

**XVIII LECCIÓN
CONMEMORATIVA
ANTONIO RAICHS**

Trasplante hematopoyético en el siglo XXI: presente y futuro

J. SIERRA GIL

Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción

Es un gran honor escribir estas líneas como resumen de la XVIII lección conmemorativa Antonio Raichs. Lamentablemente, tuve escaso contacto personal con él, al coincidir su jubilación con el inicio de mi actividad como especialista en hematología. Recuerdo de Antonio Raichs su aspecto afable y su sonrisa casi permanente durante las reuniones de nuestra Asociación. Sé por las personas que le conocieron a fondo que tuvo una gran capacidad de trabajo y que fue perseverante, optimista y con visión de futuro¹. Por tener estas cualidades, Antonio Raichs habría destacado también en el área del trasplante hematopoyético, tema de esta lección. La introducción del procedimiento en nuestro país coincidió con el declive de su salud y los últimos años de su carrera, por lo que no pudo brillar en este campo como lo hizo en otros ámbitos de la hematología.

He querido iniciar mi lección dando justo crédito al pasado en la figura de Antonio Raichs. En palabras de Don Santiago Ramón y Cajal “Reverenciar el pasado es ennoblecer el presente y pensar en el futuro”. Con igual fundamento, antes de resaltar el presente y el futuro del trasplante hematopoyético en el siglo XXI, quisiera recordar cómo se ha llegado hasta nuestros días, en esta modalidad de tratamiento que da esperanzas de curación a un número cada vez mayor de enfermos.

Historia del trasplante hematopoyético

Hace menos de 200 años que se conoce la función de la médula ósea humana y hace 100 que se utilizó sin éxito por vía oral para tratar pacientes con anemia. En 1939, Osgood administró por primera vez inyecciones repetidas de una pequeña cantidad de médula ósea por vía intravenosa para tratar la anemia aplásica, sin obtener respuesta². Al año siguiente, Morrison trató infructuosamente otro paciente con inyecciones intraesternales de médula ósea. Durante la Segunda Guerra Mundial, en los laboratorios secretos de la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos, comenzaron los experimentos sobre administración de médula ósea intravenosa en perros irradiados; la dosis de radioterapia empleada, de tan sólo 350 rads, fue insuficiente para conseguir el implante.

Entre 1949 y 1954, Jacobson, Lorenz, Barnes y Loutit llevaron a cabo importantes experimentos en ratones que demostraron que células obtenidas del bazo o de la médula ósea protegían de la mortalidad causada por irradiación. Se observó además la distinta evolución del trasplante singénico frente al alogénico, al morir los receptores de este último por lo que los investigadores llamaron “enfermedad secundaria”.

En 1957, Thomas y Ferrebee publicaron un trabajo que describió 6 pacientes con neoplasias hematológicas en fase terminal que recibieron irradiación y médula ósea intravenosa de una persona sana (fig. 1)³. Esta experiencia, pionera en el trasplante hematopoyético en humanos, condujo a un injerto transitorio en sólo un paciente. Un año más tarde, Kurnick describió los primeros 2 casos de utilización de médula ósea del propio paciente, criopreservada, por vía intravenosa para proteger de la toxicidad causada por radiación, lo que abrió el camino para nuevas experiencias sobre autotrasplante.

En 1959 Thomas publicó los primeros trasplantes con éxito, realizados a partir de gemelos univitelinos. Aquéllos llevados a cabo a partir de un donante alogénico fracasaron hasta que se reconoció la importancia del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). Este sistema fue descubierto por Dausset y van Rood en 1958. En 1965 Mathé obtuvo por primera vez un implante mantenido a partir de un donante alogénico, aunque el paciente falleció después de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica. En 1969, el grupo de Seattle inició una serie de trasplantes de médula ósea de hermano HLA idéntico en pacientes con aplasia medular o leucemia aguda en fase terminal. Pronto se observó con optimismo que una proporción de los pacientes, aunque minoritaria, sobrevivía en remisión. En 1972 y 1974 aparecieron sendos trabajos del mismo grupo en pacientes con aplasia medular grave, con un 40 % de supervivencia cuando el trasplante se efectuó en una fase temprana de la evolución de la enfermedad. En consecuencia, también en Seattle, comenzaron las experiencias con trasplante en la leucemia aguda en fase precoz.

Los resultados prometedores en estos pacientes despertaron el interés de los hematólogos españoles. En 1976 se efectuó en nuestro país el primer trasplante singénico de médula ósea y pocos meses después el primer alogénico, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en el Hospital Clínic, respectivamente. El

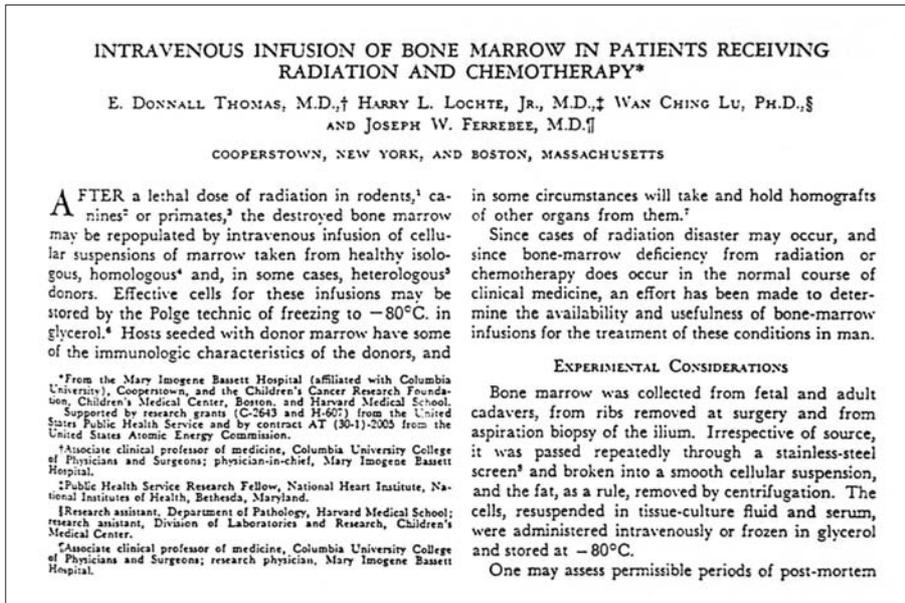


Figura 1. Primera publicación sobre trasplante hematopoyético en humanos. (Thomas et al, N Engl J Med. 1957;257:491-6.)

