

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Trasplante autólogo de médula ósea y Enfermedad de Crohn

*Revisión bibliográfica del tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con Enfermedad de Crohn refractaria*

Egilea / Autora:

**Oihane Cabezón Axpe**

Zuzendaria / Directora:

**Olga Merino Ochoa**

© 2022, Oihane Cabezón Axpe

Bilbo, 2022ko apirilaren 27a / Bilbao, 27 de abril de 2022



## ÍNDICE

RESUMEN -----	IV
1. INTRODUCCIÓN-----	1
1.1 Descubrimiento y conceptos generales -----	1
1.2 Prevalencia y epidemiología -----	1
1.3 Patogénesis -----	2
1.4 Clínica, diagnóstico y tratamiento habitual-----	4
1.5 Necesidad de nuevas terapias -----	5
2. OBJETIVOS-----	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS-----	6
4. TPH EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES-----	8
4.1 Primeros casos-----	8
4.2 Objetivos del TPH en la enfermedad de Crohn-----	8
5. PROCEDIMIENTO: TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN LA EC-----	9
5.1 Fases del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos -----	9
5.2 Complicaciones -----	13
5.3 Cuidados necesarios -----	13
6. EVIDENCIA CLÍNICA. ESTUDIOS Y CASOS DESCRITOS-----	14
6.1 2004, PALERMO (Italia): 1 caso-----	15
6.2 2005, CHICAGO (EEUU): 12 casos -----	15
6.3 2008, MILÁN (Italia): 4 casos -----	17
6.4 2010, CHICAGO (EEUU): 24 casos -----	18
6.5 2011, LEIDEN (Holanda): 3 pacientes (2 casos TAPH) -----	20
6.6 2011, MILÁN (Italia): 6 casos -----	21

6.7	2012, FRIBURGO (Alemania): 12 paciente (9 casos TAPH) -----	23
6.8	2014, REINO UNIDO: 6 casos -----	26
6.9	2015, ASTIC ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn Disease trial</i> ): 48 pacientes (23 casos TAPH) -----	27
6.10	2017, ANÁLISIS DE LOS DATOS DE ASTIC: 38 casos -----	31
6.11	2015, BARCELONA (España): 26 pacientes (21 casos TAPH) -----	33
6.12	2017 BARCELONA (España): 35 pacientes (29 casos TAPH) -----	35
6.13	2017, BRASIL: 14 casos-----	38
6.14	2019, ASTIClite ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's disease-Low Intensity Therapy Evaluation</i> ) -----	39
7.	DISCUSIÓN-----	41
8.	CONCLUSIONES Y VISTAS A FUTURO-----	44
9.	BIBLIOGRAFÍA -----	45

## ANEXOS

Tabla 1.	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI). Cálculo e interpretación de la herramienta CDAI para valorar la actividad clínica de la enfermedad de Crohn. -----	VI
Tabla 2.	Datos clínicos de base. Características clínicas basales de los pacientes seleccionados en el estudio de Milán de 2008. -----	VI
Tabla 3.	Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio de Leiden de 2011. -----	VII
Tabla 4.	Características clínicas de los pacientes sometidos a TAPH en el estudio de Milán de 2011. -----	VII
Tabla 5.	Perfil de los pacientes seleccionados en Friburgo 2012.-----	VIII
Tabla 6.	Demografía y resultados del TAPH en los pacientes seleccionados y tratados en Reino Unido en 2014. -----	IX

Tabla 7. Resultados del ensayo clínico ASTIC 2015. Resultados obtenidos según las variables principales y secundarias del estudio. -----	X
Tabla 8. Resultados del análisis efectuado en base a los datos del ensayo ASTIC en 2017. Valores de base y al año post-TAPH de la actividad clínica y endoscópica y de la calidad de vida, según diferentes escalas de medición. -----	X
Tabla 9. Complicaciones del TAPH descritas en el estudio de Brasil de 2017. Efectos adversos acontecidos durante la movilización, acondicionamiento y tiempo de seguimiento. -----	XI
Tabla 10. Resumen de los estudios publicados sobre TAPH en la EC refractaria. Se incluyen los estudios más relevantes efectuados hasta la fecha, incluyendo el número de pacientes seleccionados, el procedimiento y protocolo de cada estudio y las complicaciones o efectos adversos reportados. -----	XII

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Crohn (EC) constituye una patología inflamatoria intestinal de carácter autoinmune y curso crónico recurrente. En su etiopatogenia, factores genéticos y ambientales generan una disrupción de la barrera intestinal y una activación inapropiada del sistema inmune, desencadenando una inflamación intestinal aberrante mantenida. La enfermedad de Crohn puede producir graves implicaciones físicas y emocionales en los pacientes que la padecen, afectando a su calidad de vida. En la actualidad, ni los tratamientos inmunosupresores disponibles ni las intervenciones quirúrgicas resultan curativas, de modo que se hace necesario buscar alternativas terapéuticas que permitan modificar la historia natural de la enfermedad. En esta línea, se ha contemplado el empleo del trasplante de médula ósea en casos de enfermedad de Crohn refractaria no candidata a cirugía.

**Objetivos:** Conocer los principios de la utilización del trasplante autólogo de médula ósea como tratamiento alternativo de la enfermedad de Crohn refractaria a múltiples terapias y no subsidiaria de cirugía. Evaluar la eficacia y toxicidad descrita en los estudios y casos reportados, de cara a conocer el papel actual y futuro de esta terapia en el algoritmo terapéutico de la EC.

**Métodos:** Revisión bibliográfica de la literatura existente acerca del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria a los tratamientos convencionales. Descripción y desarrollo de los estudios observacionales, series de casos y ensayos clínicos más relevantes realizados y publicados hasta marzo de 2022.

**Resultados:** Mediante el análisis de 14 estudios publicados, se observó que una proporción de pacientes con EC sometidos a trasplante experimentaron remisiones de duración variable y en ocasiones, equiparable a la observada con los tratamientos farmacológicos habituales. No obstante, se reportaron numerosas recaídas tras el procedimiento, desestimando el papel curativo postulado inicialmente. Los brotes recurrentes post-trasplante pudieron ser controlados en gran medida con la reintroducción de inmunosupresores previamente ineficaces, gracias a una “resensibilización” a los mismos. La toxicidad y los efectos adversos, sobre todo las infecciones, fueron frecuentes y relevantes en la mayoría de los estudios, de ahí que el

tratamiento se limite a pacientes sin alternativas terapéuticas y aplicando siempre medidas de soporte y cuidado intensivas.

**Conclusiones:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede inducir una remisión temporal de la actividad de la enfermedad de Crohn en pacientes no respondedores a otras terapias. Supone un tratamiento experimental no curativo y no exento de riesgos, por lo que, por el momento, solo se contempla en casos en los que no existen alternativas terapéuticas (y no en la práctica clínica diaria).

