



Real Academia de Medicina
de Salamanca

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS

DISCURSO

Para la recepción del Académico Electo
ILMO. DR. D. JESUS F. SAN MIGUEL

y contestación del

ILMO. DR. D. ALBERTO GOMEZ ALONSO
Académico de número de la Real Academia
De Medicina de Salamanca

Preámbulo y Agradecimientos

Excmo. Sr. Presidente

Excmas e Ilmas Autoridades

Muy Ilmos Sras. y Sres. Académicos

Queridos compañeros y amigos:

Es un honor para mi comparecer esta tarde ante ustedes, en esta ceremonia (que por su formalidad turba), de ingreso como Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Salamanca.

Al subir a un estrado, y más de esta guisa, uno corre el riesgo de sentirse protagonista. Pero quiero pensar que realmente el protagonista de este acto es el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, de la Universidad de Salamanca y al que una vez más, tengo el honor de representar. Yo, al fin y al cabo, no sería más que ese director de orquesta que coordina a auténticos artistas, sabiendo que él sólo sabe tocar alguno de los instrumentos a nivel de aficionado.

Además he de confesar que, cuando ustedes me distinguieron con la propuesta de Académico electo provocaron en mi sentimientos contrapuestos. Por un lado, la lógica satisfacción que conlleva un nombramiento de estas características; más, por el otro, un cierto desasosiego al pensar, al saber, que yo no era la persona más idónea para el puesto de Académico, ya que entendía que este puesto debía de otorgarse a personas que conjugaran junto a una notable trayectoria científica, un importante bagaje cultural. Y si en el primer requisito me encuentro cojo, en el segundo, todavía no se andar. Me considero un “médico inculto” de aquellos que sólo sabe hablar de medicina y, lo que es peor, en este caso sólo de Hematología. Por eso, me temo que defraudaré las expectativas de los aquí presentes con el discurso de incorporación a la Real Academia. Quizás por este motivo y para soslayar esa deficiencia (y de paso para obligarme a acortar el tiempo que dedicaré a disertar sobre el “Trasplante de Precursores Hematopoyéticos”, que así se titula el discurso), permítanme que me extienda, tal vez más de lo acostumbrado, en este apartado de preámbulo y agradecimientos.

Mi primera expresión de gratitud vaya para el Profesor Gómez Alonso por haber tenido a bien aceptar la contestación a este discurso. Todos somos testigos de su calidad humana y equilibrado carácter, pero hoy quiero destacar su actitud profesional que debe ser ejemplo permanente para los más jóvenes. Su ilusión por aprender, el afán porque

se desarrollen nuevas áreas quirúrgicas en nuestro hospital, especialmente el trasplante, y el estar en el día a día de la actividad asistencial, son rasgos propios de médicos jóvenes, pero también de aquellos a los que el paso de los años les lleva a ser más exigentes consigo mismos por la responsabilidad adquirida con sus compañeros y la comunidad.

Los más cercanos me han oído, más de una vez, decir que en mi carrera profesional se han conjurado tres factores: el esfuerzo personal, el trabajo de mis compañeros, del cual yo he sido el mayor beneficiario, y la que podríamos llamar diosa fortuna. Me topé con ella, cuando me disponía a entrar al examen de fin de carrera de la Universidad de Navarra. El examinador que me había tocado en suerte era el Profesor López Borrasca. En esos minutos de espera, acertó a pasar por allí el Dr. Fernando Hernández (Residente 1 por aquel entonces), quien me predijo que el tema sobre el que me preguntarían sería la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna; el motivo era que acababa de ingresarles un paciente con esa patología y el Profesor Borrasca estaba muy interesado. Les he de confesar que no sabía ni donde ubicar esa enfermedad, pero con las rápidas explicaciones de Fernando hice tal papel ante el Prof. Borrasca que, al acabar el examen, me ofreció trasladarme con él a Salamanca, en cuya Universidad acababa de sacar la plaza de Profesor Agregado. Así, la fortuna me trajo a Salamanca en 1976. Ella también jugó un papel clave en la carrera posterior, pues me fue desbrozando el camino al promocionar a puestos relevantes a personas del Servicio de Hematología (seguramente más capacitadas) como el Dr. Batlle (que ocupó la jefatura de Servicio en la Coruña), el Dr. Vicente (que obtuvo la cátedra de Murcia) o el propio Dr. Hernández (que pasó a ser Jefe de Servicio del Hospital La Paz en Madrid). Veán ustedes, el que les habla es fruto de las circunstancias de la vida (la fortuna les decía en este caso, pues me considero afortunado al haberme podido quedar en Salamanca) y también de la generosidad de sus actuales compañeros. Porque el esfuerzo personal, como el valor en los toros, se presupone.

Este breve relato me ha permitido tener un recuerdo de gratitud a alguno de los compañeros que pasaron por este servicio, incluido el Dr. Moraleda con el que compartí todos los años de carrera y especialidad. Pero permítanme ahora ir hacia atrás en el tiempo en este capítulo de los reconocimientos, en el que será inevitable que afloren algunas reflexiones colaterales

Mi primer agradecimiento para los maestros de la escuela en Burgos (D. Luis García y D. Pedro Silleras). Creo que la mayoría de ustedes compartirán conmigo que

es mucho lo que debemos a esos maestros que nos inculcaron la importancia del trabajo bien hecho, y que con su rectitud supieron transmitirnos virtudes humanas básicas como la laboriosidad, la generosidad, la lealtad.... Esos hombres han sido más trascendentes en nuestras vidas que muchos Profesores de Universidad; esos hombres deberían ser seleccionados entre los mejores por su capacidad de transmitir valores; esos hombres debieran recibir la más alta estima y reconocimiento social.

En segundo lugar, mi gratitud a la Universidad de Navarra. Allí descubrí que mi mundo era pequeño, que había algo más que Burgos o Soria, que había algo más allá de España, que la amplitud de miras nos permite descubrir que el mundo es apasionante y hemos de vivirlo así, apasionadamente. Allí aprendí que vale la pena aspirar a las más altas cotas, no sólo por la noble ambición de progresar sino, también y principalmente, para poder servir mejor, aprendí que todas las ideas nobles de los hombres, por distintas que sean a las nuestras, han de merecer el máximo respeto.

En tercer lugar (no por importancia sino por simple cronología), mi agradecimiento a la Universidad de Salamanca, a donde quise llegar, donde me quise quedar, donde me dieron los medios para conseguirlo, y donde soy plenamente feliz.

No podía olvidarme de mis compañeros “no hematólogos” del Hospital Universitario. Este es un recuerdo especial, quizás porque me siento médico antes que profesor; quizás porque considero que es imposible separar la buena asistencia de la investigación clínica, ya que no hay mejor asistencia que aquella que cuestiona permanentemente sus actuaciones, que vive abierta a las novedades diagnósticas y terapéuticas y que finalmente contrasta la calidad de sus resultados (esto es investigación clínica). A eso quisiera que aspiráramos en nuestro Hospital, a huir de la mediocridad, a estar en vanguardia, a ser referencia. Y si asistencia e investigación debieran ser inseparables en un Hospital Universitario, lo mismo debiera decirse para la docencia clínica. Por eso me revelo cuando profesionales excelentes no están vinculados a la docencia; ¡qué difícil es entender que no se acierte a encontrar el camino para que todo médico de un Hospital Universitario con vocación docente contribuya a la formación de los alumnos!

A mis compañeros del Centro de Investigación del Cáncer por su esfuerzo por llegar a la raíz de las enfermedades. ¡Ojalá! que la interacción entre básicos y clínicos sea cada día más fructífera, y sirva de referente en nuestra Comunidad y Universidad.

En una tarde de confesiones públicas, quizás puedo revelar lo que algunos ya me habéis oído expresar: “después de mi familia íntima a los que mas quiero es a los del

Servicio”. Dicen que en la familia se valora a las personas por lo que realmente son, a diferencia de la Sociedad que las valora por lo que aparentan ser, y que eso es lo que hace que una persona se sienta especialmente seguro en su familia. Yo así me siento en el Servicio de Hematología, seguro de que saben disculpar mis defectos, seguro de que me enseñarán lo que no se y que me ayudarán a lograr lo que juntos pretendemos. Y si ustedes me preguntan qué rasgos destacaría de mis compañeros del Servicio de Hematología, creo que podría concretarlos en cuatro. Primero, su calidad humana que se materializa en saber compartir las alegrías y las penas como si fueran propias (¡ qué cerca les sentí en la muerte de mi padre...!); segundo, el espíritu de equipo, que lejos de contribuir a escudarse en el anonimato del grupo, lleva a tener el convencimiento de que siendo cada individuo protagonista de su propia historia está haciendo la historia del Servicio; tercero, el carácter universitario que se refleja tanto en la sabia nueva de los becarios y residentes que ayudan a mantener la tensión de la actualización, como a través de los proyectos de investigación que nos obligan a estar en actitud crítica permanente. El último rasgo del Servicio es el orgullo de pertenecer al mismo, sabiendo que lo que somos depende de nosotros, al margen de que las instituciones puedan en determinados momentos favorecer o entorpecer el camino.

Permitidme que de entre todas las personas del Servicio hoy tenga un recuerdo especial para aquellas que con su labor más callada, y quizás más gris, han facilitado el brillo de otros, estoy pensando en M^a Antonia, en M^a Jesús, en Chelo, en Ignacio y en Finita (que sigue siendo del Servicio...). También pienso en D. Agustín que nos ha enseñado tanto,... que hace falta que siga viniendo para continuar haciéndolo cada día .

A D. Antonio. A nivel personal le debo muchas cosas, pero no piensen sólo en lo profesional, pues en mi balanza pesa todavía más lo humano. ¡Ojalá! sepamos conservar y transmitir su capacidad de ilusión y de entusiasmo, su capacidad de estudio, su ambición porque su Servicio, su Hospital, su Universidad estuvieran en vanguardia. Cuantas lecciones ha dejado impresas en nuestras mentes sobre el saber disfrutar con los éxitos de sus colaboradores y saber querer.

Estoy terminando, pero no consideren que este apartado de agradecimientos es largo, porque más lo debería ser por lo mucho que debo a tanta gente. Los ingleses acostumbran a decir en estos momentos: “last but not least” para poner énfasis en algo importante, y estos son las Enfermeras y los Técnicos del Servicio de Hematología. ¿Por qué será que los enfermos cuando están ingresados fuera de la cuarta planta reclaman su traslado, a pesar de que nosotros, sus médicos, ya les estábamos

atendiendo fuera de la planta?, ¿ qué es lo que les hace desear ser atendidos por vosotras?. Gracias porque sin vuestra entrega este Servicio no habría llegado a donde lo ha hecho. Gracias por sentirlo como vuestro. Gracias también a las secretarias (administrativos), ¡cuánto me tienen que aguantar! ¡cuánto me ayudan!.

Ahora sí, por último a mi familia. A mis padres; a mi padre le gustaría estar hoy aquí. Una noche de invierno le oí desde la cama que le decía a mi madre: “ me gustaría que nuestro hijo superara a Juanjito” (el susodicho era un vecino que sacaba muy buenas notas en la escuela). Desde entonces he peleado para no defraudarte. Mi madre mientras tanto ponía el contrapunto ¡y qué contrapunto!. A mi hermana, por haber sido tan generosa conmigo... A mis hijos, gracias por aceptarme y, además, quererme. Por último, a ti que eres Pilar, que eres “columna”, que eres sillar...

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS

1) Bases históricas del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El término de trasplante de progenitores hematopoyéticos es relativamente reciente y ha venido a sustituir al término clásico de trasplante de médula ósea. Este cambio semántico tiene su razón de ser en el hecho de que la clave del trasplante de médula ósea radica en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas (células madres) con capacidad de regenerar todas las líneas hematopoyéticas así como el sistema inmune. Aunque inicialmente se pensó que esas células sólo se encontraban en la médula ósea posteriormente se vio que también existían en la sangre periférica y sangre de cordón umbilical por lo que parece más correcto denominar este tipo de trasplante en función de la célula que se infunde y no sólo de una de las fuentes de esas células.

