

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en síndromes mielodisplásicos

Eucario León-Rodríguez*

Dirección del Programa de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas,
Coordinación del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México D. F., México

RESUMEN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) es un grupo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) que se caracterizan por cursar con hematopoyesis ineficaz y un incremento de la apoptosis (muerte celular programada). El resultado de estas alteraciones es la presencia de citopenias con una médula ósea normo o hiper celular y una elevada tendencia a evolucionar a una leucemia aguda generalmente mieloblástica (LAM).

Palabras clave:

Síndrome mielodisplásico, hematopoyesis, apoptosis, citopenia, leucemia

SUMMARY

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal diseases of hematopoietic progenitor cells characterized by ineffective hematopoiesis and an increase in apoptosis (programmed cell death). The result of these alterations is the presence of cytopenias with normal or hypercellular bone marrow and a high tendency to evolve into an acute leukemia, generally myeloblastic.

Key words:

myelodysplastic syndrome, hematopoiesis, apoptosis, cytopenia, leukemia

Introducción

Los SMD son padecimientos de personas de edad avanzada, siendo el promedio de edad al momento del diagnóstico de 65 años, con mayor incidencia en el sexo masculino (relación hombre-mujer de 1.5-2:1).

La historia natural de estos síndromes comprende desde formas indolentes con evolución estable por muchos años, hasta formas que rápidamente evolucionan a leucemia aguda (Cuadro I).

El pronóstico de los SMD en general es muy pobre y la mayoría de los pacientes fallecen por complicaciones de las citopenias (infección o sangrado) o por evolucionar a una

LAM. También, en virtud de la edad avanzada de presentación, la mayoría de los pacientes se manejan exclusivamente con tratamiento de sostén (transfusiones, antibióticos, factores estimulantes de colonias, etc). Otros tratamientos que se han utilizado incluyen esteroides, inmunosupresores, agentes hipometilantes, citotóxicos y quimioterapia de inducción intensiva. Sin embargo estos tratamientos en general se consideran paliativos.

Dado que los SMD son enfermedades clonales de las CPH, es lógico plantear que sean tratadas con un trasplante de CPH (TCPH) que, por otra parte, es el único tratamiento potencialmente curativo en estas patologías.

Resultados del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en SMD

Los primeros casos de trasplante alogénico de CPH (TACPH) fueron realizados hace dos décadas por Marmont y Tura.¹ Desde entonces numerosos centros y registros internacionales han reportado resultados en SMD. La mayoría de estos estudios reporta supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 30-40% (intervalo de 23-63%) con un porcentaje de recaídas de 20% (0-58%) y mortalidad no asociada a recaída (MNAR) de 40-45% (35-68%). Las principales series de TCPH en SMD se muestran en el Cuadro II.

Cuadro I. Síndromes mielodisplásicos

Subtipo de la FAB (%)	Supervivencia (meses)	Transformación leucémica
AR (25)	37 (19-64)	11 % (0-20)
ARS (18)	49 (21-76)	5 % (0-15)
AREB (28)	9 (7-15)	23 % (11-50)
AREB-t (12)	6 (5-12)	48 % (11-75)
LMMC (17)	22 (8-60)	20 % (3-55)
Todos los subtipos		19 %

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Eucario León-Rodríguez, Departamento de Hematología-Oncología, INCMNSZ, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, 14000 México D. F., México. Tel: (55) 5573 1200, Ext. 2255. Correo electrónico: oncologiaincmnsz@yahoo.com.mx

Cuadro II. Trasplante de médula ósea en síndromes mielodisplásicos

Grupo	Número pacientes	Edad	Seguimiento (meses)	SLE (%)	Recaída (%)	MRT (%)
O'Donnell (1987)	20	36 (4-48)	35	35	20	45
LongMore (1990)	23	23 (3-46)	36	43	17	39
Neville (1992)	23	35 (1885)	27	35	22	43
Ratanatharathotn (1993)	27	33 (4-54)	20	62	4	33
Anderson (1993)	93	30 (1-60)	-	43	18	38
Runde EBMTG (1998)	131	33 (2-55)	27	34	21	38
De Witte EBMTG (2000)	885	-	>36	36	36	43
Sierral BMR (2002)	452	38	49	40	23	37

En una revisión reciente hecha por Benesch y Deeg,² que incluyó 31 estudios publicados de 1990 a 2002, el subgrupo de la FAB, las categorías citogenéticas y el puntaje total del IPSS fueron los mejores predictores de recaída, mientras que una edad menor al trasplante y un intervalo más corto entre el diagnóstico de SMD y el trasplante, correlacionaron con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recaída (SLR), esto debido a una menor mortalidad asociada al trasplante.

