



El método mexicano para trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas rompió dogmas y favoreció a muchos pacientes

Guillermo J. Ruiz Argüelles,* Lissbett Suárez González,* David Gómez Almaguer**

RESUMEN

Durante mucho tiempo se consideró, de manera equívoca, que la razón por la que los trasplantes de médula ósea podían curar a los pacientes con hemopatías malignas era porque permitían la administración de cantidades elevadas de quimioterapia o radioterapia y porque la función de las células trasplantadas era sólo la de restablecer la hematopoyesis del paciente después de recibir el tratamiento mieloablato. Ahora está claro que la razón principal por la que los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas pueden curar a los pacientes con neoplasias es por la inducción del efecto de injerto contra tumor, que es parte del efecto de injerto contra huésped. En el año de 1999 se diseñó en México un método para realizar trasplantes hematopoyéticos, conocido como método mexicano de acondicionamiento no mieloablato, que utiliza fármacos accesibles y baratos, como la ciclofosfamida, el busulfano y la fludarabina. Con este método se han hecho trasplantes hematopoyéticos en más de 300 pacientes. Cerca de una cuarta parte de los pacientes no necesitó transfusiones de glóbulos rojos y un tercio de éstos no necesitó transfusión de plaquetas. En más del 80% de los casos el procedimiento del trasplante pudo completarse de manera extrahospitalaria. La mediana de supervivencia post-trasplante no se ha alcanzado y la supervivencia a 2,000 días es del 54%. La mortalidad a 100 días es del 16% y la mortalidad relacionada con el trasplante del 20%. Los mejores resultados se obtuvieron en la leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica (92% de supervivencia a 750 días) y los menos halagüeños en la leucemia aguda linfoblástica (22% de supervivencia a 1,600 días), con cifras intermedias para la leucemia aguda mieloblástica (66% de supervivencia a 860 días) y la anemia aplástica (91% de supervivencia a 1,500 días). El costo promedio de cada trasplante es de 20 mil dólares americanos. Sin embargo, el método mexicano para realizar los trasplantes alogénicos no mieloablato no se ha escapado del efecto Mateo. Dicho método, que se ha usado en varios países y que ha demostrado tener varias ventajas sobre otros, lo han ignorado de forma deliberada investigadores nacionales e internacionales y también lo han criticado de manera negativa algunos médicos nacionales. Se espera que con el paso del tiempo y con los resultados obtenidos se le pueda ubicar en el lugar que se merece.

Palabras clave: trasplante de médula ósea.

ABSTRACT

Several dogmas have been broken as a consequence of the evolution of knowledge in the area of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. It is now clear that: a) for the successful engraftment of hematopoietic stem cell transplantation bone marrow ablation of the recipient is not required, b) hematopoietic stem cell transplantation create its own space through graft *versus* host reactions, c) several malignancies can be eradicated by the graft *versus* tumor effect, d) hematopoietic stem cell allografting can be conducted on an outpatient basis, e) hematopoietic stem cell allografting can be done in aged or debilitated individuals, f) hematopoietic stem cell allografting can be achieved without transfusion of blood products, and g) the costs of the allografting procedures can be substantially diminished. The use of non-myeloablative conditioning for stem cell allografting has been the main reason to break these dogmas: using the "Mexican" non-ablative conditioning regimen, we have allografted over 300 individuals in five different Latin American countries. With a median cost of 20,000 US dollars, we have allografted individuals with malignant and benign hematological diseases. The best results have been obtained in chronic myelogenous leukemia in chronic phase (92% survival at 750 days), whereas the worse results were obtained in relapsed acute lymphoblastic leukemia (22% survival at 1,600 days), with intermediate results for aplastic anemia (91% survival at 1,500 days) and acute myelogenous leukemia (66% survival at 860 days). Despite the fact that hematopoietic stem cell allografting with reduced intensity conditioning may be related with several disadvantages, such as mixed chimerism and relapse of the malignancy, breaking these dogmas has resulted in availability of hematopoietic stem cell allografting to a larger number of individuals worldwide, thus offering true curative therapeutic options to patients who otherwise would not qualify to be given these opportunities. Interestingly, the "Mexican method" to conduct bone marrow transplantation has not escaped the "Matthew effect"; our method, which has been used in several countries, and is endowed with several advantages over other procedures is frequently overlooked in reviews or papers dealing with the topic.

Key words: bone marrow transplantation.

