tumores malignos fuera de la médula ósea secundarios a la AF como el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, cuya incidencia es superior en estos pacientes que en la población general. En estos casos, el único tratamiento viable es el quirúrgico, aunque el diagnóstico suele ser tardío lo que disminuye las probabilidades de éxito.^{3,11}

A pesar de lo positivo de este tratamiento, son muchas las complicaciones que se producen debido al mecanismo de funcionamiento de la AF. El propio defecto de reparación del ADN complica el trasplante de células madre debido a la necesidad de utilizar un agente alquilante y radiación para acondicionar el organismo y evitar que se produzca el rechazo de este; además, la AF produce en el paciente una mayor susceptibilidad al daño tisular que también favorece el rechazo del trasplante.¹¹

Tratamientos alternativos

En aquellos casos en los que el hemograma del paciente es desfavorable y no es viable llevar a cabo un trasplante con células madre se pueden llevar a cabo terapias alternativas que mejoren la calidad de vida del paciente. La terapia con andrógenos produce en el paciente un efecto similar al que se conseguiría con una transfusión sanguínea, recuperando los niveles de glóbulos rojos, plaquetas y neutrófilos y retrasando la necesidad de un trasplante. La metmorfina, antidiabético ampliamente conocido, también se ha utilizado para tratar los trastornos hematológicos iniciales de la FA. Según algunos estudios, la metmorfina tiene un efecto protector sobre las células, impidiendo su deterioro. En la actualidad se están llevando a cabo distintas investigaciones a fin de valorar la posible mejora en los hemogramas de los pacientes que siguen este tratamiento. También se han llevado a cabo estudios utilizando flavonoides naturales como la quercetina o las citosinas para tratar la AF, aunque los resultados son todavía muy prematuros.³

Por otro lado, también existe la posibilidad de utilizar la tecnología de la fecundación in vitro para conseguir embriones libres de enfermedad que puedan ser donantes compatibles para los hermanos enfermos. Para llevar a cabo este proceso, se seleccionarían aquellos embriones que estén sanos y sean HLA compatibles, estudiando su material genético y comprobando la existencia o no de genes FANC defectuosos. Posteriormente se procedería a la implantación de los mismos en el útero materno o su

congelación para el futuro. Son numerosos los casos a nivel mundial en los que se ha llevado a cabo con éxito este método para conseguir un hermano HLA compatible. Aunque este procedimiento se postula como una alternativa válida de tratamiento para pacientes sin donantes compatibles, son numerosas las controversias que existen a su alrededor al tratarse de una “selección a la carta” de embriones viables que no desarrollen la enfermedad. Además, la edad materna influye en la calidad de los óvulos que se fertilizan y, como consecuencia, suelen ser escasos los embriones que no están afectados por la enfermedad. Por otro lado, el hecho de disponer de un donante HLA compatible no elimina la necesidad de inmunodeprimir al paciente ni el riesgo de que se produzca el rechazo del trasplante.¹³

Terapia génica

La terapia génica se plantea como una posible solución a muchas de las enfermedades que afectan a la médula ósea, pudiendo ser una alternativa en aquellos casos en los que el paciente no dispone de un donante compatible de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, los defectos intrínsecos de la AF en las vías de reparación del ADN dificultan la viabilidad y el éxito de esta técnica.

El funcionamiento de la terapia génica se basa en la infusión en el paciente células madre propias corregidas genéticamente eliminando los alelos defectuosos que provocan la enfermedad. Para ello, se utiliza la capacidad biológica de un virus para entrar en las células del paciente y permitir el depósito del material genético corregido. El uso de retrovirus permite el intercambio de genes defectuosos por genes normales de forma segura y, dentro de esta familia, es el género lentivirus (LV) el que ofrece un mayor nivel de transcripción. El tipo de célula en el que se lleva a cabo la modificación influye en el éxito de la terapia debido a las diferencias en el ciclo celular, la capacidad de expansión, las vías que utilizan para llevar a cabo la reparación del ADN y la formación de la cromatina.^{6, 14}

