

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ocho años de experiencia con el “Método Mexicano” en la realización de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas

Guillermo J. Ruiz-Argüelles,^{a*} David Gómez-Almaguer,^b Guillermo J. Ruiz-Delgado^b
y Luz del Carmen Tarin-Arzaga^a

^aCentro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz de Puebla, Puebla, México

^bHospital Universitario de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido en su versión modificada: 10 de noviembre de 2006

Aceptado: 12 de enero de 2007

RESUMEN

En los últimos ocho años se han llevado a cabo, en diversas partes del país y en otros países en desarrollo, trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas usando el “Método Mexicano” de acondicionamiento no ablativo que se desarrolló en nuestro país con base en otros métodos de acondicionamiento de intensidad reducida empleados en otras partes del mundo. Habiendo transplantado ya más de 350 pacientes, se han hecho análisis de los resultados de acuerdo con los padecimientos que han motivado la práctica de los injertos. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes con leucemia granulocítica crónica e hipoplasia medular, en tanto que los menos halagüeños se han obtenido en individuos con leucemia aguda linfoblástica, con resultados intermedios en pacientes transplantados por leucemia aguda mieloblástica. La práctica de los trasplantes hematopoyéticos empleando el “Método Mexicano”, además de haber beneficiado a varios pacientes quienes no habrían podido transplantarse, ha incidido en el incremento de la actividad académica relacionada con los trasplantes en el país.

Palabras clave:

Trasplante, alogénico, Método Mexicano, médula ósea

SUMMARY

In the past eight years, in Mexico and in other developing countries, over 350 patients have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplants using a non-myeloablative conditioning regimen developed in Mexico and based on international standards. The so called “Mexican method” to conduct allogeneic stem cell transplants is endowed with certain advantages which make it affordable and in turn, available to individuals living in resource-poor countries. The best results using this method have been observed among patients with stage 1 chronic myelogenous leukemia and aplastic anemia. The less favourable results have been observed among patients with acute lymphoblastic leukemia; mild to moderate results have been reported among patients with acute myelogenous leukemia. The “Mexican method” to conduct hematopoietic cells allografting has resulted not only in turning this method accessible to patients in developing countries, but also it has witnessed an increase in the academic activities of physicians from these countries involved in the field.

Keywords:

Transplant, allogeneic, Mexican method, bone marrow

Introducción

Los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas, antaño llamados trasplantes de médula ósea son procedimientos terapéuticos en la práctica moderna de la medicina. En los últimos años, se han convertido en uno de los más grandes avances en el tratamiento de las enfermedades hematológicas tanto malignas como benignas. En el año de 1999, en las ciudades de Monterrey y Puebla, se inició la práctica de un método novedoso y simplificado para llevar a cabo estos trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas, basado en los métodos previamente utilizados en Jerusalén, Israel,¹ Houston, Estados Unidos de Noerteamérica² y Génova, Italia,³ introduciendo algunas modificaciones con el objetivo primordial de disminuir los

costos del procedimiento y por consiguiente hacerlo más accesible a un mayor número de pacientes. Las principales modificaciones que se introdujeron fueron: uso de fármacos baratos y accesibles en el país (fludarabina, busulfán, ciclofosfamida, metotrexato), pocas sesiones de aférésis al donador, eliminación del ganciclovir profiláctico y de la inmunoglobulina G intravenosa, conducción extrahospitalaria, número reducido de transfusiones sanguíneas y de inyecciones de linfocitos del donador.^{4,5} Este “Método Mexicano” es un esquema simplificado de acondicionamiento no mieloablutivo que supone el uso de busulfán oral, 4 mg/kg los días -6 y -5; ciclofosfamida intravenosa, 350 mg/m² los días - 4, - 3 y - 2; fludarabina, 30 mg/m² los días - 4, - 3 y - 2; ciclosporina A oral 5 mg/kg desde el día - 1 hasta el día + 180 y metotrexato endovenoso a dosis de 5 mg/m² los días + 1, + 3, + 5 y + 11.^{4,5}

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna, 88 Sur 3710, 72530 Puebla, Pue., México. Tel.: (01 22) 2243 8100 y 2243 8128. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com