Los dogmas son principios u opiniones establecidas por una autoridad, no derivan del razonamiento lógico ni de la experiencia, se formulan de manera autoritaria y precisa y no se exponen para ser discutidos, sino para creer en ellos. El progreso y la evolución del conocimiento se basan muchas veces en el rompimiento de éstos.¹

Desde el punto de vista histórico, el trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas se ha basado en el uso de quimioterapia mieloablativa a dosis altas o de radioterapia, con tres fines dogmáticos principales: 1) erradicar la enfermedad subyacente, 2) crear espacio en la médula ósea del receptor para las células totipotenciales hematopoyéticas entrantes, y 3) suprimir el sistema inmunitario del receptor para evitar el rechazo de las células totipotenciales hematopoyéticas del donante.²

LOS DOGMAS

La evolución del conocimiento ha demostrado que son erróneos los dos primeros dogmas mencionados. En 1978 Odom y sus colaboradores³ describieron el caso de dos pacientes con leucemia linfoblástica aguda, quienes lograron la remisión como resultado de la enfermedad de injerto contra huésped; se introdujo, entonces, el concepto de efecto de injerto contra leucemia. Más tarde, los investigadores del grupo del Premio Nobel de Medicina publicaron un trabajo del efecto antileucémico de la enfermedad de injerto contra huésped,⁴ el cual, en la actualidad, se considera uno de los documentos más importantes en la historia de la hematología del siglo XX.⁵ El que la infusión de linfocitos del donante sin quimioterapia adicional después de haber creado una plataforma de tolerancia inmunológica produzca remisión de la leucemia

sugiere que una vez dada la oportunidad de prevenir el rechazo, los linfocitos alorreactivos pueden eliminar la leucemia. Este concepto lo introdujeron Kolb⁶ y Slavin,^{7,8} quienes señalan que para controlar algunas neoplasias es importante lograr injertos duraderos de linfocitos, más que producir mieloablación grave. Todas estas ideas dieron como resultado la creación de métodos de trasplantes alogénicos no mieloablativos, que se hicieron inicialmente en Jerusalén y después en Houston.^{9,10} En la actualidad, se sabe que el efecto antitumoral de la enfermedad de injerto contra huésped, inducida por aloinjertos de células totipotenciales hematopoyéticas, controla algunas enfermedades malignas y que dichas células crean su propio espacio en la médula ósea del receptor medular mediante las reacciones de la enfermedad de injerto contra huésped.⁵⁻¹⁷ Determinadas enfermedades malignas son más susceptibles que otras para el efecto de injerto contra tumor, por ejemplo: la leucemia mieloide crónica es más sensible para este efecto que la leucemia linfoblástica aguda.^{13,14} Quizá ésta sea una de las razones de las diferencias en los resultados obtenidos en individuos que reciben aloinjertos por estas enfermedades.

LAS CONSECUENCIAS DE ROMPER LOS DOGMAS

Se ha demostrado que el efecto de injerto contra tumor es el responsable de controlar algunas enfermedades malignas en individuos con injertos de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas y que el espacio en la médula ósea no necesita ser creado por quimioterapia ablativa o por radioterapia. Por lo tanto, se cuestiona si es posible que dichas células induzcan un efecto de injerto contra tumor sin producir daño grave a la médula ósea del receptor, a su sistema inmunitario y a otros órganos, a lo que la respuesta es afirmativa. El actual tratamiento condicionante citorreductor, tóxico e intenso, puede reemplazarse por esquemas de inmunosupresión no mieloablativos, cuyo fin es facilitar el injerto de las células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas. En lugar de dar quimioterapia intensa antes del trasplante, las células T del donante injertadas se utilizan para erradicar a las células malignas del huésped.⁵⁻¹⁹ Por consiguiente, deben vencerse dos barreras inmunológicas para establecer

* Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz de Puebla. Puebla, México.

** Hospital Universitario de Monterrey. Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz 808, colonia Anzures, CP 72530, Puebla, Puebla, México. Tel.: (01-222) 243 8100. E-mail: gruiz1@clinaruiz.com

Recibido: diciembre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

con éxito el aloinjerto de las células totipotenciales hematopoyéticas. Una es la enfermedad de huésped contra injerto y la otra es la reacción de injerto contra huésped, que incluye a la enfermedad de injerto contra huésped. Los regímenes terapéuticos administrados para prevenir la enfermedad de huésped contra injerto se administran antes del trasplante y buscan erradicar la respuesta inmunitaria del huésped, mientras que los regímenes terapéuticos para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped están enfocados a las células inmunitarias injertadas del donante y se administran después del trasplante. Lo ideal sería que sólo se afectaran las células inmunitarias del donante que reaccionan contra los aloantígenos, para los cuales el donante y el receptor no son compatibles.⁵⁻¹⁹

El uso frecuente de los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas se había limitado por la toxicidad asociada con los esquemas de acondicionamiento mieloablatoivo tradicionales. Para lograr la erradicación máxima del tumor los regímenes de acondicionamiento se habían intensificado a un punto en el que la toxicidad a los órganos no hematopoyéticos era común y causante de gran morbilidad y mortalidad.¹⁹ Además, la pancitopenia inducida por los esquemas mieloablativos supone riesgo de infecciones graves y mortales, a pesar del uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro. Aún más, la toxicidad relacionada con el esquema condicionante, sobre todo en el intestino, el hígado y el riñón, con frecuencia limita la posibilidad de ofrecer un tratamiento óptimo inmunosupresor postaloinjerto, necesario para evitar la enfermedad de injerto contra huésped. Como resultado de todas estas complicaciones, en la mayor parte de los centros de trasplantes la gravedad de las complicaciones de la quimioterapia mieloablatoiva utilizada había limitado su uso en individuos relativamente jóvenes y fuertes, entre 50 y 55 años de edad. Se hicieron necesarias, entonces, estrategias efectivas para reducir la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento pretrasplante, para mejorar las tasas de supervivencia, disminuir los efectos secundarios tardíos y mejorar la calidad de vida a largo plazo de los supervivientes. Dado que el tratamiento condicionante citorredutor tóxico pretrasplante puede reemplazarse por inmunosupresión no mieloablatoiva para facilitar el injerto de las células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas, ahora es posible hacer

aloinjertos en individuos de edad avanzada, debilitados o con padecimientos coexistentes.⁵⁻¹⁹