En términos generales, las células con AF tienden al estrés oxidativo, a la inflamación y a la apoptosis y las limitaciones en la terapia génica están relacionadas con estas características: al modificar las células e introducir el gen viral estas pueden malignizarse, mutar o morir. Los primeros estudios con terapia génica que se llevaron a cabo evidenciaban ciertas dificultades: por un lado, las células madre hematopoyéticas de los pacientes eran demasiado débiles para soportar la modificación *ex vivo* y su posterior

transferencia, y, por otro, tras la terapia, el recuento de estas células y de las sanguíneas lejos de aumentar, disminuía.

En base a ello, se comenzó a estudiar el uso de lentivirus que permitieran alojar en su interior el gen FANC funcional e insertar dicho material genético en la célula del huésped de una forma segura y duradera. La principal ventaja de este tipo de virus es su capacidad para entrar en células que se encuentran en fase de división activa, como las células madre hematopoyéticas.¹⁵

En 2018 el Fred Hutchinson Cancer Research Center en Estados Unidos participó en un estudio que contaba con 3 pacientes pediátricos diagnosticados de FA con alteración del gen FANCA, en el que se analizaban nuevas formas de inmunosuprimir al paciente preservando la capacidad proliferativa de las células madre hematopoyéticas, la cual se había visto mermada con el uso de citoquinas en ensayos anteriores. Los resultados demostraron que solo en uno de los pacientes, que disponía de niveles altos de expresión de células CD34+ (marcador selectivo de células madre hematopoyéticas), se consiguió cierto potencial de repoblación, evidenciando la necesidad de preservar el mayor número posible de células madre para conseguir que sea efectiva la transferencia de las misma y dando así con una de las claves principales a la hora de conseguir que la terapia génica sea viable en la FA. Además, se descubrió que, provocando el agotamiento medular específico de linfocitos T y B, monocitos, granulocitos y células NK y evitando el de células CD34+, se obtenían niveles altos de células madre sin verse afectada su pluripotencialidad. Actualmente, el mismo instituto está llevando a cabo un ensayo clínico en fase I en 3 pacientes con FA con alteración del gen FANCA para estudiar la posible toxicidad y los efectos adversos a largo plazo de la terapia génica mediante el uso de lentivirus corregidos *ex vivo*, aunque los primeros resultados de dicho ensayo aún no han sido publicados.^{16, 17}

En España, se está ejecutando actualmente un ensayo clínico en fase I- II en 9 pacientes con alteración del gen FANCA utilizando terapia génica sin acondicionamiento previo de los mismos. Para ello, están utilizando un fármaco huérfano, que consiste en un vector lentiviral asociado al gen FANCA, y células CD34+ hematopoyéticas extraídas del propio paciente. Una vez realizado el proceso de transducción, se llevará a cabo la inoculación en el paciente de las células modificadas con el objetivo de lograr la repoblación y

restauración de la hematopoyesis. Los primeros resultados demuestran que el uso de lentivirus proporciona una mayor estabilidad en la transferencia y proliferación de las células hematopoyéticas siendo necesarias menos dosis de fármaco y, además, se observó que tras la inoculación se produjo cierta paralización en el avance de la insuficiencia medular de los participantes.^{18, 19}

En China, el Instituto Médico Genoinmune de Shenzhen está llevando a cabo un ensayo en fase I-II en 10 pacientes utilizando vectores lentivirales autoinactivantes portadores del gen FANCA que corrijan de forma autónoma los defectos genéticos.²⁰

El National Heart, Lung and Blood Institute en Estados Unidos está realizando el primer ensayo clínico en pacientes diagnosticados de FA y portadores del gen FANCC utilizando vectores retrovirales modificados. Las primeras evidencias arrojan resultados positivos en los valores celulares sanguíneos tras la transferencia, demostrando que el uso de lentivirus es también válido para tratar las alteraciones de otros genes FANC, en este caso el tipo FANCC.²¹