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn refractaria, trasplante autólogo de médula ósea, células madre, remisión, toxicidad.

**Abreviaturas:** EC=Enfermedad de Crohn, EII=Enfermedad Inflamatoria Intestinal, TPH= Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, TAPH=Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos, EBMT=*European Group for Blood and Marrow Transplantation*, ASTIC=*Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn disease trial*, ASTIClite=*Autologous Stem Cell Transplantation in refractory Crohn's disease-Low Intensity Therapy Evaluation*, CDAI=*Crohn's Disease Activity Index*, CCSI=*Craig Crohn's Severity Index*, CMF=ciclofosfamida, G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos, ATG=globulina antitimocítica, TNF $\alpha$ =factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Descubrimiento y conceptos generales

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que cursa en forma de brotes de actividad y periodos de remisión. Se engloba dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), junto con la colitis ulcerosa y fue descrita por primera vez a principios del siglo XX (año 1932) por Ginzburg y Oppenheimer<sup>(1)</sup>, como una ileitis terminal que afectaba a adultos jóvenes. Un siglo después se sabe que la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, e incluso puede acompañarse de manifestaciones extraintestinales, si bien lo más frecuente es la afectación del íleon distal. La EC se caracteriza por una inflamación transmural y parcheada del tubo digestivo, lo que acarrea episodios de deposiciones diarreicas hemáticas o no, asociadas a dolor abdominal, hiporexia y pérdida de peso<sup>(2)</sup>. Su etiología es multifactorial y compleja y, pese a los avances en la investigación de su origen, hoy día siguen sin conocerse los factores concretos que la desencadenan, aunque sí se han descrito algunos mecanismos fisiopatológicos implicados.

## 1.2 Prevalencia y epidemiología

En España, la enfermedad de Crohn afecta a alrededor de 16.2 personas/100.000 habitantes<sup>(3)</sup>. En general, suele diagnosticarse entre la segunda y tercera década de la vida y no hay diferencias entre sexos. La prevalencia de la EC es mayor en países desarrollados que en subdesarrollados y en concreto, los países del norte de Europa presentan el mayor número de casos a nivel mundial<sup>(4)</sup>. Además, la enfermedad inflamatoria intestinal es más prevalente en raza blanca, clases socioeconómicas altas y en casos con familiares afectados, de modo que existe agrupamiento familiar, con un riesgo aumentado de 8 a 10 veces<sup>(5)</sup>. En la literatura científica, se han descrito numerosas regiones de susceptibilidad en el genoma humano que parecen incrementar el riesgo de padecer EC, entre ellas mutaciones en NOD2/CARD15, IL10 y FUT2<sup>(5)</sup>, relacionadas en su mayoría con el sistema inmune. La presencia de dichas mutaciones, aunque no determina siempre por sí sola el desarrollo de la EC, sí se ha asociado a un debut más precoz, sobre todo en las formas particulares monogénicas de la



enfermedad. Otros factores asociados a un riesgo incrementado de padecer EC son el tabaquismo, la toma de anticonceptivos y la apendicectomía.

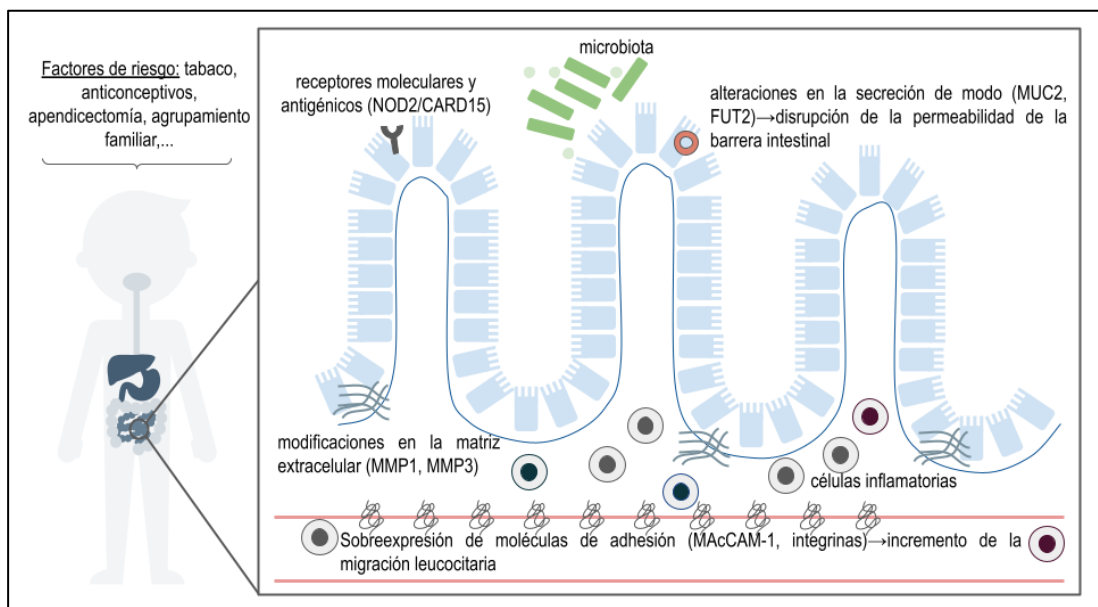
### 1.3 Patogénesis<sup>(1)</sup>

El aparato gastrointestinal constituye un pilar fundamental en el mantenimiento de la homeostasis inmune, pues protege al organismo de agentes patógenos a la vez que genera tolerancia frente a antígenos inocuos (autoantígenos, antígenos alimentarios, microbiota). Sin embargo, en la EII, dicho balance se rompe y se genera una respuesta inmune desproporcionada frente a antígenos de bacterias luminales. Se postula que en el desarrollo de la EC intervienen factores ambientales (ej. infecciones), factores genéticos y epigenéticos y alteraciones de la microbiota (ej. disbiosis microbiana), la cual desempeña un papel indispensable en el desarrollo y maduración de la respuesta inmune (*Ilustración 1*). Más aun, se cree que el estilo de vida podría estar implicado en el desarrollo de la EC, pues tanto el tabaco como el uso de antibióticos desde la temprana infancia pueden generar cambios en la propia microbiota<sup>(4)</sup>.

