

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en anemia aplásica

E. Gabriela Hernández-Rivera*

* Departamento de Hematología y Oncología. Programa de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Hematopoietic stem-cell transplantation in aplastic anemia

ABSTRACT

Severe aplastic anemia is a rare syndrome characterized by bone marrow failure with cytopenias and hypocellular bone marrow biopsy (usually 10-15%), without blasts or myelodysplasia. The first choice treatment for these patients is allogeneic bone marrow transplantation from a sibling matched for HLA-A, HLA-B y HLA-DR. Unfortunately only 30% of patients have an HLA-matched sibling (a 25% chance per sibling). The alternative treatment for severe aplastic anemia for the rest of the patients (70%) is immunosuppression with antithymocyte globuline and cyclosporine. The evolution of bone marrow transplantation since 1970's has been positive in terms of survival and transplant success (initial overall survival 43% vs. 90% lately, and graft rejection of 29% vs. 4%). The favorable outcome of bone marrow transplantation for severe or very severe aplastic anemia is due to: the use of conditioning with antithymocyte globuline and cyclophosphamide, the use of graft-vs.-host disease prophylaxis with short course methotrexate and cyclosporine and the use of filtrated and irradiated blood products. For those patients without an HLA-matched related donor the first treatment to use is the immunosuppression with antithymocyte globuline and cyclosporine. Another option emerged in the late 80's is the unrelated bone marrow transplantation, with survival hardly half of the HLA-identical related bone marrow transplants. In our country, the first allogeneic bone marrow transplant was done in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, in a patient with aplastic anemia, making possible to perform this procedure safely in our country.

Key words. Bone marrow transplantation. Aplastic. Aplastic anemia in Mexico.

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) se define como un síndrome de falla medular caracterizado por la presen-

RESUMEN

La anemia aplásica grave (AAG) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por un síndrome de falla medular con citopenias periféricas y médula ósea hipo o acelular, en ausencia de blastos y de mielodisplasia. El tratamiento de elección es el trasplante alogénico de médula ósea de donador relacionado. Este procedimiento sólo es posible en 30% de los pacientes, ya que el resto no cuenta con un donador. La otra alternativa de tratamiento es la inmunosupresión combinada, a base de ciclosporina A y globulina antitímocito (GAT). El trasplante alogénico de donador relacionado en AAG ha evolucionado favorablemente desde sus inicios en la década de los 70 a la fecha (supervivencia global inicial de 43% versus 90% actualmente, frecuencia de rechazo del injerto de 29 a 4%). Los factores que han condicionado este avance son: la utilización de acondicionamiento a base de ciclofosfamida/GAT, la utilización de profilaxis injerto contra huésped con ciclosporina A y metotrexato en curso corto (que han permitido una disminución en la tasa de rechazo y de enfermedad injerto contra huésped aguda) y la utilización de productos sanguíneos radiados y filtrados que disminuyen la sensibilización del receptor a antígenos menores de histocompatibilidad. Para aquellos pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico relacionado, la primera opción de tratamiento es la inmunosupresión combinada, sin embargo, desde finales de los 80's el trasplante alogénico de donadores no relacionados surgió como una opción de tratamiento, aunque sus resultados hasta hoy son inferiores a los obtenidos con trasplante alogénico de donador relacionado. En nuestro país se llevó a cabo el primer trasplante de médula ósea en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, lo que demostró que es factible realizar este procedimiento en nuestro medio.

Palabras clave. Trasplante de médula ósea. Anemia aplásica. Anemia aplásica en México.

cia de citopenias periféricas con médula ósea hipo o acelular, en ausencia de blastos y de mielodisplasia.

Las causas de la AA son múltiples: origen genético (anemia de Fanconi), tóxicos químicos como el

benceno, o virus específicos, sin embargo, 70% de los casos se consideran idiopáticos. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la AA incluyen: linfocitos T autorreactivos que suprimen y/o destruyen a los progenitores hematopoyéticos, alteraciones en el microambiente hematopoyético y alteración en las interacciones celulares necesarias para mantener la hematopoyesis, el resultado es una reducción en el número de células hematopoyéticas de la médula ósea.