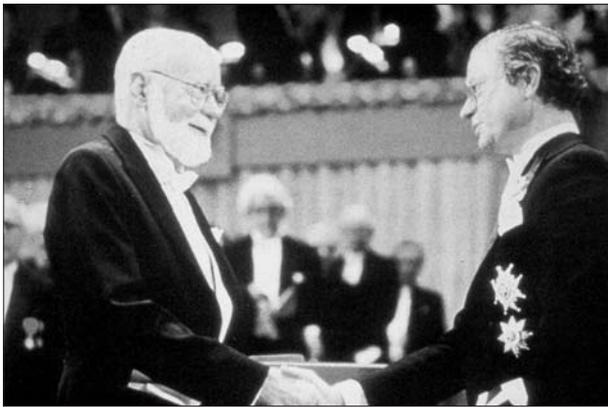


Figura 2. Donnall Thomas recibe el Premio Nobel de Medicina en 1990.

impulso de los Dres. Rozman, Domingo-Albós y Grañena fue esencial para establecer los primeros programas de trasplante hematopoyético de España.

El primer trasplante de donante no emparentado en el mundo se llevó a cabo en 1972 y en 1973 se creó el Anthony Nolan Registry, para facilitar este tipo de procedimientos en los pacientes sin familiar compatible. El primer trasplante de un donante no emparentado en España se realizó en 1989. Ese mismo año, Gluckman hizo el primer trasplante con progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical. Al año siguiente, en 1990, Donnall Thomas recibió el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre trasplante hematopoyético en humanos (fig. 2). Un año más tarde, en 1991, se creó el Registro Español de donantes de médula ósea (REDMO).

Hasta finales de los años 1980, la práctica totalidad de los trasplantes hematopoyéticos se efectuaban con médula ósea. En los últimos años de esa década se comenzó a preconizar el empleo de progenitores hema-

in some circumstances will take and hold homografts of other organs from them.⁷

Since cases of radiation disaster may occur, and since bone-marrow deficiency from radiation or chemotherapy does occur in the normal course of clinical medicine, an effort has been made to determine the availability and usefulness of bone-marrow infusions for the treatment of these conditions in man.

EXPERIMENTAL CONSIDERATIONS

Bone marrow was collected from fetal and adult cadavers, from ribs removed at surgery and from aspiration biopsy of the ilium. Irrespective of source, it was passed repeatedly through a stainless-steel screen⁸ and broken into a smooth cellular suspension, and the fat, as a rule, removed by centrifugation. The cells, resuspended in tissue-culture fluid and serum, were administered intravenously or frozen in glycerol and stored at -80°C .

One may assess permissible periods of post-mortem

topoyéticos de sangre periférica del propio paciente, obtenidos en la fase de recuperación hematológica posterior a la aplasia posquimioterapia. La introducción para uso clínico de los factores estimulantes de colonias granulomonocíticas y granulocíticas hizo aumentar rápidamente el número de trasplantes de sangre periférica desde principios de los años 1990, al mejorar los factores el efecto movilizador de la quimioterapia y hacer posible recoger progenitores sin necesidad de ésta. El uso de la sangre periférica para alotrasplante se retrasó unos años por el temor a su elevado contenido de linfocitos T, que podría favorecer el desarrollo de EICH frecuente y grave. España estuvo entre los países que hicieron más rápidamente la transición de la médula a la periferia en el trasplante de hermano HLA-idéntico. De hecho, en muchas instituciones el programa de alotrasplante comenzó con esta última fuente, sin disponer de la deseable experiencia previa con médula ósea.

Los últimos años de la década de 1990 y los primeros del nuevo milenio se han caracterizado por la generalización del empleo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, el crecimiento de los registros de donantes no emparentados, el aumento de unidades de cordón umbilical disponibles y el avance, desde las primeras experiencias en 1995, de los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida⁴⁻¹². Con este último método, la actividad de los grupos españoles, que comenzó en 1998, es notable y destaca internacionalmente^{13,14}.

El presente del trasplante hematopoyético

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es, hoy en día, una modalidad de tratamiento de aplicación creciente en los enfermos hematológicos. Las indicaciones del procedimiento en el Hospital de la

Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, en los últimos 10 años, aparecen en la figura 3.

Cada año se llevan a cabo en el mundo 50.000 trasplantes, aproximadamente. La base de datos del grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético muestra que durante 2004 se realizaron en nuestro continente 21.618 trasplantes en 33 países. España se encuentra entre los países con mayor número de trasplantes por habitante, junto con Alemania, Francia, Italia, Suecia, Finlandia e Israel¹². En concreto, las memorias de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) indican que el número de procedimientos llevado a cabo en nuestro país en 2003 fue de 1.935, realizados por 72 equipos distintos.

Durante la década de los años 1990 se observó un espectacular aumento anual del número de trasplantes. En los últimos años, se ha constatado una estabilización en el número de procedimientos, debido principalmente a la práctica desaparición de algunas indicaciones como la neoplasia de mama, y a la disminución de otras como la leucemia mieloide crónica, al aparecer alternativas al trasplante como el imatinib^{15,16}.

