



ORIGINAL

# Eficacia y seguridad de la terapia génica en pacientes pediátricos con anemia de Fanconi: una revisión sistemática



Sandra Elena Cano Reyes<sup>a,\*</sup>, Carolina Rincón Fuerte<sup>a</sup>,  
Sara Catalina Pantano Jiménez<sup>a</sup>, Nicolas Sáenz de San Pelayo Ovalle<sup>a</sup>,  
Víctor Hugo Rincón Contreras<sup>b</sup> y María Alejandra Delgado Carreño<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Familiar, Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Recibido el 16 de noviembre de 2025; aceptado el 14 de febrero de 2026

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2026

## PALABRAS CLAVE

Anemia de Fanconi;  
Anemia;  
Terapia génica;  
Revisión sistemática;  
Pediatría

## Resumen

**Introducción:** La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno genético con alta morbilidad hematológica y oncológica. Nuestro objetivo es sintetizar la evidencia sobre la seguridad y eficacia de la terapia génica (TG) en población pediátrica con AF.

**Metodología:** Revisión sistemática (protocolo PROSPERO CRD420251152704). Búsqueda en PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, ICTRP y CENTRAL. Desenlaces: seguridad, injerto/persistencia y evolución hematológica. Medición del riesgo de sesgos según RoB 2.

**Resultados:** Se incluyeron siete estudios, todos en pacientes FANCA, que evaluaron TG basada en células madre hematopoyéticas (CMH) autólogas, desde la movilización y recolección hasta la transducción lentiviral y reinfusión sin acondicionamiento. Seguridad: perfil favorable; sin eventos adversos graves atribuibles a vector/células; sin evidencia de replicación lentiviral, dominancia clonal ni genotoxicidad en seguimientos de hasta siete años. Injerto/persistencia: número de copias vector detectables y patrones policlonales estables; mayor durabilidad con dosis celulares altas. Hematología: estabilización/mejoría de citopenias; independencia transfusional en una fracción de pacientes y diferimiento del trasplante de médula ósea. La eficacia de la TG es mayor en pacientes más jóvenes y sin falla medular avanzada. El riesgo global de sesgo fue alto.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sandrakno@gmail.com](mailto:sandrakno@gmail.com) (S.E. Cano Reyes).

*Conclusiones:* La TG mostró un perfil de seguridad favorable, sin eventos adversos graves ni evidencia de genotoxicidad. La eficacia fue mayor en niños más jóvenes, sin falla medular avanzada y con dosis más altas de células CD34+ corregidas. Sin embargo, los estudios incluidos corresponden a ensayos fase I/II, por lo cual los resultados deben interpretarse con cautela; no obstante, la TG constituye una alternativa prometedora en etapas tempranas de la enfermedad. © 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Fanconi anemia;  
Anemia;  
Gene therapy;  
Systematic review;  
Pediatrics

## Efficacy and safety of gene therapy in pediatric patients with Fanconi anemia: a systematic review

### Abstract

*Introduction:* Fanconi anemia is a genetic disorder characterized by high risk of hematological and oncological disease. The aim of this review was to summarize the evidence on the safety and efficacy of gene therapy in pediatric patients with Fanconi anemia.

*Methods:* Systematic review (PROSPERO registration record CRD420251152704). We searched PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, ICTRP, and CENTRAL. The study outcomes included safety, engraftment and persistence, and hematologic outcomes. The risk of bias was assessed with the RoB 2 tool.

*Results:* The review included seven studies, all conducted in patients with *FANCA* variants, that evaluated autologous hematopoietic stem cell-based gene therapy from mobilization and collection to lentiviral transduction and reinfusion without conditioning. Safety profile: favorable, with no serious adverse events attributable to the vector/cells and no evidence of lentiviral replication, clonal dominance, or genotoxicity in follow-up periods of up to 7 years. Engraftment/persistence: detectable vector copy numbers and stable polyclonal patterns, more durable engraftment with higher cell doses. Hematological outcomes: stabilization/improvement of cytopenia; transfusion independence in some patients and deferral of bone marrow transplantation. The efficacy of gene therapy was greater in younger patients and in those without advanced bone marrow failure. The overall risk of bias was high.

*Conclusions:* Gene therapy showed a favorable safety profile, with no serious adverse events or evidence of genotoxicity. Efficacy was greater in younger children, in those without advanced marrow failure, and with higher doses of corrected CD34+ cells. However, as the included studies were phase I/II trials, the results should be interpreted cautiously; nevertheless, gene therapy appears to be a promising and safe treatment option in the early stages of the disease.

© 2026 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno genético poco frecuente, caracterizado por un deterioro de los mecanismos de reparación del ADN que conduce a inestabilidad genómica<sup>1</sup>. Se origina por variantes patogénicas de la línea germinal en cualquiera de los 22 genes *FANC* identificados<sup>2</sup>. Clínicamente, se asocia con defectos del desarrollo, pancitopenia de inicio temprano secundaria a insuficiencia medular y predisposición al desarrollo de leucemias y tumores sólidos<sup>3,4</sup>. Su incidencia global se estima entre uno por cada 360.000 nacidos vivos<sup>5</sup>. En la actualidad, el trasplante alogénico de CMH es el único tratamiento con potencial curativo para la AF. Sin embargo, se encuentra asociado a complicaciones relevantes a corto y largo plazo, como infecciones graves, falla orgánica y enfermedad de injerto contra huésped, así como a un incremento sustancial en el riesgo de tumores sólidos<sup>6</sup>. Dado el origen genético de la AF, las estra-

tegias terapéuticas óptimas se deberían orientar a corregir el defecto subyacente, como es el caso de la terapia génica (TG), dirigida a corregir las células madre hematopoyéticas (CMH) del propio paciente<sup>7</sup>. Esta terapia ha demostrado potencial en diversas enfermedades hereditarias, como es el caso de las inmunodeficiencias primarias y las hemoglobinopatías, y más recientemente se ha evidenciado que los vectores lentivirales permiten abordar entidades complejas como la AF<sup>8</sup>. En este contexto, la TG con infusión de CMH autólogas de sangre periférica corregidas genéticamente surge como una alternativa prometedora que evita las limitaciones del donante, las quimioterapias y los eventos adversos del trasplante alogénico<sup>9</sup>. Por lo descrito, el objetivo de la presente revisión es sintetizar y evaluar de manera sistemática la evidencia disponible sobre TG en la AF en población pediátrica, analizando su eficacia, seguridad y factibilidad, así como los desenlaces hematológicos y clínicos reportados.