En cuanto a las células y mecanismos inmunológicos implicados, estudios recientes revelan la implicación tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. En relación a la respuesta inespecífica, se ha observado un aumento de la permeabilidad y cambios en la secreción de moco (genes MUC2 y FUT2) a nivel de la barrera mucosa intestinal de pacientes con EC. Se desconoce si se trata de una consecuencia de la inflamación o si supone el inicio de la activación del sistema inmune. Y es que los polimorfismos y los genes de susceptibilidad descritos en la EC se relacionan con proteínas y componentes de la barrera epitelial encargados del reconocimiento molecular y antigénico (receptores de reconocimiento de patrones NOD2/CARD15). Estas alteraciones en la mucosa intestinal suponen una perturbación de la permeabilidad de la barrera y del reconocimiento de antígenos y péptidos. De esta manera, el paso de antígenos luminales a la lámina propia inicia una señal de activación del sistema inmune, liberándose gran cantidad de citocinas proinflamatorias que promueven el reclutamiento de células inflamatorias.

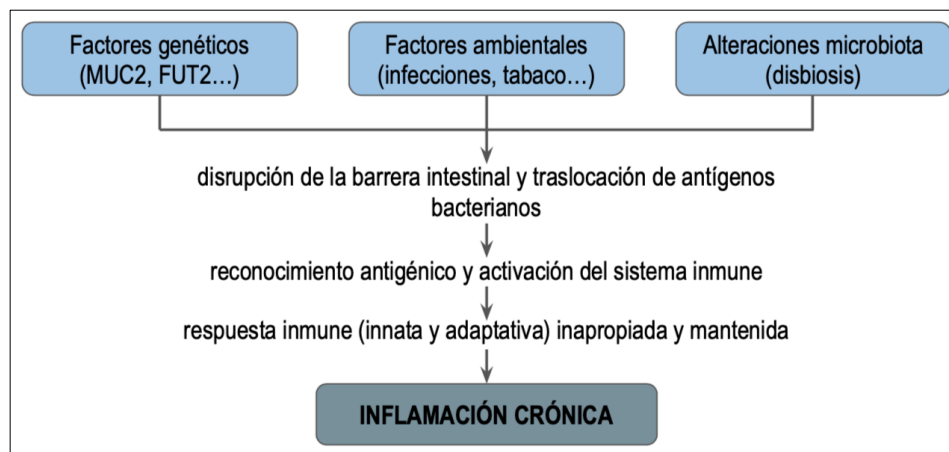
Por otro lado, también interviene la respuesta inmune adquirida, mediada por un aumento de linfocitos Th1 e interleucinas 12, 23 y 34, y un desbalance entre los linfocitos T reguladores y los efectores. De hecho, se ha hallado gran cantidad de

monocitos y linfocitos B, T y “*natural killer*” (NK) infiltrando la mucosa intestinal de pacientes con EC. Ante la cascada de citocinas y la falta de mecanismos de regulación, las células inmunitarias se dirigen al foco inflamatorio, perpetuando la inflamación. Asimismo, se han descrito modificaciones en la composición de la matriz extracelular (aumento de proteínas CD44 y CD26, metaloproteínas MMP1 y MMP3) y sobreexpresión de moléculas de adhesión (MacCAM-1, integrina  $\alpha4\beta4$ ), responsables al parecer del incremento de la migración leucocitaria a los lugares de inflamación. Finalmente, dada la ausencia de control, el proceso resulta irrefrenable, y se desencadena una inflamación crónica intestinal.



**Ilustración 1. Mecanismos inmunológicos implicados en la enfermedad de Crohn.** Moléculas y células involucradas en la patogénesis de la enfermedad de Crohn.

En conclusión, en sujetos genéticamente predispuestos, se genera una disrupción en la barrera de protección intestinal como consecuencia de factores poligénicos y ambientales, infecciones y disbiosis microbiana. Así, se produce la traslocación de antígenos bacterianos a la lámina propia, donde son reconocidos por el sistema inmunitario, desencadenándose una activación inapropiada y mantenida de la respuesta inmune. De esta forma, se genera un estado inflamatorio aberrante y persistente que será responsable de las manifestaciones clínicas y de las complicaciones de la enfermedad de Crohn (*Figura 1*).



**Figura 1. Patogénesis de la enfermedad de Crohn.** Factores y mecanismos involucrados en el desarrollo y perpetuación de la inflamación que subyace la enfermedad.

#### 1.4 Clínica, diagnóstico y tratamiento habitual

El espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn es muy amplio, pues varía según la localización y la severidad del cuadro inflamatorio. En su mayoría, acontece en adultos jóvenes en forma de episodios recurrentes de dolor abdominal, diarrea con o sin melenas, acompañados de fiebre, tenesmo, astenia y anorexia. Más aun, la EC se asocia a numerosas manifestaciones extraintestinales y otras enfermedades autoinmunes. Entre otras, puede haber afectación de las articulaciones en forma de artritis periféricas o espondilitis anquilosante; daños en la piel como, por ejemplo, eritema nodoso o aftas bucales; y clínica ocular por epiescleritis o uveítis. Según algunos estudios europeos, la afectación extraintestinal suele estar presente hasta en un 20-40% de los pacientes con enfermedad de Crohn<sup>(6)</sup>.

La sospecha clínica es fundamental de cara al diagnóstico de la EC, y es lo que, como en muchas otras patologías, orienta el proceso y la realización de exploraciones complementarias. Para completar el estudio y confirmar el diagnóstico, se recurre a pruebas radiológicas, endo-colonoscópicas e histológicas. El hallazgo endoscópico característico de la EC es el patrón en empedrado de la mucosa intestinal con granulomas no necrosantes y úlceras aftosas asociadas. A medida que progresa, en la EC, pueden aparecer complicaciones como fistulas, abscesos o estenosis intestinales, que requerirán un manejo más intensivo.

El tratamiento actual de la enfermedad de Crohn es complejo y depende del perfil y la

afectación de cada paciente. Las medidas terapéuticas están encaminadas a la remisión sintomática y el control precoz de la inflamación, de modo que se frene la evolución, se prevengan las complicaciones y se logre una buena calidad de vida. Dado el papel clave del sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad de Crohn, la mayoría de los fármacos actuales se basan en la supresión y modulación de la inmunidad. En concreto, el tratamiento de la EC incluye antiinflamatorios (mesalazina), corticoides, inmunomodulares (ciclosporina, metotrexate, azatioprina o tacrolimus) y tratamientos biológicos (anti-TNF $\alpha$ : infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab...) en monoterapia o en combinación, administrados escalonadamente. Sin embargo, no todos los pacientes responden, ni de la misma manera, a estos tratamientos, demostrando el impredecible y progresivo curso de la EC. En caso de fracaso del tratamiento médico o presencia de complicaciones, puede recurrirse a la cirugía de resección intestinal segmentaria. Se estima que hasta el 50% de los pacientes con EC requieren algún tipo de intervención quirúrgica a partir del 5º año desde el diagnóstico<sup>(7)</sup>. En cualquier caso, ninguno de los manejos resulta curativo, lo que explica la tendencia a la recurrencia y recidiva de la enfermedad de Crohn. No hay que olvidar que estos tratamientos no están exentos de efectos adversos o riesgos y suponen altos costes sanitarios. Asimismo, se desconoce el impacto de los inmunosupresores e inmunomoduladores a largo plazo, pues las tasas de cirugías persisten elevadas, aún con la introducción y el empleo de los nuevos fármacos<sup>(8)</sup>.