En cuanto al subgrupo de la FAB y la edad como factores pronósticos, el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR por sus siglas en inglés) en su análisis retrospectivo de 1989-1997,³ que incluyó 452 pacientes, reportó una SLE de 45% para pacientes con AR/ARS y de 33% para AREB/AREB-t, en pacientes mayores de 18 años. Para pacientes <18 años, la SLE fue de 72% en AR/ARS y de 63% en AREB/AREB-t. La SLE en pacientes de este último grupo, fue de 55% cuando el trasplante se realizó en remisión completa comparado con 26% cuando el trasplante se llevó a cabo con 5% o más de blastos en médula ósea ($p = 0.007$).

El Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMTG), en 885 pacientes⁴ reportó una SLE de 55% para AR/ARS y de 28% para AREB/AREB-t, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) de 37% y 52% respectivamente. La SLE en pacientes <20 años fue de 53% y en >40 años de 35% ($p = 0.001$), con una MRT de 30% y 50% respectivamente ($p = <0.001$).

En relación con las alteraciones citogenéticas, estudios recientes usando la clasificación citogenética del IPSS han demostrado sin lugar a dudas su valor pronóstico. El grupo de Seattle en 250 pacientes trasplantados por SMD encontró una tasa de recaída de 32% en pacientes del grupo de alto riesgo citogenética en comparación a 12% en los de riesgo intermedio/bajo riesgo, con una SLE de 28 vs 43% respectivamente.⁵ La Universidad de British Columbia reportó sus resultados a este respecto⁶ en 60 pacientes (63% trasplantados con un donador vivo relacionado (DVR) y 37% con un donador vivo no

relacionado (DVNR)). El subgrupo de pacientes con alteraciones citogenéticas de riesgo bajo (cariotipo normal, -Y, del 5q y del 20q) tuvieron supervivencia libre de eventos (SLEv) de 51% y una recaída actuarial de 19%. Los pacientes con cariotipo de riesgo alto (alteraciones de Cr 7 y cariotipo complejo), en contraste, tuvieron una SLEv de 6% y recaída de 82%.

Estos resultados apoyan que las alteraciones citogenéticas probablemente representen el factor pronóstico más importante en pacientes con SMD sometidos a un TCPH.

En cuanto al régimen de acondicionamiento, existe evidencia que los esquemas que no incluyen radiación corporal total (RCT) son mejor tolerados y se asocian a una mayor supervivencia. Así, en un grupo de 510 pacientes que recibieron un trasplante de DVNR del Programa Nacional de Donadores de Médula Ósea en EUA,⁷ los pacientes acondicionados con Busulfán (Bu) y Ciclofosfamida (CFM) tuvieron mejores resultados que aquellos acondicionados con otros regímenes, con una SLR de 40% y recaída de 5% en casos de AR/ARSA. Por otro lado, el grupo de Seattle recientemente publicó sus resultados utilizando un esquema de Bu-CFM en el cual la dosis de Bu se ajusta para mantener un nivel plasmático entre 800-900 ng/ml ("target Busulfan").⁸ Con este esquema 69 paciente con AR/ARSA tuvieron una probabilidad de SLR a tres años de 68% en el grupo trasplantado con un DVR y de 70% en aquellos que recibieron un trasplante de DVNR. La MRT del grupo entero fue de 31% a tres años con frecuencia de recaída de 5%.

En cuanto al origen de las CPH para el trasplante, este mismo grupo encontró que sus resultados fueron superiores en pacientes trasplantados con CPH de sangre periférica (CPHSP) en comparación con los trasplantados con MO. El análisis retrospectivo del EBMTG que comparó CPHSP vs MO en 234 pacientes trasplantados con un DVR HLA idéntico,⁹ mostró duración más corta de la neutropenia y la trombocitopenia con el uso de CPHSP. La incidencia de enfermedad de injerto contra huésped agudo (EICHa) fue similar en uno y otro grupos, pero la EICH crónica fue más

común en los pacientes que recibieron CPH de sangre periférica. La SLE a dos años fue de 50% para los trasplantados CPHSP vs 39% para los trasplantados con médula ósea (MO). La falla al tratamiento en todos los subgrupos de SMD fue menor con CPHSP,⁷ con una menor mortalidad (excepto en pacientes con AR y citogenética de alto riesgo).

