



ARTÍCULO ESPECIAL

Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas. Mitos y realidades

David Gómez-Almaguer,* Guillermo J. Ruiz-Argüelles,** César H. Gutiérrez-Aguirre,* José C. Jaime-Pérez*

* Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la UANL "Dr. José E. González". Monterrey, N. L.

** Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

**Non-myeloablative
transplant of hematopoietic precursor cells.
Myth and reality.**

ABSTRACT

The feasibility of applying allogeneic cell -mediated therapy in conjunction with allogeneic hematopoietic cell transplantation following reduced -intensity conditioning, with minimal toxicity and no serious transplant-related complications, makes it possible to perform such procedures on an outpatient basis as well to offer a valid option for cure to elderly individuals and patients with less than optimal performance status. Based on available experience, clinical application of this innovative therapy may open new horizons for the treatment of patients with leukemia, lymphoma, myeloma and other diseases. Many patients can now benefit from the advantages of immunotherapy mediated by alloreactive donor lymphocytes, while minimizing transplant-related toxicity and mortality. This kind of transplant is making real progress in the world of transplantation.

Key words. Allogeneic. Reduced-intensity. Conditioning hematopoietic cell.

RESUMEN

El trasplante alogénico no mieloablativo basa su efecto en la capacidad de los linfocitos del donador de erradicar a la enfermedad residual del paciente. El empleo de dosis reducidas de intensidad de radioterapia y/o quimioterapia permite su empleo en pacientes de edad avanzada y aún con comorbilidad. La poca toxicidad del procedimiento evita frecuentemente la hospitalización del paciente, se asocia a menor frecuencia de infecciones y de transfusiones, por ello el costo es sensiblemente menor e ideal para países pobres. Se ha utilizado con éxito desde hace ocho años y en nuestro país su aplicación es cada vez más frecuente. La utilidad principal se ha observado en leucemias crónicas y linfomas indolentes. En leucemia aguda mieloblástica en primera remisión también es útil, siendo menos efectivo en la leucemia aguda linfoblástica y los linfomas no-Hodgkin agresivos. También puede ser utilizado en niños y en pacientes con enfermedades benignas. El trasplante no-mieloablativo es una realidad en el área de los trasplantes.

Palabras clave. Alogénico. No mieloablativo. Células hematopoyéticas.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH) es restaurar la hematopoyesis del enfermo, la cual se encuentra afectada por una enfermedad incurable. Por ello, durante muchos años se consideró indispensable destruir al máximo las células hematopoyéticas del paciente con quimioterapia y/o radioterapia para reemplazar al tejido

sanguíneo enfermo por el sano proveniente del donador. A este tipo de trasplante se le denominó "mieloablativo" o convencional por su agresividad y toxicidad secundaria al régimen de preparación; se reservó para enfermos jóvenes y en buenas condiciones generales, usualmente menores de 45 años.¹ Este tipo de trasplante se asocia a daño en diversos órganos y tejidos, a dificultad para administrar efectivamente por vía oral medicamentos para prevenir o tratar in-

fecciones y a la enfermedad del injerto *vs.* huésped.² Frecuentemente los pacientes presentan mucositis, infecciones o enfermedad venooclusiva hepática, lo cual, a su vez, precipita otros eventos que explican el porqué la muerte en estos pacientes es más frecuente de lo deseado. Si a ello le sumamos los efectos a largo plazo en los supervivientes, es claro entonces que esta terapia tiene una aplicación limitada y se encuentra lejos de lo ideal. Esto ha hecho necesaria la búsqueda de otras opciones o modalidades para disminuir la toxicidad y conservar la efectividad del trasplante hematopoyético, no sólo para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado, sino también para aumentar la posibilidad de lograr la curación en un mayor número de enfermos.