Las bases para el desarrollo del trasplante de médula ósea nacieron tras la segunda guerra mundial empleando un modelo animal, en concreto el murino. Se constató entonces que la médula ósea es el órgano más sensible a los efectos de la radiación, y que la muerte tras exposición a dosis supraletales de radiación se debía a insuficiencia medular. Jacobson y cols. comprobaron que si protegían el bazo de ratones sometidos a radiación corporal total éstos sobrevivían a la misma. Poco después, Lorenz y cols. comprobaron el mismo efecto protector tras infundir médula ósea. En la década de los 50 diversos estudios pusieron de manifiesto que este efecto protector se debía a la infusión de células vivas del donante que eran capaces de repoblar la médula ósea dañada por la radiación y la inducción posterior de tolerancia a estas células. En este sentido, Main y Pret demostraron cómo un ratón al que habían infundido células de un donante no rechazaba posteriormente un injerto cutáneo del mismo donante. Ford y cols. comprobaron que las características citogenéticas de las células de la médula en ratones trasplantados eran propias del donante.

A partir de 1955 el grupo de Donald Thomas empieza hacer una serie de aportaciones, utilizando el modelo canino, que van a ser claves para el desarrollo del trasplante hematopoyético en humanos. En los primeros experimentos constatan que cuando se infunde al perro médula ósea autóloga no hay problemas, pero cuando se utiliza médula alogénica sólo sobrevive el 10% de los animales. Estos hallazgos ponen en la pista de la aloreactividad y de hecho el perro es la primera especie en la que se demuestra la importancia de la histocompatibilidad entre donante y receptor, comprobándose por primera vez cómo los trasplantes entre animales DLA idénticos

(“dog leukocyte antigen”, designa los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en los perros) obtienen supervivencias significativamente superiores en comparación con trasplantes DLA no idénticos, identificándose el rechazo del injerto y, sobre todo, la enfermedad injerto contra huésped como las principales causas de morbilidad postrasplante entre los receptores de trasplantes no idénticos. De hecho, incluso en trasplantes DLA idénticos se podía desarrollar, aunque con menor frecuencia y severidad, esta enfermedad. En 1959 Thomas y cols. realizan los primeros trasplantes con irradiación corporal total en dos gemelos con leucemia aguda, que desafortunadamente recaen a los pocos meses. En 1963, Mathe en Francia comunica el primer caso de leucemia aguda que sobrevive a trasplante de médula ósea si bien este enfermo luego falleció de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica. Cuatro años después el grupo de Good lleva a cabo el primer trasplante HLA-idéntico en un niño con leucemia aguda. De forma paralela continúan las investigaciones para disminuir los problemas inherentes a la EICH. En este sentido en 1970 Thomas y Storb comprueban como el uso de metotrexate postrasplante disminuye el riesgo de que aparezca esta complicación, desconocida hasta entonces. Estos mismos investigadores desarrollan posteriormente una pauta de tratamiento postrasplante con metotrexate y ciclosporina que, de hecho, continúa hoy en día siendo la profilaxis estándar de la enfermedad injerto contra huésped en humanos. En cuanto al rechazo del injerto, Storb y cols. comprobaron que los perros que recibían médula ósea de un donante DLA idéntico requerían dosis de radioterapia de 9 Gy antes de la infusión para asegurar un prendimiento adecuado de las células infundidas, mientras que con perros DLA no idénticos esta dosis debía incrementarse a 15 Gy. En el modelo humano, la recaída de la leucemia, en un porcentaje variable de enfermos sometidos a trasplante, motivó una intensa labor investigadora para el desarrollo de terapias de acondicionamiento que tendrían, por tanto, una doble finalidad: por un lado erradicar el clon tumoral y por otro asegurar el injerto adecuado de las células del donante.

En España los primeros trasplantes alogénicos se llevaron a cabo en 1975 en los Hospitales de Santa Cruz y San Pablo y Clínico de Barcelona. Si bien esto supone un retraso de más de 10 años con respecto a otros países, pronto la actividad trasplantadora de España se equiparará e incluso superará a la de los países más desarrollados.

2) Bases científicas para el desarrollo del trasplante hematopoyético

Básicamente, el trasplante de progenitores hematopoyéticos consiste en la administración de un tratamiento citotóxico con dosis altas de quimio y/o radioterapia que intenta la erradicación del tumor y que tiene como efecto secundario la destrucción de la médula ósea normal. La recuperación de la actividad hematopoyética se consigue mediante la infusión de progenitores hematopoyéticos procedentes de un donante sano en el trasplante alogénico o del propio enfermo en el trasplante autólogo. En ese caso, las células madre hematopoyéticas se habrán recogido y criopreservado antes de la administración del tratamiento mieloablatoivo.

En el caso del trasplante alogénico el principio sería, por tanto, similar al de otros trasplantes de órganos sólidos: sustituir una médula anormal por otra normal procedente de un donante sano. Sin embargo, como veremos a continuación, los mecanismos inmunológicos en los que se fundamenta el trasplante de médula son muy diferentes de los de cualquier otro trasplante.

En el trasplante de órganos sólidos el injerto contiene un número muy escaso de células con función inmunológica, de manera que el sistema inmune después del trasplante continúa originándose a partir de la médula ósea del enfermo (huésped). Por este motivo, se hace necesaria la administración de fármacos inmunosupresores de por vida, para evitar el rechazo del órgano injertado. En el trasplante de médula ósea, por el contrario, el tratamiento de acondicionamiento pretrasplante con quimio y / o radioterapia mieloablatoivos elimina todas o casi todas las células del sistema inmune del enfermo y es precisamente el órgano trasplantado, el responsable de producir progenitores y células maduras del sistema inmune. La finalidad de esta terapia de acondicionamiento, como queda dicho, es doble: por un lado erradicar el clon tumoral y por otro destruir o inactivar el sistema inmune del enfermo para evitar que éste pueda rechazar el órgano trasplantado, en este caso la médula ósea. Así pues, en el trasplante de médula el rechazo del injerto, aunque posible, es un problema menos frecuente que en el trasplante de órganos sólidos, mientras que la principal complicación la constituye la enfermedad injerto contra huésped (EICH), que se debe a que las células inmunocompetentes procedentes de la médula del donante pueden reconocer como extraños diferentes órganos o tejidos del enfermo. El tratamiento inmunosupresor tiene como finalidad en este caso prevenir dicha complicación y, a diferencia del trasplante de órganos sólidos, puede ser discontinuado a largo plazo puesto que finalmente se alcanza

una tolerancia inmunológica del órgano trasplantado hacia el huésped. Por otra parte, la EICH no tiene únicamente efectos adversos. Los análisis retrospectivos de los distintos registros internacionales de trasplante permitieron observar una curiosa relación entre el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped y el menor riesgo de recaída postrasplante, de manera que el efecto curativo del trasplante alogénico no solo se debe a la quimio / radioterapia empleada en el acondicionamiento pretrasplante, sino también a que el propio injerto es responsable de un “efecto injerto contra leucemia” (EICL) que contribuye a la curación de la enfermedad, mediante el reconocimiento y posterior destrucción de las células tumorales residuales que podrían persistir en el enfermo tras el tratamiento de acondicionamiento. Otras observaciones clínicas vienen a corroborar estos hallazgos y así, la depleción de linfocitos T (células responsables del reconocimiento antigénico) para prevenir la EICH se ha asociado con un incremento en el riesgo de recaídas. Una evidencia adicional de este fenómeno es que los enfermos que recaen de su enfermedad tras trasplante alogénico, pueden ser rescatados mediante infusión de linfocitos T del donante sin necesidad de administrar quimioterapia .

3) Tipos de trasplante:

3.1 Tipo de trasplante en función del donante: trasplante autólogo versus trasplante alogénico:

En el trasplante autólogo la fuente de progenitores hematopoyéticos es la médula ósea del propio enfermo o la sangre periférica movilizada con factores de crecimiento. En esta modalidad de trasplante, los precursores se obtienen con anterioridad a la administración del tratamiento de acondicionamiento y se conservan criopreservados en nitrógeno líquido. En el trasplante autólogo, toda la eficacia del procedimiento se basa en las dosis altas de quimio y/o radioterapia, dado que en este caso no se produce efecto injerto contra leucemia, al proceder las células infundidas del mismo enfermo. Por otra parte, no se puede asegurar que las células recogidas no estén contaminadas con células tumorales, lo que ha motivado el tratamiento ex vivo del inóculo antes de la infusión con el fin de evitar reinfundir al enfermo células tumorales. Sin embargo, estas manipulaciones no parecen tener una clara eficacia debido probablemente a que la enfermedad residual en el propio enfermo es la que tiene mayor influencia en la recaída. En el trasplante alogénico, los progenitores hematopoyéticos son proporcionados por un donante que puede ser un familiar, generalmente un hermano que debe compartir

identidad en los antígenos HLA, o bien un donante voluntario procedente de alguno de los registros internacionales existentes. En la actualidad hay más de 8 millones de donantes a nivel mundial y el registro español (REDMO) contribuye con cerca de 40.000 donantes. Además, como se verá más adelante, en el caso del trasplante alogénico los progenitores se pueden obtener no sólo de la médula ósea o la sangre periférica, sino también a partir de sangre de cordón umbilical.

La ausencia de un efecto injerto contra tumor y la posible infusión de células tumorales condicionarán un riesgo de recaída de la enfermedad superior en el trasplante autólogo en comparación con el trasplante alogénico. Sin embargo, la toxicidad y la mortalidad relacionada con el trasplante autólogo es menor debido a la ausencia de EICH. Dadas las ventajas e inconvenientes mencionados, se hace necesario individualizar la decisión terapéutica, empleando una u otra modalidad de trasplante en función del tipo de neoplasia y las características del enfermo.

3.2 Tipos de trasplante según la fuente de progenitores hematopoyéticos:

3.2a ¿Médula ósea o sangre periférica?

Como ya se ha comentado, las células progenitoras hematopoyéticas se encuentran fundamentalmente, pero no exclusivamente, en la médula ósea. Estas células madre pueden ser movilizadas mediante el uso de factores de crecimiento, como el G-CSF, que favorecen su proliferación y estimulan su paso a la sangre periférica. Diversos ensayos randomizados demuestran que la sangre periférica pueden utilizarse como fuente de progenitores hematopoyéticos. De hecho, en el trasplante autólogo se ha convertido en la fuente de elección y también está siendo cada vez más utilizada para el trasplante alogénico (fig. 1 y 2) . Como se muestra en la figura 1 en España en 1993 los trasplantes autólogos se dividían a partes iguales entre sangre periférica y médula ósea, mientras que en el 2000 la médula ósea había desaparecido prácticamente como fuente de progenitores para trasplante autólogo. En el caso del alogénico el cambio no es tan drástico pero también claramente la pirámide se invierte a favor de la sangre periférica (fig. 2). Con respecto a las ventajas e inconvenientes de cada modalidad, en este sentido, Bensinger y cols. han analizado 172 pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores de médula o de sangre periférica constatando que la recuperación de cifras normales de granulocitos y plaquetas es más rápida en aquellos pacientes que reciben células progenitoras de sangre periférica (CPSP). Sin embargo, la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica es ligeramente superior en el grupo

trasplantado con CPSP (incidencia de EICHa grado II-IV del 64% en los pacientes que reciben CPSP vs 57% en el grupo de MO; incidencia de EICHc del 37% vs 32%, respectivamente) aunque las diferencias no alcanzan significación estadística. No se observaron diferencias en cuanto a supervivencia global (66% en el grupo de CPSP vs 54% en el de MO) excepto en el grupo de enfermos de alto riesgo dentro del cual la supervivencia global fue superior para los pacientes que recibieron CPSP. Blaise y cols. documentan resultados similares en un grupo de 111 pacientes: aquellos que reciben CPSP presentan un injerto más rápido, lo que se traduce en menores requerimientos transfusionales. Tampoco estos autores encuentran diferencias significativas en cuanto a incidencia de EICHa grado II-IV, pero sí hay diferencias en la incidencia de EICH crónico (50% de enfermos que reciben CPSP desarrollan EICHc vs 28% en los que reciben MO, $p < 0.03$). En este estudio no se evidencian diferencias en la supervivencia global en función de la fuente de progenitores utilizada, si bien no se incluyeron enfermos de alto riesgo, que es precisamente el grupo en el que Bensinger y cols. encuentran diferencias.