Resultados generales

Utilizando el "Método Mexicano" para realizar los trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM), se han llevado a cabo, a lo largo de ocho años, más de 350 trasplantes en pacientes con diferentes enfermedades: leucemia granulocítica crónica, leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica, mielodisplasias, talasemia mayor, enfermedad de Hodgkin refractaria, síndrome de Blackfan-Diamond, adrenoleucodistrofia, síndrome de Hunter, hipoplasia medular y varios tumores sólidos. Para todo el grupo de pacientes transplantados, la mediana de tiempo de recuperación de granulocitos a más de $0.5 \times 10^9/L$ fue de 13 días, en tanto que la mediana de tiempo de recuperación de plaquetas a más de $20 \times 10^9/L$ fue de 12 días. Alrededor de un tercio de los pacientes no necesitaron transfusiones de glóbulos rojos y un tercio tampoco necesitaron de transfusiones de plaquetas. En más de 70 % de los casos, el procedimiento fue realizado en su totalidad de manera extrahospitalaria. El tiempo de seguimiento de los pacientes transplantados varía entre 30 y 2000 días. En 8 % de los pacientes hubo falla en la toma de injerto y debido a que el régimen de acondicionamiento no es mieloablativo, todos los pacientes recuperaron hematopoyesis autóloga. Aproximadamente el 50 % de los pacientes desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y el 30 % desarrollaron EICH crónica. La mediana de supervivencia (SV) postrasplante no ha sido alcanzada y la SV a 2000 días es de 54 %. La tasa de mortalidad a 100 días ha sido de 16 % y la mortalidad relacionada al trasplante de 20%. En el grupo total de pacientes, el costo promedio de

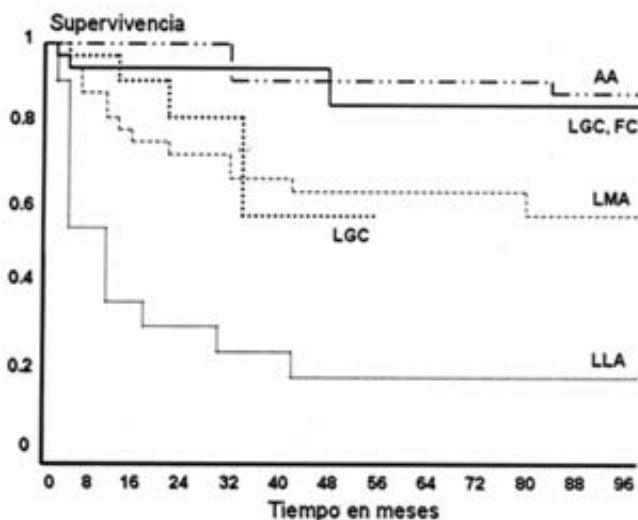


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes en quienes se llevó a cabo un trasplante de células hematopoyéticas alogénicas empleando el "método Mexicano" de acondicionamiento de intensidad reducida. LGC, FC = leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica; AA = anemia aplásica; LAM = leucemia aguda mieloblástica en segunda o tercera remisión; LGC = leucemia granulocítica crónica en fases crónica, blástica o acelerada; LLA = leucemia linfoblástica aguda.

cada TANM fue de 18,000 USD,⁶⁻¹⁴ cifra que contrasta con las publicadas en los Estados Unidos de Norteamérica donde un trasplante de médula ósea usando métodos de acondicionamiento convencionales tiene un costo promedio de 300 mil dólares.¹⁵ La figura 1 resume los datos de la SV de los pacientes transplantados con este "Método Mexicano", de acuerdo con el padecimiento que motivó la práctica del alotrasplante. A continuación se analizan con más detalle los resultados de estos procedimientos según el padecimiento:

1. Leucemia granulocítica crónica (LGC). Inicialmente publicamos un trabajo con un total de 21 pacientes con LGC en diferentes fases evolutivas de la enfermedad (crónica, blástica, acelerada, en transformación), transplantados en dos instituciones, el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y el Hospital Universitario de Monterrey; en este estudio, la supervivencia a los 750 días fue del 60 %.¹⁰ Posteriormente, en un grupo de 24 pacientes con LGC en primera fase crónica, incluidos en un grupo colaborativo (Latin-American Cooperative Onco Hematology Group, LACOHG), con pacientes de seis diferentes instituciones localizadas en cuatro países latinoamericanos (Méjico, Venezuela, Brasil y Colombia), obtuvimos una supervivencia libre de enfermedad a los 830 días de 92 %.¹⁶ Estos resultados fueron, de manera muy clara, mejores en el grupo de pacientes con LGC en primer fase crónica, por lo que, en varios países, se ha elegido este método de acondicionamiento para pacientes con esta enfermedad. Recientemente hemos llevado a cabo, en las instituciones señaladas, actualización de la vigilancia de 50 pacientes con LGC en fase crónica, encontrando una supervivencia de 85 % a siete años.

2. Leucemia aguda mieloblástica (LAM). En un estudio colaborativo en tres instituciones mexicanas, el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, el Hospital Universitario de Monterrey y el Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un grupo de 24 pacientes con LAM en diferentes etapas de la enfermedad (primera, segunda y tercera remisión), la supervivencia fue de 66 % a los 860 días.¹⁷ Estos pacientes eran candidatos a trasplante convencional, pero fueron transplantados con el esquema no mieloablativo por motivos económicos ya que, en nuestras manos, el costo de un TANM es considerablemente menor que el de un trasplante de médula ósea convencional. Posteriormente al analizar de manera separada los resultados en LAM de acuerdo con sus estados de remisión, encontramos en otro estudio multicéntrico una supervivencia a 480 días de 50 % de los pacientes en primera remisión y de 15 % de aquellos en segunda remisión.¹⁸ Esto indica que aparentemente es mejor trasplantar a los pacientes con LAM en primera remisión pero que es, también, posible rescatar con este tipo de trasplante a algunos pacientes con LAM cuando han logrado una segunda o tercera remisión.

3. Leucemia aguda linfoblástica (LAL). Los resultados en esta enfermedad han sido poco halagüeños. En un grupo de 43 pacientes con LAL transplantados en segunda o tercera remisión en dos instituciones, el Centro de Hematología y

Medicina Interna de Puebla y el Hospital Universitario de Nuevo León, encontramos una supervivencia a 1000 días de 31 % con una mediana de supervivencia de 200 días; se ha obtenido datos similares en trasplantes a pacientes con LAL con esquemas de acondicionamiento convencionales. Estos resultados apoyan la idea de que las células malignas de la LAL no son muy sensibles al efecto de los injertos contra tumor, que es más claro y útil en otras enfermedades.

4. Hipoplasia medular (HM). El “Método Mexicano” para llevar a cabo trasplantes no mieloablativos ha sido también utilizado en pacientes con HM grave. En un grupo colaborativo de cuatro instituciones mexicanas, el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, el Hospital Universitario de Monterrey, el Centro Médico La Raza y el Instituto Nacional de Cancerología, se trasplantaron 23 pacientes con HM grave y refractaria utilizando células hematopoyéticas de sangre periférica y nuestro método de TANM. En este grupo, encontramos una supervivencia a los 1,500 días de 91 %,¹⁹ estadísticas favorables si se comparan con lo publicado en relación con otros regímenes de acondicionamiento. Es interesante señalar que el trabajo que describe estos hallazgos¹⁹ recibió el “Premio Eduardo Liceaga 2006”, concedido por la Academia Nacional de Medicina.