En la actualidad, el 70 % de trasplantes efectuados en España son autólogos, también denominados autogénicos o autotrasplantes, realizados con progenitores hematopoyéticos del propio paciente. En el 30 % restante son trasplantes alogénicos, a partir de un hermano HLA-idéntico (21,6 %), de un familiar distinto al anterior (1,4 %) o de un donante no emparentado (7 %). Los trasplantes isogénicos o singénicos son una pequeña proporción, que no supera el 0,2 %.

La proporción de trasplantes de donante no emparentado, respecto al total de alogénicos ha aumentado a lo largo de los años. En Europa esta proporción es actualmente el 32 % y en España de sólo el 11 %. La figura 4 refleja como el número de estos trasplantes en nuestro país, respecto a su población, es inferior al observado en otras naciones de nuestro continente.

Además del tipo de donante, también ha variado la fuente de progenitores hematopoyéticos a lo largo de los años, con un empleo creciente de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. En 2003, el 98 % de los autotrasplantes efectuados en España fueron de sangre periférica. Los trasplantes de progenitores de sangre periférica alogénicos aumentaron en nuestro país del 24 % en 1995 al 81 % en 2003. Esta proporción tan elevada supera la media europea que se sitúa en el 70 %.

Otra fuente de progenitores hematopoyéticos de aplicación cada vez más frecuente es la sangre de cordón umbilical. Este tipo de trasplantes supuso el 42 % de los trasplantes de donante no emparentado realizados en España en 2003. Es de destacar que en nuestro medio los trasplantes de progenitores de cordón umbilical se emplean con frecuencia en adultos, ya que la proporción respecto al total de no emparentados en los mayores de 16 años fue del 39 %. Los progenitores de cordón umbilical tienen la ventaja de su más rápida disponibilidad que los de donantes adultos y que pueden aplicarse criterios menos estrictos de histocompatibilidad entre donante y receptor.

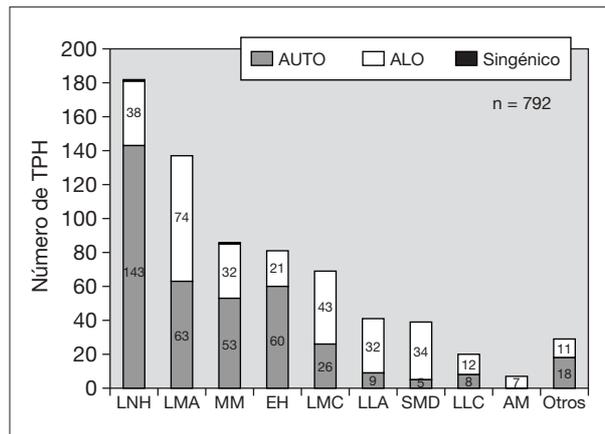


Figura 3. Indicaciones del trasplante hematopoyético (TPH) en los últimos 10 años (1995-2004) en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Auto: autotrasplante; alo: trasplante alogénico; sin: trasplante singénico.

Los resultados del trasplante hematopoyético han mejorado en los últimos años, a consecuencia de los progresos en la prevención y tratamiento de sus complicaciones, así como al acortamiento de los períodos de citopenias e inmunodepresión al introducir los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. En los trasplantes de donante no emparentado el avance más significativo ha sido la posibilidad de realizar el estudio de histocompatibilidad con técnicas moleculares de alta resolución, para seleccionar las parejas donante-receptor con la máxima similitud¹⁷. En general, los resultados del trasplante son mejores si el paciente es joven, la enfermedad está en fase temprana y, en el trasplante alogénico, si existe identidad completa HLA y el paciente es seronegativo para el citomegalovirus.

Como ejemplo de la mejora de los resultados, en las figuras 5 y 6, que corresponden a pacientes con leucemia mieloide aguda en primera remisión completa, aparecen la supervivencia libre de enfermedad y la mortalidad por complicaciones, después de autotrasplante y de trasplante de hermano HLA-idéntico, respectivamente, en dos períodos consecutivos de tiempo en España. En el trasplante de donante no emparentado adulto, los resultados son en la práctica un 10 % inferiores a los de un hermano HLA-idéntico, mientras que los del trasplante de progenitores de cordón umbilical con celularidad abundante, son similares a los de no emparentado.

Avances recientes

En los últimos años hemos asistido a avances significativos en diversos ámbitos del trasplante. Se han perfilado sus indicaciones, al disponer de resultados de estudios prospectivos que compararon el trasplante con la quimioterapia. Particularmente importantes son los análisis que han desaconsejado su realización generalizada en pacientes con neoplasia de mama