Por otra parte, desde el punto de vista del donante, el uso de CPSP evita la anestesia general necesaria para la extracción de progenitores de médula ósea, que se efectúa mediante múltiples aspirados de médula en ambas crestas iliacas. Como contrapartida, la administración de G-CSF se ha asociado con molestias tipo “síndrome gripal” durante su administración que suelen controlarse adecuadamente con la administración simultánea de paracetamol. A los 14 días de la donación el 100% de los donantes de CPSP vs 79% de los donantes de MO refieren un buen estado general según Rowley y cols. A largo plazo, se desconoce el efecto del G-CSF sobre la médula ósea aunque ya hay estudios con 7 años de seguimiento en los que no se ha evidenciado ningún tipo de alteración. Además un reciente estudio de nuestro grupo basado en arrays de expresión demuestra que a los 6 meses de recibir el G-CSF el perfil genómico del donante es igual que el que tenía antes de recibir el fármaco (datos no publicados).

3.2b Otras fuentes de progenitores hematopoyéticos: cordón umbilical

A pesar de que actualmente los registros de donantes de médula ósea incluyen a más de 8 millones de donantes voluntarios en todo el mundo, encontrar un donante HLA idéntico continúa siendo un problema para muchos pacientes debido al polimorfismo del sistema HLA. Esto ha motivado la búsqueda de fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos, como el cordón umbilical. Se ha comprobado que el

cordón contiene progenitores capaces de regenerar el sistema hematopoyético con la ventaja, en comparación con la médula ósea o la sangre periférica, de provocar una menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped. Desde el primer trasplante de cordón realizado en 1993, ya se han llevado a cabo cerca de 2000 trasplantes de este tipo en todo el mundo. Los bancos de cordón disponen en la actualidad de más de 120.000 cordones. Rocha et al. han comparado los resultados de 99 niños sometidos a trasplante de células de cordón umbilical (CCU) frente a 262 sometidos a trasplante de progenitores de médula ósea de donante no emparentado y 180 sometidos a trasplante de progenitores de médula de donante no emparentado con depleción de linfocitos T. A pesar de que la disparidad HLA era mayor en el grupo de CCU (92% en el grupo de CCU, 18% en el de MO y 43% en el de MO con depleción de LT) estos enfermos presentaban una menor incidencia de EICHA que los que recibieron progenitores de MO. Sin embargo, presentaban un retraso en el injerto y una mayor mortalidad relacionada con el trasplante, por lo que la supervivencia global y libre de enfermedad a los 2 años era similar en los 3 grupos (49% y 43% en el grupo de MO, 41% y 37% en el grupo de MO deplecionada de linfocitos T y 35% y 31% en el grupo que recibe progenitores de cordón umbilical). Estos investigadores concluyen que el cordón umbilical es una fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos válida para pacientes pediátricos en los que esté indicado un trasplante no emparentado. Sin embargo, el principal problema del cordón umbilical es el escaso número de progenitores hematopoyéticos que contiene en relación con el peso del receptor, lo que condiciona un mayor riesgo de fracaso del injerto especialmente en adultos. A pesar de ello, Laughlin M y cols. en 68 adultos que recibieron trasplante de células de cordón umbilical observaron una probabilidad estimada de injerto de neutrófilos del 90%, con una incidencia de EICH agudo grado III-IV del 20%, de EICH crónico del 30% y una supervivencia global del 28% tras 22 meses de seguimiento medio. Esta misma experiencia ha sido constatada por Sanz et al en nuestro país.

3.3 Tipos de trasplante según el acondicionamiento: trasplante convencional versus acondicionamiento de intensidad reducida.

La eficacia del trasplante alogénico se ve limitada por su elevada toxicidad. La mortalidad relacionada con el procedimiento en el primer año postrasplante, en los enfermos referidos al IBMTR en el periodo de 1991 a 1997, alcanzaba el 40% en pacientes con edades comprendidas entre 40 y 50 años y es superior en enfermos con

edades más avanzadas. Aunque estas cifras están disminuyendo, la mortalidad sigue siendo alta en pacientes con enfermedad avanzada y en el caso del trasplante no emparentado la mortalidad es del 35-50% incluso en los enfermos de bajo riesgo. Esta toxicidad está en relación, en gran parte, con las elevadas dosis de quimio y radioterapia empleadas en el acondicionamiento, que se consideraban claves a la hora de eliminar el clon tumoral. Sin embargo, en la actualidad diversos grupos de investigadores han desarrollado protocolos de acondicionamiento no mieloablativos con los que se consigue una hematopoyesis estable del donante tras un breve periodo de quimerismo mixto, es decir, un periodo en el que coexisten células hematopoyéticas procedentes del donante y del receptor, durante el que se establece una tolerancia bidireccional de injerto contra huésped y huésped contra injerto. En uno de los primeros ensayos publicados empleando esta modalidad de trasplante, Slavin et al. obtienen un 81% de supervivencia libre de enfermedad en un grupo de 26 pacientes que presentaban diversas hemopatías malignas. Giralt y cols. utilizando también un acondicionamiento no mieloablativo con fludarabina más melfalán ó idarrubicina en 15 pacientes diagnosticados de LMA y SMD, de los que 12 eran refractarios a quimioterapia o se encontraban en primera recaída, obtienen remisión completa en 8 pacientes. En un estudio multicéntrico realizado en España se ha confirmado la escasa toxicidad de este tipo de trasplantes y su potencial eficacia en pacientes que no habrían sido considerados candidatos a recibir un trasplante alogénico convencional debido a su edad u otros factores médicos intercurrentes (Pérez-Simón et al, 2002; Martino et al, 2001) Resultados similares han sido comunicados en un estudio coordinado en Inglaterra por Kottaridis.

Al reducir la dosis de quimioterapia previa al trasplante para disminuir la toxicidad, se corre el riesgo de disminuir también la eficacia del mismo. Sin embargo, diversos ensayos clínicos y experimentales demuestran la presencia de un efecto injerto contra leucemia (EICL) que permitiría controlar y finalmente destruir la hematopoyesis del paciente y por tanto el clon tumoral. La mayor evidencia de este efecto es la observación de que pacientes que recaen tras un trasplante alogénico pueden ser rescatados mediante la infusión de linfocitos del donante. La leucemia mieloide crónica sería la hemopatía más sensible a este efecto, la LMA tendría una sensibilidad intermedia y la LLA parece ser la menos sensible al EICL. Otras enfermedades que pueden beneficiarse del EICL son el mieloma, el LNH, la EH, la LLC e incluso en algunos tumores sólidos como el carcinoma de células renales.

4) Donación y registros internacionales

Un aspecto básico del trasplante alogénico es la disponibilidad de un donante que comparta los mismos antígenos de histocompatibilidad (HLA) con el enfermo. La posibilidad de tener un hermano HLA idéntico es del 25%, por lo que resulta evidente la necesidad de disponer de donantes voluntarios (los denominados donantes no emparentados o no relacionados). Es importante reseñar que sólo excepcionalmente los padres o primos carnales pueden ser HLA idénticos (en casos de fenotipos muy comunes) por lo que en general resulta una pérdida de tiempo y esfuerzo realizar tipajes familiares. Afortunadamente el número de donantes anónimos ha aumentado de forma progresiva, aunque siguen siendo insuficientes. A fecha de diciembre 2002 se disponía de 8.275.548 donantes de médula ósea y/o sangre periférica, de los que 3.878.159 corresponden a América (USA y Canadá), 3.980.645 a Europa, 257.103 a Asia, 159.643 a Oceanía, y sólo 17.085 a África (fig. 3). Cuando se analiza el número de donantes por millón de habitantes se constata que el país con mayor número de donantes es Alemania (23.971) seguido de USA (13.934) y Australia (8.415). Australia, Bélgica, Italia y Suecia se sitúan en torno a los 5.000 mientras que Francia tiene 1.886 y España 1.014 (fig. 4). No obstante debe reseñarse que la captación de donantes en España muestra un aumento progresivo (fig.5).

La situación es muy diferente cuando se consideran las donaciones de cordón umbilical. El número de cordones disponibles en diciembre 2002 era de 120.583 y aquí España se sitúa en una posición de privilegio con 308 cordones por millón de habitantes, frente a 358 en Australia, 216 en USA, 120 en Italia y por debajo de esas cifras en el resto de países (fig 6).

La sangre de los cordones umbilicales se archiva, criopreservada, en bancos de cordón constituidos a tal efecto. En la actualidad existen 9 países con banco de cordón y en España se dispone de 4 bancos (Barcelona, Madrid, Valencia, Málaga).

La donación se estructura a través de los registros internacionales donde se acumula la información de los potenciales donantes de médula ósea / sangre periférica así como de los cordones disponibles. En España esta labor en la actualidad es coordinada por el REDMO (registro español de donantes de médula ósea) creado en 1991. La donación es anónima y universal. Cuando una persona se ofrece voluntariamente como donante se le efectúa un simple análisis sanguíneo para conocer

su HLA, esta información, junto a datos básicos de identificación, pasa a la base de datos del registro nacional que a su vez está interconectada con el resto de registros internacionales.

Cuando un enfermo requiere un trasplante, se pone en marcha la búsqueda de un donante que posea su mismo HLA. El tiempo medio de búsqueda en España ha disminuido de 188 días (unos 6 meses) en 1996 a 68 días en el año 2002 (fig. 7). Por otro lado el número de búsquedas acumuladas en nuestro país también ha aumentado (pasando de 191 en 1996 a 307 en 2002) (fig. 8) y lo que es más importante se encontró donante en el 64% de los casos en menos de 5 meses. En el último año, de los 76 trasplantes alogénicos no emparentados de médula ósea ó sangre periférica realizados en España 12 procedían de nuestro propio país, 23 de Alemania, 21 de USA y 19 de Francia (fig.9). Como contrapartida España aportó 29 donaciones para enfermos de otros países.

5) Actividad trasplantadora

En la figura 10 se muestra el número anual de trasplantes autólogos y alogénicos comunicados al registro internacional (IBMTR). Hasta 1985 prácticamente sólo se efectuaban trasplantes alogénicos, en cambio en 1990 de los 10.000 trasplantes realizados el número de autólogos y alogénicos era similar, mientras que en el año 2000 junto al aumento global en el número de trasplantes (50.000), pasaron a ser tres veces más frecuentes los trasplantes autólogos (36.000) que los alogénicos (15.000) (fig. 10). En España el número de trasplantes se incrementó de 22 en 1980 a 477 en 1990 y 2093 en el año 2000 (fig.11) (1570 autólogos, 432 alogénicos y 91 trasplantes de donante no emparentado). Como puede observarse en la gráfica 11 en 1999 se produce un ligero descenso y esto es debido a la recesión en los trasplantes de carcinoma de mama.