La forma grave de este conjunto de enfermedades se caracteriza particularmente por una médula ósea profundamente hipocelular, con menos de 25% de la celularidad de la médula ósea¹ o menos de 50% de celularidad de la médula ósea y menos de 30% de células hematopoyéticas (International Aplastic Anemia Study Group),² además de dos de las siguientes características: menos de 500 neutrófilos/ μL , cuenta plaquetaria menor a 20,000/ μL y anemia con índice corregido de reticulocitos menor a 1%. Los pacientes que tienen una cuenta de neutrófilos menor a 200/ μL se consideran portadores de AA muy grave debido a su pobre pronóstico.² La supervivencia media de los pacientes con AAG no tratados, es de tres a seis meses y sólo 20% sobrevive más de un año.¹ Los pacientes con AA muy grave tienen un pronóstico aún más pobre.³ Debido a esta mortalidad tan elevada, está indicado un tratamiento inmediato y agresivo en estos pacientes. El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) ha mostrado ser el mejor tratamiento curativo⁴ en estos casos.

La idea de tratar esta enfermedad con la médula ósea sana de otro individuo surgió desde los años 60, cuando se llevó a cabo el primer trasplante exitoso a partir de un donador gemelo monocigoto.^{5,6} Otro abordaje terapéutico para esta enfermedad es la terapia inmunosupresora con agentes como la globulina antitimocito (GAT) y la ciclosporina A.

TRASPLANTE ALOGÉNICO VS. TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN ANEMIA APLÁSTICA GRAVE

El primer factor que determina el tratar a un paciente con AAG o AA muy grave con TACPH o terapia inmunosupresora es la disponibilidad de un donador relacionado HLA idéntico, ya que sólo 30% de los pacientes cuentan con un donador compatible. En la actualidad existen otras opciones como fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, como donadores no relacionados histocompatibles o parcialmente

compatibles, así como las células de cordón umbilical.

Con terapia inmunosupresora a base de GAT o globulina antilinfocito se obtiene una respuesta de 50%. Con ciclosporina A, las tasas de respuesta son de aproximadamente 25% (rango de 0-80%). La terapia inmunosupresora combinada con GAT y ciclosporina A da respuestas entre 67 a 78%⁵ y en algunas series iguala los resultados obtenidos con trasplante alogénico; así, en la experiencia del Sloan Kettering, entre 1983 y 1992, se encontró una supervivencia a 10 años de 76% para el trasplante y 74% para la terapia inmunosupresora combinada.⁷ En contraposición a estos resultados, hasta en 22% de los casos se han detectado eventos adversos a largo plazo con la terapia inmunosupresora, como recaídas tardías (35% a 10 años)⁸ y desarrollo de algún desorden clonal como mielodisplasia, leucemia y hemoglobinuria paroxística nocturna.⁹ Por estas consideraciones el trasplante alogénico de médula ósea continúa siendo el tratamiento de elección de la AAG.

Trasplantes singénicos

En la experiencia de Seattle, 50% de los pacientes con AAG que son trasplantados de un gemelo monocigoto sin acondicionamiento tienen un injerto completo y sostenido. En el restante 50%, después de rechazo, se realizó un segundo trasplante utilizando acondicionamiento con ciclofosfamida (200 mg/kg de peso) con una tasa de éxito de 83%, ya que sólo uno de seis pacientes rechazó el segundo trasplante. La supervivencia global en su grupo de 12 pacientes fue de 83% con un seguimiento de 1.5 a 30 años.¹⁰