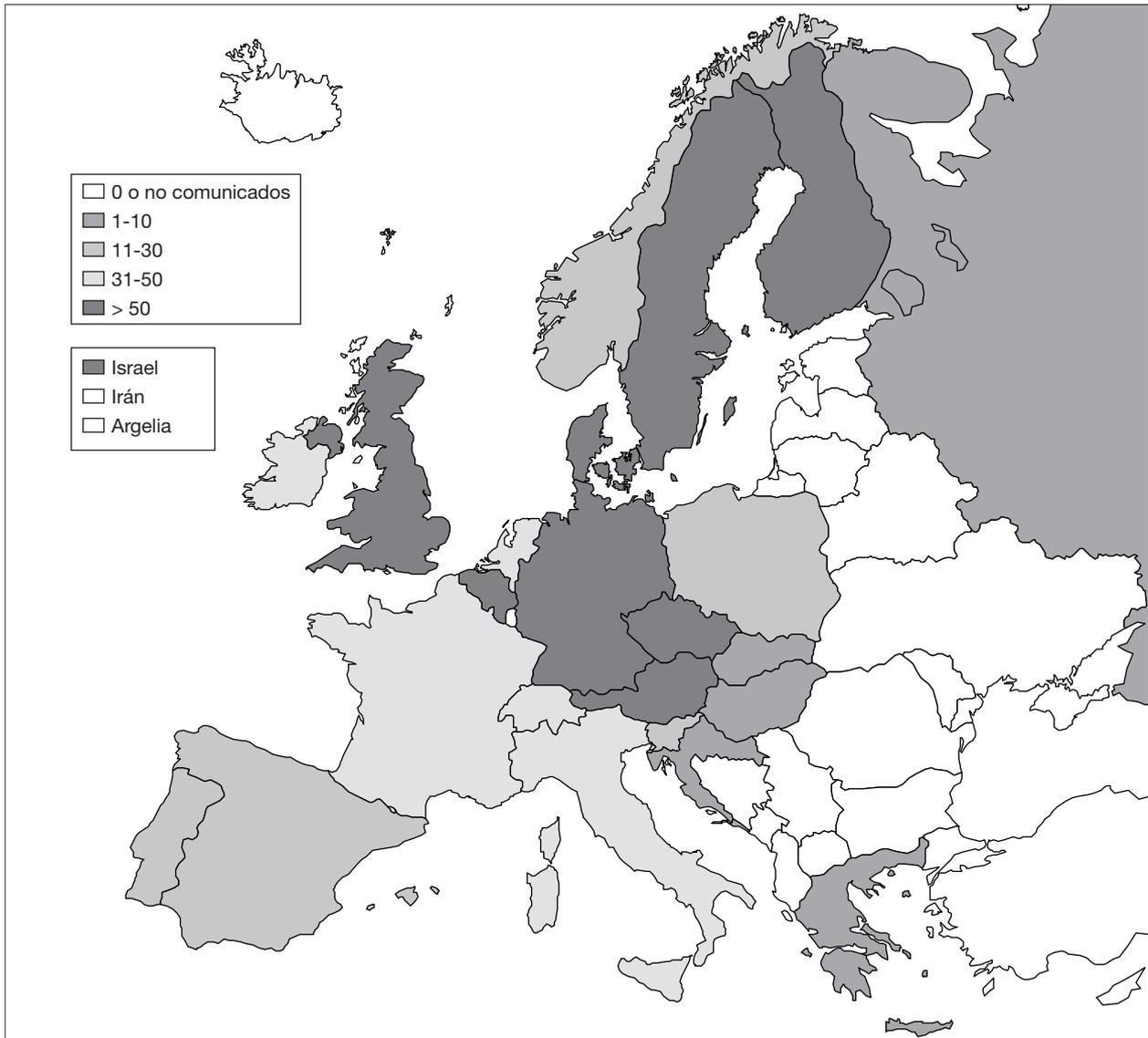


Figura 4. Número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos por cada 10 millones de habitantes en los países europeos. Datos del European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Group correspondientes al año 2002. España se situó en el grupo entre 11 y 30 trasplantes.

avanzada y aquellos que permiten definir mejor el papel del autotrasplante en los linfomas, por ser ambas indicaciones las más frecuentes en la década de los años 1990. También ha comenzado a investigarse sobre nuevas indicaciones, como por ejemplo las enfermedades autoinmunes, donde el autotrasplante se aplica como método de inmunodepresión intensa, a la vez que se pretende una “puesta a cero” del sistema inmunitario en el paciente que evite la agresión de los tejidos del propio paciente¹⁸.

El uso generalizado de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, con la consiguiente reducción en la duración de la neutropenia y la más rápida reconstitución inmune, así como el descubrimiento de nuevos agentes antiinfecciosos han mejorado la morbilidad y mortalidad infecciosa. Los factores estimulantes de colonias granulocíticas, eritroides y de queratinocitos son sustancias de soporte que disminuyen la morbilidad

del trasplante. Merecen destacarse también los nuevos antifúngicos, como las formulaciones lipídicas de anfotericina, itraconazol, voriconazol y caspofungina. Sin duda, estos fármacos son menos tóxicos que la anfotericina convencional y en algunas circunstancias parecen más eficaces. Como contrapartida, su elevado coste limita en la práctica en parte su empleo generalizado en los pacientes, al poner en serias dificultades los presupuestos hospitalarios.

Otro avance destacable es el acceso cada vez más fácil y más rápido a donantes no emparentados, en los pacientes sin un familiar HLA-idéntico. Ello es posible gracias al desarrollo de una extensa red de registros de voluntarios para la donación de progenitores hematopoyéticos. En España, el REDMO incluye alrededor de 50.000 donantes, en su mayoría tipados en clase I y clase II. Hay que destacar que el REDMO ha agilizado de forma muy notable el tiempo de bús-