Al comparar la actividad trasplantadora de España con la de otros países de nuestro entorno Europeo, se observa que a nivel de trasplante autólogo nos encontramos en posiciones de cabeza, con 35 trasplantes por millón de habitantes / año, justo detrás de Italia y Francia; mientras que en Alemania y Gran Bretaña sólo se efectuaron 27 y 22 trasplantes por millón de habitantes (fig. 12). El número de trasplantes alogénicos emparentados es claramente inferior, situándose España (8.5 trasplantes / millón de habitantes / año) a un nivel similar al de Francia (9 trasplantes) o Alemania (8.2

trasplantes), si bien ligeramente por debajo de Italia (10 trasplantes) (fig. 13). Sin embargo la situación es diferente en el campo del trasplante alogénico no emparentado ya que en España sólo se realizan 2.1 trasplantes por millón de habitantes / año, mientras en Alemania son 5.8 y en Francia y Gran Bretaña 3 y 3.8 trasplantes (10⁶ /año) respectivamente (fig. 14).

Dentro de España la distribución por Comunidades es bastante heterogénea, probablemente debido a que Madrid y Cataluña acumulan muchos trasplantes de comunidades donde no se efectúan trasplantes (ej: Castilla- La Mancha) o sólo realizan alguna modalidad (ej: en Extremadura sólo autólogo). En el año 2000 el número de trasplantes por millón de habitantes fue de 94 en la Comunidad de Madrid, 75 en al de Cataluña, 32 en Andalucía, 38 en Galicia y 41 en Castilla y León (fig. 15).

A la luz de estas cifras puede concluirse que la actividad trasplantadora de España se sitúa en la cotas más altas de nuestro entorno, salvo en el caso de los trasplantes no emparentados, si bien incluso esta situación se está equiparando. Sin embargo existe una notable discrepancia cuando se analiza el número de centros trasplantadores en función de la población, ya que España con cerca de 40 millones de habitantes tiene 60 centros de trasplante, mientras que Francia e Inglaterra con 57 millones tiene 15 centros menos y Alemania con 80 millones tiene sólo 54 centros (fig.16). Estos datos pueden tener una doble lectura: bien que en nuestro país hemos avanzado más que en nuestro entorno europeo, aproximando el trasplante a la localización geográfica del enfermo o bien que los recursos que utilizamos pueden ser excesivos. En este sentido en un reciente análisis publicado en Lancet (Soni et al.) se constata que la experiencia del centro trasplantador puede ser muy importante de cara a los resultados clínicos. Así en ese estudio se observa que en leucemias mieloblásticas la mortalidad del trasplante alogénico oscila entre 8% y 54% según el centro y la supervivencia a los 3 años entre 36% y 75%. A la luz de estos resultados parece lógico pensar que en algunas modalidades de trasplante de escasa complejidad técnica - trasplante autólogo- podría generalizarse su uso, siempre que la economía del país lo permita; en cambio en el caso del trasplante alogénico, debido a su alta mortalidad, los centros trasplantadores deberían ser limitados y con alta experiencia.

5.1 Actividad trasplantadora en el Hospital Universitario de Salamanca.

El Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca (HUS) ha efectuado hasta octubre de 2003 un total de 861 trasplantes. Como puede observarse en

la figura 17 el número de trasplantes aumentó progresivamente hasta 1997 fecha en la que se alcanza una meseta e incluso desciende ligeramente debido a la clausura del programa de trasplante de mama. Pero quizás lo más interesante es observar como cambia la relación entre trasplante autólogo/alogénico, ya que hasta 1997 era de 7:1 y en el año 2000 se sitúa en 1.5:1 (fig.17). A esto debe unirse la apertura del programa de trasplantes no emparentados lo que ha motivado un aumento muy significativo en la complejidad de la actividad trasplantadora. En la actualidad el HUS se sitúa entre los cuatro centros con mayor actividad de España.

6) Complicaciones del trasplante:

En la figura 18 se esquematizan las complicaciones más importantes del trasplante.

6.1 Enfermedad injerto contra huésped:

La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) es el resultado de la agresión inmunológica por parte de las células linfoides infundidas contra los órganos del huésped. A pesar de que la mayoría de los trasplantes son HLA idénticos y a pesar del uso de inmunosupresión profiláctica, la EICH aguda continúa siendo una de las complicaciones más importantes del trasplante. Aproximadamente el 30-50% de los pacientes desarrollan EICHa y en un 20-30% de esos pacientes la mortalidad estará en relación con la misma.

El comienzo de la EICH aguda suele oscilar entre los días +10 y +77 postrasplante. La EICHa es un síndrome clínico-patológico que afecta a la piel, el hígado y el tubo digestivo y que se caracteriza por hallazgos histopatológicos como presencia de cuerpos eosinófilos en la piel, daño de los conductos biliares en hígado y degeneración de las criptas en tubo digestivo. Estos hallazgos son, sin embargo, difíciles de distinguir de los efectos de la quimio-radioterapia en las fases precoces del trasplante. Se ha establecido una serie de criterios clínicos a partir de los cuales se determina el grado de extensión y la severidad de la EICH aguda, y que van del grado I (mínimas lesiones en piel), al grado IV (lesiones extensas y/o severas en piel, hígado – con bilirrubina ≥ 15 mg/dL o tubo digestivo – con diarrea ≥ 2000 cc)

El diagnóstico de la EICH aguda se establecerá por la clínica y por biopsia del órgano afectado. La biopsia hepática en estas fases precoces conlleva muchos riesgos por lo que, unido a las dificultades diagnósticas, no es recomendable. En general el grado I tiene pronóstico favorable y no requiere tratamiento. En cambio en el resto de

órganos la biopsia es obligada. El tratamiento de primera línea se basa en la adición de esteroides al tratamiento inmunosupresor profiláctico. En caso de persistir la EICH se asocian otros agentes que bloquean la actividad de los LT como globulina antilinfocítica (ATG), mofetil micofenolato, tacrolimus, etc.

Cuando la enfermedad injerto contra huésped aparece después del día +100 postrasplante en general hablamos de enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc). Ésta representa la complicación tardía más importante en los pacientes sometidos a alotrasplante. Así, entre los pacientes que sobreviven 150 días post-trasplante, la incidencia varía entre el 33% a 66% según el tipo de donante (emparentado o no) y la identidad del sistema HLA (idéntico vs no).

En la forma limitada de EICH crónica, se puede afectar la piel, en forma de alteraciones de pigmentación de manera localizada y/o el hígado, provocando alteración de las pruebas de función hepática. En su forma extensa, además de afectarse la piel de manera más generalizada (alteraciones de pigmentación, esclerodermia, etc) y/o el hígado, puede verse afectada la función de otros órganos como pulmones, tubo digestivo, ojos, etc. En todos estos casos, las manifestaciones clínicas de la EICHc van a ser similares a las que se describen en enfermedades autoinmunes como el lupus sistémico, síndrome de Sjogren, etc. La EICHc se asocia con inmunodeficiencia persistente e infecciones recurrentes y cuando se presenta en su forma extensa, sólo el 18% de los pacientes sobreviven libres de algún tipo de incapacidad física.

6.2 Complicaciones infecciosas:

La susceptibilidad para padecer infecciones ha sido y es uno de los principales problemas del trasplante hematopoyético. Diversos factores contribuyen al desarrollo de esta complicación. En el periodo precoz los factores más importantes son: la neutropenia, el daño de la mucosa oral y gastrointestinal y el compromiso de la barrera cutánea por el uso de catéteres centrales. En el periodo intermedio (desde la recuperación de cifras normales de granulocitos en sangre hasta el día +100) entre los factores contribuyentes se incluyen: la lesión de la mucosa gastrointestinal por el desarrollo de EICHa, la deficiencia en la regeneración del sistema inmune y las alteraciones de éste por el tratamiento inmunosupresor o por el desarrollo de EICHa. En el periodo tardío (a partir del día +100) el desarrollo de EICH crónica y el empleo de fármacos inmunosupresores para prevenirla condicionan una persistencia de la

alteración de la inmunidad celular y humoral con el consiguiente riesgo infeccioso. En la fig. 19 se detallan los tipos de infección en las distintas etapas del trasplante.

En cuanto a las infecciones víricas la infección por CMV es la que condiciona una mayor morbi-mortalidad postrasplante. Los pacientes con serología positiva para CMV son los que presentan un mayor riesgo de desarrollar infección y enfermedad por CMV (hasta 70% de antigenemias positivas según algunas series y 35-40% de enfermedad antes de la era del ganciclovir), seguidos de los pacientes seronegativos con donante seropositivo (20 y 10% de casos desarrollan infección o enfermedad, respectivamente), pacientes seropositivos sometidos a TASPE (25 y 5% presentarán infección o enfermedad) y finalmente pacientes seronegativos con donante seronegativo (1-3% y 1-2% de los casos afectados, respectivamente). Con el tratamiento preventivo actual con ganciclovir (es decir, inicio de tratamiento cuando se detecta replicación viral mediante antigenemia de CMV o PCR sin esperar a que se desarrollen síntomas de enfermedad), la incidencia de enfermedad por CMV se ha reducido a menos del 5% en pacientes de alto riesgo durante los primeros 100 días de tratamiento.

Respecto a las infecciones fúngicas, el pico de mayor incidencia de *Candida* se produce alrededor de la 2ª semana mientras que la infección por *Aspergillus* tiene un pico bimodal con la máxima incidencia alrededor de la 3ª semana y un segundo pico hacia el día +80 postrasplante. La profilaxis con fluconazol ha disminuido significativamente la incidencia de infección por *Candida* pero el *Aspergillus* continúa siendo un serio problema debido a la elevada mortalidad en pacientes que desarrollan esta infección.

6.3 Otras complicaciones postrasplante:

6.3a Enfermedad venooclusiva hepática:

La EVO se caracteriza por daño endotelial, inflamación y fibrosis con oclusión de las vénulas hepáticas centrolobulillares y necrosis hepatocelular. El daño se produce fundamentalmente en la zona 3 del lobulillo hepático.

Clínicamente comienza generalmente entre los días -3 a +10 y se caracteriza por la triada: incremento de peso, hepatomegalia dolorosa e ictericia. Aproximadamente en el 75% de los casos se produce una recuperación espontánea mediante control estricto de balance hidroelectrolítico. Un 25% de enfermos puede desarrollar un fallo multiorgánico. Este

grupo de pacientes incluiría a aquellos que presentan un incremento de peso y de bilirrubina más rápidos.

6.3 b Complicaciones pulmonares:

La aproximación diagnóstica al paciente con síntomas respiratorios o infiltrado pulmonar en el periodo precoz postrasplante es muy diferente a la de los enfermos con otras patologías, ya que en este momento de su evolución el paciente puede deteriorarse rápidamente.

La radiografía de tórax supone la primera herramienta en el diagnóstico de las complicaciones pulmonares postrasplante aunque con frecuencia resulta insuficiente y debe complementarse con una TAC. Mientras que una condensación segmentaria o lobar sugiere un proceso infeccioso, la presencia de nódulos o cavitación se relacionan de manera más característica con infección fúngica o émbolo séptico. Un infiltrado difuso es más característico de edema, hemorragia pulmonar, síndrome de neumonía idiopática, pneumocistis carinii, CMV o toxicidad. Si el proceso pulmonar progresa rápidamente en 24 horas sugiere infección bacteriana, edema pulmonar o hemorragia. Por el contrario, los infiltrados que evolucionan lentamente son más propios de infección por aspergillus, neumocistis, CMV o neumonitis intersticial

Además de procesos infecciosos, otras complicaciones pulmonares que pueden desarrollarse tras el trasplante y con las que hay que hacer diagnóstico diferencial son: edema, EICH (bronquiolitis obliterante), síndrome de neumonía idiopática, aspiración, y hemorragia pulmonar.

7) Indicaciones y resultados del trasplante:

La leucemia mieloide crónica es la enfermedad sobre la que existe más experiencia en el trasplante alogénico. De hecho, hasta ahora éste se ha considerado como el único tratamiento curativo para esta enfermedad. No obstante, con la introducción de nuevos fármacos como el STI (inhibidor de la tirosin quinasa) esta situación podría cambiar. En el registro internacional (IBMTR) se habían incluido más de 6000 trasplantes de donante emparentado. La probabilidad de supervivencia a los 3 años en este registro es del 67% para los enfermos sometidos a trasplante dentro del primer año del diagnóstico y del 57% para los que se trasplantan después del primer año. En cuanto a la experiencia en LMC en trasplante a partir de donante no emparentado el 50% de los enfermos trasplantados dentro del primer año tras el diagnóstico están vivos a los 3 años (IBMTR).