Aun cuando tradicionalmente el límite para realizar un TCPH ha sido 55 años, algunos grupos han intentado TCPH en pacientes mayores de esta edad. Así, el grupo de Seattle reportó su experiencia en 50 pacientes con SMD y con edades entre 55-66 años, acondicionados con Bu-CFM $\pm$ RCT fraccionada. La SLR a 3 años fue de 53% en pacientes con AR y de 67% cuando se consideraron sólo los trasplantados con un DVR HLA idéntico.¹⁰ Estos resultados demuestran que pacientes con SMD en este grupo de edad pueden ser trasplantados exitosamente aún con un donador no relacionado.

Resultados en SMD secundarios

Los SMD secundarios tienen un pronóstico muy pobre con una supervivencia media de ~4 meses. El tratamiento de estos SMD ha incluido quimioterapia agresiva, con esquemas similares a los utilizados en LAM, y aunque una remisión completa (RC) puede obtenerse en 60% de los casos, su duración es de sólo unos cuantos meses. Otros intentos de tratamiento han incluido retinoides, 5-azacitidina, Ara-C, factores de crecimiento y agentes hormonales con pobres resultados y sin mejoría en la supervivencia.

La eficacia del TCPH en estos casos ha sido difícil de determinar porque el número de casos es reducido además de que los resultados generalmente se han reportado en forma conjunta con los de los SMD primarios.

El EBMTG reportó los resultados en 78 pacientes con SMD/LAM secundarios trasplantados en el período de 1980-1988, en 21 centros.¹¹ De los pacientes, 44.8% se encontraba vivo y sin enfermedad a 36 meses de seguimiento, 32% había fallecido por complicaciones del trasplante y 23% recayó post-trasplante. De los nueve pacientes trasplantados por AR, dos habían fallecido por complicaciones del trasplante y ninguno había recaído, con una SLE de $58 \pm 19\%$. En los pacientes con AREB, AREB-t y LAM trasplantados sin tratamiento previo, la SLE a 2 años fue de $74 \pm 14\%$, $50 \pm 16\%$ y $18 \pm 11\%$, respectivamente. En los pacientes que recibieron QT intensiva previa al trasplante, la SLE a 2 años fue de 60% para los pacientes en quienes se logró una RC, de 18% en los que sólo se obtuvo una remisión parcial y de 0% en lo que fueron refractarios o se encontraban en recaída al momento del trasplante.

El grupo de Harvard comparó los resultados de 18 pacientes con SMD secundario con los de 25 pacientes trasplantados por un SMD primario.¹² En el primer grupo 78% cursaba con AREB/LAM en comparación con el segundo grupo en el que estas variedades de SMD representaban 62%. La SLE a tres años en los SMD secundarios fue de 24% y el de los SMD primarios fue de 27% ($p = 0.42$), con recaída de 22 y 8% y una MRT de 50% y 60% respectivamente.

Estos resultados, aunque con la limitante del número reducido de pacientes, plantean que los SMD secundarios pueden beneficiarse de un TCPH alogénico en la misma medida que los SMD primarios.

Resultados en leucemia mielomonocítica crónica

Existe escasa información sobre los resultados de TCPH en este tipo de SMD, en virtud de su baja frecuencia y también por el hecho de que sus resultados se han reportado en forma conjunta con el resto de SMD.

En la serie más grande de TCPH en LMMC reportada por el grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMTG),¹³ 52 pacientes fueron sometidos a un TCPH, 86% de ellos con un DVR y 14% con un DVNR. Aproximadamente en la mitad de los pacientes se utilizó únicamente quimioterapia como esquema de acondicionamiento, y en la otra mitad se utilizó RCT + QT. La supervivencia a cinco años fue de 21%, con frecuencia de recaída de 49% y 35% de los pacientes desarrolló EICH A grado II-IV.

Estos resultados muestran el pobre pronóstico de estos pacientes aun con TCPH, debido a una elevada frecuencia de recaída y elevada mortalidad asociada al trasplante.

Trasplantes con donador vivo no relacionado

Aun cuando el TCPH es el único tratamiento curativo para los SMD, sólo 25-30% de los pacientes tiene un donador vivo relacionado para poder realizar el trasplante. Esto ha hecho necesario buscar donadores alternativos para llevar a cabo el trasplante. La creación de los registros de donadores altruistas de médula ósea ha abierto la posibilidad de realizar el trasplante en un número mayor de pacientes con SMD con un DVNR. A pesar de esto, existe una experiencia limitada con este tipo de donadores y las series más grandes reportadas han sido análisis retrospectivos de grupos cooperativos. En forma global, la SLE es de 28.8% con mortalidad asociada al trasplante de 54.6% y recaída en 17% de los casos.