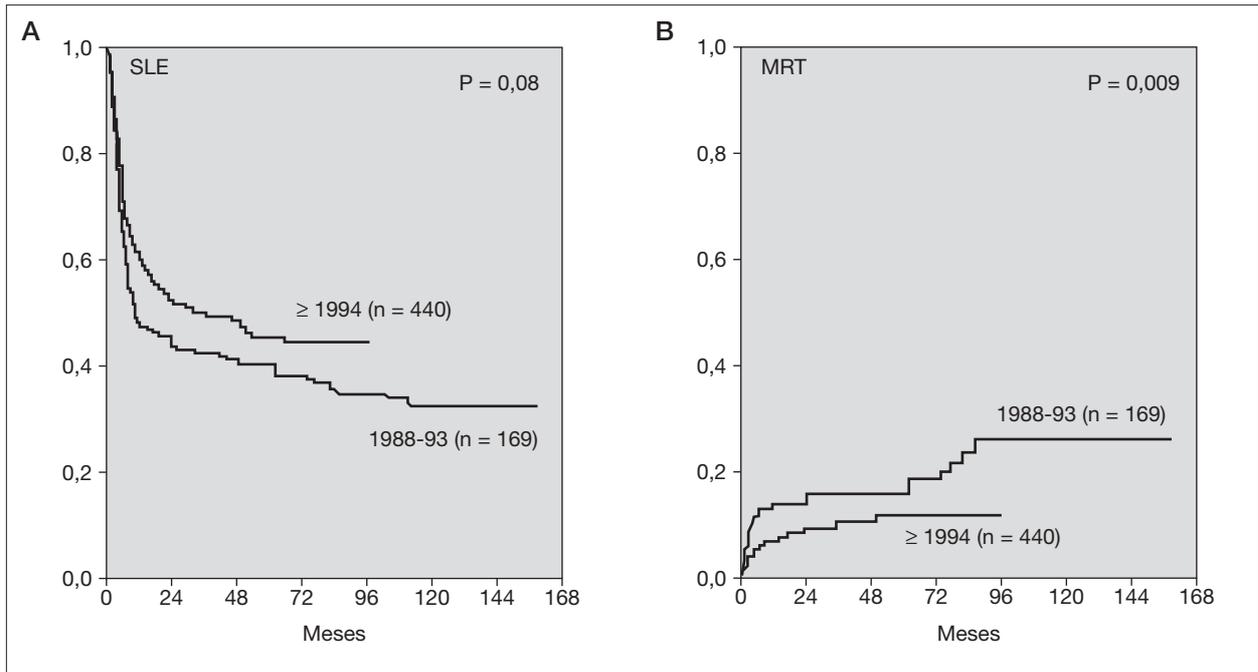


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **(A)** y mortalidad por complicaciones (MRT) **(B)** después de autotrasplante hematopoyético en la leucemia mieloide aguda en primera remisión completa. Mejora de los resultados en España en el período más reciente.

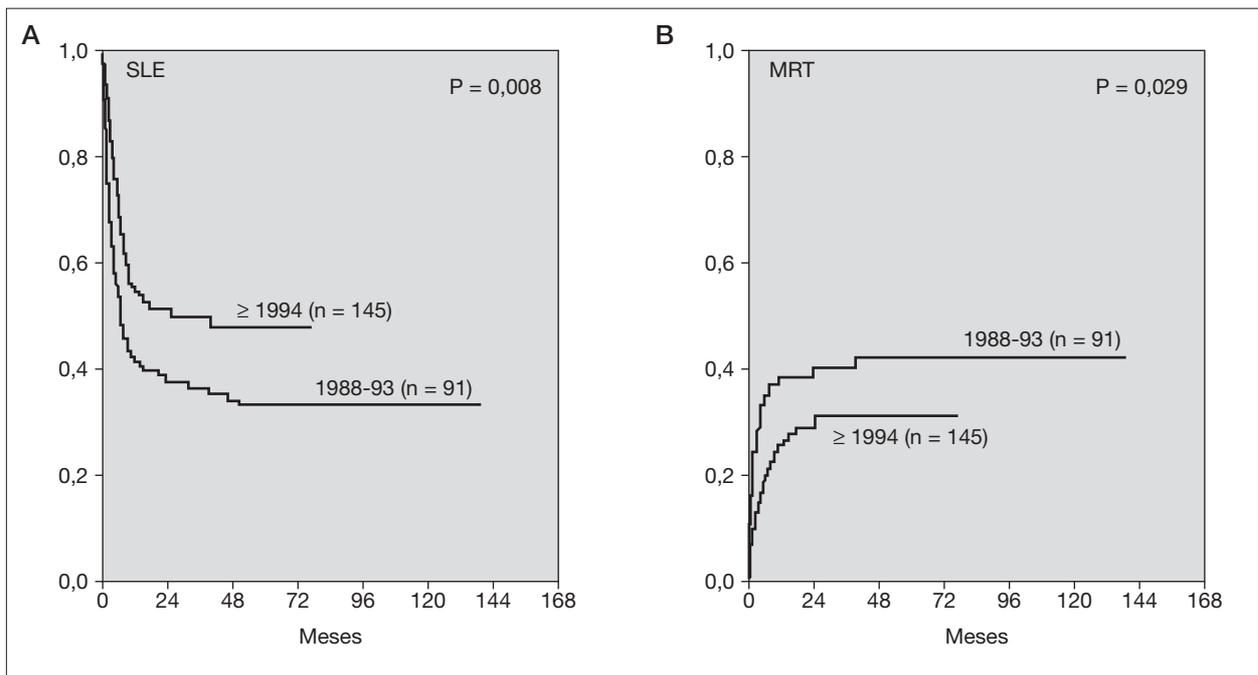


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **(A)** y mortalidad por complicaciones (MRT) **(B)** después de trasplante de hermano HLA-idéntico (derecha) en la leucemia mieloide aguda en primera remisión completa. Mejora de los resultados en España en el período más reciente.

queda hasta identificar un donante potencial, que ha disminuido de 6 meses en 1996 a 51 días en 2004 (fig. 7). La identificación de una unidad de cordón umbilical es todavía más rápida, de sólo pocas semanas, como consecuencia del número disponible, que aumenta rápidamente, y de los criterios de histocompatibilidad menos estrictos que para la médula ósea.

Como refleja la figura 8, el número de unidades de cordón criopreservadas en España ha aumentado rápidamente en los últimos años hasta casi 18.000, lo que ha situado a los Bancos de Cordón españoles a la cabeza de Europa.