En la experiencia del Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR), de 40 pacientes trasplantados en todo el mundo, 23 no recibieron ningún tipo de acondicionamiento; ocho de ellos tuvieron recuperación hematológica completa, mientras que los otros 15 requirieron de un segundo trasplante con acondicionamiento. De los 17 pacientes que recibieron acondicionamiento previo al trasplante, 12 tuvieron respuesta hematológica completa y cuatro murieron dentro de los primeros 20 días del trasplante (uno por neumonía fúngica, dos por hemorragia alveolar difusa y uno por síndrome de dificultad respiratoria progresiva del adulto). Aun cuando se logró injerto sostenido en los pacientes que recibieron acondicionamiento, su supervivencia a 10 años fue de sólo 70% mientras que la del grupo sin acondicionamiento fue de 87%.¹¹

Estas experiencias nos indican que en pacientes con AAG que tengan un gemelo monocigoto debe in-

tentarse inicialmente un trasplante sin acondicionamiento y en caso de falla, realizar un segundo trasplante con acondicionamiento con probabilidades de éxito entre 70 y 90%.¹²

Trasplantes alogénicos de médula ósea

Para la realización de este tipo de trasplantes se requiere de una droga inmunosupresora pretrasplante que permita un injerto estable de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), para evitar el rechazo. La droga que se ha utilizado desde los años 60's es la ciclofosfamida. Esta droga ha sido clásicamente utilizada en los trasplantes alogénicos de donador HLA idéntico relacionado, sin embargo, con la posibilidad de realizar trasplantes a partir de donadores no relacionados en AAG, se ha intensificado el régimen de acondicionamiento agregando a la ciclofosfamida radiación corporal total (RCT) fraccionada o bien radiación nodal (RNT). También se han utilizado combinaciones de drogas como ciclofosfamida + GAT y RCT a dosis menores (2 Gy).

Trasplantes alogénicos con donadores HLA idénticos relacionados (AloT-HLA-rel)

La mayor experiencia en trasplante de médula ósea en AAG es justamente en AloT-HLA-rel. Los regímenes de acondicionamiento utilizados son: exclusivamente ciclofosfamida a una dosis de 50 mg/kg de peso/día IV (intravenosa) por cuatro días consecutivos; ciclofosfamida a las dosis anteriores en combinación con GAT; ciclofosfamida a 60 mg/kg de peso/día IV por dos días en combinación con radiación corporal total o con radiación a campo limitado (radiación nodal total o radiación toracoabdominal).

Desde 1977 a la fecha han evolucionado las políticas transfusionales (tanto las indicaciones de transfusión como la utilización de filtros o productos radiados), los esquemas de acondicionamiento y la profilaxis para la enfermedad injerto-vs.-huésped (EICH), lo que ha permitido aumentar las tasas de éxito, disminuir la frecuencia de rechazo y aumentar la supervivencia global. El estudio de Seattle de 1977 con AloT-HLA-rel en 73 pacientes, se reportó una supervivencia de 43% con un seguimiento de ocho meses a cinco años, una frecuencia de rechazo de 29% y desarrollo de EICH aguda en 60%.¹³ Esto contrasta con los reportes más recientes del mismo grupo¹⁴ utilizando GAT y ciclofosfamida como acondicionamiento y ciclosporina A y metotrexato como profilaxis para EICH, que muestran una superviven-

cia a largo plazo de 90% y un rechazo de apenas 4%. Esta mejoría en los resultados en las últimas décadas se puede observar en el cuadro 1, en donde se muestran las series más representativas de AloT-HLA-rel en AAG. El Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (IBMT) reportó en el 2000 la experiencia en pacientes con AAG trasplantados entre 1991 y 1997. La supervivencia fue de 75% en los pacientes que tenían 20 años de edad o menos, 68% en los pacientes que tenían entre 21 y 40 años de edad y 35% en los mayores de 40 años.¹⁵

Las variables que se han reconocido como importantes para lograr una mayor supervivencia post-AloT-HLA-rel son: la igualdad en género entre donador y receptor, la ausencia de refractariedad a plaquetas al momento del trasplante, haber recibido menos de 15 transfusiones antes del trasplante^{10,13} y el uso de ciclosporina A como profilaxis para EICH.¹⁶