En definitiva, debido a la prematuridad que supone el uso de terapia génica en pacientes con FA, se postula como objetivo principal de todos los ensayos la evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo del uso de vectores lentivirales, del proceso de transducción *ex vivo* y de la posterior transferencia de genes, así como los efectos adversos que puedan presentarse en los pacientes implicados. Es importante tener en cuenta que, para formar parte de estos ensayos clínicos, los pacientes no pueden tener disponible un donante HLA compatible que les pueda ofrecer la alternativa del trasplante, por tanto, la participación en estos ensayos es la única opción disponible de tratamiento.

Asimismo, los avances no dejan de sucederse y también se está investigando el uso de la modificación de genes para tratar la FA usando proteínas con guía como la CRISPR-Cas9, las nucleasas TALEN o el dedo de zinc; o el uso de plantillas de ADN de donantes que permitan llevar a cabo una reparación por homología. Estos métodos utilizan fragmentos de ARN guía para llegar a las zonas de ADN que se pretenden modificar y, una vez eliminado el fragmento defectuoso, se lleva a cabo la inserción de un nuevo fragmento corregido o el empalme de los dos extremos mediante técnicas de reparación endógena o dirigidas por homología. Sin embargo, este procedimiento también genera ciertas dificultades, ya que la mayoría de células del organismo no están preparadas para

sobrevivir a la modificación *ex vivo* y pierden la capacidad de desarrollar su función y, por otro lado, esta técnica resulta útil solo en aquellas células que dan pie al cultivo y a la proliferación, como las células madre.²²

En el caso de la FA, mediante el uso de la proteína CRISPR-Cas9, un estudio publicado en 2019 revelaba la posible viabilidad de corregir mutaciones presentes en los genes FANCF empleando esta tecnología de edición génica. Utilizando fibroblastos y células madre embrionarias de ratones con la mutación FANCF se descubrió que este gen interaccionaba con otros subcomplejos FANC en forma de proteína adaptadora central, por lo que, uniendo los extremos de ADN propensos a error, se conseguía la corrección de la mutación. Al tratarse de complejos proteicos, las correcciones subsanarían las alteraciones de nucleótidos en aquellas células que tengan la reparación dirigida por homología comprometida. Las últimas evidencias respaldan este método, arrojando un aumento del 27% en la supervivencia celular en aquellos casos en los que se utilizó en conjunto con tratamiento de mitomicina C.^{9,23}

Debido a las controversias éticas y morales que genera el uso de la modificación de genes y su aplicación en humanos, son escasos los ensayos clínicos en desarrollo que se encuentran disponibles, aunque todo parece indicar que este método será fundamental para lograr la curación completa de la Anemia de Fanconi.

Cuidados de enfermería en la Anemia de Fanconi

Los cuidados de enfermería durante el curso de la AF están fuertemente ligados a la ausencia de un tratamiento específico que cure de forma definitiva la enfermedad. Aunque el curso clínico varía entre pacientes, en la mayoría de los casos se observan insuficiencias de la médula ósea que cursan desde citopenias asintomáticas leves hasta anemias aplásicas graves. Existen casos en los que la insuficiencia pasa desapercibida durante años, debutando con hemogramas levemente anormales o está enmascarada por otros trastornos concomitantes, lo que retrasa el diagnóstico definitivo y, en consecuencia, el inicio de los cuidados de enfermería específicos.

	Leve	Moderada (o anemia aplásica o hipoplásica)	Grave (o anemia aplásica grave)
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	<1,500/mm ³	<1,000/mm ³	<500/mm ³
Recuento de plaquetas	150,000- 50,000/mm ³	<50,000/mm ³	<30,000/mm ³
Nivel de hemoglobina (Hb)	≥8 g/dl*	<8 g/dl	<8 g/dl

* Menos de lo normal para la edad, pero >8 g/dl.