Un punto que a menudo se ignora en las publicaciones de trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas provenientes de países desarrollados es el costo del procedimiento. El trasplante alogénico no mieloablatoivo es más barato que los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas que utilizan esquemas mieloablativos tradicionales.^{17,19-31} Por ello, en la actualidad, es posible ofrecer como opción terapéutica el trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas; esto se dificulta para los individuos que viven en los países en desarrollo.

FORMAS DE ROMPER LOS DOGMAS

En muchos grupos de trasplantes se han reportado resultados alentadores al utilizar varios esquemas de acondicionamiento pretrasplante de intensidad reducida y se han denominado esquemas no ablativos, de intensidad reducida, minitrasplantes, etc. Éstos se han usado para tratar los padecimientos hematológicos malignos y los tumores sólidos.⁶⁻¹⁷ Además de los esquemas elaborados en Jerusalén y Houston, se han utilizado métodos de trasplantes alogénicos no mieloablativos en Bethesda, Génova, Boston, Seattle, Dresden, Londres y México.^{32,33} El objetivo de todos es conseguir un efecto inmunosupresor más que un efecto mieloablatoivo.

LA FORMA MEXICANA DE ROMPER LOS DOGMAS

En 1999 se comenzó a usar un método de trasplantes alogénicos no mieloablativos con base en los utilizados en Jerusalén⁷ y Houston.⁶ Se introdujeron algunos cambios con el propósito de disminuir los costos del procedimiento. Los cambios más importantes del método mexicano son:

Administración de fármacos disponibles y baratos

La globulina antitimocito y el melfalán endovenoso son caros y no están disponibles en México; por lo tanto, se decidió administrar fármacos económicos y disponibles en el país. Se usó el siguiente esquema: busulfano oral 4 mg/kg, los días -6 y -5; ciclofosfamida endovenosa 350 mg/m², los días -4, -3 y -2;

fludarabina endovenosa 30 mg/m², los días -4, -3 y -2; ciclosporina oral (CyA) 5 mg/kg, al comenzar el día -1; y metotrexato endovenoso 5 mg/m², administrado los días +1, +3, +5 y +11.^{7,18,19}

Número de sesiones de aféresis adaptadas a cada caso

Al inicio se hicieron tres sesiones de aféresis de cada donante para obtener las células totipotenciales hematopoyéticas de la sangre periférica,¹⁸ pero después se observó que para obtener entre 1 y 6 x 10⁶ células CD34 viables/kg del receptor¹² podía reducirse el número de sesiones de aféresis a una mediana de 2 (rango 1 a 4), lo que disminuye los costos del procedimiento al reducir el número de equipos de aféresis utilizados.

Eliminación del ganciclovir profiláctico y de la IgG endovenosa

Es posible que como resultado del daño disminuido de la médula ósea durante el trasplante alogénico no mieloablativo, de la recuperación rápida de la hematopoyesis, de la función inmunitaria en este tipo de aloinjertos y del uso de sangre periférica, la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus sea muy baja, a pesar de ser elevada en los donantes y en los receptores. Con el método mexicano no ha habido muertes por dicho virus,²¹ por lo que decidió eliminarse el uso profiláctico de ganciclovir y de IgG. Esto también reduce de forma notable los costos del procedimiento.²² Es interesante que otros esquemas de trasplantes alogénicos no mieloablativos, que incluyen el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD52 (Campath), estén relacionados con prevalencias más altas de enfermedad por citomegalovirus y de mortalidad por el mismo.^{21,22}

Conducción extrahospitalaria

Dado que la granulocitopenia y la trombocitopenia durante el trasplante alogénico no mieloablativo son mucho más cortas que las producidas durante el trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas autólogas o alogénicas usando esquemas mieloablativos tradicionales, se ha logrado que todo el trasplante se haga de manera extrahospitalaria, siempre y cuando se cumpla con ciertas condiciones. Debe hacerse sólo en pacientes asintomáticos,

completamente activos, capaces de permanecer en sus casas con familiares, amigos o en un hotel cercano, y con un nivel de escolaridad aceptable. Para lograr el éxito de este método es fundamental que haya una clínica en la que los medicamentos y las transfusiones puedan proporcionarse de manera rápida y eficiente.²³⁻²⁷ De 193 pacientes, a quienes se les realizaron trasplantes alogénicos no mieloablativos mediante el método mexicano, sólo a 22% se les hospitalizó, casi siempre porque cursaron con fiebre o mucositis. La citometría hemática normal antes del trasplante y el índice de Karnofsky > 70% son las variables que permiten predecir con certeza si un trasplante alogénico no mieloablativo puede realizarse de manera extrahospitalaria o no.³⁴