Entre los años 1970 y 1980 se publicaron estudios experimentales que sugerían que la destrucción selectiva del tejido linfóide o "inmunoablación" era suficiente para permitir la tolerancia a aloinjertos; sin embargo, hasta 1981 se observa que aquellos enfermos con leucemia sometidos a un trasplante alogénico y que además desarrollaron la enfermedad del injerto *vs.* el huésped (EICH), tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad, es decir, planteándose un efecto de los linfocitos T del donador contra la leucemia del paciente, mecanismo que contribuía a la eliminación de la totalidad de las células leucémicas.^{3,4} El terreno para la aparición del trasplante "no mieloablativo" o de "intensidad reducida" se había preparado.

LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS DEL TRASPLANTE NO MIELOABLATIVO

El microambiente de la médula ósea está formado por miofibroblastos, fibroblastos, adipositos, osteoblastos, células endoteliales y macrófagos que regulan las células hematopoyéticas mediante citoquinas y factores de crecimiento. Es importante señalar que la célula hematopoyética es multipotente; tiene capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en más de un tipo celular.^{5,6} En el trasplante no-mieloablativo, mediante quimioterapia y/o radioterapia de intensidad reducida, se logra que el receptor sea incapaz de rechazar el establecimiento de las células hematopoyéticas alogénicas y de tener una respuesta inmune del injerto contra el huésped. Los linfocitos provenientes del donador en un trasplante hematopoyético no mieloablativo son capaces de abrirse paso en esta pluralidad celular, destruyendo mediante citotoxicidad las células supervivientes del paciente; en este caso los linfocitos T y los denominados asesinos son los principalmente responsables del fenómeno. Este efecto se lleva a cabo generalmente en forma progresiva

mediante el establecimiento de una quimera celular con dos poblaciones (quimerismo mixto), una del enfermo y otra del donador, que gradualmente se inclina a favor de las células del donante.

Esto se puede acelerar inyectando al enfermo linfocitos del donador que precipiten la destrucción del tejido hematopoyético residual. Estudios efectuados en los EU e Israel en perros y ratones, demostraron la factibilidad de este fenómeno.¹ En 1986 se demostró en un niño con leucemia aguda linfoblástica, que la curación total era posible con la administración de linfocitos de su hermano, aun después de observarse recaída leucémica postrasplante. En otros casos el simple hecho de suspender la inmunosupresión utilizada para evitar la reacción de injerto contra el huésped, ha permitido obtener remisión de la enfermedad neoplásica que se había activado postrasplante; esto se ha observado en casos de leucemia, linfoma, mieloma y neoplasias sólidas. La evidencia es suficiente para afirmar que la curación de enfermedades hematológicas malignas y benignas es posible mediante mecanismos inmunológicos.⁷

LOS ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVOS

La toxicidad y mortalidad asociada a los esquemas de acondicionamiento en el TCH es proporcional a su intensidad.^{8,9} El fundamento de los esquemas no mieloablativos es la inmunosupresión del receptor para favorecer el injerto del sistema inmune del donador, reduciendo además la toxicidad.¹⁰ Debido a que la quimiorradioterapia no erradica la hematopoyesis del paciente, es común detectar células mieloides y linfoides tanto del donador como del paciente al momento que se recupera la cuenta de neutrófilos.¹¹ En este estado de quimerismo mixto, el reemplazo completo por células del donador suele ser relativamente rápido; sin embargo, puede tardar de seis a 12 meses.

Se han descrito diversas combinaciones de agentes quimioterapéuticos como esquemas de acondicionamiento no mieloablativo, siendo la fludarabina un elemento constante en la mayoría de éstos por sus propiedades inmunosupresoras, ya que es un medicamento que produce toxicidad directa en los linfocitos y se utiliza en el tratamiento de linfomas indolentes y de la leucemia linfocítica crónica.^{12,13} Existen muchas variantes de inmunoablación o quimioterapia de intensidad reducida; sin embargo, tres son los esquemas primordiales o básicos: el grupo de Seattle administra radioterapia a dosis bajas con fludarabina 30 mg/kg/día por tres días;¹⁴ en Israel, Slavin, *et al.* utilizan una combinación de fludarabina, busulfán y glo-

Cuadro 1. Esquemas de acondicionamiento no mieloablativos para TCH.