Rechazo del injerto

Desde los inicios del AloT-HLA-rel se reconoció al rechazo del injerto como un fenómeno frecuente y con un impacto negativo sobre el éxito del trasplante. El rechazo ocurre como consecuencia de la disparidad genética entre donador y receptor, o bien como consecuencia de una sensibilización a antígenos menores de histocompatibilidad por transfusiones.¹⁶ Se han reconocido dos formas de presentación del rechazo: el primario, cuando no existe ninguna evidencia de actividad hematopoyética del injerto, y el tardío, que se define como una pérdida de la función del injerto después de haber existido evidencia de actividad del mismo. Los pacientes que presentan esta complicación pueden ser rescatados con un segundo trasplante.¹⁷

En la década de los 70 la frecuencia de esta complicación se observó en 35-60% de los pacientes trasplantados, etapa en la que los pacientes recibían como acondicionamiento sólo ciclofosfamida, las transfusiones se indicaban con criterios menos estrictos y uniformes, y no existía la práctica de filtrar o radiar los productos sanguíneos a transfundir. La demostración de que la intensificación del acondicionamiento con ciclofosfamida y GAT^{14,17} permitía disminuir la tasa de rechazo (independientemente de las transfusiones recibidas) hizo que a partir de 1988 se utilizara este acondicionamiento desde el primer trasplante.¹⁸ En el 2001 se publicó la experiencia de cuatro centros¹⁴ con este esquema de acondicionamiento. En 94 pacientes con un AloT-HLA-rel se encontró una supervivencia global de

Cuadro 1. Evolución de la experiencia mundial en trasplante alogénico de médula ósea.

Centro de TMO	Período de TMO	N	Acondicionamiento (profilaxis EICH)	EICH Aguda	Crónica	Rechazo %	SV %	Seguimiento medio (años)
Seattle	1970-1975	73	CFM, CFM/PC/GAT, RCT (MTX)	60%	-	29	50	0.6-5
EBMT	1981-1988	218	CFM, CFM/RLT, RTAT, RCT (MTX ó CYA)		-		63	<1-6
Seattle	1976-1981	42	CFM (MTX)	36%	60%	14	67	7-11
Seattle	1981-90	35	CFM (MTX+CYA)	15%	30%	24	94	1-10.5
IBMTR	1980-1987	595	CFM, CFM/RLT, RTAT, RCT (MTX, CYA, MTX/CYA)	40%	45%	10	63	> 2-> 7
IBMTR	1976-1980	186	CFM, CFM+RCT, CFM+RCL (Varios)	37%	47%	11	61	6
Japón	1993-1996	10	CFM+ATG (MTX+CYA)	0% 10%	-	0	100	0.6-3.4

TMO = Trasplante de médula ósea, N = número de pacientes, EICH = enfermedad injerto contra huésped, SV = supervivencia, CFM = ciclofosfamida, PC = procarbazona, GAT = globulina antitumoral, RCT = radiación corporal total, RLT = radiación linfode total, RTAT = radiación toracoabdominal total, MTX = metotrexato, CYA = ciclosporina A.

88% (seguimiento medio de seis años), con una probabilidad de rechazo de 4% a nueve meses. Otro esquema utilizado para disminuir las tasas de rechazo es la combinación de ciclofosfamida con radiación corporal total o radiación a campo limitado.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

El primer tratamiento que se administró para la prevención de la EICH fue la monoterapia con metotrexato en dosis intermitentes durante los primeros 100 días del trasplante (curso prolongado de metotrexato), con lo que la EICH aguda se observó en 35%¹² de los casos. Posteriormente se demostró que la combinación de ciclosporina A y un curso corto de metotrexato disminuía la incidencia de EICH aguda y mejoraba la supervivencia.¹⁹ En el 2001 Storb reportó una incidencia de EICH aguda grados II-IV de 29%, en pacientes acondicionados con ciclofosfamida y GAT y con profilaxis para EICH a base de ciclosporina A y metotrexato.¹⁴ La incidencia de EICH crónica en este grupo fue de 32%, y la supervivencia en el grupo de pacientes que desarrollaron EICH crónica fue de 83%.