Número reducido de transfusiones de productos sanguíneos

Debido a la rápida recuperación de la función hematopoyética, el trasplante alogénico no mieloablativo puede hacerse, en ocasiones, sin la necesidad de transfundir productos sanguíneos. Alrededor de uno de cada tres individuos no necesitan transfusión de glóbulos rojos o de plaquetas. El promedio de unidades de glóbulos rojos transfundidos es de 6 (rango 0 a 19), mientras que el de sesiones de transfusión de plaquetas es de 2 (rango 0 a 5). El 20% de los pacientes a quienes se les hizo trasplante alogénico no mieloablativo mediante el método mexicano no requirió transfusiones de plaquetas ni de glóbulos rojos.^{25,26} Con esto disminuyen los costos y los riesgos de la exposición a derivados de la sangre humana. En la actualidad, es posible hacer trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas sin transfusiones.²⁶

Inyección de linfocitos del donante excepcional

Las inyecciones de linfocitos del donante sólo se administran si el paciente, en el día +30, no ha manifestado quimerismo parcial o completo,²³ enfermedad de injerto contra huésped o remisión molecular de la neoplasia. Como resultado de esta decisión, menos del 10% de los pacientes alotrasplantados con el método mexicano necesitan esta inyección, lo que también disminuye los costos del procedimiento y los riesgos de los efectos de injerto contra huésped para el receptor.

RESULTADOS

Se han realizado más de 250 trasplantes alogénicos con el método mexicano en diferentes instituciones mexicanas y latinoamericanas. Las enfermedades en las que se ha utilizado son: leucemias granulocítica crónica, aguda mieloblástica, aguda linfoblástica, mielodisplasias, talasemia mayor, enfermedad de Hodgkin en recaída, síndrome de Blackfan-Diamond, adrenoleucodistrofia, síndrome de Hunter, anemia aplásica y tumores sólidos. En todo el grupo de pacientes la mediana del tiempo de recuperación de granulocitos a $0.5 \times 10^9/L$ fue de 13 días, en tanto que la mediana del tiempo para lograr la recuperación de las plaquetas a más del $20 \times 10^9/L$ fue de 12 días. La tercera parte de los pacientes no necesitó transfusión de glóbulos rojos y un tercio no requirió transfusión de plaquetas.^{25,26} En más del 70% de los casos el trasplante pudo completarse de manera extrahospitalaria. El rango del tiempo de seguimiento en esos pacientes fue de 30 a 2,000 días. En aproximadamente 8% de los pacientes falló el injerto y, dada la naturaleza no ablativa del esquema de acondicionamiento, todos recuperaron la hematopoyesis endógena. Alrededor del 50% de los pacientes trasplantados con el método mexicano manifestó enfermedad de injerto contra huésped aguda, en tanto que la tercera parte cursó con enfermedad de injerto contra huésped crónica. La mediana de supervivencia postrasplante no se ha alcanzado y la supervivencia a 2,000 días es del 54%. La mortalidad a 100 días postrasplante es del 16% y la mortalidad relacionada con el trasplante es del 20%. Los mejores resultados del programa se obtuvieron en la leucemia granulocítica

crónica, mientras que los peores en la leucemia aguda linfoblástica. Estas diferencias pueden relacionarse con la susceptibilidad de la enfermedad maligna al efecto de injerto contra tumor, ya que ciertas neoplasias, como la leucemia granulocítica crónica, son muy sensibles a este efecto, mientras que la leucemia aguda linfoblástica y otras neoplasias son menos susceptibles al mismo. En el cuadro 1 se resumen algunos de los resultados obtenidos en pacientes con diferentes enfermedades y trasplantados con el método mexicano de acondicionamiento pretrasplante no mieloablativo.

La mediana del costo de cada trasplante alogénico no mieloablativo fue de 18,000 dólares,²⁰⁻²⁸ cifra que contrasta con lo informado en Estados Unidos, donde un trasplante de médula ósea con el método convencional tiene un costo promedio de 300,000 dólares.² Con el costo del tratamiento durante 200 días de un paciente con leucemia granulocítica crónica, con mesilato de imatinib a razón de 400 mg/día, es posible pagar un trasplante alogénico no mieloablativo que utilice el método mexicano.^{24,29} Ésta es la principal razón por la que se ha trasplantado a los pacientes con leucemia granulocítica crónica.