En las leucemias agudas, en aquellos enfermos con donante emparentado, la indicación de trasplante autólogo y/o alogénico va a depender de algunos factores pronósticos que condicionan la mortalidad relacionada con el trasplante y el riesgo de recaída. En general, el trasplante autólogo produce una menor toxicidad y por tanto menor mortalidad relacionada con el trasplante (de <2% al 10%), pero a largo plazo las posibilidades de recaída son mayores que con el trasplante alogénico. Por el contrario, el trasplante alogénico produce una mayor toxicidad (mortalidad relacionada con el trasplante entre el 15 y 35% en pacientes en primera remisión), sin embargo se asocia con una mayor eficacia en cuanto a la erradicación del clon tumoral, debido a una menor tasa de recaídas, probablemente en relación con el efecto injerto contra leucemia y la ausencia de células tumorales en el inóculo. En este sentido, en las leucemias agudas mieloblásticas, el grupo SWOG / ECOG demuestra que en aquellos casos de pronóstico adverso, definidos como de alto riesgo por la presencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, el trasplante alogénico ofrece una supervivencia del 44% a 5 años frente al 13% del trasplante autólogo o el 15% de la quimioterapia. En cambio, en los pacientes con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico el trasplante autólogo ofrece los mejores resultados (supervivencia global: 71% a 5 años en trasplante autólogo vs 63% en alogénico). La situación parece similar en el caso de la leucemia aguda linfoblástica (LLA). En este sentido, el grupo francés de LLA constató en un ensayo randomizado que el trasplante alogénico parece la mejor opción terapéutica para los enfermos de alto riesgo (presencia de cromosoma Filadelfia, mayores de 35 años, más 30×10^9 / L leucocitos al diagnóstico, > 4 semanas hasta alcanzar remisión completa, fenotipo nulo) con una supervivencia global a 5 años del 44% en pacientes sometidos a trasplante alogénico vs 20% en los que no tienen donante.

La aplasia medular fue una de las primeras enfermedades en la que se ensayó el trasplante alogénico, con la finalidad de restaurar una hematopoyesis normal. En la actualidad el trasplante alogénico es el tratamiento de elección para enfermos menores de 40 años. Los resultados descritos en el IBMTR muestran una supervivencia del 80% a 3 los años en pacientes menores de 20 años y del 65% en pacientes con edades superiores.

En el linfoma no Hodgkin (LNH) el trasplante autólogo tiene un papel más preponderante que el trasplante alogénico. En pacientes que presentan recaída de la enfermedad sensible a quimioterapia se considera que el trasplante autólogo es el tratamiento de elección. En estos enfermos, el estudio de Parma demuestra una supervivencia global del 32% frente al 12% en los pacientes que reciben quimioterapia

convencional. En enfermos con LNH en primera remisión completa la indicación del trasplante resulta más controvertida, sin embargo, la presencia de factores pronósticos adversos en el momento del diagnóstico, de acuerdo con el índice pronóstico internacional, permite identificar un subgrupo de enfermos en los que la quimioterapia convencional ofrece unas posibilidades de supervivencia de solo el 30-40%; en estos casos algunos grupos consideran que estaría indicado un tratamiento más agresivo de entrada. En cuanto al trasplante alogénico la experiencia es aun limitada debido fundamentalmente a la elevada mortalidad relacionada con el trasplante, y las indicaciones aún no están claramente establecidas, si bien es un procedimiento cada vez más frecuente desde que se empezaron a realizar trasplantes de intensidad reducida.

En la enfermedad de Hodgkin el trasplante autólogo se reserva para casos quimiorrefractarios o en recaídas precoces. De nuevo en este caso el trasplante alogénico debe considerarse como experimental. En este sentido, tanto en LNH como en enfermedad de Hodgkin, el estado avanzado de la enfermedad al trasplante condiciona desfavorablemente la eficacia del mismo. En estos enfermos y en aquellos que recaen tras trasplante autólogo el trasplante alogénico tendría una indicación potencial.

En el mieloma múltiple el intergrupo francés (IFM), en un ensayo randomizado sobre 200 pacientes, ha mostrado que los enfermos sometidos a trasplante autólogo tienen una supervivencia, tanto libre de enfermedad como global, superior a la de los enfermos tratados con quimioterapia convencional. Estos resultados han sido reproducidos por el grupo inglés del MRC (Medical Research Council) (N.E.J.M 2003) y consolidan el empleo del trasplante en enfermos con mieloma menores de 70 años. El grupo español, en un estudio randomizado semejante, constata que la ventaja del trasplante no es tan evidente cuando se excluyen los pacientes primariamente refractarios a la quimioterapia inicial. Así mismo el grupo Español ha demostrado la eficacia del doble trasplante en pacientes que sólo alcanzan respuesta parcial tras el primer trasplante, resultados que han sido refrendados recientemente por el grupo francés (IFM). La eficacia del trasplante alogénico en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) se ve limitada por su elevada toxicidad, con una mortalidad en torno al 40%. Una alternativa atractiva es el uso de regímenes no mieloablativos, posibilidad que está siendo actualmente explorada por diversos grupos. Finalmente, en la leucemia linfática crónica (LLC) el trasplante autólogo ofrece unos resultados esperanzadores (84% supervivencia global en 110 pacientes incluidos en el registro IBMTR), sin

embargo la mayoría de estos enfermos terminan por recaer. Por el contrario, el trasplante alogénico en esta enfermedad conlleva una elevada mortalidad relacionada con el trasplante, aunque entre el 30 y 40% de enfermos están vivos a 3 años y muchos de éstos se pueden considerar curados. Tanto en el MM como en la LLC, debido a la edad media de estos enfermos, el trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida podría tener un importante papel.

El desarrollo de acondicionamientos menos tóxicos, el mejor control de la enfermedad injerto contra huésped, el empleo de profilaxis más eficaces frente a agentes infecciosos como el aspergillus, y el conocimiento cada vez más exhaustivo del efecto injerto contra tumor, están permitiendo mejorar día a día los resultados del trasplante hematopoyético, aumentando tanto el número de indicaciones como el de pacientes que pueden beneficiarse de este procedimiento. Además de a enfermos con hemopatías malignas, este tipo de tratamiento se aplica a pacientes con tumores sólidos (carcinoma de mama, tumores germinales, neuroblastoma, tumor de Ewing, rhabdomyosarcoma), enfermedades congénitas o enfermedades autoinmunes. El empleo de fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos ha permitido llevar a cabo en nuestro país un total de 98 trasplantes de células de cordón no emparentado entre los años 1996 y 2000. Todas estas cifras indican que nos encontramos ante un campo especialmente dinámico de la medicina actual, en una especialidad que avanza en paralelo con la investigación básica y de cuyos hallazgos se está desprendiendo una rápida traducción clínica.

7.1 Resultados del trasplante en el Hospital Universitario de Salamanca

En las figuras 20 y 21 se recogen las curvas de supervivencia por patologías de nuestro centro. Como puede observarse dentro del trasplante alogénico los resultados son particularmente buenos en los enfermos con leucemia mieloide crónica (supervivencia prevista a 5 años del 83%) mientras que en los enfermos con leucemia mieloblástica y linfoblástica la supervivencia proyectada baja al 57% y 26%, respectivamente. La mortalidad relacionada con el procedimiento de los trasplantes alogénicos es del 18%, cifra sensiblemente inferior a la referida en el registro europeo 25-30%. En el trasplante autólogo la tasa de mortalidad es del 3%, con supervivencias a los 5 años del 56%, 60%, y 44% para los linfomas no-Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple, respectivamente.

7.2. Cómo mejorar los resultados: “Trasplante hematopoyético a la carta”

Los progresos en el conocimiento de la biología del trasplante están permitiendo adecuar cada vez más el trasplante a las características clinico-biológicas individuales de cada paciente. En este sentido a la hora de plantear un trasplante hoy día se debe tener en cuenta: 1) **Las características del tumor**, ya que sus rasgos citogenéticos/moleculares, fenotípicos e histopatológicos condicionan el pronóstico y facilitan la toma de decisiones a favor de las estrategias más o menos agresivas. 2) **Régimen de acondicionamiento**: hoy podemos plantear desde regímenes basados en quimioterapia mielo-ablativa a otros no mieloablativos. 3) **Elección del donante**: este aspecto es importante pues las técnicas moleculares permiten buscar la máxima identidad a nivel HLA, pero también hay que tener presente el sexo, el screening infeccioso, y la disponibilidad del donante para donar CPSP ó MO 4) **Manipulación del producto a infundir**: la tecnología del laboratorio actual permite efectuar depleción de linfocitos T y/o células tumorales ó selección de células CD34. 5) **Monitorización** de la enfermedad residual y quimerismo hematopoyético: esto posibilita individualizar el tratamiento inmunosupresor, establecer la necesidad de complementar el trasplante con estrategias de inmunoterapia (infusión de linfocitos del donante, anticuerpos monoclonales, vacuna) o en un futuro próximo asociar fármacos más específicos que actúen sobre dianas moleculares en situaciones de enfermedad mínima residual. 6) Por último y como es lógico todas estas posibilidades deberán adecuarse a las **características físicas del enfermo** ya que su edad y estado general van a ser determinantes a la hora de afrontar el trasplante. Es de esperar que el progreso en el conocimiento de la enfermedad injerto contra huésped y del fenómeno injerto contra tumor permita reducir los efectos negativos del primero y explotar aún más los efectos beneficiosos del segundo y finalmente podamos ofrecer a nuestros pacientes un trasplante menos tóxico y más eficaz.

8. Aspectos controvertidos y dimensiones éticas del trasplante

El progreso de la farmacología, especialmente en el desarrollo de fármacos que actúan directamente sobre los mecanismos y vías de oncogénesis, obliga a mantener una actitud de permanente revisión crítica sobre nuestros esquemas / algoritmos terapéuticos. Quizás un buen ejemplo de ello lo constituye la LMC en la que hasta ahora el tratamiento de elección, por ser el único tratamiento curativo, lo constituía el trasplante alogénico, reservando el interferón (IFN) para los enfermos que no disponían de donante HLA

idéntico o sujetos de edad avanzada. No obstante, la aparición del STI, con el que se han descrito remisiones moleculares en enfermos refractarios al IFN, puede cambiar el perfil de indicaciones del trasplante en esta patología. Tanto es así, que un grupo de expertos que ha revisado recientemente las distintas opciones terapéuticas en LMC concluye que se deben exponer al paciente los resultados, beneficios y efectos adversos derivados de cada opción terapéutica, para que el paciente, en función de su situación vital particular, participe activamente en la toma de decisiones. Esta situación pone a médico y paciente en una posición completamente nueva en la medicina; en este sentido, cada vez más, el hematólogo debe estar preparado para ofrecer toda la información disponible evitando sesgos de preferencias terapéuticas personales no basadas en la evidencia peso. Además debe transmitir la información de manera que el paciente pueda entenderla adecuadamente sin abrumar al enfermo con información que no esté preparado o no desee recibir.