## Materiales y métodos

### Tipo de estudio y registro de protocolo

Se realizó una revisión sistemática conforme a la declaración PRISMA 2020 y al manual Cochrane de revisiones sistemáticas, el protocolo fue previamente registrado en PROSPERO bajo el código CRD420251152704.

### Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión abarcaron experimentos clínicos que evaluaran el uso de TG en pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de AF, sin distinción del subtipo genético, y con presencia de citopenias en cualquier grado, considerando tanto estudios con grupo control como ensayos de un solo brazo. Se excluyeron los estudios conformados únicamente por población adulta, aquellos que no correspondieran a ensayos clínicos y los trabajos que evaluaron exclusivamente trasplante alogénico o agentes hematopoyéticos sin intervención con TG.

### Fuentes de información

La búsqueda electrónica se realizó en las bases de datos PubMed/Medline, Scopus y Web of Science, utilizando la estrategia de búsqueda: («*Fanconi anemia*»[Title/Abstract]) AND («*gene therapy*»[Title/Abstract]), considerando ambos como términos MeSH. Adicionalmente, se efectuó la revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos. Asimismo, se consultaron las bases de datos de protocolos de ensayos clínicos, incluyendo ClinicalTrials.gov, la *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). La búsqueda se limitó al periodo comprendido entre enero de 2015 y octubre de 2025, sin restricción de idioma.

### Proceso de selección de los estudios

El proceso de búsqueda fue realizado utilizando la plataforma Rayyan Beta, tres autoras de forma cegada (SECR, MADC y CRF) realizaron la lectura inicial de los títulos y resúmenes, clasificando los estudios en «incluidos», «tal vez» y «excluidos». Los estudios clasificados como «incluidos» y «tal vez» fueron leídos a texto completo para ser reclasificados de forma definitiva en incluidos o excluidos. En caso de discrepancias una cuarta autora como la decisión final (SCPJ). Se realizó el cálculo del índice Kappa de Cohen para determinar la concordancia entre autores. Se representó de forma gráfica el proceso de búsqueda y selección por medio del diagrama de flujo PRISMA 2020.

### Proceso de extracción de los datos

La extracción de los datos fue realizada por tres autoras de forma cegada (SECR, MA DC y SCPJ), en caso de discrepancias un cuarto autor como la decisión final (NSSO). La extracción de los datos fue realizada de forma directa a hojas de cálculo de Excel (Microsoft Office 2019).

## Lista de datos y desenlaces

De cada estudio se extrajeron las siguientes variables: autor principal, fecha de publicación, fecha de realización del estudio, revista, diseño del estudio, número de participantes, procedimiento realizado, variables sociodemográficas, objetivos y resultados. Los desenlaces primarios fueron la seguridad del procedimiento y del vector, medida por la presencia de eventos adversos relacionados al tratamiento, la ausencia de reactivación de clones lentivirales, de dominancia clonal, displasia o leucemia atribuibles al procedimiento; el injerto y persistencia de las células corregidas evaluadas a través del número de copias vectoriales (VCN) en sangre periférica o médula ósea, y la estabilización o mejoría hematológica reflejada en los recuentos de neutrófilos, hemoglobina y plaquetas, así como la independencia transfusional y la evitación o diferimiento del trasplante alogénico.

### Evaluación del riesgo de sesgos

Para la evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos se empleó la herramienta ROB 2 (Risk of Bias 2). Esta herramienta comprende cinco dominios principales: el proceso de aleatorización, las posibles desviaciones de las intervenciones planificadas, la existencia de datos de resultado incompletos, la forma en que se midieron los desenlaces y la selección de los resultados reportados. Cada uno de estos dominios fue evaluado de manera independiente por tres autores (SECR, NSSO y SCPJ), en caso de discrepancias una cuarta autora tomó la decisión final (CRF) lo que permitió clasificar globalmente cada ensayo clínico en las categorías: bajo riesgo de sesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo de sesgo.

## Resultados

La [figura 1](#) muestra el diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de selección de los estudios en la revisión. Primero, en las bases de datos se identificaron 384 referencias: PubMed (61 artículos), Web of Science (134 artículos), Scopus (157 artículos), CENTRAL (siete artículos), ClinicalTrials.gov (18 artículos) e ICTRP (siete artículos). Antes de empezar el tamizaje se eliminaron 134 por duplicados, quedando 250 artículos para revisión por título y resumen. En esta etapa se excluyeron 232 por no ser pertinentes, de modo que solo 18 pasaron a la fase de recuperación y lectura a texto completo<sup>9-26</sup>. Posteriormente, al evaluar el texto completo, 11 no cumplieron los criterios de elegibilidad<sup>10-20</sup>, por lo que únicamente siete estudios provenientes de la vía bases de datos quedaron finalmente incluidos en la revisión cualitativa<sup>9,21-26</sup>. En paralelo, se hizo la búsqueda por otros métodos: Google Académico (200 referencias) y revisión de citas bibliográficas (76 referencias), para un total de 276 registros adicionales. De estos, solo 12 se consideraron suficientemente relevantes para intentar su recuperación y todos se obtuvieron a texto completo. Sin embargo, esos 12 estudios fueron duplicados de los artículos seleccionados en la vía bases de datos<sup>11-22</sup> (Kappa de 0,82).