Utilizando el “Método Mexicano” hemos realizado trasplantes en niños y adultos.^{20,21} Inicialmente, se consideraba que el trasplante con acondicionamiento no mieloablativo era una opción para pacientes de edad avanzada, debilitados o para aquellos con comorbilidades. Sin embargo, los niños son quienes tienen mayor riesgo de padecer las consecuencias de la quimioterapia agresiva utilizada en los regímenes de acondicionamiento convencionales; apoyándonos en esta idea, fuimos los primeros en el mundo en realizar trasplantes no ablativos en niños con padecimientos adquiridos,²⁰ en quienes encontramos una prevalencia muy baja de complicaciones a largo plazo y con resultados favorables, principalmente en enfermedades hematológicas benignas. Después de nuestra publicación inicial, otros grupos han realizado trasplantes en niños en otros sitios del mundo, utilizando esquemas de intensidad reducida.²²

Con nuestro método, también ha sido posible realizar trasplantes con células de cordón umbilical; en nuestra experiencia la supervivencia a largo plazo de pacientes que han recibido trasplantes de células hematopoyéticas de cordones umbilicales provenientes de bancos tanto nacionales como extranjeros es de 40 % a seis años.^{23,24} En relación con las complicaciones del trasplante y dada la baja toxicidad hematológica y extrahematológica del “Método Mexicano”, hemos encontrado que la proporción de individuos que desarrollan síndrome nefrótico es considerablemente menor a la observada en pacientes que reciben otros regímenes no mieloablativos.²⁵ De la misma manera, el requerimiento transfusional de los pacientes es menor con este método,²⁶ y las complicaciones por reactivación del virus citomegálico son excepcionales.²⁷ Es digno de resaltar que la mortalidad a los 100 días de los pacientes que hemos trasplantado es solamente de 16 %, un dato que contrasta con el 50 % que se

ha observado en trasplantes que utilizan métodos convencionales. También hemos analizado la importancia de la disparidad del HLA entre donador y receptor, encontrando que el trasplante de hermanos HLA idénticos (6 de 6 antígenos HLA A, B y DR iguales) o HLA compatibles (5 de 6 antígenos iguales) es seguro.²⁸ Con el aumento del número de sujetos con leucemias agudas transplantados con “el Método Mexicano”, hemos podido analizar algunos datos sobre las recaídas leucémicas que se han observado en 60 % de los pacientes con leucemia aguda y en 50 % de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica.²⁹ En un estudio multicéntrico (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Universitario de Monterrey y Centro Médico La Raza) hemos encontrado que las recaídas extramedulares son más frecuentes en leucemias mieloblásticas que en las neoplasias linfoides y que las recaídas en médula ósea son más frecuentes y agresivas en pacientes con neoplasias linfoides.²⁹ También hemos advertido que las recaídas leucémicas en las células hematopoyéticas del donador no son infrecuentes³⁰ y que esta complicación debería ser analizada con más detalle para conocer la prevalencia real de esta complicación y comprender mejor algunos de los mecanismos de la leucemogénesis. En un grupo de 40 pacientes con leucemia aguda transplantados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla en quienes buscamos de manera intencionada la ocurrencia de leucemización de las células hematopoyéticas del donador, hemos encontrado 2 casos de recaída;³⁰ esta alta cifra, equivalente a 5 %, ha llamado la atención a nivel internacional lo que ha motivado la invitación para escribir una revisión sobre el tema,³¹ en la que se destaca la necesidad de investigar el origen de las leucemias que se desarrollan después de hacer trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas.

Comentario

Es claro que más de 90 % de los pacientes que han sido tratados en México y en otros países en desarrollo utilizando el “Método Mexicano” para realizar el trasplante con acondicionamiento no mieloablativo no tenían la capacidad económica suficiente para ser sometidos a trasplantes hematopoyéticos convencionales. Sólo estudios prospectivos definirán si el trasplante no mieloablativo eventualmente reemplazará al trasplante hematopoyético convencional. Sin embargo, es muy frecuente que, en países en vías de desarrollo, la decisión para llevar a cabo un trasplante no está entre realizar un trasplante convencional o uno no mieloablativo, sino entre hacer un trasplante no mieloablativo o no ofrecer ningún otro tratamiento verdaderamente efectivo. Existen datos recientes que comparan algunas de las características de los métodos de acondicionamiento convencionales y de los métodos no ablativos.³³ En general, es posible afirmar que, a largo plazo, los resultados obtenidos entre ambos métodos son similares en pacientes con leucemias granulocíticas crónicas, mieloblásticas agudas, mielodisplasias, linfomas de grado bajo y leucemias linfocíticas crónicas.^{32,33}