Esquema	Pacientes (n)	Diagnóstico	Rechazos	Supervivencia	Referencia
Flu, CFM	15	Neoplasias hematol.	7%	53%	11
Flu, BU, ATG	26	Neoplasias hematol.	0	85%	12
Flu, Melf	86	Neoplasias hematol.	2%	28%	13
Flu, RT	253	Neoplasias hematol.	5%	55%	14
Flu, Melf, Campath	47	Neoplasias hematol.	4%	75%	15

Flu: fludarabina, BU: busulfán, ATG: globulina antitímocito, CFM: ciclofosfamida, RT: radiación, Melf: melfalán.

bulina antitímocito,¹⁵ en Houston en los EU, Giralt, *et al.* utilizan frecuentemente melfalán intravenoso 100-200 mg/m² con fludarabina¹² (Cuadro 1). La capacidad de producir daño a la médula ósea del paciente varía en cada esquema de quimioterapia; el esquema menos agresivo es el de Seattle, ya que no produce daño grave o irreversible a la hematopoyesis del enfermo, siendo posible tratar a los enfermos sin transfusiones y en forma ambulatoria en muchos de los casos, otros esquemas suelen ser moderadamente mielotóxicos. Hemos implementado una variante propia de acondicionamiento no mieloablativo a partir de los esquemas básicos antes mencionados (Cuadro 1), con la combinación de fludarabina, busulfán y ciclofosfamida (Cuadro 2).¹⁶ Debido a las bondades de este esquema, el cual es moderadamente mielotóxico, ha sido posible desarrollar los trasplantes en forma ambulatoria en la mayoría de los casos y reducir considerablemente las complicaciones y, en consecuencia, los costos. Los enfermos lo toleran adecuadamente; se asocia rara vez a mucositis grave y no impide la administración de medicamentos por vía oral; las infecciones graves son la excepción al igual que la enfermedad del injerto vs. huésped grado II-IV.

TOXICIDAD, MORTALIDAD Y EICH

Cuando se utiliza un esquema no mieloablativo en el TCH, es menos frecuente observar las complicaciones descritas con el uso de un esquema mieloablativo convencional, como mucositis grave, enfermedad ve-

nooclusiva del hígado, infecciones asociadas a neutropenia grave y prolongada y complicaciones pulmonares.^{17,18} Los pacientes que han recibido un esquema no mieloablativo tienen un periodo de neutropenia más corto que aquellos que han recibido un esquema ablativo ($p < 0.0001$) y esto se asocia con menos episodios de bacteremia durante los primeros 30 días del trasplante ($p = 0.01$).¹⁹ Estudios comparativos han demostrado que en pacientes con esquemas no mieloablativos es menor la frecuencia de antigenemia de citomegalovirus, viremia y enfermedad activa por este virus,²⁰ generalmente requieren menor número de transfusiones de plaquetas y paquetes globulares ($p < 0.0001$)²¹ y menor incidencia de EICH ($p = 0.001$), resultando en menor uso de medicamentos inmunosupresores durante los primeros tres meses del trasplante.²² El riesgo de EICH agudo, grados III y IV, es de 11% (rango 5 a 15%) y crónico extenso de 22% (rango 0 a 51%). La profilaxis para EICH de elección continúa siendo la combinación de ciclosporina y metotrexato durante los primeros meses del trasplante. En general la supervivencia a un año se ha reportado en 60% (rango 20 a 95%) y recaída de la enfermedad de base en 31% (rango 21 a 70%), variando de acuerdo con la enfermedad y con la fase de ésta al momento del trasplante.²³

RESULTADOS EN LEUCEMIAS

Las leucemias agudas permanecen como una enfermedad fatal, con rápida progresión si no son tratadas. Si bien es cierto que en un buen porcentaje de los pacientes tratados se puede lograr remisión completa con los esquemas convencionales de quimioterapia, muchos de éstos presentarán recaída de la leucemia a pesar de los esquemas de consolidación o manteni-

Cuadro 2. Esquema propio no mieloablativo.¹⁶

Fludarabina	30 mg/m ² diarios por tres días
Ciclofosfamida	350 mg/m ² diarios por tres días
Busulfán	4 mg/kg diarios por dos días

miento, por lo que el TCH representa una opción terapéutica que debe ser tomada en consideración.