En la actualidad se están analizando los resultados de los trasplantes de acuerdo con los padecimientos que lo motivaron. En el caso de la leucemia granulocítica crónica se publicó un estudio de 21 pacientes con la misma, en diferentes fases evolutivas, y a quienes se les trasplantó en dos instituciones del país (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y Hospital Universitario de Monterrey); la supervivencia encontrada fue del 60% a 750 días.²⁴ Luego, en un grupo de 24 pacientes con leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica, junto

Cuadro 1. Resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas con el método mexicano de acondicionamiento no ablativo en pacientes con diversas enfermedades

Enfermedad	n	Instituciones	Supervivencia	Referencia
Varias	193	2	54% a 2,000 días	44
LGC, TF	21	2	60% a 750 días	24
LGC, FC	24	7	92% a 830 días	29
LAM	24	3	66% a 860 días	30
LAM 1aR	20	2	50% a 440 días	31
LAM 2aR	8	2	15% a 480 días	31
LAL	18	1	22% a 1,600 días	*
AA	23	4	91% a 1,500 días	35

LGC = leucemia granulocítica crónica; TF = todas las fases; FC = fase crónica; LAM = leucemia aguda mieloblástica; 1aR = primera remisión; 2aR = segunda remisión; LAL = leucemia aguda linfoblástica; AA = anemia aplásica; n = número; Instituciones = número de instituciones médicas participantes en los estudios; * datos no publicados.

con un grupo multicéntrico colaborador (*Latin-American Cooperative Onco Hematology Group*) con pacientes de seis centros hospitalarios ubicados en cuatro países latinoamericanos (México, Venezuela, Brasil, y Colombia), se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad del 92% a 830 días.²⁹ Los mejores resultados se obtuvieron al trasplantar pacientes con leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica.^{24,29}

En un estudio en colaboración inicial de tres instituciones mexicanas (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Universitario de Monterrey y Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social) efectuado en 24 pacientes con leucemia aguda mieloblástica en diferentes estadios evolutivos (primera, segunda y tercera remisión) se encontró que la supervivencia fue del 66% a 860 días.³⁰ Estos pacientes eran aptos para realizarles un trasplante de médula ósea con el método convencional, pero se les trasplantó con el método mexicano por razones económicas. Al analizar por separado los resultados del trasplante alogénico no mieloablativo con el método mexicano, en cuanto a la remisión de dicha leucemia, se encontró, en otro estudio multicéntrico, una supervivencia del 50% a 480 días para los pacientes en primera remisión completa y del 15% para los pacientes en segunda remisión.³¹ Por lo tanto, es mejor trasplantar a los pacientes con leucemia aguda mieloblástica cuando se encuentran en la primera remisión.

En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas los resultados han sido desalentadores. En un grupo de 18 pacientes con este tipo de leucemia y que pertenecían a una sola institución se encontró una supervivencia del 22% a 1,600 días. Estos datos son similares a los obtenidos con esquemas de acondicionamiento ablativo y apoyan la idea de que las células malignas de la leucemia aguda linfoblástica escapan al efecto de injerto contra leucemia, al que son sensibles las células leucémicas de otras neoplasias.

Se han trasplantado muchos niños y adolescentes con el método mexicano de acondicionamiento.^{25,32} Al principio se consideró que los trasplantes alogénicos no mieloablativos debían hacerse en las personas de edad avanzada que estuvieran en malas condiciones o que tuvieran otros padecimientos concurrentes; sin embargo, los niños son quienes más pueden sufrir consecuencias a largo plazo de la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento

ablativo tradicionales.³³ Con base en esta idea, comenzaron a hacerse trasplantes alogénicos no mieloablativos en niños, en quienes se ha encontrado una prevalencia muy baja de complicaciones a largo plazo y resultados muy satisfactorios, sobre todo en padecimientos hematológicos benignos.^{25,32-35} Algunas instituciones pediátricas de otros países³³ han comenzado a hacer estos trasplantes con el método mexicano.

El método mexicano para hacer trasplantes alogénicos no mieloablativos también se ha utilizado para trasplantar a pacientes con hipoplasia medular. En un grupo colaborador de cuatro instituciones mexicanas (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Universitario de Monterrey, Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto Nacional de Cancerología) se reunieron 23 pacientes con hipoplasia medular y se les realizó un trasplante; se encontró una supervivencia del 91% a 1,500 días, cifra similar a la encontrada por otros investigadores.

Con dicho método también se han efectuado más de 20 trasplantes de células placentarias,^{36,37} obtenidas de bancos mexicanos de células placentarias (Centro Nacional de la Trasfusión Sanguínea y Hospital Universitario de Monterrey) y de bancos de células placentarias localizados en otros países, y trasplantes en pacientes con enfermedad de Hodgkin en recaída.³⁸ Asimismo, se han trasplantado grupos pequeños de pacientes con mieloma múltiple, mielodisplasia, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos, talasemias, síndrome de Hunter, adrenoleucodistrofia, etc.³⁹⁻⁴³

En relación con las complicaciones de los trasplantes alogénicos no mieloablativos, dada la baja toxicidad hematológica y extrahematológica del método mexicano de acondicionamiento no ablativo, se encontró que la proporción de sujetos con síndrome nefrótico postrasplante es menor que la informada en pacientes trasplantados con otros esquemas.⁴⁴ Por la misma razón, los requerimientos trasfusionales de los pacientes trasplantados con este método son bajos^{26,27} y las complicaciones por la reactivación del virus citomegálico son raras.^{21,22} La mortalidad a los 100 días del esquema es de aproximadamente 16%, cifra que contrasta con la de los métodos convencionales de trasplante de médula ósea, que alcanza cifras hasta del 50%.²