La [tabla 1](#) resume las características generales de los ensayos clínicos incluidos que evaluaron la TG en pacien-

**Tabla 1** Descripción de los ensayos clínicos que utilizaron terapia génica en población pediátrica con anemia de Fanconi

Autor principal	Año	Diseño del estudio	Número de participantes	Procedimiento	Características demográficas	Objetivos	Resultados principales
Adair et al. <sup>21</sup>	2016	Ensayo clínico fase I	2	Recolección de médula ósea; obtención de CMH (CD34+ o fracción celular no seleccionada); transducción <i>ex vivo</i> con vector lentiviral portador de FANCA; reinfusión autóloga sin acondicionamiento; seguimiento de injerto y parámetros hematológicos.	10 y 22 años; ambos masculinos.	Evaluar seguridad y factibilidad/actividad biológica de terapia génica con FANCA como alternativa al trasplante.	Procedimiento bien tolerado, sin complicaciones graves; ambos pacientes mostraron niveles bajos y decrecientes de células transducidas en sangre periférica tras la infusión.
Czechowicz et al. <sup>22</sup>	2019	Ensayo clínico fase I, abierto, no aleatorizado (resultados preliminares)	2 (reportados)	Movilización con G-CSF + plerixafor; leucoaféresis; enriquecimiento de CD34+; cultivo con citoquinas y transducción con vector PGK-FANCA-WPRE; infusión del producto en fresco; sin acondicionamiento.	5 y 6 años; sexo no especificado.	Evaluar factibilidad y seguridad de terapia génica <i>ex vivo</i> (PGK-FANCA-WPRE) en AF-A pediátrica, buscando estabilizar citopenias sin acondicionamiento.	Movilización/aféresis y fabricación del producto sin eventos adversos graves; infusión exitosa; a 6 meses, estabilización de la progresión de citopenias; sin eventos adversos graves relacionados con la infusión.
Czechowicz et al. <sup>23</sup>	2021	Ensayo clínico en curso (TG RP-L102, sin acondicionamiento)	9	Criterios clave: mutación confirmada en FANCA, edad >=1 año, sin donante HLA idéntico fraterno >=30 CD34+/uL en médula ósea. Movilización con G-CSF + plerixafor; leucoaféresis (2 días); enriquecimiento CD34+; transducción con PGK-FANCA-WPRE; reinfusión autóloga sin acondicionamiento; producto administrado en fresco; seguimiento hasta 3 años.	2-6 años; sexo no especificado.	Evaluar seguridad y eficacia de RP-L102 mediante corrección génica de CD34+ autólogas en AF-A.	Injerto confirmado en 6 pacientes con >=6 meses (aumento de VCN en sangre periférica). En 2 de 3 pacientes con >=12 meses se observó resistencia a mitomicina-C. Un paciente desarrolló falla medular tras influenza B y requirió trasplante. Seguridad favorable (una reacción transitoria grado 2 relacionada con la infusión).
Sevilla et al. <sup>25</sup>	2021	Ensayo clínico fase I (movilización/recolección)	11	Movilización con filgrastim (12 ug/kg c/12 h hasta 8 días) + plerixafor (240 ug/kg/día días 4-8); monitoreo seriado de CD34+; inicio de leucoaféresis al alcanzar >=5 CD34+/uL; hasta 4 procedimientos con meta de >=4x10 <sup>6</sup> CD34+/kg.	3-16 años; 10 masculinos, 1 femenino.	Evaluar seguridad y eficacia de filgrastim + plerixafor para movilizar y recolectar CMH en AF pediátrica.	9/11 alcanzaron el umbral para iniciar aféresis; mediana del pico de movilización 21,8 CD34+/uL. Los pacientes de 15-16 años no alcanzaron el umbral. Mediana de colección 4,8x10 <sup>6</sup> CD34+/kg en 2-3 procedimientos. Sin eventos adversos graves; efectos leves frecuentes.

Tabla 1 (continuación)

Autor principal	Año	Diseño del estudio	Número de participantes	Procedimiento	Características demográficas	Objetivos	Resultados principales
Diana et al. <sup>9</sup>	2022	Ensayo clínico fase I/II, abierto (movilización/recolección)	5 inicialmente; 4 incluidos	Selección: mutación en FANCA, 2-12 años >10 kg, sin trasplante previo ni donante HLA compatible. Movilización con G-CSF (12 ug/kg/día en 2 dosis SC, días 1-5) + plerixafor (0,24 mg/kg desde día 5, 2 h antes de cada aféresis); leucoaféresis (Optia); meta 5x10 <sup>6</sup> CD34+/kg; inmunoselección CD34+ (CliniMACS) y criopreservación para uso posterior en TG.	2, 5, 8 y 12 años; 3 masculinos, 1 femenino.	Primario: seguridad/factibilidad de G-CSF + plerixafor en AF. Secundarios: cinética de movilización y posibilidad de recolectar dosis suficientes para TG.	Movilización segura y más eficaz en pacientes jóvenes sin insuficiencia medular avanzada. Dos pacientes alcanzaron el umbral; el paciente de 2 años tuvo recolección superior (11,7x10 <sup>6</sup> CD34+/kg). Sin efectos adversos clínicamente relevantes durante el procedimiento ni en 12 meses de seguimiento.
Czechowicz et al. <sup>24</sup>	2024	Ensayo clínico fase 1/2, multicéntrico	14	Selección: mutación en FANCA, edad >= 1 año, sin donante HLA idéntico fraterno >= 30 CD34+/uL en médula ósea. Movilización con G-CSF + plerixafor; leucoaféresis; enriquecimiento CD34+; transducción lentiviral con copia funcional de FANCA; reinfusión autóloga del producto en fresco, sin acondicionamiento; seguimiento planificado 3 años.	1,8-7,0 años (media 4,05 +- 1,65); 57,1% femenino.	Evaluar seguridad y eficacia de FANCA-cel (TG con CD34+ autólogas transducidas con lentivirus) en AF-A.	En 12 pacientes con >= 12 meses: corrección genética progresiva/sostenida en 8/12; corrección fenotípica (resistencia a mitomicina-C) en 7 a 12 meses y 1 adicional a 36 meses; estabilidad hematológica asociada a corrección genética/fenotípica. Eventos adversos leves-moderados, sin señales mayores de seguridad (sin displasia, dominancia clonal ni leucemia relacionada).
Río et al. <sup>26</sup>	2025	Ensayo clínico fase 1/2, abierto, un solo brazo	9 tratados (8 evaluables)	Movilización con filgrastim + plerixafor; aféresis para obtener CD34+; transducción <i>ex vivo</i> con vector lentiviral con FANCA; infusión IV del producto sin acondicionamiento. Enmienda del protocolo: se priorizó infusión en fresco para evitar pérdidas por criopreservación. Seguimiento extendido hasta 7 años en algunos pacientes.	Mediana 5 años (RIC 3,5-6,5); rango 3-7; 7 masculinos, 2 femeninos.	Evaluar eficacia (marcaje/enganche a 24 meses) y seguridad (EA/EA graves a 3 años) de TG hematopoyética sin acondicionamiento en AF-A pediátrica.	Eficacia primaria en 5/8 (62,5%). Dosis altas (>= 240.000 CD34+ corregidas/kg): injerto estable hasta 7 años y estabilización/mejoría hematológica. Dosis bajas o injerto tardío: progresión de falla medular y necesidad de terapias de rescate/trasplante. Integración policlonal preservada sin señales genotóxicas relevantes; EA mayormente leves-moderados; ganancia 1 q en células no corregidas sin progresión neoplásica.