El avance en el conocimiento del mecanismo inmunopatológico que subyace a la EC permite el desarrollo de nuevas terapias biológicas. En este ámbito, se está estudiando el empleo de anticuerpos monoclonales frente a nuevas moléculas diana del sistema inmune, cuya involucración en la EC ha sido recientemente descubierta, como diversas interleucinas (risankizumab-antiIL23, tocilizumab-antiIL6R...).

## **1.5 Necesidad de nuevas terapias**

La EC constituye una enfermedad hoy día incurable y progresiva, lo que hace que su severidad aumente gradualmente con el tiempo. Consecuentemente, supone una elevada morbilidad y deterioro de la calidad de vida, afectando en los casos graves incluso a la supervivencia, en comparación con la población sana<sup>(4)</sup>.

Pese al amplio rango de opciones terapéuticas disponibles y de la optimización de su utilización, una proporción no desdeñable de pacientes no responde a tratamiento médico o presenta intolerancia (aproximadamente, un 25% de los pacientes presentan refractariedad y hasta un 50% adicional suele experimentar pérdida progresiva de la eficacia del tratamiento)<sup>(9)</sup>. Más aun, muchos de estos no son candidatos a cirugía (por la localización o la magnitud de la afectación intestinal) o la rechazan. Por todo ello, resulta necesario contemplar nuevas alternativas terapéuticas, siendo la terapia celular una de las más estudiadas en las últimas décadas. Y es que, al parecer, gracias a las propiedades biológicas de las células madre, su capacidad para autorrenovarse y regenerarse y su facultad de inmunomodulación, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) podría ser eficaz para alterar el curso de las enfermedades inmunomediadas crónicas como la enfermedad de Crohn.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos específicos del presente trabajo son los siguientes:

- conocer la base y el fundamento del tratamiento con trasplante de células madre de las enfermedades autoinmunes, centrándonos en la EII.
- describir el procedimiento del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en la enfermedad de Crohn refractaria.
- analizar los estudios y casos de TPH en pacientes con EC realizados hasta marzo de 2022.
- obtener conclusiones acerca del papel actual y futuro del trasplante de médula ósea como tratamiento de la EC, teniendo en cuenta la eficacia y toxicidad descritas en los resultados preliminares.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la elaboración del trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica entre septiembre de 2021 y marzo de 2022. Se recurrió a plataformas científicas digitales como MEDLINE (PubMed), Dialnet, *Web of Science* y *Cochrane* como fuentes principales de información de los estudios observacionales y ensayos publicados sobre este ámbito. Se desarrolló una estrategia de búsqueda utilizando las palabras: enfermedad de Crohn, terapia celular, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos,

remisión, toxicidad, eficacia, revisión sistemática (*Crohn's disease, inflammatory bowel disease refractory, stem cell therapy, autologous stem cell transplantation, remission, toxicity, efficacy, systematic review*), en forma de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs) o términos de encabezados médicos (MeSH). Se revisaron además artículos referenciados en la bibliografía de las revisiones y otros documentos no localizados previamente en las páginas de búsqueda.

Además, se consultaron páginas web oficiales y revistas científicas como las guías clínicas del EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), *World Journal of Gastroenterology*, *Journal of Crohn's and Colitis* y *World Journal of stem cells*, de cara a extraer datos para recabar y completar información acerca de la enfermedad de Crohn (etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento habitual) y el trasplante autólogo de médula ósea (fases del procedimiento, dosis empleadas, riesgos y toxicidad).

Tras una búsqueda avanzada, se localizaron 3 revisiones sistemáticas con metanálisis de menos de 5 años de antigüedad acerca del empleo de terapias celulares en la EC, todas ellas realizadas en China (y una revisión sistemática de 2014 realizada en Túnez). La búsqueda se centró fundamentalmente en la terapia con células madre de médula ósea y se restringió a los idiomas inglés y español. En base a los estudios contemplados en las revisiones y en las guías EBMT, se seleccionaron 14 artículos para evaluar la eficacia del TAPH en la enfermedad de Crohn en humanos. De éstos, 2 son ensayos clínicos, 5 series de casos y 7 estudios observacionales. Se excluyeron publicaciones de un solo caso, a excepción de uno de ellos, pues al ser de los primeros casos reportados de TAPH para la EC, se pensó que podría ser útil de cara a valorar la evolución del método desde los inicios hasta la actualidad. De la misma manera, en casos de solapamiento, se emplearon los artículos más recientes, con mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo. Sí se incluyeron casos duplicados cuando los objetivos y el enfoque de los estudios eran diferentes. En total, teniendo en cuenta los artículos seleccionados, se han valorado los resultados del TAPH en 133 pacientes.

El tema escogido para el trabajo supone un tratamiento innovador y poco estudiado hasta el momento, de ahí que la evidencia científica sea limitada. Así, se optó por

incluir detalladamente los estudios contemplados en las revisiones sistemáticas para obtener y sustraer más información (datos y detalles).

## **4. TPH EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

### **4.1 Primeros casos**

La terapia celular se planteó como opción de tratamiento de enfermedades autoinmunes graves por primera vez a finales del siglo XX (año 1985)<sup>(4)</sup>, a raíz de los beneficios observados en modelos animales y la mejoría notable de los pacientes con enfermedades autoinmunes sometidos a TPH por enfermedades malignas concomitantes. En concreto, el primer caso de trasplante alogénico de médula ósea en la EC se realizó en 1993, en una mujer con un linfoma acompañante, quien tras el procedimiento presentó una remisión prolongada de su enfermedad autoinmune<sup>(10)</sup>.

Dados los cambios inmunológicos generados por el trasplante, y no percibidos antes con ninguna otra terapia disponible<sup>(11)</sup>, en 1995 se estableció un consenso (por parte del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* -EBMT y las sociedades europeas de enfermedades autoinmunes) sobre el TPH para el tratamiento de enfermedades mediadas por la inmunidad. De este modo, en 1996, se realizó el primer TPH como tratamiento primario de una enfermedad autoinmune, en ausencia de otra patología, en un paciente con esclerosis sistémica. Desde entonces y hasta 2019, en Europa, se llevaron a cabo aproximadamente 3.320 TPH en pacientes con enfermedades autoinmunes siendo la esclerosis múltiple, la esclerosis sistémica y la EC (196 casos) las indicaciones más habituales respectivamente<sup>(12)</sup>.