También se ha investigado la repercusión del grado de compatibilidad entre el donante y el receptor del tras-

plante, y se ha encontrado que con el método mexicano es posible trasplantar a pacientes con donadores HLA idénticos (6/6) o compatibles, con un antígeno HLA de diferencia (5/6). En esos pacientes la prevalencia de la enfermedad de injerto contra huésped aguda fue del 57 *versus* 38%, respectivamente, en tanto que la prevalencia de la enfermedad de injerto contra huésped crónica fue del 25 *versus* 11%; las recaídas ocurrieron en 45 *versus* 55% de los pacientes.⁴⁵

Al incrementar el número de pacientes leucémicos trasplantados con el método mexicano se han encontrado recaídas leucémicas, que han ocurrido en 60% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y en 50% de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica. En un estudio multicéntrico se encontró que las recaídas leucémicas extramedulares son más frecuentes en los pacientes con neoplasias mieloides que en los que tienen neoplasias linfoides,⁴⁶ y que las recaídas en la médula ósea son más frecuentes y agresivas en los pacientes trasplantados por leucemias agudas linfoblásticas.

LAS CONSECUENCIAS DE HABER ROTO LOS DOGMAS

En los últimos diez años el trasplante alogénico no mieloablativo ha significado un gran adelanto en el tratamiento de las enfermedades hematológicas;^{41,42} sin embargo, éste no debe verse como una forma fácil para realizar un trasplante de médula ósea alogénica.⁴⁷ En todo el mundo, los trasplantes alogénicos no mieloablativos son aún una modalidad terapéutica que se reserva para ciertos individuos: sujetos de edad avanzada, debilitados o afectados por otras enfermedades; no obstante, en algunos sitios también se están haciendo en niños y adolescentes^{25,32-35} y en pacientes elegibles para trasplantes convencionales.³⁰ En varios centros médicos del país y de otros países en desarrollo estos trasplantes se han adoptado como los métodos convencionales para realizar los trasplantes de médula ósea, en especial por su accesibilidad económica.^{41-43,48-50} Las consideraciones de los costos no debieran ignorarse en ninguna parte del mundo, pero son particularmente críticas en los países en desarrollo.⁴⁸⁻⁵¹ No debe olvidarse que 80% de los niños con cáncer mueren en el mundo porque algunos de los tratamientos eficaces, como el

trasplante de médula ósea, no están disponibles en los países subdesarrollados.⁴⁸⁻⁵¹ En algunos países en desarrollo, el costo del método mexicano para realizar un trasplante alogénico no mieloablativo ha resultado ser 15 a 20 veces más bajo que el aloinjerto convencional de los países desarrollados.

EL EFECTO MATEO

Se llama así por referencia al texto del Evangelio según San Mateo (XXV:29), en el que se habla de la distribución de los talentos por el amo. A la vista de la rentabilidad que le dieron los administradores del caudal recibido, dio más a los que habían recibido más y a otros, a los que dio menos, hasta eso les quitó y los expulsó por no haberlo sabido hacer productivo. Y se justificó diciendo: "al que más tiene, más se le dará; y al que menos tenga, aun lo poco que tiene se le quitará". Este es el origen del concepto del efecto Mateo, descrito por Robert K. Merton en un documento clásico publicado en la revista *Science*.⁵² Merton señala que en ciencia, el crédito de un descubrimiento o de un conocimiento se concede habitualmente al investigador más famoso, en vez de ser para el que de verdad se lo merece.^{53,54} CNR Rao ha hecho notar que el efecto Mateo es frecuente entre investigadores de países desarrollados, pero que es más lesivo para los investigadores que trabajan en los países en desarrollo, ya que las investigaciones se hacen con mayores obstáculos y algunas veces toman mucho tiempo, por lo que no obtener el crédito puede resultar frustrante y decepcionante.⁵²⁻⁵⁴ Este efecto se ha resumido como "los ricos se vuelven más ricos y los pobres se hacen más pobres". El efecto Mateo se muestra en algunos ejemplos: acumulación de recompensas en personas distinguidas y negación de éstas a los emergentes, en la diferencia en la distribución y el acceso a los recursos, donde personas y centros con más prestigio logran mejores dividendos, también se aprecia en las comunicaciones científicas, donde son más visibles las contribuciones de los que ya tienen una reputación: los científicos tienden a prestar atención a los nombres conocidos.

El método mexicano para realizar trasplantes alogénicos no mieloablativos no se ha escapado del efecto Mateo.^{47,54-56} Dicho método, que se ha usado en varios países y que ha demostrado tener varias ventajas sobre

otros, lo han ignorado de forma deliberada investigadores nacionales⁵⁵ e internacionales^{19,57-60} y también lo han criticado de manera negativa⁵⁶ algunos médicos nacionales. En este sentido, parece que el haber abaratado los costos del procedimiento y, en consecuencia, haberlo hecho más accesible a un mayor número de personas puede ser, por lo menos, una causa por la que el método ha sido criticado por quienes en alguna época hicieron cobros exagerados por realizarlo. Dado que en la actualidad no es necesario disponer de unidades físicas u hospitalarias especiales para hacer los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas, quienes las construyeron utilizan y tienen la necesidad de amortizar, ven con recelo los métodos más modernos y simplificados para realizar los alotrasplantes hematopoyéticos. Se espera que con el paso del tiempo se le pueda ubicar en el lugar que se merece, con el propósito de ofrecerlo al mayor número de pacientes.