Figura 4. Rangos de insuficiencia medular, según Frohnmayer L et al.³

Según las últimas evidencias, el 75% de los pacientes presentan indicios de insuficiencia medular durante los 10 primeros años de vida. En el caso de pacientes adultos, el diagnóstico suele obtenerse a raíz de la aparición de un tumor o de un alto nivel de toxicidad tras un tratamiento con quimioterapia.^{9,24}

Los cuidados de enfermería varían en función de la gravedad de la aplasia y de la edad de aparición y diagnóstico de la misma. Es importante enfocar el manejo terapéutico teniendo en cuenta las características propias de cada paciente: genotipo del paciente, valores sanguíneos en los hemogramas, gravedad de las aplasias, presencia de anomalías medulares, comorbilidades, deseos y preferencias del paciente y su familia, etc.

Por tanto, las estrategias de manejo clínico se basan en la prevención de infecciones, que aparecen debido a la aplasia y a la sensibilidad inmune necesaria antes de la realización de un trasplante o a causa de la quimioterapia; y en el mantenimiento de unos niveles celulares sanguíneos adecuados controlados mediante hemogramas seriados. La mayoría de pacientes son tratados con antifúngicos, antibióticos y antibacterianos de manera profiláctica antes y hasta cien días después del trasplante en función del grado de inmunosupresión. Es fundamental la puesta en marcha de un protocolo de enfermería que trate la aparición de la mucositis, ya que se trata de la complicación más frecuente en los pacientes trasplantados y supone el padecimiento de dolor agudo e incapacidad nutricional, lo que conlleva al uso continuado de analgésicos con los correspondientes efectos secundarios que esto implica.¹⁰

Sin embargo, gran parte de la sintomatología asociada al trasplante no se consigue prevenir a pesar del tratamiento profiláctico. Las náuseas son uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes trasplantados y, aparte de las medidas farmacológicas, los cuidados de enfermería como la fisioterapia respiratoria o técnicas de distracción-

relajación pueden proporcionar una mejora del confort del paciente. Además, en estos casos en los que resulta fundamental el control hidroelectrolítico del paciente, una buena planificación enfermera y un control diario de su evolución, permiten identificar de forma prematura la aparición de complicaciones más graves. El desarrollo de una planificación nutricional es indispensable a la hora de llevar a cabo los cuidados de enfermería y, para ello, es importante tener en cuenta el punto en el que se encuentra cada paciente.

Por otro lado, existe la posibilidad de que se produzca el rechazo agudo del injerto, sobre todo en aquellos casos en los que el trasplante proviene de un donante emparentado que no es totalmente compatible o compatible pero no emparentado. Los síntomas y signos más frecuentes son la aparición de eritemas cutáneos, náuseas, diarrea e ictericia en los casos más leves; y despigmentación de la piel, caída de cabello, caries, mucositis, pérdida de peso, etc., en los casos más graves. En estos casos, el tratamiento principal se realiza con glucocorticoides.^{3,4}

Todos aquellos pacientes sometidos a un trasplante tienen el riesgo de padecer complicaciones tardías como el rechazo crónico del injerto, la recidiva de la enfermedad, efectos secundarios del tratamiento con corticoides como la hipertensión, diabetes o la osteonecrosis, retraso del crecimiento o del desarrollo, pérdida de la salud mental...

El propio proceso de alta hospitalaria también puede generar en el paciente una situación de ansiedad debido a la inseguridad a la hora de ser capaz de llevar a cabo un cuidado adecuado y al temor de que se produzca un reingreso. En este punto es necesario llevar a cabo, desde el departamento de enfermería, una planificación y educación adecuada del paciente, que le proporcione las herramientas necesarias para enfrentarse a su nueva situación, de forma que se consiga una buena adherencia terapéutica y unas condiciones óptimas de salud.

Si la evolución del paciente es adecuada y no se muestran indicios de avance de la enfermedad durante los dos años siguientes a la finalización del tratamiento, se procederá a realizar una única revisión anual completa con el objetivo de analizar y prevenir posibles cambios medulares.^{3,6,10}

CONCLUSIONES

La Anemia de Fanconi es una enfermedad genética rara, pluripatológica y multifactorial que cursa con insuficiencia medular, retraso en el crecimiento y desarrollo, y fuerte predisposición al cáncer.