AF: anemia de Fanconi (*Fanconi anaemia*); AF-A: anemia de Fanconi subtipo A (*Fanconi anaemia, subtype A / complementation group A*); TG: terapia génica (*gene therapy*); CMH: células madre hematopoyéticas (*haematopoietic stem cells*); CD34+: células progenitoras hematopoyéticas positivas para CD34; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*); HLA: antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*); PGK-FANCA-WPRE: vector lentiviral con promotor PGK que expresa el gen FANCA e incorpora el elemento WPRE; RP-L102: producto/protocolo de terapia génica basado en el vector PGK-FANCA-WPRE; VCN: número de copias del vector (*vector copy number*); EA: eventos adversos; leucoaféresis: procedimiento de aféresis para recolectar células mononucleares de sangre periférica; «sin acondicionamiento»: sin quimioterapia ni radioterapia previas; «infusión en fresco»: administración del producto final sin criopreservación.

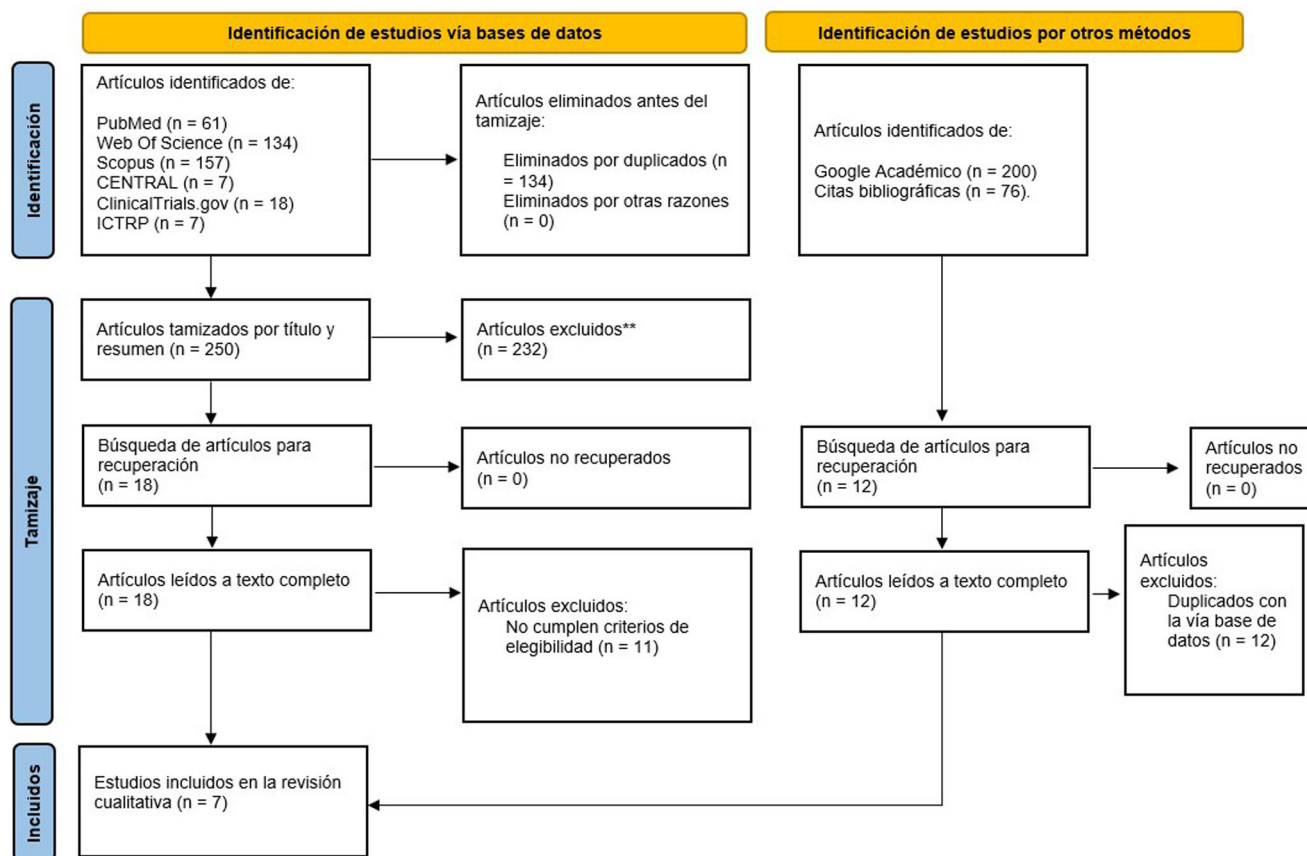


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA 2020 para la identificación, tamizaje y selección de los estudios incluidos en la revisión.