El IBMTR reportó,²⁰ en los pacientes trasplantados entre 1976 y 1980, una incidencia de EICH aguda de 39% y de EICH crónica de 37%; en los tras-

plantados entre 1981 y 1987 de 37 y 47% y en los trasplantados entre 1988 y 1992 de 19 y 32%, respectivamente. Hay que señalar que este reporte incluyó un grupo heterogéneo de acondicionamientos y de profilaxis para EICH, ya que incluyó los reportes de 179 centros en todo el mundo.

Secuelas a largo plazo

Dentro de las consecuencias del trasplante alogénico de médula ósea por AAG se encuentran las neoplasias secundarias. El estudio de Seattle y Saint Louis²¹ de 700 pacientes trasplantados por AAG o anemia de Fanconi, encontró que 23 pacientes desarrollaron una neoplasia 1.4 a 221 meses (mediana de 91 meses) después del trasplante de médula ósea (TMO), lo que corresponde a una incidencia de 14% a 20 años. Cinco de los 23 casos fueron neoplasias linfoides y el resto tumores sólidos. Las neoplasias linfoides se presentaron en una mediana de tres meses post TMO y los tumores sólidos (17 carcinomas de células escamosas y un carcinoma mucoepidermoide) en una mediana de 99 meses. Los factores de riesgo para desarrollar tumores sólidos que se encontraron en este estudio fueron: uso de azatioprina para EICH crónica, radiación como parte del acondicionamiento

y diagnóstico de anemia de Fanconi. En otro reporte de pacientes que recibieron acondicionamiento sólo con ciclofosfamida se encontró que la incidencia acumulada de cáncer a 15 años fue de 3.8%.¹²

Una mejor prevención de EICH, evitar uso de azatioprina y evitar acondicionamientos con radiación, son los factores que pueden reducir la frecuencia de neoplasias secundarias a TMO.

La alteración del crecimiento y desarrollo es un problema bien conocido en los niños sometidos a TMO con acondicionamientos que incluyen radiación. Se han encontrado alteraciones de la función gonadal, durante o después de la pubertad, y de la fertilidad.²² Otras complicaciones tardías del TMO incluyen enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva (24% de los pacientes que sobreviven > de dos años) y osteoporosis en 18%.²³

Trasplantes con donadores no relacionados (TDNR)

Este tipo de trasplantes en AAG se empezaron a realizar a finales de los 80's. Los resultados muestran tasas de éxito de alrededor de la mitad de lo que se obtiene con los AloT-HLA-rel, con supervivencias reportadas que se encuentran entre 35 y 58%¹² a largo plazo. Este hecho se debe principalmente a dos factores:

1. Estos trasplantes se han llevado a cabo en pacientes que han fallado a uno o varios cursos de tratamiento inmunosupresor, por lo que los pacientes se han expuesto a múltiples transfusiones, generalmente son refractarios a plaquetas y se encuentran infectados.
2. Existe una mayor incidencia de EICH y de rechazo del injerto debido a una mayor disparidad genética entre donador y receptor.

Se han utilizado diferentes regímenes de acondicionamiento en los TDNR, como ciclofosfamida/radiación corporal total a dosis altas o ciclofosfamida/radiación nodal. A pesar de este tipo de acondicionamientos se ha reportado, como es de esperarse, una mayor incidencia de EICH aguda (29-52%) que en los AloT-HLA-rel. En lo que se refiere a neoplasias secundarias, hasta este momento no existe información en TDNR debido al corto tiempo de seguimiento, aunque es de esperarse una frecuencia por lo menos igual a la encontrada en los pacientes sometidos a AloT-HLA-rel acondicionados con regímenes que incluyen radiación.