La prevención y el tratamiento de la EICH son aspectos todavía pendientes, sin que los nuevos agentes

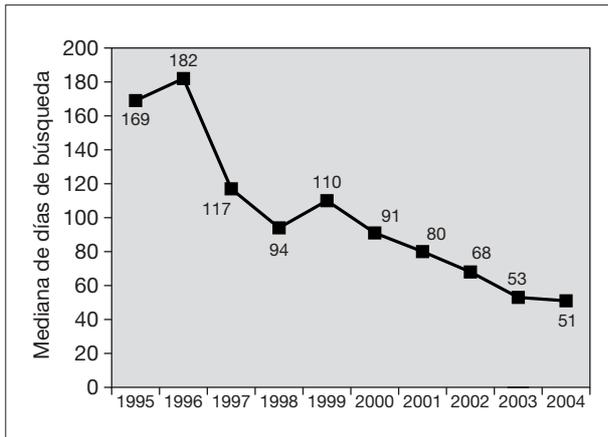


Figura 7. Disminución del tiempo mediano hasta identificar un donante no emparentado HLA compatible a través del REDMO.

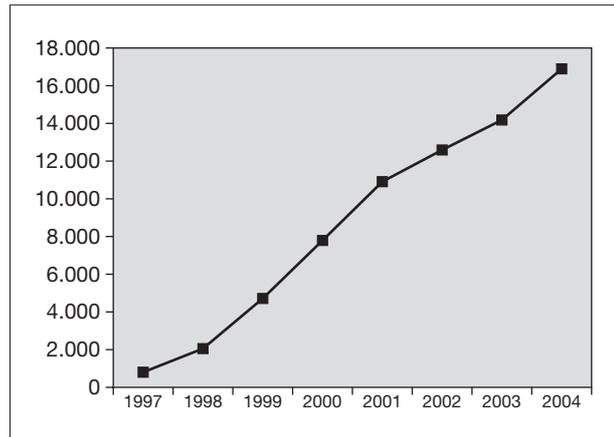


Figura 8. Aumento del número de unidades de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical en los Bancos Españoles.

disponibles hayan controlado adecuadamente esta complicación en una proporción importante de casos. Las técnicas de depleción T han mejorado en los últimos años, al ponerse a punto y aplicarse con éxito la técnica de selección de células CD34 positivas. Éste y otros métodos de separación celular del inóculo permiten actualmente administrar cantidades controladas de linfocitos T CD3 positivos, en un intento de prevenir la EICH grave y mantener la reacción del injerto contra el tumor (RIT). Con todo, este difícil equilibrio todavía está por conseguir. En los últimos años se ha hecho hincapié en que la RIT es un componente esencial, y probablemente el más importante, para la erradicación de las neoplasias

tratadas mediante trasplante hematopoyético. Los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida, con limitado efecto antitumoral, han puesto de manifiesto la relación directa entre el desarrollo de EICH y la disminución de las recaídas neoplásicas postrasplante. El grupo español ha demostrado que la RIT se manifiesta con su máxima intensidad en el contexto de la EICH crónica y que su efecto positivo aparece en diversas enfermedades como la leucemia mieloide aguda¹⁴, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, o la enfermedad de Hodgkin (fig. 9). La intensidad reducida del acondicionamiento permite trasplantar enfermos cada vez mayores y con enfermedades asociadas que contraindicarían un pro-

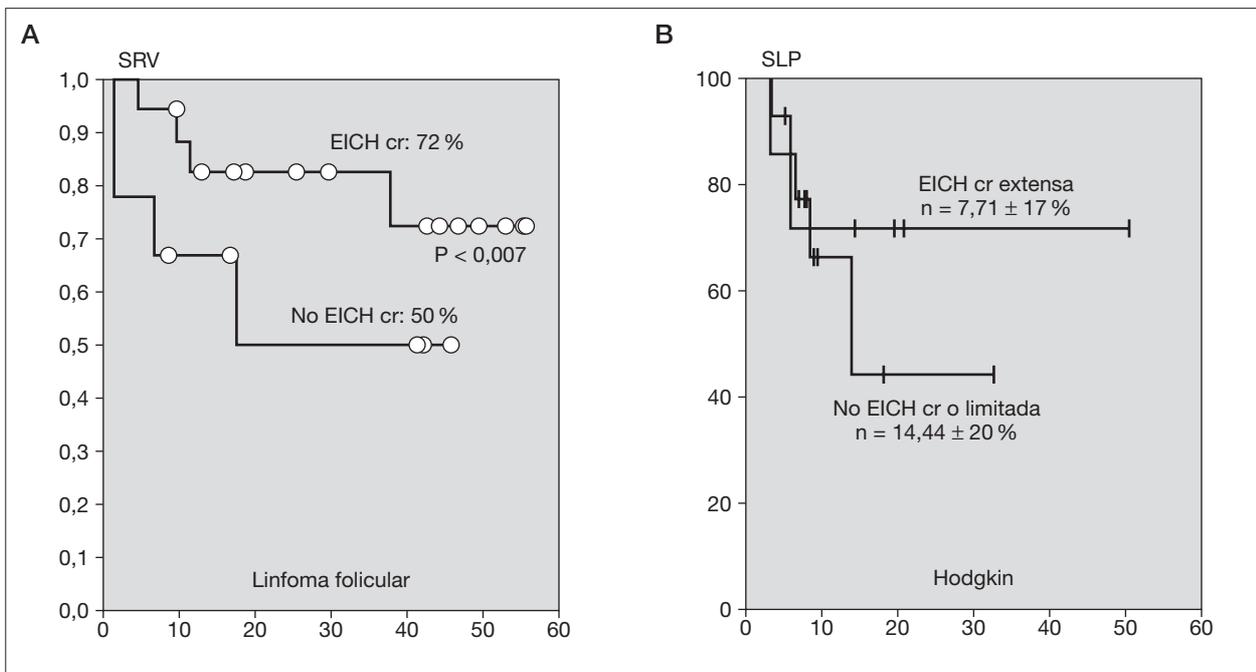
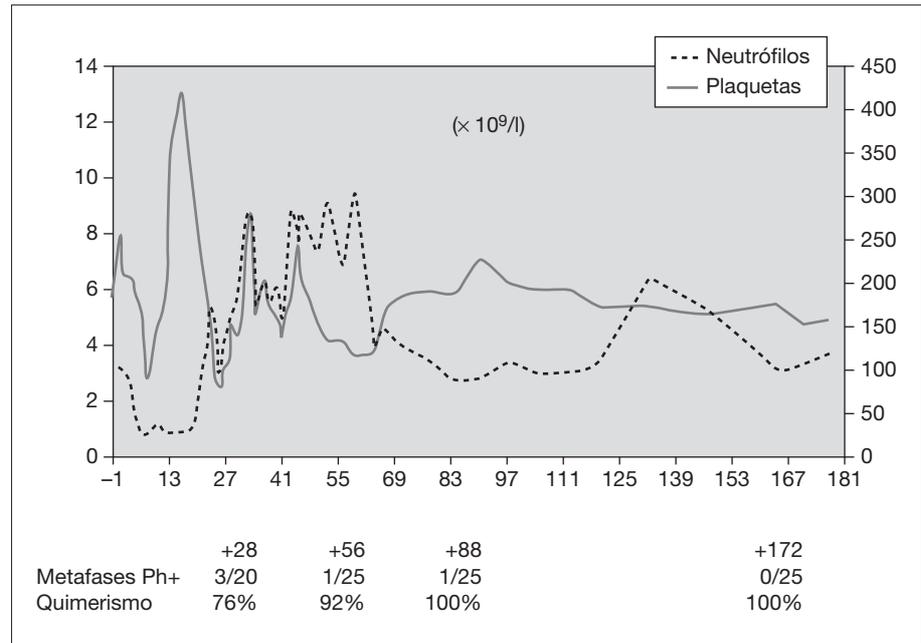