En el reporte del Programa Nacional de Donadores de Médula (Nacional Marrow Donor Program),⁷ de 510 pacientes trasplantados con un DVNR, la mediana de edad fue de 38 años, 23% cursaba con AR/ARSA y 73% de los donadores eran HLA idénticos. En cuanto a los resultados, la SLE a dos años fue de 29%, 14% presentó recaída, 47% desarrolló EICH a grado II-IV, y 27% EICH crónica. La mortalidad asociada al trasplante (MRT) fue del 54%, ocurriendo 63% de las veces en los primeros cien días.

En el reporte del grupo cooperativo Europeo,¹⁴ la mediana de edad de los pacientes trasplantados con un DVNR fue de 24 años y 20% de los casos cursaban con AR/ARSA. La SLE a 2 años fue de 28%, con una frecuencia de recaída de 35% y MRT de 58%. De los casos, 47% desarrolló EICH agudo y el 38% EICH crónico. La MRT estuvo significativamente influenciada por la edad, de manera que para pacientes < 18 años ésta fue de 40%, para pacientes entre 18-35 años fue de 61% y para >35 años, 81%.

Estos resultados muestran que una tercera parte de los pacientes con SMD pueden ser curados con un trasplante realizado con donadores no relacionados, a expensas de elevada mortalidad asociada al trasplante y un riesgo de recaída de 15-30%.

Trasplantes con esquemas no mieloablativos

El desarrollo reciente de regímenes de intensidad reducida (minitrasplantes) ha despertado un gran interés en el campo del TCPH. El sustento teórico de estos trasplantes es que una reducción en la intensidad del acondicionamiento reduce la toxicidad/mortalidad y por otro lado, que la administración de drogas predominantemente inmunosupresoras en el acondicionamiento, permite el injerto de la MO trasplantada y el consiguiente efecto de injerto contra leucemia, linfoma o neoplasia. En vista del grupo de edad en que se presentan los SMD, este tratamiento es particularmente atractivo en este subgrupo de pacientes, existiendo sin embargo escasa información de su utilidad (Cuadro III).

El grupo Español de Trasplante Hematopoyético reportó en una serie de 37 pacientes con SMD/LAM, acondicionados con Bu y Fludarabina (Fludara), una SLR de 66% (a 1 año) con mortalidad de 5%.¹⁵ En un estudio británico de 23 pacientes con SMD acondicionados con Fludarabina-Bu-CAMPATH-H1, se obtuvo una SLR a 2 años de 39% con recaída en el 31% de los casos, debiendo aclarar que 16 de los pacientes fueron trasplantados con un donador no relacionado.¹⁶ La supervivencia a 3 años fue de 49%, similar a la obtenida utilizando un esquema mieloablativo (54%).

En otro estudio, 18 pacientes con una mediana de edad de 51 años, recibieron un acondicionamiento no mieloablativo a base de RCT con 200 cGy con o sin Fludara. Ocho de 18 pacientes (44.4%) se encontraban en remisión completa continua 246 días pos-trasplante, 3 (16.6%) habían fallecido por causas no relacionadas a recaída, 5 (27.7%) habían muerto por progresión de la enfermedad y 2 (11.1%) se encontraban con respuesta parcial o enfermedad estable.¹⁷

Estos datos preliminares sugieren que estos esquemas no mieloablativos pueden administrarse a un número mayor de pacientes de mayor edad y con comorbilidades. Sin embargo dado el número reducido de casos y un seguimiento limitado, la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en este tipo de trasplantes aún es desconocida.

Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ)

En el programa de TCPH del INCMNSZ, pionero en nuestro

país en el campo de trasplantes de médula ósea,¹⁸⁻²⁰ se aprobó la indicación de trasplante de CPH en SMD en el año 2002, decidiéndose realizar el TCPH únicamente en aquellos pacientes con SMD de buen pronóstico (AR/ARSA) pero cursando con citopenias con requerimientos transfusionales altos.