Conforme exista mayor refinamiento en la determinación de la compatibilidad HLA, y una ma-

yor definición de cuál es el mejor régimen de acondicionamiento y de profilaxis para EICH, este tipo de trasplante podrá llevarse a cabo en forma más temprana y en pacientes en mejores condiciones. Por el momento sólo se recomienda realizarlos en pacientes que no tienen un donador relacionado HLA idéntico y que han fallado a tratamiento inmunosupresor.

Experiencia en México

El primer trasplante de médula ósea que se realizó en nuestro país se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) por el Dr. Ricardo Sosa Sánchez en 1980,²⁴ en un paciente con anemia aplástica. La primera serie sobre AloT-HLA-rel en AAG, en nuestro país, fue reportada por los doctores Eucario León-Rodríguez y Ricardo Sosa-Sánchez²⁵ en el INCMNSZ, con resultados similares a otros centros (62.5% de supervivencia a largo plazo). Desde 1986 existe en nuestro Instituto un programa de trasplantes de CPH que se reestructuró en 1998.

De mayo de 1986 a octubre del 2003 se han realizado 15 trasplantes en anemia aplástica en el INCMNSZ. Estos trasplantes se llevaron a cabo en 13 pacientes con una edad promedio de 24 años (rango de 12-43 años). De los pacientes, 61% habían sido multitransfundidos y 61% estaban infectados al momento del trasplante. Estos trasplantes se llevaron a cabo en cuartos convencionales utilizando aislamiento reverso simple. Los regímenes de acondicionamiento utilizados han sido: ciclofosfamida en cinco pacientes (dos de ellos recibieron trasplantes singénicos), radiación nodal total en uno, ciclofosfamida/radiación nodal total en seis, y fludarabina/GAT/ciclofosfamida en los últimos tres pacientes. La profilaxis para EICH se llevó a cabo con ciclosporina A/metotrexato o ciclosporina A/esteroides, excepto en los dos trasplantes singénicos, en los que no se administró profilaxis. Se pudieron evaluar 13 trasplantes, en todos se obtuvo un injerto exitoso. Con un seguimiento medio de 12.6 años, nueve pacientes se encuentran vivos (69%) y cuatro murieron. La frecuencia de EICH aguda fue de 8.3% (un paciente) y de EICH crónico de 45% (datos no publicados). Estos resultados son similares a los publicados en la literatura.

En cuanto a la experiencia en nuestro país, en noviembre de 1999 se llevó a cabo la Primera Reunión de Grupos de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional SXXI. Durante esta reunión se presentó la experiencia de 11 Centros de Trasplante en

Cuadro 2. Centros de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México.

Centro de trasplante	Porcentaje de trasplantes realizados en cada centro
Centro Médico Nacional La Raza. IMSS	37
Instituto Nacional de Cancerología	20
Hospital de Pediatría de La Raza. IMSS	8.6
Centro Médico Nacional SXXI. IMSS	7.8
IMSS. Puebla	7.7
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S. Zubirán	5.1
Centro Hematológico y de Medicina Interna de Puebla	5.1
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE	3.4
Hospital Universitario. Monterrey, NL	2.5
Instituto Nacional de Pediatría	2.0
Hospital Infantil de México	0.8

nuestro país (Cuadro 2). Se reportaron un total de 649 trasplantes; de ellos, 61.6% fueron alogénicos y 38.4 autólogos. De los 422 trasplantes alogénicos, sólo 43 (10.1%) se realizaron en pacientes con anemia aplásica grave (28 adultos y 15 niños). La supervivencia a largo plazo con médula ósea injertada fue de 55% en los adultos y 45% en los niños.