Figura 9. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida. Experiencia Española en linfoma folicular (A) y enfermedad de Hodgkin (B). Efecto favorable del desarrollo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica. SRV: supervivencia; SLP: supervivencia libre de progresión.

Figura 10. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida en medio ambulatorio. Primera experiencia española (Salar et al). El período de neutropenia fue muy breve y sólo fue precisa una transfusión plaquetaria. La paciente, de 62 años de edad, estaba afectada de leucemia mieloide crónica (LMC) y no presentó alopecia o mucositis postrasplante. A partir de la cuarta semana se observó una disminución de las metafases Filadelfia positivas y una progresión a quimerismo completo del donante. La enferma se encuentra a 5 años del trasplante, en remisión molecular de su LMC.



cedimiento convencional. Este tipo de acondicionamientos de intensidad atenuada, así como la mejora del tratamiento antiemético y la aparición de antibacterianos de amplio espectro, gran eficacia y administración una sola vez al día, permiten plantearse la realización en el medio ambulatorio de una proporción creciente de trasplantes. En nuestro país, esto es ya una realidad tanto en el autotrasplante como en ciertos casos de trasplante alogénico (fig. 10)¹⁹.

El futuro del trasplante hematopoyético

No es fácil predecir el futuro, en ninguna circunstancia y tampoco en lo referente al trasplante hematopoyético. El análisis del pasado y del presente de esta modalidad de tratamiento nos proporciona algunas pistas. Los progresos recientes en el conocimiento de la fisiopatología molecular de las hemopatías y el desarrollo de terapias dirigidas a restablecer el funcionamiento normal de las células neoplásicas, nos sitúa el trasplante en un contexto diferente²⁰. El desarrollo de la genómica y de la proteómica contribuirá a definir con precisión grupos pronósticos en los pacientes con hemopatías graves y a identificar los enfermos que precisen un tratamiento que incluya un trasplante hematopoyético²¹.

En un futuro no lejano el tratamiento de las hemopatías se alejará de la administración indiscriminada de tratamiento citotóxico en dosis muy elevada. El autotrasplante, que se fundamenta exclusivamente en ese efecto, es probable que tienda a disminuir.

Se identificarán con mayor precisión los mecanismos alterados en las células neoplásicas y se ampliará el diseño informático de agentes específicos destinados a restablecer la normalidad. Salvo en los casos en los que sea preciso sustituir una hematopoyesis insuficiente o lesionada, el trasplante alogénico se utilizará como forma de inmunoterapia celular, combinado con los agentes antes mencionados. Para conseguir el implante se utilizarán acondicionamientos selectivos, destinados a eliminar las subpoblaciones celulares del receptor responsables del rechazo del injerto. Se conocerán mejor las células efectoras de la EICH y de la RIT y se seleccionarán estas últimas, para potenciar la inmunoterapia con el mínimo riesgo para el paciente²². Asimismo, se identificará el papel regulador de células accesorias del inóculo, como las mesenquimatosas y otras²³, para disminuir la EICH y favorecer el implante. Con este último objetivo, se desarrollarán técnicas de expansión más eficaces que las actuales, que aumenten el número de células progenitoras con capacidad de autorrenovación, que aseguren el implante a largo plazo, a la vez que se administran otras que reducen al mínimo el tiempo de neutropenia.