### **4.2 Objetivos del TPH en la enfermedad de Crohn**

El objetivo de la realización del TPH en la EC se basa en el restablecimiento del sistema inmune, con objeto de eliminar linfocitos T autorreactivos, células productoras de autoanticuerpos y células de memoria, para crear una nueva estirpe de linfocitos tolerantes que no se activen frente a antígenos propios. El TPH puede ser autólogo, si se realiza con células del propio organismo, o alogénico, si se emplean las de un donante. Según las guías EBMT, se prefiere el autólogo (TAPH), pues el trasplante alogénico, a pesar de mostrar mayores tasas de curación (dada la corrección de la

predisposición genética<sup>(13)</sup>), parece estar asociado a una mayor morbimortalidad. Consecuentemente, los TPH alogénicos se deben reservar para las formas monogénicas de alto riesgo e inicio precoz de la enfermedad. Además, existen otros factores relacionados con la supervivencia post-TPH, entre ellos la edad del paciente, y la experiencia del centro en el que se realice.

## **5. PROCEDIMIENTO: TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN LA EC**

Acorde a las guías del EBMT, el TAPH debe reservarse para pacientes de alto riesgo con enfermedades autoinmunes refractarias a tratamientos convencionales, siempre y cuando pueda realizarse antes de que se produzcan daños irreversibles<sup>(8)</sup>. Más específicamente, en la EC, el TAPH está indicado en aquellos pacientes que cumplan los siguientes 5 criterios<sup>(8)</sup>: diagnóstico establecido de enfermedad de Crohn, presencia objetiva de lesiones inflamatorias, curso evolutivo grave, respuesta inadecuada a los tratamientos médicos disponibles y lesiones no candidatas a cirugía.

Antes de llevar a cabo el trasplante, es importante realizar una evaluación exhaustiva de los pacientes para valorar la función cardíaca, renal, pulmonar y gastrointestinal. En caso de afectación grave de alguno de dichos sistemas, debe desestimarse la opción de TAPH. Junto con ello, debe descartarse la posibilidad de embarazo, al menos una semana con anterioridad a la administración de los fármacos quimioterápicos. Debido al estado de inmunosupresión que suelen presentar los pacientes con EC por los tratamientos recibidos, es importante también realizar serologías de diversos microorganismos (citomegalovirus: CMV, virus herpes simple: VSH, virus varicela-zoster: VVZ, virus inmunodeficiencia humana: VIH, virus linfotrofo humano: HTLV1 y 2 y toxoplasma) previas al trasplante, con el fin de descartar infecciones latentes que puedan reactivarse durante o tras el TAPH.

### **5.1 Fases del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**

El procedimiento del TAPH incluye cinco fases (*Ilustración 2*):



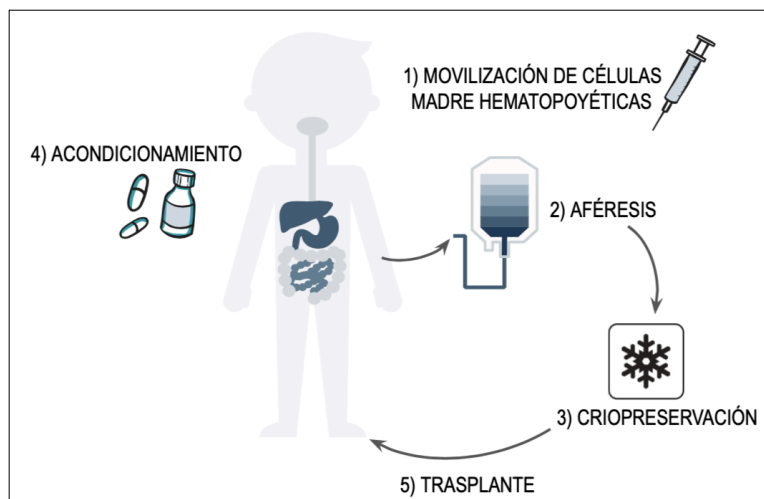


Ilustración 2. Procedimiento del TAPH. Pasos que incluye el proceso.

**1) Movilización:** el primer paso consiste en estimular la producción y liberación de células madre hematopoyéticas a la sangre periférica. Para ello, se emplea la asociación del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y ciclofosfamida (CMF), un agente alquilante útil en el control de la actividad de la enfermedad de Crohn. A priori, parece ilógica la utilización de un quimioterápico con el fin de estimular la producción de células, pues precisamente su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la reproducción celular y como consecuencia, en la inmunosupresión. No obstante, las alteraciones en las moléculas de adhesión y el daño producido por la quimioterapia en el estroma celular han demostrado inducir la producción y el aumento de la concentración de células madre hematopoyéticas circulantes. Así, las citocinas (G-CSF) y los quimioterápicos (CMF) actúan sinérgicamente en la movilización del TAPH.

Las dosis recomendadas y más frecuentemente empleadas son  $5-10\mu\text{g}/\text{kg}$  G-CSF y de  $1,5-4\text{g}/\text{m}^2$  CMF<sup>(8)</sup>. En los protocolos de los TAPH realizados hasta el momento para tratar enfermedades autoinmunes, las dosis empleadas de CMF son variables y es que inicialmente, se pensó que a mayor dosis, mayor efectividad y mayores tasas de éxito de la movilización. Sin embargo, cada vez se recomiendan dosis más bajas (en torno a  $1-2\text{g}/\text{m}^2$ ), puesto que se han observado resultados equiparables a los obtenidos con altas dosis, así como una disminución de la toxicidad cardíaca y vesical de la CMF.

Durante la infusión de los fármacos, suele ser necesaria la fluidoterapia y la

administración de mesna (2-sulfaniletansulfonato de sodio), agente detoxificante que ayuda a prevenir la cistitis hemorrágica asociada a la utilización de CMF. Además, debe considerarse la profilaxis antibiótica, puesto que la movilización supone un riesgo aumentado de infección<sup>(11)</sup>. Hay que tener en cuenta también que los fármacos empleados para el control de la enfermedad de Crohn (corticoides, inmunosupresores, etc.) deben ser retirados, tan pronto como la actividad inflamatoria lo permita, antes del inicio de la movilización, pues pueden influir en el reclutamiento de las células madre hematopoyéticas<sup>(8)(11)</sup>.

En caso de fracaso de una primera movilización, puede realizarse un segundo intento, empleando G-CSF asociado a plerixafor, un inmunoestimulante utilizado para potenciar la síntesis de células madre (fármaco movilizador). Ahora bien, el plerixafor aún no está aprobado oficialmente para esta indicación<sup>(8)</sup>.