CONCLUSIONES

En AAG el trasplante alogénico de donador relacionado es la mejor opción de tratamiento, sobre todo en pacientes menores de 40 años, debido a sus altas tasas de éxito con supervivencia a largo plazo de hasta 90%. Los resultados del ALoT-HLA-rel han mejorado en la última década,²⁰ en relación con una menor incidencia de rechazo del injerto y de EICH aguda. Los factores que han determinado esto han sido los cambios en los esquemas de acondicionamiento (la utilización de ciclofosfamida/GAT en lugar de sólo ciclofosfamida o ciclofosfamida/radiación), la utilización de ciclosporina A y metotrexato en curso corto como profilaxis para EICH y la admi-

nistración de productos sanguíneos radiados y filtrados, con un uso más racional. La frecuencia de EICH crónica en ALoT-HLA-rel no se ha modificado en forma importante, por lo que se deben buscar alternativas de profilaxis y tratamiento para ella. Una estrategia para disminuir su incidencia y gravedad es la utilización de médula ósea como fuente del injerto en lugar de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica.

El uso de trasplantes de donador no relacionado es una alternativa en ausencia de donador relacionado, aun cuando los resultados no igualan los obtenidos con ALoT-HLA-rel.

En nuestro país es factible llevar a cabo el trasplante alogénico de donador relacionado para anemia aplásica grave, obteniendo resultados similares a los que se reportan en la literatura.

REFERENCIAS

1. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48: 63-70.
2. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for the treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53: 504.
3. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone Marrow Transplantation versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia: a report of the EBMT SAA working party. *Br J Hematol* 1988; 70: 177.
4. Storb R, Longton Ansetti C, et al. Changing trends in marrow transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 10 (Suppl. 1): 45.
5. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, et al. Allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. 6a. Ed. In: Williams Hematology (Edit.): Mc Graw Hill; 2001.
6. Pillow RP, Epstein RB, Buckner CD, Gibley ER, Thomas ED. Treatment of bone-marrow failure by isogeneic marrow infusion. *N Engl J Med* 1966; 275: 94-7.
7. Gillio AP, Bouland F, Small TN, et al. Comparison of long term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 18.
8. Schrezenmeir H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol* 1993; 85: 371.
9. Tichelli A, Grathwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 12: 167.
10. Wagner JL, Storb R. Allogeneic transplantation for aplastic anemia in hematopoietic cell transplantation. Capítulo 67. 2a. Ed. Boston: Blackwell Science; 1999, p. 791-806.
11. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fisher M, et al. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 116-22.
12. Storb R, Lucarelli G, McSweeney P, Childs R. Hematopoietic cell transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology* 2003; ASH. 372-97.
13. Storb R, Prentice R, Donnall T. Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation from HLA identical siblings. *J Clin Invest* 1977; 59: 625-32.

14. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globuline to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 39-44.
15. Horowitz MM. Current status of allogeneic marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 30-42.
16. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, et al. Marrow transplantation in thirty untransfused patients with severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1980; 92: 30-6.
17. Storb R, Weiden PL, Sullivan KM, et al. Second marrow transplants in patients with aplastic anemia rejecting the first graft: use of a conditioning regimen including cyclophosphamide and antithymocyte globuline. *Blood* 1987; 70: 116-21.
18. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globuline in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84: 941-9.
19. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft versus host disease. *Blood* 1986; 68: 119-25.
20. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplant for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 1997; 90: 858-64.
21. Deeg HJ, Socié G, Schoch G, et al. Malignancies after bone marrow transplant for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996; 87: 386-92.
22. Deeg HJ. Delayed complications after hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ Eds. Hematopoietic cell transplantation. 2a. Ed. Capítulo 67. Boston: Blackwell Science; 1999, p. 791-806.
23. Abkowitz J. Aplastic anemia: wich treatment? *Ann Intern Med* 2001; 135: 524-26.
24. Sosa-Sánchez R, Córdova S, Labardini J, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Reporte del primer trasplante en México. *Rev Invest Clin* 1980; 32: 49-55.
25. León-Rodríguez E, Sosa-Sánchez R, Gómez E, Ochoa-Sosa C. Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Experiencia en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 559-64.

Reimpresos:

Dra. E. Gabriela Hernández-Rivera

Departamento de Hematología y Oncología.

Programa de Trasplantes de Células

Progenitoras Hematopoyéticas.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.

Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan

14000, México, D.F.

Correo electrónico: gahernanrivera@hotmail.com