tes con AF. En total, se analizaron siete artículos publicados entre 2016 y 2025, realizados principalmente en Europa y EE. UU.<sup>9,21-26</sup>. Adair et al.<sup>21</sup>, llevaron a cabo un ensayo fase I con dos pacientes con AF tipo A, en quienes se realizó la transducción de las CMH con un vector lentiviral FANCA y posterior reinfusión sin quimioterapia previa. Ambos pacientes toleraron los procedimientos de extracción e infusión, pero mostraron niveles bajos y decrecientes de células transducidas en sangre periférica tras la infusión<sup>21</sup>. Los estudios posteriores de Czechowicz et al.<sup>22,23</sup>, consolidaron el uso del vector lentiviral *Phosphoglycerate Kinase-Fanconi Anemia Complementation Group A-Woodchuck Hepatitis Virus Posttranscriptional Regulatory Element* (PGK-FANCA-WPRE) (RP-L102) y la aplicación en población pediátrica. En el primero, con dos pacientes, se logró la movilización eficaz mediante *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF) y plerixafor, sin eventos adversos graves y con estabilización hematológica a los seis meses de seguimiento. En el segundo, con nueve pacientes, se reportó injerto funcional confirmado en la mayoría de los casos, con resistencia a mitomicina-C y un perfil de seguridad favorable, sin evidencia de toxicidad o alteraciones clónicas significativas<sup>22,23</sup>. De manera complementaria, Sevilla et al.<sup>25</sup> y Diana et al.<sup>9</sup> se centraron en optimizar la movilización y recolección de CMH. Sevilla et al.<sup>25</sup> evaluaron 11 pacientes pediátricos tratados con filgrastim y plerixafor, logrando que nueve alcanzaran los niveles requeridos de CD34+ para aféresis, sin complicaciones graves y con efectos transitorios leves<sup>25</sup>. De forma similar, Diana et al.<sup>9</sup>, confirmaron la seguridad y

eficacia de la movilización combinada con G-CSF y plerixafor, observando que los pacientes más jóvenes obtuvieron una mejor respuesta, con un número adecuado de células recolectadas para TG posterior<sup>9</sup>. En los ensayos más recientes, Czechowicz et al.<sup>24</sup> y Río et al.<sup>26</sup> consolidaron la evidencia clínica a largo plazo. El primero, con 14 pacientes tratados con FANCA-cel, demostró corrección genética y fenotípica sostenida en más del 60% de los participantes, junto con estabilidad hematológica y ausencia de eventos adversos graves o genotóxicos<sup>24</sup>. En el estudio pionero de Río et al.<sup>26</sup>, realizado en España con nueve pacientes seguidos hasta siete años, se estableció la primera constancia de injerto y corrección genética, la viabilidad del injerto a largo plazo, la preservación de la diversidad clonal y la ausencia de displasia o progresión neoplásica.

## Desenlaces

### Seguridad del procedimiento y del vector

En todos los estudios revisados, la TG con vectores lentivirales portadores del gen FANCA demostró un perfil de seguridad favorable<sup>9,21-26</sup>. No se reportaron eventos adversos graves atribuibles a la administración del vector ni a las células corregidas genéticamente<sup>9,21-26</sup>. Los efectos secundarios descritos fueron leves o moderados, consistentes con el uso de agentes movilizadores como filgrastim y plerixa-

for, se observó fiebre, cefalea, náuseas o dolor abdominal leve<sup>9,25</sup>.

El ensayo fase I/II de Adair et al.<sup>21</sup>, fue pionero en establecer la seguridad del procedimiento, demostrando ausencia de toxicidad hematológica o sistémica significativa, sin requerir acondicionamiento quimioterápico previo<sup>21</sup>. En los estudios posteriores, como los de Czechowicz et al.<sup>22-24</sup> y Río et al.<sup>26</sup> se confirmó que el uso del vector lentiviral PGK-FANCA-WPRE (RP-L102) y del producto FANCA-cel no generó evidencia de lentivirus competentes para replicación ni dominancia clonal, displasia o progresión leucémica<sup>22,26</sup>. Asimismo, en los seguimientos prolongados, que alcanzaron hasta siete años postinfusión, no se observaron eventos genotóxicos ni integración preferencial en sitios de riesgo genómico<sup>24,26</sup>.

### Injerto y persistencia de las células corregidas

Adair et al.<sup>21</sup> demostró inicialmente la capacidad de las células CD34+ transducidas para injertarse en la médula ósea sin necesidad de acondicionamiento mieloablativo, pero se observaron niveles decrecientes de células transducidas en sangre periférica tras la infusión<sup>21</sup>. Los ensayos de Czechowicz et al.<sup>22-24</sup> aportaron evidencia sobre la persistencia de las células corregidas, con VCN detectables en médula ósea y sangre periférica hasta los tres años posteriores a la infusión<sup>22-24</sup>. En el estudio de 2024, más del 60% de los pacientes presentaron corrección genética progresiva y sostenida, reflejando un injerto funcional policlonal y estable<sup>24</sup>. En el trabajo pionero de Río et al.<sup>26</sup>, la eficacia del injerto se mantuvo hasta siete años, particularmente en los pacientes que recibieron dosis celulares más altas ( $\geq 240.000$  CD34+ corregidas/kg). Se preservó la diversidad clonal y no se detectaron clones dominantes<sup>26</sup>.