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

Con el uso de esquemas convencionales en la inducción a la remisión y consolidación de esta enfermedad, se logra menos del 40% de supervivencia libre de enfermedad.²⁴ Inicialmente el TCH mieloablativo en la LMA era reservado para pacientes con enfermedad avanzada, enfermedad resistente a quimioterapia, en recaída o en segunda o subsecuente remisión.²⁵ Con la introducción de esquemas no mieloablativos se incrementó en forma importante el número de pacientes beneficiados con un TCH, ya que este esquema es menos tóxico,²⁶ y los pacientes que antes eran considerados inelegibles para un esquema convencional por su edad, condición clínica o porque se encontraban en la primera remisión de su enfermedad, pueden ahora ser trasplantados. Es preciso señalar que la mayor incidencia de LMA se observa en pacientes mayores de 45 años de edad, lo que tradicionalmente los clasifica como no aptos para recibir un esquema mieloablativo en el acondicionamiento previo al TCH.²⁷ En la actualidad, existen estudios clínicos con esquemas no mieloablativos que han encontrado hasta 73% de supervivencia en pacientes con LMA trasplantados.²⁸

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Gracias a los avances observados en el tratamiento de la LLA, ahora puede lograrse la curación completa de la enfermedad con quimioterapia hasta en 70% de los pacientes pediátricos tratados; sin embargo, el éxito en los pacientes adultos es menos satisfactorio, obteniéndose la curación en sólo 30 a 40% de ellos. El TCH es una opción terapéutica útil en pacientes que tienen factores pronósticos de alto riesgo²⁹ y en pacientes adultos que han presentado la primera recaída de la leucemia, ya que en estos casos existen pocas posibilidades de lograr la remisión completa y duradera sólo con quimioterapia. Sin embargo, el trasplante no mieloablativo, al igual que el convencional, no ha sido tan útil como en otros tipos de neoplasias. Al parecer el rápido crecimiento tumoral posquimioterapia en un paciente trasplantado impide el establecimiento de los linfocitos del donador y el efecto antileucémico del injerto; otra explicación es la variabilidad de los tejidos a ser susceptibles al daño causado por los linfocitos alogénicos trasplantados.^{8,9}

Leucemia granulocítica crónica (LGC)

La historia natural de la LGC determina una mediana de supervivencia de aproximadamente tres años a partir del momento en que se establece el diagnóstico. Lo habitual es que en un periodo variable de tiempo la enfermedad evoluciona de una fase crónica y estable a una fase acelerada y blástica. Se han utilizado modalidades terapéuticas que incluyen medicamentos como busulfán, hidroxiurea, interferón alfa y, recientemente, el mesilato de imatinib.

Con este último se ha documentado una respuesta parcial o completa hasta en 60% de los casos;³⁰ sin embargo, esta respuesta es, en algunos casos, de corta duración e incluso se ha observado resistencia de novo o adquirida al medicamento. Todos los pacientes con LGC deben ser considerados candidatos potenciales para un TCH alogénico, ya que es el único método curativo de la enfermedad. Los estudios clínicos han demostrado supervivencias de 67 a 87% en pacientes con TCH con esquema no mieloablativo en fase crónica de la enfermedad.²³ Es en esta enfermedad en la cual se han obtenido los mejores resultados con esta variante de trasplante.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

El tratamiento de la LLC en los últimos años ha sido con fludarabina y/o algún agente alquilante, agregándose recientemente el rituximab.³¹ Los pacientes con enfermedad refractaria o con múltiples recaídas tienen mal pronóstico y son candidatos para un TCH alogénico. El beneficio del TCH alogénico está relacionado con el efecto de enfermedad injerto contra leucemia. El TCH alogénico no mieloablativo es una opción efectiva en el tratamiento de la LLC, minimizando la toxicidad relacionada con el esquema de acondicionamiento e induciendo enfermedad injerto contra leucemia.³² Al igual que en otras neoplasias hematológicas, llevar a cabo el trasplante en pacientes en remisión completa con enfermedad mínima o en remisión parcial sensible, aun a quimioterapia, se asocia con mayor éxito del procedimiento.