Otro de los aspectos que adquiere una especial relevancia desde el punto de vista ético, es el desarrollo y publicación de ensayos clínicos en los que se evalúan los resultados de una modalidad de trasplante hematopoyético en una patologías determinada (en realidad este es un apartado que puede hacerse extensivo a cualquier modalidad terapéutica). Es un hecho no excepcional que algunos estudios, incluso randomizados, obtienen resultados que luego no son reproducidos por otros grupos y que, incluso, llegan a demostrarse posteriormente como incorrectos. Tal es el caso de un estudio llevado a cabo por Bezwoda et al. en cáncer de mama metastático, en el que se describía una mejor tasa de respuestas y mayor supervivencia global en pacientes sometidas a trasplante autólogo en comparación con el tratamiento convencional con quimioterapia. Este trabajo fue, de hecho, una referencia a la hora de indicar el trasplante autólogo en esta patología; sin embargo, posteriormente no fue confirmado en series mucho más largas de enfermas, incluyendo estudios cooperativos nivel internacional (Weiss et al.). Ha llegado a verificarse, incluso, la ausencia de rigor científico a la hora de analizar los resultados obtenidos en ese estudio; por todo ello, el papel del trasplante autólogo en el cáncer de mama metastático, permanece sin aclarar. Pero además, se da la paradoja de que, al conocerse la falta de veracidad de los resultados de este estudio, se ha producido un efecto de bloqueo, dejando de reclutarse pacientes en los estudios vigentes a nivel internacional en los que se pretendía evaluar con rigor el papel del trasplante en esta patología, con lo que, por culpa de un solo estudio publicado en 1995, siete años después seguimos sin saber qué enfermas con cáncer de mama podrían beneficiarse de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En este

campo conviene reseñar el peligro de una competitividad mal entendida que lleva a veces a publicar resultados inmaduros con series cortas de enfermos y escaso seguimiento. También el afán de las revistas por publicar resultados positivos y novedosos hace que permanezcan en la penumbra estudio negativos, a veces de importancia capital.

Otro aspecto ético relevante es el de los límites de la terapéutica. En el campo del trasplante se plantean fundamentalmente a dos niveles: 1) La indicación de trasplante en enfermos con escasas probabilidades de supervivencia a largo plazo y 2) Las medidas extraordinarias en enfermos críticos. En el primer supuesto la solución muchas veces vendrá derivada de la existencia de criterios bien definidos en la Guía Clínica de la Unidad de Trasplante junto a la discusión individualizada en el seno del equipo trasplantador. Con respecto a los enfermos críticos por los que se ha luchado durante meses o años por superar las complicaciones del trasplante, no toda intervención está justificada. En este sentido nuestra experiencia en el Hospital Universitario indica que sólo se benefician de ventilación mecánica los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda, mientras que no lo hacen los enfermos con fallo multiorgánico.

El rápido desarrollo de nuevas técnicas en el diagnóstico y tratamiento de las hemopatías malignas se está traduciendo en una mejora significativa en la supervivencia de los enfermos, sin embargo, la implantación en la clínica de estos avances debe realizarse siempre en el contexto de ensayos clínicos con objetivos claramente establecidos a priori y que hayan sido revisados por los correspondientes comités de ensayos clínicos de los centros donde se llevan a cabo. Además, esos resultados deben reproducirse en otros centros.

La acreditación de las unidades clínicas, cada vez más en boga, es el camino para garantizar que se actúa correctamente y se garantiza el manejo adecuado de los enfermos. En este sentido, algunos estudios nos deben hacer reflexionar al respecto. Como se ha señalado previamente el grupo Europeo de Trasplante describe como, en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica sometidos a trasplante alogénico, las posibilidades de supervivencia de los enfermos varían en función del centro donde se lleve a cabo el trasplante (la supervivencia a los 3 años oscila entre el 36 y el 75%). Es importante reseñar que en la evaluación de estos resultados se han tenido en cuenta únicamente centros que llevan a cabo un número suficiente de trasplantes como para garantizar una experiencia y un manejo clínico adecuados. Ante estas importantes

variaciones en los resultados, parece lógico pensar en la necesidad de una actitud de permanente autocrítica y revisión de nuestras actuaciones médicas.

Las situaciones y decisiones comprometidas desde el punto de vista ético no solo conciernen al paciente sino también, y muy especialmente, al donante. Es fundamental que el donante de progenitores hematopoyéticos disponga de una información adecuada respecto a los posibles inconvenientes de la donación y, muy especialmente, de las ventajas y desventajas de la donación de progenitores a partir de médula ósea o de sangre periférica movilizada con factores de crecimiento. Como ya hemos mencionado en este capítulo, un estudio prospectivo demuestra que el donante de sangre periférica se encuentra libre de síntomas secundarios a la donación antes que el donante de médula ósea. Sin embargo, y aunque varios estudios avalan la seguridad del uso de factores de crecimiento en los donantes, algunas personas muestran reticencias sobre el uso de estos fármacos.

En conclusión, en un campo en el que la medicina avanza a gran velocidad y que incorpora rápidamente a la clínica todos los avances obtenidos a nivel experimental, se requieren mecanismos de control que garanticen, como recoge la declaración de Helsinki, la idoneidad de las nuevas medidas diagnósticas y terapéuticas que el médico puede utilizar si, en su criterio, ofrecen la esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento y que, a la vez, permitan que los pacientes tengan la seguridad de que se les aplicarán los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos posibles. A su vez es importante resaltar la necesidad de que en los equipos de trasplante hematopoyéticos se integren otros especialistas (neumólogo-infectólogo, neurólogo, dermatólogo, oftalmólogo, hepatólogo...), que con experiencia en las complicaciones del trasplante en órganos específicos, permitan, a través de un trabajo multidisciplinar, aportar los máximos conocimientos al enfermo. Sólo así se conseguirán los mejores resultados posibles en cada centro de trasplante.

8.1 Reintegración laboral a la vida activa del enfermo sometido a trasplante alogénico.

A medida que aumenta el número de enfermos que superan las complicaciones precoces del trasplante y pueden considerarse curados, surge el interrogante sobre la capacidad de los mismos para reintegrarse a una vida activa. En un reciente análisis del Grupo europeo de trasplante (EBMT) se constata que a los 3 años del trasplante el 70% de los enfermos ha vuelto a sus ocupaciones habituales y el 89% de los niños van a la escuela. Las causas más importantes que impiden realizar vida normal son la persistencia

de secuelas de la enfermedad injerto contra huésped crónica (11% de casos), cataratas (5%) y trastornos óseos o psicológicos (<5%). Otro problema potencial es la aparición de segundas neoplasias: el riesgo observado / esperado es de 4.9, con una incidencia acumulada a los 10 años del 15% para linfomas y del 2.2% para tumores sólidos.

Nuestro grupo ha comparado la calidad de vida de los enfermos sometidos a trasplante alogénico con régimen de acondicionamiento no mieloablativo frente a aquellos que recibían un trasplante autólogo. Los cuestionarios incluían aspectos relacionados con el bienestar físico, psicológico y funcional, social y familiar, así como la relación con el personal médico y de enfermería. Los pacientes que recibieron un trasplante alogénico no mieloablativo evaluaron favorablemente su bienestar físico en el periodo precoz postrasplante, incluso en los cuestionarios realizados en el postrasplante inmediato. Por el contrario, los pacientes que recibieron un trasplante autólogo presentaron puntuaciones más desfavorables en el postrasplante inmediato, pero fueron mejores a partir del día +200 del trasplante. Es decir, las curvas de calidad de vida de ambos grupos se cruzaban alrededor del día +180 que es precisamente el momento en el que se produce la mediana de aparición de la enfermedad injerto contra huésped crónica (fig.22).

9. Trasplante de células madre hematopoyéticas para regeneración de otros tejidos

El sistema hematopoyético, clásicamente, se ha considerado como un tejido ordenado jerárquicamente, con células “madre” multipotentes y con capacidad de autorenovación, células progenitoras determinadas a diferenciarse hacia una línea celular y finalmente las células sanguíneas totalmente diferenciadas y con capacidad funcional. Sin embargo durante los últimos años este concepto clásico, de diferenciación restringida hacia células que forman parte de un único tejido, está sufriendo un cambio profundo debido a los nuevos hallazgos que sugieren que las células “stem” o células madres que se localizan dentro de la médula ósea (MO) de sujetos adultos retienen la capacidad de desarrollarse y diferenciarse hacia otros tejidos, incluso tejidos derivados de diferentes cajas embrionarias. Este concepto ha abierto un amplio abanico de líneas de investigación biomédica y ha despertado grandes esperanzas para su utilización terapéutica. Los primeros estudios fueron llevados a cabo con células de médula ósea marcadas pero no seleccionadas. Se observó que estas células cuando eran inyectadas en animales que habían recibido un tratamiento de acondicionamiento formaban tejidos no hematopoyéticos tales como fibras

musculares, microglía, hepatocitos, tejido neuronal. Sin embargo, no se sabía claramente que tipo de células eran las responsables de este comportamiento. Nuevos trabajos dirigidos al aislamiento y caracterización de los diferentes componentes medulares nos han permitido llegar a la conclusión de que dentro de lo que es la médula ósea del adulto pueden distinguirse tres tipos fundamentales de células “stem”.

- Células stem hematopoyéticas cuya existencia es bien conocida y ha sido exhaustivamente demostrada. Son aquellas células capaces de repoblar todo el sistema hematopoyético en un sujeto que ha sido sometido a un tratamiento mieloablatoivo.
- Células stem del estroma medular o células “stem” mesenquimales: estas células han sido caracterizadas gracias a su capacidad de crecer en cultivo como células adherentes y posteriormente diferenciarse hacia las células del estroma medular (fibroblastos, adipocitos) así como hacia condroblastos y osteoblastos cuando se utilizan los estímulos adecuados. Incluso algunos investigadores han sugerido la posibilidad de diferenciarlas hacia células de tipo neuronal aunque otros autores no han confirmado estos hallazgos.
- Células progenitoras multipotentes del adulto (MAPC): sería una población tremendamente versátil en su capacidad de diferenciarse hacia diferentes tejidos. Inicialmente se copurifican con las células stem mesenquimales y crecen como células adherentes en cultivo. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con las células mesenquimales pueden crecer “in vitro” de forma indefinida. Las MAPC pueden ser inducidas a diferenciarse hacia células con marcadores de tejido ectodérmico, endodérmico o mesodérmico. Se ha demostrado que la inyección intravenosa de MAPC en animales subletalmente irradiados produce células hematopoyéticas en la médula ósea, así como células en el hígado, pulmón e intestino.

Diferentes grupos de investigadores han intentado aprovechar esta gran versatilidad de las células de la médula ósea demostrando la posibilidad de diferenciarlas en hepatocitos, músculo cardíaco, músculo esquelético, células del sistema nervioso central, células epiteliales, y no epiteliales del riñón, células de los islotes pancreáticos, células pulmonares, queratinocitos y tracto gastrointestinal. El primer grupo que utilizó la potencialidad de las células “stem” de MO desde un punto de vista clínico fue Horwitz y cols. que publicaron la mejoría en la osteogénesis en niños con osteogénesis imperfecta.

Posteriormente, tomando como modelo experimental el trasplante alogénico con mismatch de sexo se comprobó que tanto las células “stem” provenientes tanto de MO como SP eran capaces de anidar y producir células en órganos no hematopoyéticos (tubo digestivo, hígado) mostrando que sus células “stem” multipotenciales también circulan por la sangre periférica.

Todos estos hallazgos han inducido a muchos grupos de investigadores a llevar a cabo ensayos clínicos intentando utilizar esta potencialidad de las células “stem” de MO o SP. El mayor número de estudios se han realizado en el contexto del infarto de miocardio. Las fuentes de las células ha sido variada – MO, SP, células satélites del músculo-, y la forma de administrarla también – por vía i.v, intracoronaria, inyección intramiocárdica-. Los resultados de estos ensayos no son comparables pues tanto los criterios de inclusión de pacientes, como el tipo de célula infundida, técnica de infusión, medidas del funcionalismo cardiaco, etc son muy diferentes. El futuro nos dirá qué modelo es el más apropiado para estos pacientes, o tal vez para cada tipo de paciente. Otras potenciales aplicaciones estarían encaminadas al tratamiento de enfermedades metabólicas hepáticas, tratamiento de la isquemia de extremidades, mejorar la angiogénesis en la retina, tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, diabetes, etc.