### Evolución hematológica y resultados clínicos

De acuerdo con los desenlaces hematológicos, varios estudios reportaron estabilización o mejoría de las citopenias tras la infusión de las células corregidas<sup>9,22-26</sup>. Los trabajos de Czechowicz et al.<sup>22-24</sup> y Río et al.<sup>26</sup> evidenciaron mejoría progresiva de los parámetros hematológicos, asociada a la persistencia de la corrección genética y a la resistencia de las células progenitoras a agentes genotóxicos como la mitomicina-C<sup>22,26</sup>. En el estudio de Río et al.<sup>26</sup>, se alcanzó independencia transfusional y estabilización hematológica prolongada en cinco de los ocho pacientes evaluables (62,5%), quienes no requirieron trasplante alogénico durante el seguimiento<sup>22-24</sup>.

### Resultados secundarios y exploratorios

Los estudios de Sevilla et al.<sup>25</sup> y Diana et al.<sup>9</sup> exploraron de forma detallada la eficiencia de la movilización con G-CSF y plerixafor. En ambos trabajos se demostró que la combinación farmacológica permitió alcanzar concentraciones adecuadas de CD34+ en sangre periférica y obtener un producto celular suficiente para la transducción lentiviral, con rendimientos óptimos de  $4,8 \times 10^6$  CD34+/kg en promedio y ausencia de eventos adversos graves<sup>9,25</sup>. Los resultados

sugieren que esta estrategia es segura, eficaz y reproducible, especialmente en pacientes pediátricos jóvenes, quienes mostraron una mejor respuesta de movilización.

En cuanto a la corrección molecular, los estudios de Czechowicz et al.<sup>22-24</sup> y Río et al.<sup>26</sup> reportaron incrementos sostenidos en el VCN tanto en médula ósea como en sangre periférica, lo que evidenció la persistencia del vector FANCA en los distintos linajes hematopoyéticos. Además, los análisis funcionales demostraron la restauración de la respuesta a agentes genotóxicos, principalmente la resistencia a la mitomicina-C, marcador característico de corrección fenotípica en las células de Fanconi<sup>22,26</sup>. Desde el punto de vista genómico, los estudios con seguimiento prolongado, principalmente Río et al.<sup>26</sup>, confirmaron la preservación de la policlonalidad y la ausencia de integraciones lentivirales dominantes, con una distribución aleatoria de los sitios de inserción.

Debido al predominio de ensayos fase I/II abiertos sin grupo comparador y la marcada heterogeneidad clínica, no fue posible realizar una síntesis cuantitativa.

### Evaluación del riesgo de sesgos

La [tabla 2](#) describe la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB 2. En términos generales, todos los ensayos mostraron un riesgo de sesgo global alto, debido a su diseño fase I/II, abierto, no aleatorizado y con tamaño muestral reducido<sup>9,21-26</sup> (Kappa de 0,90).

### Discusión

En esta revisión sistemática sintetizamos la experiencia clínica con TG hematopoyética *ex vivo* en niños con AF, todos pertenecientes al grupo A y tratados con vectores lentivirales que expresan FANCA sin acondicionamiento mieloablativo previo<sup>9,21-26</sup>. Aunque algunas de las publicaciones reportan pacientes duplicados<sup>22-24</sup>, los estudios en conjunto muestran que el abordaje secuencial de movilización con G-CSF y plerixafor, aféresis y enriquecimiento de CD34+, seguido de la reinfusión de células autólogas transducidas, es factible en pediatría<sup>9,21-26</sup> y se acompaña de un perfil de seguridad favorable, con eventos adversos principalmente leves a moderados y sin señales de leucemogénesis o dominancia clonal en el seguimiento disponible<sup>26-28</sup>. En cuanto al resultado biológico de la terapia, los estudios terapéuticos incluidos muestran que la infusión de células CD34+ autólogas transducidas con vectores lentivirales FANCA se traduce en injertos estables de células corregidas, con cargas vectoriales bajas pero sostenidas y un claro efecto de corrección a nivel funcional<sup>22,26</sup>. En la cohorte española, los pacientes que recibieron mayores dosis de CD34+ corregidas logran una ventaja proliferativa sostenida de los clones reparados, frenando la progresión de la falla medular y manteniendo parámetros hematológicos estables por varios años, sin evidencia de integraciones genotóxicas ni expansión monoclonal, siendo los resultados más prometedores en pacientes más jóvenes sin fallo medular avanzado<sup>26,28</sup>. Revisiones informan que el cambio de vectores gammaretrovirales a lentivirales autoinactivables ha reducido significativamente el riesgo de mutagénesis insercional observado en los primeros ensayos de TG para

**Tabla 2** Evaluación del riesgo de sesgos según RoB2 de los ensayos clínicos que utilizaron terapia génica en población pediátrica con anemia de Fanconi

Estudio / Año	Identificación	Sesgo por el proceso de aleatorización	Sesgo por desviaciones de la intervención	Sesgo por datos faltantes	Sesgo en la medición del desenlace	Sesgo en la selección del reporte	Riesgo global de sesgo
Adair et al. (21).	NCT01331018 (Seattle).	Alto (no aleatorización, solo 2 pacientes tratados).	Alto (abierto, sin control, cambios en el protocolo de purificación de CD34+).	Alto (seguimiento muy corto, pérdidas de células transducidas).	Bajo (conteos hematológicos objetivos).	Alto (reportes parciales, <i>abstract</i> ).	Alto
Czechowicz et al. (22).	Early RP-L102 trial (Stanford/Madrid).	Alto (no aleatorización, cohorte única).	Alto (fase temprana, no cegado).	Alto (datos preliminares en pocos pacientes).	Bajo (VCN y CFUs son medidas objetivas).	Alto ( <i>abstract</i> con resultados interinos).	Alto
Czechowicz et al. (23).	RP-L102.	Alto (no aleatorización).	Alto (sin cegamiento, manejo flexible de aféresis).	Alto (un paciente requirió trasplante posterior, otros con datos incompletos).	Bajo (desenlaces de laboratorio objetivos).	Alto (publicación en <i>abstract</i> ).	Alto
Sevilla et al. (25).	FANCOSTEM-I (NCT02931071).	Alto (fase I, abierto, sin aleatorización).	Alto (ajustes según movilización lograda).	Bajo (11/13 pacientes tratados, pocos excluidos).	Bajo (conteos hematológicos y CD34+ claros).	Moderado ( <i>paper</i> completo, más detalle que <i>abstract</i> ).	Alto
Diana et al. (9).	EUDRACT 2014-005264-14.	Alto (fase I/II, abierto).	Alto (sin cegamiento, coadministración G-CSF + plerixafor).	Bajo (4 pacientes tratados, sin pérdidas en corto plazo).	Bajo (conteo CD34+ objetivo).	Moderado (publicación revisada por pares).	Alto
Czechowicz et al. <sup>24</sup>	Global RP-L102, FANCA-cel.	Alto (sin aleatorización, abierto).	Alto (sin acondicionamiento, intervenciones adaptadas).	Moderado ( $\geq 1$ año seguimiento, algunos pacientes con datos incompletos).	Bajo (VCN, MMC, CFUs objetivos).	Moderado (ASH <i>abstract</i> , no artículo completo)	Alto
Río et al. <sup>26</sup>	NCT03157804; EudraCT 2011-006100-12.	Alto (fase I/II abierto).	Moderado (protocolo más estandarizado, sin acondicionamiento).	Bajo (8 evaluables de 9, seguimiento 3-7 años).	Bajo (engraftment y VCN medidos objetivamente).	Bajo (artículo completo en <i>Lancet</i> ).	Alto