RESULTADOS EN LINFOMAS

El TCH alogénico es una terapia curativa en pacientes con enfermedad linfoproliferativa como resultado de la intensidad del esquema de acondicionamiento y el efecto injerto contra linfoma; sin embargo, el uso de esquemas mieloablativos ha sido relacionado con mortalidad asociada al trasplante

hasta de 39 a 47% en linfomas de bajo grado³³ y 24 a 61% en enfermedad de Hodgkin.³⁴ En años recientes, ensayos clínicos con esquemas no mieloablativos han demostrado menor toxicidad y éxito al explorar la ventaja de la enfermedad injerto contra linfoma, con mortalidad relacionada con el trasplante de 20% y supervivencia a dos años de 60 a 75%. Los mejores resultados se han obtenido en los linfomas no-Hodgkin poco agresivos o indolentes.

RESULTADOS EN MIELOMA MÚLTIPLE

Los pacientes con mieloma múltiple pueden ser exitosamente trasplantados utilizando trasplantes autólogos y trasplantes alogénicos no mieloablativos. La supervivencia libre de enfermedad documentada por algunos autores depende del estadio de la enfermedad, alcanzando 80% para aquellos que se trasplantan en remisión clínica, contra 27% de los que padecen una enfermedad resistente.³⁵ Los obstáculos en este grupo de pacientes son la edad avanzada, la resistencia del tumor, la enfermedad del injerto contra el huésped y la recaída postrasplante. La experiencia internacional es aún escasa y con pocos años de seguimiento; sin embargo, se está estudiando la opción de efectuar uno o dos trasplantes autólogos para reducir la carga tumoral al mínimo y, de esta manera, preparar al paciente para un trasplante alogénico no mieloablativo, opción que tiene lógica y se vislumbra esperanzadora.

RESULTADOS EN OTRAS ENFERMEDADES

En cualquier enfermedad hematológica susceptible de ser curada con un trasplante, es posible llevar a cabo un trasplante no mieloablativo. De hecho, en el caso de la anemia aplásica, el trasplante se lleva a cabo utilizando tradicionalmente ciclofosfamida y globulina antitímocito, esquema linfoablativo primordialmente. En esta enfermedad se puede sustituir la globulina por la fludarabina y reducir la dosis de la ciclofosfamida sin perder efectividad. Otras enfermedades benignas pueden ser tratadas con esquemas no mieloablativos: talasemia, osteopetrosis, enfermedades autoinmunes, aplasia pura de serie roja, adrenoleucodistrofia, anemia de Fanconi.^{1,8,16,36} En los niños lo hemos efectuado, tanto en casos de pacientes con neoplasias como en padecimientos benignos. En niños, el esquema es ideal especialmente cuando se trata de evitar daño a largo plazo provocado por la radioterapia o quimioterapia intensiva del trasplante convencional.³⁷

EXPERIENCIA EN MÉXICO

El primer paciente trasplantado con el sistema no mieloablativo en nuestro país se llevó a cabo en octubre de 1998. Se trató de una joven de 15 años de edad, quien sufría de betatalasemia mayor y recibió células hematopoyéticas obtenidas de la sangre periférica de su hermana, con buenos resultados; la paciente se encuentra libre de enfermedad y haciendo una vida normal seis años después del procedimiento.³⁶

Desde entonces, en las ciudades de Monterrey y Puebla, utilizando la variante propia de acondicionamiento, hemos llevado a cabo más de 200 trasplantes alogénicos en pacientes con diferentes enfermedades: leucemia granulocítica crónica, leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica, mielodisplasia, linfomas, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, aplasia pura de serie roja, anemia aplásica, adrenoleucodistrofia, síndrome de Hunter y varios tumores sólidos.¹

En este grupo de pacientes la mediana para la recuperación de neutrófilos a 0.5×10^9 /L fue de 13 días, mientras que el tiempo para la recuperación plaquetaria a un nivel de 20×10^9 /L fue de 12 días. Cincuenta y siete pacientes no requirieron transfusiones de glóbulos rojos y 50 no requirieron transfusiones de plaquetas. En 120 pacientes, el procedimiento se pudo llevar a cabo en forma totalmente ambulatoria.