El método desarrollado en nuestro Instituto para estos casos y para las hemopatías malignas desde la re-estructuración del programa de TCPH en 1999, consiste en un acondicionamiento de BUCY reducido (80% de las dosis estándar) y la utilización de médula ósea estimulada, con factor estimulador de colonias granulocito de donador familiar HLA idéntico. Esta estrategia ha condicionado una reducción significativa de la mortalidad asociada al trasplante que actualmente es del 7.5% en comparación con la que se tenía previo a esta reestructuración que era de aproximadamente 50%. También con este esquema se ha logrado una reducción de la frecuencia de EICHa (5%), resultado también obtenido por otros autores.²¹

A partir de ese año se han trasplantado 11 pacientes con SMD, 7 del género masculino y 4 del femenino, con una mediana de edad de 30 años. Con un seguimiento promedio de 33 meses, 10 se encuentran vivos (90.9%) con quimerismo de 100% del donador y sin recaída; una paciente falleció en el mes +10 post-trasplante por sepsis; ninguno desarrolló EICHa y dos pacientes desarrollaron EICHc que se resolvió con tratamiento con inmunosupresores. La mediana para alcanzar >500/uL neutrófilos fue de 18 días y de 16 días para alcanzar >20,000 plaquetas sin transfusión.

Conclusiones

- Pacientes con SMD de alto riesgo o pobre pronóstico (de acuerdo al IPSS) con un donador HLA idéntico (relacionado o no relacionado), deben ser trasplantados tempranamente en el curso de su enfermedad.
- Pacientes con SMD menos avanzados o de buen pronóstico pero con alteraciones citogenéticas de alto riesgo o con citopenias múltiples y con dependencia de transfusiones, también deben ser considerados para TCPH tempranamente en el curso de su enfermedad.
- Pacientes con SMD de bajo riesgo, sin citopenias graves y con alteraciones citogenéticas de bajo riesgo, pueden ser consideradas para manejo conservador.
- TCPH puede ser llevado a cabo exitosamente aún en pacientes en la séptima década de la vida.

Cuadro III. Síndromes mielodisplásicos TCPH no mieloablativo

Grupo	Número pacientes	Edad (años)	Esquema	Tipo de donador	S.G. (%)	Recaída (%)	MRT (%)
GETH (2002)	37	57	Fludara (150 mg/m ²) BSF (10 mg/m ²)	Relacionado 100%	64	34	5
Grupo Inglés (2002)	23	48	Fludara (150 mg/m ²) CampH-1H (10 mg/dx10d)	Relacionado 31% No relacionado 69%	48	17	26
Grupo Alemán (2001)	12	53	Fludara (180 mg/m ²) BSF (8 mg/m ²)	Relacionado 41% No relacionado 59%	26	33	33
EBMT (2000)	53	N.S.	ATG (40 mg/kg)	N.S.	N.S.	33	48

N.S. = no señalado.

- e) Los resultados con acondicionamiento de intensidad reducida en grupos diferentes a pacientes mayores de 60 años son prometedores.

Referencias

- Marmont AM and Tura. Bone Marrow transplantation for secondary leukemia. Report of two cases. *Bone Marrow Transplantation* 1986;1(Suppl 1):191-192.
- Benesch M and Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Mayo Clin Proc* 2003;78:981-990.
- Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002;100:1997-2004.
- De Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000;110:620-630.
- Anderson JE. Bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Blood Rev* 2000;14:63-77.
- Nevill TJ, Fung HC, Shepard JD, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:1910-1917.
- Castro-Melaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 2002;99:1943-1951.
- Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1201-1207.
- Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Leukaemia Working Group of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;99:4370-4378.
- Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood* 2000;95:1188-1194.
- De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990;74:151-155.
- Ballen KK, Gilliland DG, Guinan EC, et al. Bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplasia: comparison with primary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:737-743.
- Kroger N, Azelina T, Guardiola P, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002;118:67-73.
- Arnold R, de Witte T, van Biezen A, et al. European Blood and Marrow Transplantation Group. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant* 1998;12:13-1216.
- Martino R, Caballero MD, Simón JA, et al. AML and alloPBSCT Subcommittees of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;100:2243-2245.
- Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. *Br J Haematol* 2002;119:144-154.
- Cao TM, McSweeney PA, Niederwieser D, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation (AHCT) for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative disorders (MPD). *Blood* 2000;96:170a.
- Sosa SR, Córdova CMS, Labardini MJR, Chavez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Reporte del primer trasplante en México. *Rev Invest Clin* 1980;32:49-55.
- León-Rodríguez E, Sosa R. Grupo de Trasplante de Médula Ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en México. Informe del primer caso exitoso en leucemia aguda mieloblástica. *Rev Invest Clin* 1991;44:383-386.
- León Rodríguez E, Sosa SR, Gómez E, Ochoa SC, Grupo de Trasplante de Médula Ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Experiencia en una Institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993;45:559-564.
- Morton J, Hutchins Ch, Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood* 2001;98:3186-3191.