Imagen de San Mateo en la fachada de la Biblioteca Redpath en Montreal, Canadá. El efecto Mateo consiste, de manera simplista, en que los investigadores científicos eminentes cosechan más aplausos que otros investigadores menos conocidos por contribuciones equivalentes.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes que han sido trasplantados con el método mexicano en México y en otros países en desarrollo no podrían haberlo hecho con los métodos convencionales de acondicionamiento

ablativo. Sólo los estudios prospectivos definirán si el trasplante alogénico no mieloablativo reemplazará a los métodos convencionales para realizar los trasplantes de médula ósea. Sin embargo, en los países en desarrollo a menudo la decisión para un paciente dado no está entre ofrecer un trasplante alogénico no mieloablativo o un trasplante de médula ósea convencional, la decisión tiene que hacerse entre un trasplante alogénico no mieloablativo o ningún otro tratamiento eficaz. Debido a su costo, el trasplante alogénico no mieloablativo puede considerarse como una opción de tratamiento temprano en países donde los recursos limitados impiden el trasplante de médula ósea alogénico común. Ahora se está investigando qué enfermedades malignas son más susceptibles al efecto de injerto contra tumor, cuáles son los principales efectos del trasplante alogénico no mieloablativo, además del reemplazo de las células de la médula ósea, y en qué enfermedades malignas dicho trasplante es realmente útil. El método mexicano para hacer los trasplantes alogénicos no mieloablativos ha demostrado ser efectivo en los individuos con enfermedades malignas y benignas. A pesar de que la mayor parte de los estudios con acondicionamiento de intensidad reducida tienen un seguimiento relativamente corto, hay información que indica que los trasplantes alogénicos no mieloablativos se relacionan con una gravedad y prevalencia de enfermedades de injerto contra huésped más bajas, con menor toxicidad hematológica y extrahematológica⁶¹⁻⁶³ y con eficacia similar a la de los alotrasplantes convencionales. Dado que este método es más factible y económico para pacientes y médicos de los países en desarrollo, el número de trasplantes hematopoyéticos en estos lugares ha aumentado de manera considerable, al igual que las publicaciones relacionadas con el trasplante de médula ósea de sitios donde dicha maniobra se consideró inaccesible antes de la creación de esta tecnología.^{64,65}

A pesar de que los trasplantes alogénicos no mieloablativos tienen algunas desventajas, como la manifestación de quimerismo mixto, y quizá mayor prevalencia de recaídas de algunas de las enfermedades malignas,^{42,50,66} el haber roto dogmas de los trasplantes de células hematopoyéticas ha permitido, además del progreso de los conocimientos de

la biología de los trasplantes, ofrecer este recurso terapéutico a mayor número de pacientes en todo el mundo.^{42,50}

REFERENCIAS

- Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells. *Immunol Today* 1996;17:163-4.
- Thomas ED. Hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Am* 1995;272:38-47.
- Odom LF, August CS, Githens JH, Humbert JR, et al. Remission of relapsed leukaemia during a graft-versus-host reaction. A "graft-versus-leukaemia reaction" in man? *Lancet* 1978;2(8089):537-40.
- Weiden PL, Sullivan KM, Fluornoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft versus host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33.
- Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES. *Hematology: landmark papers of the twentieth century*. San Diego: Academic Press, 2000;pp:741-7.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH, Holler E, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, et al. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes. *Exp Hematol* 1995;23:1553-62.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, et al. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:2195-204.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-6.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematological diseases. *Blood* 1998;91:756-63.
- Quesenberry PJ, Stewart FM, Becker P, Emmons R, et al. Stem cell transplantation without myeloablation in immunocompetent recipients. In: Giralt S, Slavin S, editors. *Non-myeloablative stem cell transplantation*. Oxford: Darwin Scientific Publishing, 2000;pp:11-16.
- Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817-24.
- Champlin R. Non-myeloablative chemotherapy with allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for malignancies. In: Schechter GP, Hoffman R, Cthrier SL. *Hematology*. Washington: The American Society of Hematology Education Program Book, 1999;pp:413-6.
- Feinstein L, Sandmaier B, Maloney D, McSweeney PA, et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Replacing high-dose cytotoxic therapy by the graft-versus-tumor effect. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:328-37.
- Storb R, Champlin R, Riddell SR, Murata M, et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. In: Cthechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. *Hematology*. Washington: The American Society of Hematology Education Program Book, 2002;pp:375-91.
- Childs R, Barrett J. Graft-versus-tumor effects following non-myeloablative stem cell transplantation. In: Giralt S, Slavin S, editors. *Non-myeloablative stem cell transplantation*. Oxford: Darwin Scientific Publishing, 2000;pp:113-26.
- Childs R, Clave E, Tisdale J, Plante M, et al. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a non-myeloablative allogeneic peripheral blood progenitor cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17:2044-51.
- Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):376-9.
- Georges GE, Storb R. Review of "minitransplantation": non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2003;77:3-143.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, et al. Features of the engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells using reduced-intensity conditioning regimens. *Leuk Lymphoma* 2001;42:145-50.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Ponce-de-León S, et al. No cytomegalovirus-related deaths after non-ablative stem cell allografts. *Hematology* 2002;7:95-99.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ponce-de-León S, González-Déctor L, et al. The Mexican schedule to conduct allogeneic stem cell transplantation is related to a low risk of cytomegalovirus reactivation and disease. *Am J Hematol* 2004;75:200-4.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santellán-Olea MR, Abreu-Díaz G, 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. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1509-11.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, et al. Results of an allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation program in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2002;87:894-6.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: the Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:157-61.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Gómez-Rangel D, Estrada E, et al. Decreased transfusion requirements in patients given stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen: a single institution experience. *Hematology* 2003;8:151-4.
- 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 Transplant* 2005;36:715-20.

28. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:131-3.
29. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. 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;36:1043-7.
30. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez Rangel JD, Vela-Ojeda J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1191-5.
31. Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Salazar-Riojas R, 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(Suppl 1):61-62.
32. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablato. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:88-95.
33. Spitzer TR. The expanding applications of non-myeloablative stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2003;7:95-100.
34. Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez H, Barrera D, González O, et al. Outpatient stem cell transplantation: the Mexican experience with 132 patients. *Haematologica* 2005;90(Suppl 2):281.
35. Gómez-Almaguer, González-Llano. Trasplante de células hematopoyéticas en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:85-87.
36. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Sánchez-Anzaldo J, Ruiz-Argüelles A, et al. Trasplante de células de cordón umbilical: informe de dos casos. *Medicina Univ* 2002;4:233-5.
37. Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Warwick RM, 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;8:492-6.
38. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, López-Ariza B. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed Hodgkin's disease following autologous stem cell transplantation. *Arch Med Res* 2003;34:242-5.
39. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, et al. Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using non-myeloablative conditioning regimens. *Am J Hematol* 2001;66:241-4.
40. Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000;85:1233-4.
41. Ruiz-Argüelles GJ. Non-myeloablative bone marrow transplantation. *Arch Med Res* 2003;34:554-7.
42. Ruiz-Argüelles GJ. The Mexican approach to conduct allogeneic stem cell transplantation: braking dogmata and facing the Matthew effect. *Hematology* 2005;10(Suppl 1):154-60.
43. Gómez-Almaguer D. The simplification of the stem cell transplantation procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):380-2.
44. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Nephrotic syndrome after non-myeloablative stem cell transplantaton. *Br J Haematol* 2006 (en prensa).
45. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Manzano C, Gómez-Rangel JD, Lobato-Mendizabal 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 Transplant* 2005;35:335-9.
46. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, et al. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning. *Int J Hematol* 2005;82:262-5.
47. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:E07.
48. Barr RD. The importance of lowering costs of stem cell transplantation in developing countries. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):365-7.
49. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G. El tratamiento de las leucemias en países en desarrollo. En: Ruiz-Argüelles GJ, San-Miguel JF, editores. *Actualización en leucemias*. México: Médica Panamericana, 1996;pp:147-51.
50. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Braking dogmata to help patients: non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1693-9.
51. Chandy M. Management of hematological diseases in developing countries: socio-economic aspects. In: Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL, editors. *Hematology 1999*. Washington: The American Society of Hematology Education Program Book, 1999;pp:73-76.
52. Merton RK. The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered. *Science* 1968;159:56-63.
53. Gibbs WW. Lost science in the Third World. *Sci Am* 1995;273:76-83.
54. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El efecto Mateo en la medicina mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:452-3.
55. Rivera Luna R. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:125-31.
56. Borbolla JR, González-Avante M, Siller AJ. Demystification versus trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:E06.
57. Giralt S. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years? In: Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogelsang GB, editors. *Hematology 2005*. Berkeley: The American Society of Hematology Education Program Book, 2005;pp:384-9.
58. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. The Mexican approach to conduct non-ablative stem cell transplantation should not be overlooked. *Int J Hematol* 2003;77:526-7.
59. Vindelov L. Allogeneic bone marrow transplantation with reduced conditioning. *Eur J Haematol* 2001;66:73-82.
60. Ruiz-Argüelles GJ. "The Mexican approach" to conduct non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2001;67:5-6.

61. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouiri I, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:178-85.
62. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004;104:1150-8.
63. Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, Brunet S, et al. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2005;130:394-403.
64. Ruiz-Argüelles GJ. Introducción e historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol* 2004;5:80-85.
65. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas: mitos y realidades. *Rev Invest Clin* 2005;57:291-7.
66. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Minseishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leucemias: what is the best recipe? *Bone Marrow Transplant* 2005;36:565-74.