La mejora en la eficiencia de los métodos de transducción dará un nuevo impulso a la terapia génica, tanto para aportar genes deficitarios como para insertar otros que nos permitan el seguimiento de las células trasplantadas o el control de su función. En ese sentido, ya han comenzado las primeras experiencias clínicas con la inserción de genes suicidas en linfocitos T para eliminarlos cuando aparece la EICH grave. La reducción de la natalidad en los países occidentales hará que la proporción de alotrasplantes de donantes no emparentados sea muy superior a la de aquellos de hermano HLA-idéntico. Los registros tendrán la mayoría de sus donantes tipados con técnicas moleculares, lo que aumentará la rapidez en la selección de parejas donante-receptor idénticas. Se identificarán nuevos genes implicados en la histocompatibilidad y se identificarán las disparidades alélicas relevantes y aquellas en las que las diferencias son más permisibles. Aumentará de forma muy significativa la utili-

haematologica/edición española | 2005;90(Supl 1) | 79 |

zación de células progenitoras de cordón umbilical, gracias a la mejora en las técnicas de expansión y al desarrollo de nuevos factores estimulantes de colonias que aceleren el injerto hematopoyético. Mejorará la técnica del trasplante haploidéntico, al disponer de criterios para seleccionar el familiar más adecuado y ser posible administrar poblaciones selectivas de células capaces de reconstituir la inmunidad antiinfecciosa y antitumoral sin desarrollar EICH.

Aparecerán nuevas familias de fármacos que permitirán prevenir y tratar las complicaciones del trasplante de forma eficaz, particularmente de la EICH. El desarrollo de la farmacogenómica hará posible individualizar agentes y dosis para seleccionar aquellos con máxima eficacia y menor toxicidad en cada paciente. Los progresos en las medidas y fármacos de soporte y las mejoras en las estructuras de apoyo a la actividad ambulatoria, como los Hospitales de Día, los programas de atención domiciliaria y el desarrollo de la telemedicina evitarán la hospitalización en la mayor parte de enfermos trasplantados.

El descubrimiento de la versatilidad de las células madre de médula ósea abre nuevos horizontes para su utilización en medicina regenerativa. Los primeros datos sobre su utilización clínica son prometedores²⁴. Quién mejor que los hematólogos, que llevamos décadas trabajando con estas células en el ámbito del trasplante, podemos liderar e impulsar esta línea de investigación, en colaboración con otros especialistas. Finalmente, es deseable que los trasplantes, reflejo de una medicina avanzada, se extiendan a los países en vías de desarrollo. Los habitantes del primer mundo, beneficiarios casi exclusivos de esta modalidad de tratamiento, tenemos la obligación moral de poner al alcance de todos nuestros semejantes esta técnica. Para ello es necesario destinar muchos más recursos económicos a la medicina del segundo y tercer mundo. Asimismo, es preciso formar adecuadamente a los profesionales de esos países, también en este campo. El programa "Outreach" del EBMT (<http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Outreach/whatisebmt11.htm>) que favorece la relación entre unidades de trasplante europeas y de países en vías de desarrollo, es un primer paso en la buena dirección.

Bibliografía

- Rozman C. Breve historia de la hematología española. En: Fernández J, Rozman C, Ríos A, Giral M, Vigil C, editores. Pasado, presente y futuro de la hematología española. Oviedo: KRK Ediciones; 1998. p. 83-128.
- Thomas ED. A history of haemopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 1999;105:330-9.
- Thomas ED, Lochte HL, Ching-Lu W, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491-6.
- Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:231-45.
- Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J, Urbano-Ispizua A, for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 1998. *Hematol J.* 2000;1:333-50.
- Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Urbano-Ispizua A, for the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe 1999. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:899-916.
- Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A, for the Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Special report: Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:813-31.
- Urbano-Ispizua A, Schmitz N, De Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier, et al. Allogeneic and autologous transplantation for the haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:639-46.
- Gratwohl A, J, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe for the Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood.* 2002;100:2374-86.
- Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A, for the Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Economics, health care systems and utilization of hematopoietic cell transplants in Europe. *Br J Haematol.* 2002;117:451-68.
- Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Frassoni F, Niederwieser D, Schmitz N, et al. Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Working Parties Acute (ALWP) Chronic Leukemias (CLWP); Lymphoma Working Party. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia.* 2003;17:941-59.
- Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A. Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indication and impact of team density. A report of the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:855-75.
- Martino R, Caballero MD, Canals C, Simon JA, Solano C, Urbano-Ispizua A, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *Br J Haematol.* 2001;115:653-9.
- Martino R, Caballero MD, Simon JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizua A, et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2002;100:2243-5.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344:1031-7.
- Druker BJ, Sawyers CL, Capdeville R, Ford JM, Baccarani M, Goldman JM. Chronic Myelogenous Leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog).* 2001;87-112.
- Petersdorf E, Anasetti C, Martin PJ, Woolfrey A, Smith A, Mickelson E, et al. Genomics of unrelated-donor hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2001;13:582-9.
- Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Van Laar JM, Farge D, et al. Autoimmune diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:869-79.
- Salar A, Prats M, Muniz E, Clopes A, Martino R, Brunet S, et al. Hematopoietic allogeneic transplantation with attenuated

- conditioning regimen on an outpatient basis. First experience in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:577-9.
20. Ravandi F, Kantarjian H, Giles F, Cortés J. New agents in acute myeloid leukemia and other myeloid disorders. *Cancer*. 2004; 100:441-54.
 21. Staudt LM. Genomics in Hematology. *Semin Hematol*. 2003; 40:367-28.
 22. Xia G, Kovoichich M, Truitt RL, Johnson BD. Tracking ex vivo-expanded CD4+ CD25+ and CD8+ CD25+ regulatory T cells after infusion to prevent donor lymphocyte infusion-induced lethal acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:748-60.
 23. Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, Curtin P, Maziarz RT, Holland HK, et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:389-98.
 24. Mummery C. Stem cell research: Immortality or a healthy old age? *Hematology J (EHA Educ Program)*. 2005;1:17-22.