Cuadro I. Comparación de algunas características de los trasplantes de médula ósea hechos con el "método mexicano" no ablativo o con el método tradicional mieloablativo (modificado de la referencia 31)

Acondicionamiento	Método Mexicano	Convencional
Mortalidad a 100 días	16%	50%
Recuperación de hematopoyesis autóloga	Possible	Imposible
Necesidad de transfusiones	±	++++
Conducción extrahospitalaria	Possible	Imposible
Injerto contra huésped	+	++
Costo aproximado (US dólares)	18,000	300,000

También está claro que las toxicidades tanto hematológicas como extrahematológicas son considerablemente menores en los pacientes trasplantados con esquemas no ablativos y que tanto la gravedad como la frecuencia de la enfermedad de injerto contra huésped son menores en los pacientes trasplantados con esquemas no ablativos.³³ El cuadro I muestra de manera resumida las principales diferencias entre las características del "Método Mexicano" y de los métodos convencionales de acondicionamiento.

Debido a su costo, el trasplante no mieloablativo podría ser considerado como una forma temprana de tratamiento en países donde los recursos son limitados y donde no es posible llevar a cabo un trasplante alogénico convencional. Sin embargo, se requieren más estudios para definir con detalle el papel de esta opción terapéutica y el momento adecuado para realizarla. Por otro lado, estamos en una etapa donde somos capaces de identificar a las neoplasias más susceptibles al efecto de injerto contra tumor y, muy probablemente, la razón principal por la que los TANM ejercen su efecto antineoplásico, además del reemplazo de las células de la médula ósea. Por ello, pronto seremos capaces de definir con precisión cuáles son las neoplasias para las cuales el TANM podría ser considerado como uno de los mejores tratamientos.

El "Método Mexicano" para realizar trasplantes no mieloablativos ha mostrado ser efectivo en enfermedades tanto malignas como benignas. A pesar de que tanto nuestros estudios como la mayoría de los que se han hecho empleando esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida tienen seguimientos relativamente cortos, existe información que indica que los TANM, en comparación con los esquemas convencionales de acondicionamiento ablativo, se asocian con resultados similares, tienen menos toxicidad tanto hematológica como extrahematológica y causan con menos frecuencia y menor gravedad enfermedad de injerto contra huésped. En virtud de que los TANM son más accesibles para pacientes y médicos de países en desarrollo, el número de trasplantes en estos lugares ha aumentado considerablemente así como las publicaciones relacionadas a trasplante de médula ósea hechas por médicos quienes residen en

países donde esta opción se consideraba imposible antes del desarrollo de esta tecnología.³²

Se ha señalado que los trasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida se asocian a algunas desventajas como son el desarrollo de quimerismo mixto e, incluso, se ha señalado una mayor proporción de recaídas de las enfermedades malignas que motivan el trasplante. No obstante, el desarrollo del TANM ha sido asociado tanto al progreso de los conocimientos sobre trasplantes como a la oferta de procedimientos terapéuticos sofisticados y eficientes que, para muchos pacientes, son la única opción terapéutica verdaderamente curativa y que, hace poco tiempo, estaban reservados a un número reducido de pacientes capaces de sufragar los costos tan altos de estos procedimientos por medio de un esquema de acondicionamiento convencionales mieloablativos.