Hasta el momento, se han descubierto 23 genes, denominados FANC, cuyas mutaciones producen alteraciones en las vías de reconocimiento del daño y reparación del ADN, provocando su interrupción, causando debilidad celular y afectando principalmente a la viabilidad de las células madre hematopoyéticas en la AF.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es, hoy en día, el único método efectivo para revertir las aplasias medulares, sin embargo, no disminuye la incidencia de tumores ni actúa sobre la totalidad de síntomas. La dificultad de conseguir un donante compatible, la inmunosupresión necesaria del paciente y la posibilidad de un rechazo añaden dificultades a estos tratamientos.

Se están llevando a cabo prometedores ensayos clínicos con terapia génica, mayoritariamente en aquellos pacientes con afectación del gen FANCA, utilizando y modificando células madre hematopoyéticas del propio enfermo e inoculándoselas posteriormente con el objetivo de lograr su viabilidad.

Se está demostrando la capacidad biológica de los lentivirus como portadores idóneos para introducir, en las células madre del paciente, el material genético corregido, y eficaces en el posterior proceso de repoblación medular, si bien se requieren estudios adicionales para garantizar su seguridad y eficacia a largo plazo.

Los avances en edición genética se postulan como una posible alternativa a gran parte de las insuficiencias medulares utilizando proteínas guía para llegar a las zonas de ADN defectuosas y permitiendo la eliminación o modificación de estas. Aunque los resultados obtenidos son alentadores, la experimentación con el ADN humano sigue generando controversias.

Las personas afectadas de AF requieren generalmente un ingreso hospitalario prolongado, con cuidados de enfermería específicos para cada etapa de la enfermedad, y una

educación adecuada que les proporcione las herramientas necesarias para abordar su enfermedad, mantener una buena adherencia terapéutica y lograr unas condiciones óptimas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaparro CM, Suchdev Parminder S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* [Internet] 2019 [Consultado 10 abril 2022]; 1450 (1): 15-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6697587/>
2. Newhall D A, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom. *Neth J Med* [Internet] 2020 [Consultado 10 abril 2022]; 78 (3): 104-110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332184/>
3. Frohnmayer L, Van Ravenhorst S, Wirkkula L, Cancio M. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines. [Internet]. Eugene (OR): Fanconi Anemia Research Fund; 2020. [Revisado 2022; Consultado 16 marzo 2022]. Disponible en: https://www.fanconi.org/images/uploads/other/Fanconi_Anemia_Clinical_Care_Guidelines_5thEdition_web.pdf
4. M Verde Allison, M Kupfer Gary. Fanconi Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet] 2009 [Consultado 4 marzo 2022]; 193-214. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327579/>
5. Soulier Jean. Fanconi Anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet] 2011 [Consultado 4 marzo 2022]; 492-497. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22160080/>
6. Anurogo D, Prasetyo Budi N Y, Mai-Huong Thi Ngo, Yen-Hua Huang, Jeanne Adiwinata Pawitan. Cell and Gene Therapy for Anemia: hematopoietic Stem Cells and Gene Editing. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021 [Consultado 5 de abril 2022]; 22 (12): 6275. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8230702/>
7. Mehta, P A, Ebens C. Fanconi Anemia. *GeneReviews: Washington Univ.* [Internet] 2002, actualizado 2021. [Consultado 14 marzo 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>