UE: Unión Europea; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*); LV: vector lentiviral (*lentiviral vector*); VCN: número de copias del vector por genoma celular (*vector copy number*); CFUs: unidades formadoras de colonias (*colony-forming units*); EudraCT/EUDRACT: registro europeo de ensayos clínicos (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*); MMC: mitomicina C; ASH: *American Society of Hematology*.

inmunodeficiencias combinadas, al tiempo que mantiene una expresión estable del transgén<sup>29-31</sup>. Además, estudios funcionales con transcriptómica unicelular han demostrado que la TG no solo corrige la resistencia a agentes entrecruzantes, sino que revierte el programa transcripcional aberrante de las CMH en AF hacia un patrón similar al de donantes sanos, con normalización de vías como TGF- $\beta$ , p21

y mantenimiento telomérico<sup>8</sup>. Al situar estos hallazgos en el panorama de las terapias para AF, es importante reconocer que la TG lentiviral compite y, potencialmente, se complementa con estrategias de edición génica de nueva generación<sup>11,32-34</sup>. Ensayos preclínicos de edición de base adenina y aproximaciones CRISPR/Cas9 han demostrado la corrección eficiente de mutaciones frecuentes en FANCA,

restaurando la función de la vía de reparación de entrecruzamientos y la resistencia a agentes alquilantes en las CMH, sin depender de la reparación por recombinación homóloga, deficitaria en AF<sup>11,32-34</sup>. Estos avances sugieren que, en el futuro, podrían desarrollarse plataformas clínicas basadas en edición dirigida que eviten la integración semialeatoria de vectores.

Entre las fortalezas de la presente revisión se encuentran la estrategia de búsqueda amplia y reciente, la inclusión exclusiva de estudios de TG, el cumplimiento de la guía PRISMA 2020 y el enfoque específico en población pediátrica<sup>35</sup>. Por otra parte, también se observan varias limitaciones: el número de niños incluidos es reducido; los estudios corresponden a ensayos fase I/II, abiertos, sin grupo comparador y con alto riesgo de sesgo.

## Conclusión

La TG lentiviral *ex vivo* sin acondicionamiento es una estrategia prometedora y potencialmente modificadora del curso de la enfermedad en niños con AF tipo A en fases tempranas de falla medular. Se requieren estudios futuros con mayor tamaño muestral, seguimientos prolongados y comparaciones prospectivas con trasplante de médula ósea para definir su lugar en la secuencia terapéutica de la AF pediátrica.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Datos de pacientes

No se describen datos de pacientes y no fue necesaria la firma de consentimiento informado.