Sin embargo y pese a los grandes avances realizados en este campo continúan existiendo numerosas incógnitas aún sin resolver. La primera de todas es si realmente en la MO reside una célula capaz de dar lugar a todas las estirpes celulares o si lo que vemos es la adquisición de tal multipotencialidad al manipular y cultivar las células “in vitro”. En segundo lugar no se conoce el mecanismo por el cual una célula que habitualmente reside en la MO es capaz de migrar y producir células de una estirpe totalmente distinta. La hipótesis que se baraja es que el daño tisular es el causante de la salida de las células desde la MO hasta la SP y al llegar al órgano dañado las células “stem” van a encontrar un microambiente adecuado para anidar y diferenciarse hacia las células del tejido dañado.

Las cuestión lógica que subyace ante estos datos es por qué si las células “stem” se movilizan y anidan en un tejido dañado no son capaces de repararlo. Probablemente esto es debido a que la cantidad de células que llegan es escasa cuando el daño tisular es importante. En resumen, aunque gran parte del conocimiento que actualmente tenemos sobre la célula madre del adulto proviene de ratones, existen también datos en humanos que apoyan la existencia de diferentes tipos de células “stem” en diversos tejidos, que

pueden ser manipuladas “in vitro”, y eventualmente utilizadas en programas de terapia celular.

Epílogo

En los años 50, ni tan siquiera el visionario Donald Thomas podría prever, que medio siglo después la célula stem iba a tener la posibilidad de ser utilizada en aplicaciones mucho más allá de la reparación del tejido hematopoyético. A lo largo de estos 50 años fuimos aprendiendo como las células madre no sólo se encuentran en la médula ósea, sino también en la sangre periférica y el cordón umbilical. Pronto conocimos que aunque es necesaria la inmunosupresión del enfermo para posibilitar el anidamiento de las células hematopoyéticas del donante y evitarse así el rechazo, aquí el problema principal, a diferencia de los trasplantes de órganos sólidos, era la reacción del injerto contra el enfermo (o huésped o mejor hospedero). En definitiva el que podía ser rechazado no es el hígado o el corazón sino el propio sujeto. Este problema iba a ser y es responsable de gran parte de las complicaciones de los trasplantes hematopoyéticos, que teniendo una complejidad técnica muy inferior a la de los trasplantes sólidos, tienen una dificultad de manejo en el periodo post trasplante muy superior, y como consecuencia una mortalidad significativamente más alta. La inmunología del trasplante nos enseñó que íntimamente asociado a la reacción injerto contra huésped se encuentra el fenómeno injerto contra leucemia, y que esos linfocitos nocivos para el enfermo eran beneficiosos a la hora de destruir sus células tumorales residuales. Las limitaciones de la mente humana hacen que después de años, décadas de investigación, no hayamos sido todavía capaces de eliminar el lado negativo preservando el positivo. No obstante, hemos seguido caminando hacia delante pudiendo ofertar el trasplante a enfermos que superan los 50, 60 y hasta 70 años, a través de programas en los que se reduce la intensidad de la quimioterapia propia del régimen de acondicionamiento del trasplante, poniendo el énfasis en el efecto anti-tumor que lograrán los linfocitos del donante. Son los programas de trasplante no mieloablativo o mini-trasplante.

Pero mientras los hematólogos dedicados al trasplante seguían luchando por disminuir la toxicidad y aumentar la eficacia de este procedimiento, algunos hematólogos centrados en la biología de la hematopoyesis, junto a biólogos celulares básicos, llamaron a la puerta para decirnos que esas células madre que utilizamos para la regeneración hematopoyética podían ser capaces de desarrollarse y diferenciarse hacia otros tejidos como músculo cardíaco, hepatocitos, células del sistema nervioso central, etc. El camino que se abre probablemente va a ser largo, pero el esfuerzo conjunto ayudará a ir resolviendo muchas de las incógnitas actualmente planteadas y seremos testigos de

ambiciosos programas de terapia celular que aporten esperanzas de solución a muchas enfermedades hoy día incurables.

Bibliografía seleccionada

Attal M, Harouseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Eng J Med 335: 91, 1996

Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Semin Hematol 37: 69, 2000

Bensinger W, Martín PJ, Storer B et al. Transplantation of bone marrow a compared with peripheral blood cells from HLA identical relatives in patients with hematologic cancers. N Eng J Med 344: 175, 2001

Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. Blood 88: 2787, 1996

Bezwooda WR, Seymour L, Dansey RD et al. High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 13 (10): 2483, 1995

Blaise D, Kuents M, Fortanier C et al. Randomized trial of bone marrow versus lenogastrim primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early stage leukemia: a report from the societe francaise de greffe de moelle. J Clin Oncol 18: 537, 2000

Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. Science 290: 1775-1779, 2000

Caballero D, Rubio V, Rifón J et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Bone Marrow Transpl 20: 451, 1997

Collins RH, Shpilberg O, Drobyski O et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients relapsed with malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 15: 433, 1997

Druker J, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosin kinase in CML. *N Eng J Med* 344 (14): 1084, 2001

Ford CE, Hamerton JL, Barnes DWH et al. Cytological identification of radiation chimeras. *Nature* 177: 452, 1956

Frassoni F, Labopin M, Powles R et al. Effect of centre on outcome of bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. Acute Myeloid Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 355: 1393, 2000

Gahrton G, Tura S, Ljungmann P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Eng J Med* 325: 1267, 1991

Giralt S, Estey E, Albitan M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graft versus leukemia effect without myeloablative therapy. *Blood* 89 (12): 4531, 1997

Giralt S, Thall P, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, Claxton D, Donato M, Bruton J, Cohen A, Davis M, Andersson BS, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Andreeff M, Przepiorka D, Ueno NT, Molldrem J, Champlin R. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 97: 631-637, 2001

Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft versus leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75: 555, 1990

Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA. et al. Transplantability and therapeutic effects of bone-marrow derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat. Med.* 5: 309-313, 1999

Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK et al. Recovery from radiation injury. *Science* 113: 510, 1951

Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM et al. Graft versus leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 86: 2041, 1995

Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair- A new therapeutic concept?. *New England J. Med* 349: 570-582, 2003

Kottaridis PD, Milligan D, Chopra R et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following non myeloablative stem cell transplantation. *Blood*; 96 (7): 2419-2425, 2000

Laughlin M, Barker J, Bambach B et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *N Eng J Med* 344: 1815, 2001

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 12: 197, 1951

Mackinnon S, Barnett L, Heller G, et al. Minimal residual disease is more common in patients who have mixed T-cell chimerism after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 83: 3409-3416, 1994

Mackinnon S, Papadopoulos EP, Carabasi MH, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leucocytes for relapse of chronic myeloid leukemia following bone marrow transplantation: separation of graft versus leukemia responses from graft versus host disease. *Blood* 86: 1261-1268, 1995

Main JM, Preinh RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst* 15 (4): 1023-9, 1955

Marr K, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee S, Nichols W, Musher B, Corey L. Itraconazol vs fluconazol for prevention of fungal infections in allogeneic stem cell transplant patients. *Blood* 2003 (in press).

Martino Rodrigo, Caballero Maria D, Perez-Simon Jose A, Canals Carmen, Solano Carlos, Bargay Joan, Leon Angel, Sarra Josep, Urbano-Ispizua Alvaro, Sanz Guillermo F, Moraleda Jose M, Brunet Salut, San Miguel Jesus F, and Sierra Jordi Evidence for a Graft-versus-leukemia Effect after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Reduced-intensity Conditioning in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndroms. *Blood* 100 (6): 2243-2245, 2002

Martino Rodrigo, Caballero María Dolores, Canals Carmen et al. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicenter study. *Br J Hematol* 115: 653-659, 2001

Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. *Brit. J. Haematol.* 122: 877-891, 2003

McSweeney P, Niederwieser D, Shizuru J, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, Chauncey TR, Gooley TA, Hegenbart U, Nash RA, Radish J, Wagner JL, Minor S, Appelbaum F, Bensinger WI, Bryant E, Flowers ME, Georges GE, Grumet FC, Kiem HP, Torok-Storb B, Yu C, Blume K, Storb R. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high dose cytotoxic therapy with graft versus tumor effect. *Blood* 97: 3390-3400, 2001

Miller CB, Rowlings PA, Zhag MJ et al. The effect of graft purging with 4-hydroxycyclophosphamide in autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia (submitted)

Moore BE, Quesenberry PJ. The adult hemopoietic stem cell plasticity debate: idols vs new paradigms. *Leukemia* 17: 1205-1210, 2003

Pérez-Simón JA, Caballero D, Lopez-Pérez R et al. Chimerism and minimal residual disease monitoring after reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic transplantation. *Leukemia* 16: 1423-1431, 2002

Pérez-Simón José A, Díez-Campelo María, Martino Rodrigo, Sureda Anna, Caballero Dolores, Cañizo Consuelo, Brunet Salut, Altes Albert, Vázquez Lourdes, Sierra Jordi, San Miguel Jesús F. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 102 (3): 1108- 1113, 2003

Pérez-Simón Jose A, Kottaridis Panagiotis D, Martino Rodrigo, Craddock Charles, Caballero Dolores, Chopra Raj, García-Conde Javier, Milligan Don W, Schey Stephen, Urbano-Ispizua Alvaro, Parker Anne, Sureda, Hunter Ana Ann, Sierra Jordi, Goldstone Anthony H, Linch David C, San Miguel Jesus F, Stephen Mackinnon. Non-myeloablative transplants with or without CAMPATH-1H: comparison between two prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 100 (9): 3121-3127, 2002 .

Petersdorf EW, Hansen JA, Martín PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, Storer B, Mickelson E, Smith A, Anasetti C. Major histocompatibility complex class I alleles and antigens in hematopoietic cell transplantation. *N Eng J Med* 345 (25): 1794-1800, 2001

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333:1540, 1995

Porter DL, Rith MS, McGarigle C et al. Induction of graft versus host disease as immunotherapy for relapsed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 330 (2): 100, 1994

Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat. Med* 9: 702-712, 2003

Reyes M, Dudek A, Yahangirdar B, Koodie L, Marker PH, Verfaillie CM. Origin of endothelial progenitors in human post-natal bone marrow. *J. Clin. Invest.* 109: 337-346, 2002

Rocha V, Cornish J, Sievers E et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia *Blood* 97: 2962, 2001

Rowley SD, Donaldson G, Lilleby K, Bensinger WI, Appelbaum FR. Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 97(9):2541, 2001

Rubinstein P, Rosenfield RD, Adamson JW, Stevens CE. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 81:1679, 1993

Sanz GF, Saavedra S, Planelles D et al. Standardized unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* 98: 2332, 2001

Sebban C, Lepage E, Vernant JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 12: 2580, 1994

Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R et al. An evidence-based analysis of the effects of Busulfan, Hydroxiurea, Interferon and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 94 (5): 1517, 1999

Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with

letal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 91: 756, 1998

Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study *Blood* 96: 4075, 2000.