8. Sudong Zhan, Jolene Siu, Zhanwei Wang, Herbert Yu, Tedros Bezabeh, Youping Deng, et al. Focal point of Fanconi Anemia Signaling. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021 [Consultado 10 abril 2022]; 22 (23): 12976. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8657418/>
9. Rosenberg, P S, Tamary H, Alter B P. How high are carrier frequencies of Rare Recessive Syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A* [Internet] 2011 [Consultado 14 marzo 2022]; 155 (8): 1877-1883. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140593/>
10. Cássia Silva Sandri L, Pontes L, Sales Bonfilm C M, Ziemer Kusma, S. Nursing diagnosis after hematopoietic stem cell transplant due to Fanconi Anemia. *ScienceDirect* [Internet] 2022 [Consultado 14 marzo 2022]; 75 (03). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0864>
11. Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. *Expert Rev Hematol* [Internet] 2017 [Consultado 30 marzo 2022]; 10(1): 81-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089510/>
12. Mouhab Ayas. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: A minireview. *ScienceDirect* [Internet]. 2017 [Consultado 30 marzo 2022]; 10 (4): 285-289. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.014>
13. JP Trujillo, Jordi Surralles. Savior siblings and Fanconi Anemia: analysis of success rates from the family's perspective. *ScienceDirect* [Internet] 2015 [Consultado 4 abril 2022]; 17 (11): 935-938. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.206>
14. Van de Vrugt H J, Harmen T, Riepsaame J, Alexantya G, E. van Mil S, Yne de Vries, et al. Effective CRISPR/Cas9- mediated correction of a Fanconi anemia defect by error-prone and joining or templated repair. *Sci Rep* [Internet] 2019

- [Consultado 6 abril 2022]; 9: 768. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347620/>
15. Encina Silva G. Advances in gene therapy in humans: Basic concepts and a historical journey. ScienceDirect [Internet] 2022 [Consultado 20 abril 2022]; 22 (2): 109-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.03.001>
 16. Fred Hutchinson Cancer Center. Gene Therapy for Fanconi Anemia. ClinicalTrials.gov [Internet] 2011, actualizado en 2021. [Consultado 1 abril 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331018>
 17. E Adair J, Chandrasekaran D, Sghia-Hughes G, Haworth KG, Woolfrey AE, Burroughs LM, et al. Novel lineage depletion preserves autologous blood stem cells for gene therapy of Fanconi anemia complementation group A. Haematologica [Internet] 2018 [Consultado 1 abril 2022]; 103 (11): 1806-1814. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278989/>
 18. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Lentiviral-mediated gene therapy of Fanconi anemia patients subtype A (FANCOLEN-1). ClinicalTrials.gov [Internet] 2017, actualizado en 2020 [Consultado 1 abril 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157804>
 19. Río P, Navarro S, Wang W, Sánchez-Domínguez R, Pujol MR, Segovia JC, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. Nat Med [Internet] 2019 [Consultado 1 abril 2022]; 25 (9): 1396-1401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501599/>
 20. Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. FANCA Gene Transfer for Fanconi Anemia Using a High-safety, High-efficiency, Self-inactivating Lentiviral Vector. ClinicalTrials.gov [Internet] 2017, actualizado en 2019 [Consultado 1 abril 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03351868>

21. National Heart, Lung and Blood Institute. Gene Therapy for the Treatment of Fanconi's Anemia Type C. ClinicalTrials.gov. [Internet] 1999, actualizado en 2017. [Consultado 1 abril 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001399>

22. Shafqat S, Tariq E, Parnes AD, Dasouki MJ, Ahmed SO, Hashmi KS, et al. Role of gene therapy in Fanconi anemia: A systematic and literature review with future directions. ScienceDirect [Internet] 2021 [Consultado 1 abril 2022] 14 (4): 290-301. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387621000261?via%3Dihub>

23. Papapetrou EP, Schambach A. Gene Insertion Into Genomic Safe Harbors for Human Gene Therapy. Mol Ther. [Internet] 2016 [Consultado 4 de abril 2022]; 24 (4): 678-684. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4886940/>

24. Kimble DC, Lach FP, Gregg SQ, Donovan FX, Flynn EK, Kamat A, et al. A comprehensive approach to identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families. Hum Mutat [Internet] 2018 [Consultado 4 marzo 2022]; 39 (2): 237-254. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098742/>