El tiempo de seguimiento es de 30 a 2,190 días, 53% de los enfermos han desarrollado enfermedad de injerto contra el huésped aguda y 33% desarrollaron la forma crónica. La supervivencia a 1,200 días es de 57%, mientras que la supervivencia mediana no ha sido alcanzada. La mortalidad relacionada con el trasplante fue de 24%^{16,37,38} y la mortalidad en los primeros 100 días postrasplante de 10%. La causa más común de muerte, tratándose de las enfermedades neoplásicas, ha sido la recaída de la enfermedad, en especial en los casos de enfermedades avanzadas al momento del trasplante, lo cual es también la experiencia internacional. El paciente de menor edad trasplantado tiene menos de un año; sufría de leucemia aguda linfoblástica y se encuentra actualmente libre de enfermedad, sin complicaciones a un año del trasplante, en tanto que el paciente de mayor edad, de 71 años con leucemia granulocítica crónica resistente al imatinib, se encuentra libre de enfermedad ocho meses después del trasplante. Con la variante del esquema no mieloablativo utilizada por nosotros, se han llevado a cabo también de manera exitosa trasplantes de células de cordón umbilical (placentarias) tanto en niños como en adultos.³⁹

Debe señalarse que la primera publicación mexicana sobre trasplantes de médula ósea se hizo en 1980 por un grupo de investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.⁴⁰ Los resultados obtenidos en México con nuestro esquema de acondicionamiento no mieloablativo se han logrado reproducir y hasta mejorar en varios países de América Latina con condiciones socioeconómicas similares a las de nuestro país.⁴¹

EL FUTURO

Ocho años han pasado desde la información de los resultados de los primeros trasplantes no mieloablativos y, hasta ahora, las ventajas del trasplante de intensidad reducida superan a los defectos. Se puede afirmar que este tipo de trasplante es similar en muchos casos al trasplante convencional, con la excepción de aquellos enfermos con gran carga tumoral o con neoplasias de muy rápido crecimiento.

En nuestro país el costo de este trasplante, por lo menos en los primeros 100 días, es alrededor de la mitad de un trasplante convencional, lo que ha permitido su aplicación a un mayor número de pacientes con menores recursos económicos y con mayor edad.¹⁶ El trasplante convencional o mieloablativo seguirá teniendo indicaciones y ventajas; es claro que el paso del tiempo y más estudios prospectivos indicarán el lugar que ocupará el trasplante no mieloablativo en la medicina de trasplantes.

En los próximos años vamos a observar nuevas ideas en relación con el uso de la inmunoterapia celular para el tratamiento de enfermedades benignas y malignas. El hecho de que esta variante de trasplante se asocie a una menor toxicidad y mortalidad, nos obliga a valorar su utilidad de acuerdo con el riesgo de cada paciente, sin esperar a que la enfermedad avance y reduzca las posibilidades de éxito de un trasplante. El trasplante no mieloablativo es una realidad que llegó para quedarse.