**2) Aféresis:** una vez obtenido un amplio recuento de células madre, se procede a su extracción. Se prefiere la recolección a través de una vía venosa periférica, a la sustracción directa de médula ósea de cresta iliaca, pues se considera que la cantidad de células extraíbles en esa localización es 10 veces mayor. Igualmente, la aféresis vía venosa de las células movilizadas se ha relacionado con un menor tiempo de reconstitución hematológica y de estancia hospitalaria.

**3) Criopreservación:** a continuación, con el fin de preservar las células madre extraídas y mantener sus propiedades, se inicia la congelación y almacenamiento celular en medios enriquecidos con sustancias nutritivas. Durante esta fase, ciertos artículos recomiendan la manipulación y selección in vitro de células CD34+, puesto que este marcador de superficie de las células madre pluripotentes parece funcionar como factor predictor del éxito de la recolección de progenitores hematopoyéticos. De esta manera, se entiende que, al realizar la selección positiva de células con alta capacidad de renovación y diferenciación (CD34+), el volumen necesario de transfusión sería menor pero más eficaz. Sin embargo, según el EBMT, no hay suficiente evidencia para recomendar esta manipulación del injerto, ni tampoco la selección negativa de linfocitos.

**4) Acondicionamiento:** consiste en destruir o eliminar las células inmunes presentes en el organismo, más concretamente, los linfocitos autorreactivos y las células de

memoria que perpetúan el estado inflamatorio de la EC. Para ello, se emplean fármacos inmunosupresores como CMF, globulina antitimocítica (ATG), etopósido, carmustina, citarabina y/o melfalán. El régimen de acondicionamiento puede ser de dos tipos, mieloablatoivo, si la inmunosupresión es tan fuerte que deprime por completo el sistema inmune (aplasia medular); o no mieloablatoivo. En general, en el TAPH para la EC, se prefiere un protocolo no mieloablatoivo consistente en ATG (5-7.5mg/kg) y una pauta intermedia de CMF (200mg/kg)<sup>(8)</sup>, ya que ha mostrado tener una relación favorable riesgo beneficio (el régimen no mieloablatoivo se asocia a menor morbimortalidad y las dosis intermedias de CMF implican menos riesgos que las altas y mayor eficacia que las bajas). Aun así, el riesgo no es nulo. De hecho, se han descrito reacciones febriles en relación al efecto de primera dosis de la ATG, por lo que se requiere control estrecho y si es preciso, administración de esteroides y antihistamínicos para su tratamiento<sup>(8)</sup>. Como ya se ha mencionado, la infusión de fármacos que deprimen el sistema inmunológico conlleva un incremento de la susceptibilidad a infecciones, por lo que se aconseja también profilaxis antimicrobiana. En definitiva, durante el acondicionamiento es necesario un seguimiento estricto de los pacientes, para controlar o evitar en la manera posible los efectos adversos y complicaciones del mismo.

Otros protocolos de acondicionamiento descritos particularmente en edad pediátrica incluyen la asociación de fludarabina (150mg/m<sup>2</sup>), CMF (120mg/kg) y ATG<sup>(8)</sup>.

**5) Trasplante:** finalmente, a través de un catéter venoso central, se procede a la reinfusión de las células madre extraídas previamente descongeladas. Se estima que, para lograr resultados satisfactorios, es necesario trasfunder un mínimo de  $2 \times 10^6$  células CD34+ /kg (independientemente de la realización o no de la manipulación del injerto)<sup>(11)</sup>. Este proceso tiene una duración de 15-20 minutos y supone el inicio de la reconstitución del sistema inmunológico del paciente, mediante la producción de células inmunes tolerantes a partir de las células pluripotentes reinfundidas. En el caso de los trasplantes alogénicos, esta última fase tiene lugar directamente tras la aféresis de las células del donante.

En resumen, el TAPH consta de 5 fases: movilización de células madre a la sangre periférica, aféresis y criopreservación de dichas células, acondicionamiento del

paciente con la consecuente eliminación del sistema inmunológico y, por último, el trasplante o reinfusión de células pluripotentes que generarán con el tiempo una nueva estirpe de linfocitos tolerantes.

## **5.2 Complicaciones**

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se asocia a una elevada morbilidad y a una mortalidad de en torno a un 2-3%. Se trata de un procedimiento complejo que implica riesgos y complicaciones añadidas a las intrínsecas de los pacientes con historia de larga evolución de EC. De ahí que sea necesario tomar medidas de cuidados y soporte durante y tras la realización del trasplante.

Las infecciones bacterianas adquiridas y la fiebre neutropénica, junto con la toxicidad de los fármacos empleados, suponen los efectos secundarios más frecuentes durante el TAPH. Asimismo, tras el trasplante pueden reactivarse infecciones latentes (VEB: virus Epstein Barr, CMV) y acontecer otros eventos no deseados como anemia, desequilibrios electrolíticos, sangrados o complicaciones asociadas al uso de catéteres venosos centrales. También hay que tener en cuenta la posibilidad de desarrollar una insuficiencia gonadal y/o adrenal como consecuencia de la quimioterapia y el uso prolongado de corticoides, respectivamente.

En cuanto a las complicaciones tardías, destacan endocrinopatías, enfermedades autoinmunes, neoplasias secundarias (cáncer de piel y síndromes mielodisplásicos), incremento del riesgo cardiovascular, fatiga o problemas psicológicos, entre otras. Sin embargo, estas complicaciones no parecen deberse exclusivamente al TAPH, sino que son consecuencia también de la propia enfermedad y de los tratamientos previos recibidos.

## **5.3 Cuidados necesarios**

En vista de los riesgos asociados al trasplante, es preciso realizar un minucioso control y seguimiento de los pacientes, especialmente en el acondicionamiento y la consecuente fase citopénica posterior. En concreto, las fases de movilización y acondicionamiento aumentan la depresión inmunológica propia de la EC tratada con inmunosupresores, por lo que se recomienda el ingreso hospitalario en adecuado

aislamiento, al menos durante dichas fases del TAPH. De este modo, hay que considerar la necesidad de profilaxis antimicrobiana de amplio espectro, así como la fluidoterapia y otras medidas como la transfusión de concentrados de hematíes y plaquetas irradiadas, en caso de requerimiento.

De la misma manera, después del TAPH, teniendo en cuenta el tiempo que conlleva la reconstitución del sistema inmune, conviene ampliar la vigilancia de los pacientes. De acuerdo con las guías del EBMT, todos los pacientes deben recibir profilaxis antibiótica de amplio espectro, profilaxis antifúngica y profilaxis frente a herpes virus y *Pneumocystis jirovecci* durante al menos 100 días postrasplante<sup>(11)</sup>. Además, para disminuir el riesgo de infección, es importante retirar los catéteres centrales tan pronto como sea posible y realizar screening de CMV y VEB cuantificando la carga viral durante los primeros 3 meses postrasplante o hasta la recuperación del recuento de linfocitario. Se recomiendan controles analíticos semanales y serologías víricas de repetición, con el fin de detectar precozmente posibles alteraciones desencadenadas por el trasplante. El seguimiento trimestral estrecho (a partir de los 100 días) debe realizarse durante el primer año postrasplante. A partir de entonces, se aconseja un control indefinido cada 6-12 meses para monitorizar la actividad de la EC y los posibles eventos adversos a largo plazo.