## Bibliografía

- Hoover A, Turcotte LM, Phelan R, Barbus C, Rayannavar A, Miller BS, et al. Longitudinal clinical manifestations of Fanconi anemia: a systematized review. *Blood Rev.* 2024;68:101225, <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2024.101225>.
- Repczynska A, Ciastek B, Haus O. New insights into the Fanconi anemia pathogenesis: a crosstalk between inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2024;25:11619, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25111619>.
- Bythell-Douglas R, van Twest S, Abbouche L, Dunn E, Coulthard RJ, Briggs DC, et al. Structural basis of Fanconi anemia pathway activation by FANCM. *EMBO J.* 2025;44:4013–36, <http://dx.doi.org/10.1038/s44318-025-00468-3>.
- Harrison BA, Mizrahi-Powell E, Pappas J, Thomas K, Vasishtha S, Hebbar S, et al. Deficiency of the Fanconi anemia core complex protein FAAP100 results in severe Fanconi anemia. *J Clin Invest.* 2025;135:e185126, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI185126>.
- Eghbali A, Safdari SM, Yousefi Roozbahani M, Tavajohi K, Hosseini S. Fanconi anemia: challenges in diagnosis and management—a case series report. *Clin Case Rep.* 2024;12:e9583, <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.9583>.
- Dror Y. Correcting the aberrant Fanconi anemia transcriptional program by gene therapy. *Haematologica.* 2023;108:2566–7, <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.283031>.
- Anurogo D, Yuli Prasetyo Budi N, Thi Ngo MH, Huang YH, Pawitan JA. Cell and gene therapy for anemia: hematopoietic stem cells and gene editing. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6275, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126275>.
- Lasaga M, Río P, Vilas-Zornoza A, Planell N, Navarro S, Alignani D, et al. Gene therapy restores the transcriptional program of hematopoietic stem cells in Fanconi anemia. *Haematologica.* 2023;108:2652–63, <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2022.282418>.
- Diana JS, Manceau S, Leblanc T, Magnani A, Magrin E, Bendavid M, et al. A new step in understanding stem cell mobilization in patients with Fanconi anemia: a bridge to gene therapy. *Transfusion.* 2022;62:165–72, <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16721>.
- Verhoeven E. Editorial: gene therapy for Fanconi anemia enters a new clinical era. *Curr Gene Ther.* 2017;16:296, <http://dx.doi.org/10.2174/156652321605170209193626>.
- Sipe CJ, Kluesner MG, Bingea SP, Lahr WS, Andrew AA, Wang M, et al. Correction of Fanconi anemia mutations using digital genome engineering. *Int J Mol Sci.* 2022;23:8416, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23158416>.
- Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, Friedl R, Herterich S, Dietrich R, et al. Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenet Genome Res.* 2002;98(2–3):126–35, <http://dx.doi.org/10.1159/000069805>.
- Chandrakasan S, Jayavaradhan R, Ernst J, Shrestha A, Loberg A, Dexheimer P, et al. KIT blockade is sufficient for donor hematopoietic stem cell engraftment in Fanconi anemia mice. *Blood.* 2017;129:1048–52, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-12-689083>.
- Schifferli A, Kühne T. Fanconi anemia: overview of the disease and the role of hematopoietic transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37:335–43, <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000374>.
- Collins J, Dokal I. Inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology.* 2015;20:433–4, <http://dx.doi.org/10.1179/1024533215Z.0000000000000381>.
- Gao YM, Chang LX, Zhu XF. [Advancements in CRISPR-Cas9 for Fanconi anemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2025;46:276–80, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn121090-20240825-00321>.
- Minguillón J, Surrallés J. Therapeutic research in the crystal chromosome disease Fanconi anemia. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2018;836 Pt A:104–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.05.012>.
- Vissers LTW, van der Burg M, Lankester AC, Smiers FJW, Bartels M, Mohseny AB. Pediatric bone marrow failure: a broad landscape in need of personalized management. *J Clin Med.* 2023;12:7185, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12227185>.
- Konishi CT, Long C. Progress and challenges in CRISPR-mediated therapeutic genome editing for monogenic diseases. *J Biomed Res.* 2020;35:148–62, <http://dx.doi.org/10.7555/JBR.34.20200105>.
- Deng J, McReynolds LJ. Inherited bone marrow failure syndromes: a review of current practices and potential future research directions. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35:75–83, <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000001196>.
- Adair JE, Becker PS, Chandrasekaran D, Choi G, Woolfrey AE, Burroughs L, et al. Gene therapy for Fanconi anemia in Seattle: clinical experience and next steps. *Blood.* 2016;128:3510, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V128.22.3510.3510>.
- Czechowicz A, Rio P, Bueren JE, Beard B, Nicoletti E, Schwartz J, et al. Changing the natural history of Fanconi anemia complementation group A with gene therapy: early results of US phase I study of lentiviral-mediated *ex vivo* FANCA gene insertion in human stem and progenitor cells. *Blood.* 2019;134:3350, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-127352>.

23. Czechowicz A, Sevilla J, Agarwal R, Booth C, Zubicaray J, Río P, et al. Gene therapy for Fanconi anemia group A: interim results of RP-L102 clinical trials. *Blood*. 2021;138 Suppl 1:3968, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-147071>.
24. Czechowicz AD, Sevilla J, Booth C, Zubicaray J, Río P, Navarro S, et al. Lentiviral-mediated gene therapy for patients with Fanconi anemia group A: updated results from global RP-L102 clinical trials. *Blood*. 2024;144 Suppl 1:7463, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-194638>.
25. Sevilla J, Navarro S, Río P, Sánchez-Domínguez R, Zubicaray J, Gálvez E, et al. Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;22:66–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2021.06.001>.
26. Río P, Zubicaray J, Navarro S, Gálvez E, Sánchez-Domínguez R, Nicoletti E, et al. Haematopoietic gene therapy of non-conditioned patients with Fanconi anaemia A: results from open-label phase 1/2 (FANCOLEN-1) and long-term clinical trials. *Lancet*. 2025;404(10471):2584–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01880-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01880-4).
27. Gupta AO, Azul M, Bhoopalan SV, Abraham A, Bertaina A, Bidgoli A, et al. International Society for Cell & Gene Therapy Stem Cell Engineering Committee report on the current state of hematopoietic stem and progenitor cell-based genomic therapies and the challenges faced. *Cytotherapy*. 2024;26:1411–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.06.002>.
28. Río P, Navarro S, Wang W, Sánchez-Domínguez R, Pujol RM, Segovia JC, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*. 2019;25:1396–401, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>.
29. Lundstrom K. Viral vectors in gene therapy: where do we stand in 2023? *Viruses*. 2023;15:698, <http://dx.doi.org/10.3390/v15030698>.
30. Poletti V, Mavilio F. Designing lentiviral vectors for gene therapy of genetic diseases. *Viruses*. 2021;13:1526, <http://dx.doi.org/10.3390/v13081526>.
31. Kohn DB, Chen YY, Spencer MJ. Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Ther*. 2023;30(10–11):738–46, <http://dx.doi.org/10.1038/s41434-023-00390-5>.
32. Siegner SM, Ugalde L, Clemens A, Garcia-Garcia L, Bueren JA, Río P, et al. Adenine base editing efficiently restores the function of Fanconi anemia hematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Commun*. 2022;13:6900, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-34479-z>.
33. Osborn MJ, Gabriel R, Webber BR, DeFeo AP, McElroy AN, Jarjour J, et al. Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system. *Hum Gene Ther*. 2015;26:114–26, <http://dx.doi.org/10.1089/hum.2014.111>.
34. Kansal R. The CRISPR-Cas system and clinical applications of CRISPR-based gene editing in hematology with a focus on inherited germline predisposition to hematologic malignancies. *Genes (Basel)*. 2024;15:863, <http://dx.doi.org/10.3390/genes15070863>.
35. Olson TS. Management of Fanconi anemia beyond childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023:556–62, <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2023000489>.