REFERENCIAS

1. Storb R. Non-myeloablative allogeneic transplantation state of the art. *Pediatr Transpl* 2004; 8: 12-18.
2. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1562-8.
3. Weiden PL, Fluornoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft versus host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979; 300: 1068-73.
4. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft versus leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555-62.
5. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-68.
6. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000; 287: 1442-6.
7. Childs R, Barrett J. Non-myeloablative allogeneic immunotherapy for solid tumors. *Annu Rev Med* 2004; 55: 459-75.
8. Slavin S. Reduced intensity conditioning or non-myeloablative stem transplantation: introduction, rationale and historic background. *Semin Oncol* 2004; 31: 1-3.
9. Saito T, Kanda Y, Kami, et al. Therapeutic potential of a reduced intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan and antithymocyte globulin against advanced/refractory leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1014-20.
10. Childs R, Barrett J. Non-myeloablative allogeneic immunotherapy for solid tumors. *Annu Rev Med* 2004; 55: 459-75.
11. Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999; 94: 3234-41.
12. Slavin S, Nagler A, Naprstek E, 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.
13. Chakraverty R, Peggs K, Chapra R, et al. Limiting transplantation related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a non-myeloablative conditioning regimen. *Blood* 2002; 99:1071-8.
14. Sandmaier BM, Maloney DG, Gooley TA et al. Low dose TBI conditioning for hematopoietic stem cell transplant (HSCT) from HLA-matched related donors for patients with hematological malignancies: influence of fludarabine or cytoablative autografts on outcome. *Blood* 2002; 100: 145.
15. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematological malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 631-7.
16. Ruiz-Argüelles G, Gómez-Almaguer D. Breaking dogmata to help patients: non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1693-9.
17. Nusair S, Breuer R, Shapira M, et al. Low incidence of pulmonary complications following non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 440-5.
18. Diaconescu R, Flowers C, Storer B, et al. Morbidity and mortality with non-myeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104: 1550-8.
19. Junghans C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following non-myeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Blood* 2002; 99: 1978-85.
20. Junghans C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following non-myeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a matched control study. *Blood* 2002; 99: 1978-85.
21. Weissinger F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Decreased transfusion requirements for patients receiving non-myeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplant from HLA-identical siblings. *Blood* 2001; 98: 3584-8.
22. Miel CM, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft versus host disease after non-myeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 756-62.
23. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell trans-

- plants (RIC-HSCT) and panel consensus. *Bone Marrow Transpl* 2004; 33: 691-6.
24. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
 25. Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD, et al. Allogeneic marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 1983; 61: 949-53.
 26. Neiderwiser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003; 101: 1620-9.
 27. Malladi RK, Peniket AJ, Norton AE, et al. Favorable outcome for patients with myeloid disorders treated with fludarabine-melphalan reduced-intensity conditioning and allogeneic bone marrow stem cell transplantation without the use of T-lymphocyte-depleting antibodies. *Eur J Haematol* 2004; 73: 85-92.
 28. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematological malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-400.
 29. Hoelzer D, Thiel H, Löffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.
 30. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-42.
 31. Keating M, O'Brien S, Lerner S, et al. Combination chemo-antibody therapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab achieves high CR rate in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; 96: 514.
 32. Khouri, Lee M, Saliba R. Non-ablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation on survival. *Experimental hematology* 2004; 32: 28-35.
 33. Van Beisen K, Sobocinski KA, Rowlings PA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low grade lymphoma. *Blood* 1998; 92: 1832-6.
 34. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 572-8.
 35. Lalancette M, Rezvani K, Szydlo , et al. Excellent outcome of non-myeloablative stem cell transplant (NMSCT) for good risk myeloma: The EBMT experience. *Blood* 2000; 96: 204a.
 36. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000; 25: 131-3.
 37. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: the Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transpl* 2003; 9: 157-61.
 38. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Rangel JD 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.
 39. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Morales E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: Gónzaga-Biachi R. (editor) Hematología: actualización 2004. Mérida, México: Ediciones de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A. C.; 2004, p. 139-48.
 40. Sosa-Sánchez R, Córdova MS, Labardini JR, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Reporte del primer caso en México. *Rev Invest Clín Méx* 1980; 32: 49-55.
 41. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Rangel JD, Vela Ojeda J, Karduss A, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with myeloid leukemia: results of a prospective study of the Latin American Cooperative Onco Hematology Group (LACOGH). *Blood* 2004; 104 (Suppl 1): 373b.

Reimpresos:

Dr. David Gómez-Almaguer

Marco Tulio 532,

Col. Cumbres

64610, Monterrey, NL.

Correo electrónico: dr_gomez@infosel.net.mx