En definitiva, el TAPH supone el inicio de la reconstitución del sistema inmunológico aberrante de los pacientes con EC. No obstante, no está libre de riesgos, por lo que es conveniente analizar los resultados obtenidos de los TAPH realizados hasta el momento, así como las características individuales de cada paciente, para poder definir el balance riesgo beneficio.

## **6. EVIDENCIA CLÍNICA. ESTUDIOS Y CASOS DESCRITOS**

Desde los inicios de la realización del TAPH en enfermedades autoinmunes, a mediados de los 90s, se han reportado al EBMT 196 trasplantes autólogos como indicación primaria de la EC (hasta 2019)<sup>(14)</sup>. La mayoría de ellos se incluyen dentro de pequeñas series de casos y estudios observacionales realizados en diferentes países, mientras que tan solo 1 ensayo clínico aleatorizado ha sido llevado a cabo hasta la fecha (ASTIC). En los últimos años, se ha comenzado un nuevo ensayo clínico en

Reino Unido (ASTIClite) que pretende comparar el tratamiento estándar de la EC con un TAPH cuyo protocolo de acondicionamiento es de baja intensidad. A continuación, se desarrollarán estos dos ensayos, junto con algunas de las series publicadas.

### **6.1 2004, PALERMO (Italia): 1 caso<sup>(15)</sup>**

Paciente: Hombre de 53 años diagnosticado de EC en 2001 tratado con hasta 4 líneas de tratamiento (metil-prednisolona → esteroides+azatioprina → infliximab → infliximab +metotrexate). Dada la tendencia a la recaída y la falta de respuesta a la terapia médica, fue considerado candidato a tratamiento quirúrgico, pero lo rechazó, por lo que se sometió al TAPH en 2003, en el Hospital V. Cervello de Palermo.

Protocolo: Se inició la movilización con 2g/m<sup>2</sup> CMF y 10μg/kg/día G-CSF, lo que permitió la remisión clínica completa, pero no demostró mejoría endoscópica. Tras la leucoaféresis y criopreservación, se inició la fase de acondicionamiento con 200mg/kg CMF y 90mg/kg ATG, y finalmente, se infundieron las células madre extraídas y manipuladas.

Resultados: El paciente mostró una remisión clínica completa post-TAPH libre de corticoides y una marcada mejoría de las lesiones a nivel endoscópico e histológico, que se mantuvieron incluso 5 meses desde el TAPH. El único efecto adverso que desarrolló, a pesar de recibir profilaxis de amplio espectro, fue un episodio de fiebre con cultivo positivo para *S. epidermidis*, que se resolvió sin complicaciones con tratamiento antibiótico.

Conclusiones e inconvenientes: Gracias a este caso, se puede intuir el papel beneficioso, y aparentemente poco tóxico, del TAPH en el manejo de la EC, puesto que, a pesar de la remisión clínica alcanzada tras la movilización, solo tras la finalización del procedimiento se logró la mejoría de las lesiones digestivas. Como limitaciones, hay que mencionar que no está reportado el seguimiento a largo plazo y la imposibilidad de extrapolar los datos al tratarse de un caso aislado. Lo mismo ocurre con otros casos aislados descritos: Kreissel W<sup>(16)</sup>, Krivan G<sup>(17)</sup> o Ruiz M<sup>(18)</sup>.

### **6.2 2005, CHICAGO (EEUU): 12 casos<sup>(19)</sup>**

En 2005, miembros del servicio de Inmunoterapia y Gastroenterología del Hospital

Universitario Northwestern de Chicago decidieron realizar un estudio piloto de fase I con objeto de estudiar la toxicidad relacionada con el trasplante y, secundariamente, valorar la eficacia de la movilización y la respuesta de la enfermedad tras el TAPH.

Pacientes: 6 mujeres y 6 varones de raza blanca, menores de 60 años con:

- evidencia clínica e histológica de EC de unos 10 años de evolución
- CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*: herramienta de elección para estimar la gravedad y actividad inflamatoria de la EC, teniendo en cuenta la clínica de los pacientes)  $\geq 250$  (Tabla 1)<sup>(20)</sup>
- refractariedad a múltiples tratamientos
- ausencia de comorbilidades importantes

Protocolo: Los pacientes fueron sometidos a la movilización con 2g/m<sup>2</sup> CMF y 10µg/kg/día G-CSF, leucoaféresis y criopreservación con manipulación del injerto y finalmente, al trasplante de células madre, tras un régimen de acondicionamiento con 200mg/kg CMF (repartidos en 4 días) y 90mg/kg ATG (en 3 días).

Resultados: Todos los pacientes presentaron mejoría clínica tras la movilización y no sufrieron recaídas relacionadas con ella. Tras la realización del trasplante, todos los pacientes presentaron mejoría drástica del CDAI, pudieron cesar los tratamientos inmunosupresores, recuperar el apetito y retomar la ingesta oral. Un paciente experimentó una recaída a los 15 meses, habiendo presentado remisión en el control a los 6 meses. Dicho paciente continuó fumando un paquete de tabaco al día, todos los días desde el TAPH, lo que apoya la relación entre el tabaquismo y la exacerbación de la EC. A fin de cuentas, tras una media de 18.5 meses (7-37 meses), 11/12 pacientes lograron la remisión de la enfermedad (CDAI $\leq$ 150), en ausencia de tratamiento inmunosupresor, y la mejoría de las lesiones en las pruebas de imagen, pero con persistencia de pequeñas úlceras en la colonoscopia.

Durante el proceso, se aplicaron numerosas medidas de cuidado y soporte, lo que permitió que la toxicidad fuera mínima, sin ninguna infección documentada durante el TAPH, ni a corto plazo. Solo se reportaron algunos casos de fiebre neutropénica o asociada a la enfermedad y un caso de hematemesis secundario al síndrome de Mallory Weiss. A largo plazo, mencionar que un paciente desarrolló bacteriemia 15 meses post-TAPH, en relación con un catéter venoso central implantado un año antes para

control analgésico. Otro paciente sufrió una infección respiratoria a las 8 semanas y un tercero requirió la resección de un pequeño segmento de intestino delgado 5 meses post-TAPH, por una estenosis que resultó secundaria a una escara o cicatriz. Se notificó el fallecimiento de un paciente por causa accidental a los 37 meses, si bien la autopsia no reveló signos de EC.