Steinmuller D, Shelby J. Lymphoid target cell replacement and refractoriness to graft versus host disease. *Transplantation* 30: 313, 1980

Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Eng J Med* 314: 729, 1986

Suciu S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, de Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Mirto S, Leone G, Bourhis JH, Fioritoni G, Jehn U, Amadori S, Fazi P, Hagemeijer A, Willemze R. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention to treat analysis of the EORTC / GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 102 (15): 1232-1240, 2003

Thomas ED, Collins JA, Herman EC et al. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood* 19: 217, 1962

Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 3: 507, 1970

Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED et al. Antileukemic effect of graft versus host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Eng J Med* 300: 1068, 1979

Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N et al. Antileukemic effect of chronic graft versus host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Eng J Med* 304: 1529, 1981

Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM et al. High dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer and on site review of the Bezwoda study. *Lancet* 355: 999, 2000

Wernet P, Koegler G, Hakenberg P, et al. Standards and efficiency of cord blood banking by the international Netcord organization. *Blood*. 94: 344b, 1999

Yiang Y, Yahagindar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-González XR, Reyes M, Leuvikt. Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418: 41-49, 2002

Bibliografía del Grupo de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca

Galende J , Vázquez M L , Almeida J, Peña MC, Fernández E, Caballero MD, San Miguel JF. Histiocytic citophagic panniculitis: A rare late complication of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 14:637-639, 1994

San Miguel JF, Hernández MD, González M, López-Berges MC, Caballero MD, Vázquez L, Orfao A, Nieto MJ, Corral M, Cañizo MC. A randomized study comparing the effect of GM-CSF and G-CSF on immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology* 94:140-147, 1996.

San Fructuoso C, Caballero MD, García-Sanz R, Vidriales B, Vázquez L, San Miguel JF. Relapse of multiple myeloma in extramedullary sites after autologous bone marrow transplantation. *European Journal of Haematology* 56:181-183, 1996

San Fructuoso C, Caballero MD, Vázquez L, Galende J, Almeida J, San Miguel JF. Rhabdomyolysis associated with septicemia after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 19: 95-96, 1997

Alegre A, Díaz Mediavilla J, San Miguel JF, Martínez R, García Laraña J, Sureda A, Lahuerta JJ, Morales D et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 256 case from the Spanish Registry. *Bone Marrow Transplantation* 21: 133-140, 1998

Pérez Simón JA , Caballero MD, Corral M, Nieto M J, Orfao A , Vázquez L, Amigo ML, Berges C, González M, del Cañizo C, San Miguel JF. Minimal number of circulating CD 34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 38: 385-391, 1998

Caballero MD, Barragan JM, Cruz JJ, Gomez A, Nieto MJ, Vázquez L, Corral M, Fonseca E, San Miguel JF. Randomized study of G-CSF versus GM-CSF after peripheral stem cell transplant in breast cancer. *Haematologica* 83: 514-518, 1998

Amigo ML, Cañizo MC, Hernández JM, González MB, Gutiérrez N, Mateos MV, San Miguel JF. Clonal myelodysplastic cells present in apheresis product previous to transplantation. *Leukemia* 12 (9): 1497-1499, 1998

Guerrero A, Pérez Simón JA, Gutiérrez N, Caballero D, Ortín F, Gómez Sánchez J C, Cacho J, San Miguel J F. Neurological complications after autologous stem cell transplantation. *European Neurology* 41: 48-50, 1999

Cañizo MC, López N, Caballero MD, Fernández E, Brufau A, Vázquez L, Mateos MV, Gutiérrez N , San Miguel JF. Haematopoietic damage persists one year after peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 23: 901-905, 1999

Amigo ML, del Cañizo MC, Ríos A, García MA, San Miguel JF. Diagnosis of secondary myelodysplastic syndromes following autologous transplantation should not be only based on morphological criteria used for diagnosis of the NOVO MDS. *Bone Marrow Transplantation* 23: 997- 1002, 1999

Amigo ML, del Cañizo MC, Caballero MD, Vázquez L, Corral M, Vidriales B , Brufau A, San Miguel JF. Factors that influence long-term hematopoietic function following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 24: 289-293, 1999

Pérez Simón J A, Martín A, Caballero D, Corral M, Nieto MJ, González M, Vázquez L, López Berges C, Cañizo MC, Mateos MV, Orfao A, San Miguel J.F Clinical significance of CD34+ cell dose in long term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 24: 1279-1283, 1999

San Miguel JF, Lahuerta JJ, García -Sanz R et al. Are Myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation (ASCT)? The Hematology Journal 1: 28-36, 2000

González MI, Caballero D, Vázquez L, Cañizo C, Hernández R, López C, Izarra A, Arroyo JL, González M, García R, San Miguel JF. Allogenic Peripheral stem cell transplantation in a case of hereditary sideroblastic anemia. The British Journal of Haematology 109: 658-660, 2000

Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, Bladé J, De la Serna J, Alegre A, García-Laraña J, Caballero D, Sureda A, De la Rubia J, Alvarez AM, Marín J, Escudero A, Conde E, Pérez-Equiza K, García Ruiz JC, Moraleda JM, León A, Bargay J, Cabrera R, Hernández-García MT, Díaz Mediavilla J, San Miguel JF. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. British Journal of Haematology 109:138-147, 2000

Lahuerta JJ, Martínez-López J, De la Serna J, Bladé J, Grande C, Alegre A, Vázquez L, García Laraña L, Sureda A, De la Rubia J, Conde E, Martínez R, Pérez-Equiza K, Moraleda JM, León A, Besalduch J, Cabrera R, González San-Miguel JDI, Morales A, García Ruíz JC, J Díaz –Mediavilla J, San Miguel JF for the GETH and PETHEMA groups. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. British Journal of Hematology 109:438-446, 2000

González MI, Caballero D, López C, Albuquerque T, Hernández R, de la Loma A, Cañizo C, Vázquez L, San Miguel JF. Cerebral toxoplasmosis and Guillain-Barré syndrome after allogeneic peripheral stem cell transplantation. Transplant Infectious disease 2: 145-149, 2000

Seabra C, Pérez Simón JA, Sierra M, Marcos J.M, Caballero MD, De la Loma A, Vázquez L, Cañizo MC, San Miguel JF. Intra-muscular vidarabine therapy for

polyomavirus associated hemorrhagic cystitis following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28: 1229-1230, 2000

López-Pérez R, García Sanz R, González M, González D, Balanzategui A, Chillón MC, Alaejos I, Mateos MV, Caballero MD, Nieto MJ, San Miguel JF. The detection of contaminating clonal cells in apheresis products is related to response and outcome in MM undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Leukemia* 14: 1493-1499, 2000

Arroyo JL, Gutiérrez NC, García-Marcos MA, Villarroel R, Galindo P, Fernández ME, Izarra A, del Cañizo MC, Caballero MD, San Miguel JF. Monocyte counts: an early index of hemopoietic reconstitution after peripheral blood stem cell transplantation. *British Journal of Hematology* 111 (3): 987-989, 2000

Björksstrand B, Stevenson H, Goldschmidt H, Ljungman P, Apperley J, Mandelli F, Marcus R, Boogaerts M, Alegre A, Remes K, Cornelissen JJ, Bladé J, Lenhoff S, Iriando A, Carlson K, Volin L, Littlewood T, Goldstone AH, San Miguel JF, Schattenberg A, Gahrton G. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with M.M: a retrospective registry study from the European group for Blood and Marrow transplantation. (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 27: 511-515, 2001

Lopez-Pérez R, García-Sanz R, González D, Balanzategui A, Chillón B, Alaejos I, Mateos MV, Caballero D, Corral M, Orfao A, González M, San Miguel JF. Gene scanning of VDJH amplified segments is a clinically relevant technique to detect monoclonality in the apheresis products of multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28 (7) :665-72, 2001

Martino R , Caballero MD, Canals C, Pérez-Simón JA, Solano C, Urbano-Ispizua A, Bargay J, Rayón C, León A, Sarrá J, Odriozola J, García Conde J, Sierra J, San Miguel JF and the ALLOPBSCT subcommittee of the Spanish Group for

Haematopoietic transplantation (GETH) and the group GEL-TAMO. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *British Journal of Haematology*, 115: 653-659, 2001

Alegre A, Granda A, Martínez-Chamorro C, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, Lahuerta JJ, Sureda A, Bladé J, de la Rubia J, Escudero A, Iriando A, Pérez-Esquina C, Cabrera R, Bessalduch J, Solano C, Hernández-Navarro F, Hernández M, Rifón J, San Miguel JF. Different patterns of relapse after autologous PBSC Transplantation in multiple myeloma: clinical results of 280 cases from the Spanish registry. *Hematologica* 87 (6): 609-614, 2002

Pérez Simón JA, Kottaridis PD, Martino R, Craddock C, Caballero D, Chopra R, García-Conde J, Milligan DW, Schey S, Urbano-Ispizua A, Parker A, Sureda A, Hunter A, Sierra J, Goldstone AH, Linch DC, San Miguel JF, Mackinnon S. Non-myeloablative transplants with or without CAMPATH-1H: Comparison between two prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 100 (9): 3121, 2002

Martino R, Caballero MD, de la Serna J, Díez Martín JL, Urbano-Ispizua A, Tomás JF, Odriozola J, León A, Canals C, San Miguel JF, Sierra J. Low transplant-related mortality after second allogeneic peripheral blood stem cell transplant with reduced-intensity conditioning in adult patients who have failed a prior autologous transplant. *Bone Marrow Transplantation* 30: 63-68, 2002.

Pérez Simón JA, Caballero D, Diez Campelo M, López Pérez R, Mateos G, Cañizo C, Vázquez L, Vidriales B, Mateos MV, González M, San Miguel JF. Chimerism and minimal residual disease monitoring after reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic transplantation. *Leukemia* 16:1423-1431, 2002

Martino R, Caballero MD, Pérez-Simón JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizua A, Bargay J, León A, Guillermo J, Sanz F, Moraleda JM, Brunet S, San Miguel JF, Sierra J. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral Blood stem cell Transplantation with Reduced –intensity conditioning in Acute

Myelogenous leukemia and High-risk Myelodysplastic syndromes. *Blood* 100 (6): 2243-2245, 2002

Menéndez P, Pérez Simón JA, Mateos MV, Caballero MD, González M, San Miguel JF, Orfao A. Influence of the different CD34+ and CD34- cell subsets infused on clinical outcome after non-myeloablative allogeneic peripheral blood transplantation from human leucyte antigen-identical sibling donors. *British Journal of Hematology* 119 :135-143, 2002

Caballero MD, González Fraile MI, Vázquez L, Cañizo C, Pérez Simón JA, González M, García Sanz R, López Pérez R, López C, Hernández R, San Miguel JF. Immunotherapy with GM-CSF+IL-2 following a third allogeneic PBSC transplantation in an AML patient. *Frontiers in HaematOncology* 1: 7-9: 2002

Alegre A, Granda A, Martínez- Chamorro C, Diaz Mediavilla J, Martínez R, García Laraña J, Lahuerta JJ, Sureda A, Blade J, de la Rubia J, Hernández Rañada JM, San Miguel JF, for the Spanish registry of transplant in multiple myelomas, Spanish group of hemopoietic transplant (GETH) and Pethema. Different patterns of relapse after autologous PBSC transplantation in multiple myeloma: clinical results of 280 cases from the Spanish Registry. *Haematologica* 87 (6):609-614, 2002

Lahuerta JJ, Grande C, Martínez- López J, de la Serna J, Toscano R, Ortiz MC, Larregla S, Conde E, Insunza A, González-San Miguel JD, Bargay J, Cabrera R, Ju García-Ruiz JC, Albó C, García-Alonso L, Solano F, Vivancos P, León A, San Miguel JF. For the Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos / Trasplante Autólogo de Médula Osea. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de síndromes linfoproliferativos / trasplante autólogo de médula ósea phase II trial. *British Journal of Hematology* 120: 296-300, 2003

Martino R, Giralto S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernández-Avilés F, San Miguel JF, Sierra J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 88: 555-560, 2003

Valcarcel, Caballero D, Mateos MV, Pérez Simón JA, Canals C, Fernández F, Bargay J, Muñiz-Díaz E, González M, San Miguel JF, Sierra J. Chimerism analysis allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation* 31:387-392, 2003

Pérez-Simón JA, Martino R, Alegre A, Tomás JF, De León A, Caballero D, Sureda A, Sierra J, San Miguel JF. Chronic but not acute graft versus host disease improves outcome in multiple myeloma patients after non myeloablative allogeneic transplantation. *British Journal of Hematology* 121:104-108, 2003