Referencias

- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, Kapelushnik J, Or R. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes. *Exp Hematol* 1995;23:1553-1562.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-4536.
- Carella AM, Lerma E, Oeláñez A, Corsetti MT, Celesti L, Bruni R, et al. Engraftment of HLA-matched sibling hematopoietic stem cells after immunosuppressive conditioning regimen in patients with hematologic neoplasias. *Haematologica* 1998;83:904-909.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Breaking dogmata to help patients: Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1693-1699.
- Ruiz-Argüelles GJ. The Mexican approach to conduct allogeneic stem cell transplantation: Braking dogmata and facing the Matthew effect. *Hematology* 2005;10 (Suppl1):154-160.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gómez-Almaguer O, López-Martínez B, Abreu-Oíaz G, Bravo G, et al. Features of the engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells using reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia Lymphoma* 2001;42: 145-150.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer O, López-Martínez B, Ponce-de-León S, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, et al. No cytomegalovirus-related deaths after non-ablative stem cell allografts. *Hematology* 2002;7:95-99.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JO, Ponce-de-León S, González-Oéctor L, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. The Mexican schedule to conduct allogeneic stem cell transplantation is related to a low risk of cytomegalovirus reactivation and disease. *Am J Hematol* 2004;75:200-204.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santellán-Olea MR, Abreu-Oíaz G, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles A, et al. Follow up of hemopoietic chimerism in individuals given allogeneic hemopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive, non-myeloablative conditioning regimen: A prospective study in a single institution. *Leukemia Lymphoma* 2002;43:1509-1511.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O. Results of an allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation program in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2002;87:894-896.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transpl* 2003;9:157-161.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Gómez-Rangel D, Estrada E, Marín-López A, Bravo-Hernández G, et al. Decreased transfusion requirements in patients given stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen: A single institution experience. *Hematology* 2003;8:151-154.
- Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Tarín-Arzaga LC, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem cell transplants: The Mexican experience. *Bone Marrow Transpl* 2005;36:715-720.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000;25:131-133.

15. Thomas ED. Hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Am* 1995;272:38-47.
16. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, et al. Latin American Cooperative Oncohematology Group.: The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: Results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1043-1047.
17. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez Rangel JD, Vela-Ojeda J, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allografting: A prospective study. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45:1191-1195.
18. Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Salazar-Rojas R, Gonzalez-Maetinez O, Jaime-Pérez JC, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia: The significance of the remission status. *Biol Blood Marrow Transpl* 2005;11(Suppl1):61-62.
19. Gómez-Almaguer O, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, et al. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican Experience. *Am J Hematol* 2006, 81:157-161.
20. Gómez-Almaguer O, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transpl* 2003;9:157-161.
21. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alógénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablativo. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005;62:88-95.
22. Spitzer TR. The expanding applications of non-myeloablative stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2003;7:95-100.
23. Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Warwick RM, McKenna L, Ruiz-Reyes G, et al. Acquired hemoglobin S trait in an adult patient with secondary acute myelogenous leukemia allografted with matched unrelated umbilical cord blood cells using a non-ablative conditioning regimen. *Haema* 2005;8:492-496.
24. Mancías-Guerra C, Ruiz-Delgado GJ, Manzano C, Díaz-Hernández MA, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, et al. Umbilical cord blood transplantation using non-myeloablative conditioning: The Mexican experience. *Hematology* 2006 (en prensa).
25. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Nephrotic syndrome after non-myeloablative stem cell transplantation. *Brit J Haematol* 2006;132:801-802.
26. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Tarín-Arzaga LC, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem 0011 transplants: The Mexican experience. *Bone Marrow Transpl* 2005,36:715-720.
27. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ponce-de-León S, González-Déctor L, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. The Mexican schedule to conduct allogeneic stem cell transplantation is related to a low risk of cytomegalovirus reactivation and disease. *Am J Hematol* 2004;75:200-204.
28. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Manzano C, Gómez-Rangel JD, Lobato-Mendizábal E. Significance of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from related donors using the Mexican schedule. *Bone Marrow Transpl* 2005;35:335-339.
29. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, García-Ruiz-Esparza MA, et al. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning. *Int J Hematol* 2005;82:262-265.
30. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Reyes-Núñez V. Donor cell leukemia after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation: A single institution experience. *Leukemia Lymphoma* 2006;47:1952-1955.
31. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J. Donor cell leukemia: A critical review. *Leukemia Lymphoma* 2007 (en prensa)
32. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Morales E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En Góngora-Biachi R. (editor) *Hematología: Actualización 2004*. Ediciones de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología AC. Mérida, México. 2004, pp 139-148.
33. Anasetti C, Sandmaier B, Khouri I, Locatelli F. Reduced intensity allogeneic bone marrow transplantation. En Berliner N, Linker C, Schiffer CA: *Hematology 2006*. The American Society of Hematology Education Program Book. Washington, U.S.A 2006, pp 381-401.