Conclusiones e inconvenientes: Los autores de este estudio plantean la problemática de emplear el índice CDAI como herramienta para valorar la severidad de la EC. Y es que puede subestimar la gravedad de la EC en intestino delgado, equipara las fisuras y las fístulas, no valora parámetros objetivos relevantes (por ejemplo, hallazgos endoscópicos) y no considera las terapias actuales ni previas empleadas para el control de la enfermedad. Consecuentemente, proponen un nuevo índice para estimar la severidad de la EC, el CCSI (*Craig Crohn's Severity Index*) que incluye gran cantidad y variedad de parámetros, incluidos analíticos (VSG, PCR, albúmina...) y endoscópicos. Aun así, al no ser universal, este método tampoco parece apropiado, puesto que no lo hace comparable con los hallazgos de otros estudios.

En definitiva, dados los resultados (remisión de la enfermedad incluso a los 37 meses) y la seguridad demostrada en el estudio, el riesgo beneficio del TAPH parece razonable, puesto que los pacientes candidatos parten de una baja calidad de vida y en ocasiones, sufren complicaciones amenazantes para la vida. Pese a ello, se requiere mayor seguimiento a largo plazo y ensayos clínicos aleatorizados que aporten evidencia científica de calidad y permitan comparar la eficacia del TAPH con otras terapias, mediante escalas adecuadas y generalizables.

### **6.3 2008, MILÁN (Italia): 4 casos<sup>(21)</sup>**

Años más tarde, en el Hospital Policlínico de Milán, se realizó un estudio de fase II-III en el que se notificaron 4 casos de TAPH en 4 pacientes con EC moderada-grave refractaria a tratamientos convencionales. El objetivo principal fue analizar la toxicidad asociada al TAPH y la consecución o no de la remisión clínica 3 meses tras el procedimiento. Secundariamente, también se analizaron dichos parámetros a los 12 meses, junto con la respuesta endoscópica.

Pacientes (Tabla 2): 1 mujer y 3 varones, de edad comprendida entre 26-45 años con:



- actividad moderada-severa de la EC, media de CDAI=319
- refractariedad o intolerancia a múltiples tratamientos, incluyendo infliximab

Protocolo: Se estableció un protocolo de movilización con 1.5g/m<sup>2</sup> CMF y 10μg/kg/día G-CSF y un régimen de acondicionamiento consistente en 200 mg/kg CMF y 7.5 mg/kg ATG. Pasado un mes, se infundieron las células madre no manipuladas.

Resultados: A diferencia del caso de Palermo, ningún paciente experimentó remisión clínica post-movilización y fueron comunes efectos secundarios menores (náuseas, cefalea, artralgias...) asociados a los fármacos empleados. Los 4 pacientes presentaron remisión clínica (CDAI=91) tanto digestiva (incluyendo la perianal) como extraintestinal a los 3 meses post-TAPH, pero uno recayó en el 4º mes. Asimismo, en 3/4 casos se observó respuesta mucosa, e incluso 2/4 experimentaron remisión endoscópica completa. Tras aproximadamente 16 meses de seguimiento, 3/4 permanecieron en remisión sin necesidad de tratamientos adicionales y a los 12 meses, 2/4 continuaban sin lesiones endoscópicas evidentes. Finalmente, 2/4 pacientes continuaron en remisión clínica libre de tratamiento más de 3 años desde la realización del trasplante. En general, el trasplante fue bien tolerado, si bien todos los pacientes desarrollaron fiebre neutropénica o asociada a la propia la enfermedad y 2/4 dolor torácico y macrohematuria por virus BK, respectivamente.

Conclusiones e inconvenientes: Este estudio revela la eficacia del TAPH en alcanzar la remisión clínica y endoscópica en pacientes previamente refractarios, e incluso su efecto beneficioso en la enfermedad perianal. A grandes rasgos, demuestra la seguridad y tolerancia de este innovador tratamiento, puesto que no se reportó ninguna muerte ni infecciones graves. No obstante, de nuevo se trata de una serie muy pequeña y poco homogénea, por lo que es difícilmente estandarizable.

#### **6.4 2010, CHICAGO (EEUU): 24 casos<sup>(22)</sup>**

En 2010, varios hospitales de Chicago desarrollaron un estudio de fase I/II cuyo objetivo fue valorar la seguridad y eficacia del TAPH en la EC crónica activa refractaria. El estudio contaba inicialmente con 25 pacientes (12 previamente incluidos en el estudio de 2005), pero uno de ellos no fue incorporado en el análisis de los resultados, por un error en la manipulación del injerto.

Pacientes: 12 mujeres y 12 varones de raza blanca, de edades entre 15-52 años con:

- evidencia clínica y endoscópica de enfermedad de Crohn, media CDAI=235
- refractariedad a terapias convencionales, incluido infliximab
- criterios de exclusión: enfermedad cardíaca importante, enfermedad hepática no relacionada con la EC, enfermedades hematológicas, infecciones activas, megacolon tóxico, obstrucción intestinal activa o perforación.

Protocolo: El procedimiento fue muy similar al de 2005. Se realizó la movilización con 2g/m<sup>2</sup> CMF y 10µg/kg/día G-CSF y posteriormente, se procedió a la leucoaféresis y criopreservación de las células madre con manipulación del injerto. Entre 3-7 semanas más tarde, se efectuó el trasplante, habiendo realizado un acondicionamiento previo con 200mg/kg CMF (50mg/kg/día durante 4 días), asociada a 90mg/kg ATG equina en 10/24 pacientes (30mg/kg/día durante 3 días) y en los 14/24 restantes, a 6mg/kg ATG de conejo (en 5 días). Durante el proceso, se aplicaron medidas de soporte para disminuir el riesgo de complicaciones, entre ellas, transfusiones de derivados hemáticos radiados y seronegativos para CMV, profilaxis de amplio espectro y administración de mesna y metilprednisona en el acondicionamiento.

Resultados: Para el análisis de los resultados, se estudiaron parámetros clínicos, analíticos y el CDAI pre-trasplante, a los 6 y 12 meses post-TAPH y anualmente hasta pasados 5 años del TAPH. Todos los pacientes experimentaron una rápida y relevante mejoría del CDAI. El porcentaje de pacientes en remisión clínica en ausencia de tratamiento médico fue de 91% al primer año, 63% a los 2 años, 57% a los 3 años, 39% a los 4 años y 19% a los 5 años tras el trasplante. Para la finalización del estudio, 9/24 pacientes no habían presentado recaída, mientras que de los otros 15 restantes que necesitaron reintroducir alguna terapia, 8 pacientes recuperaron la remisión libre de tratamiento por segunda vez tras la administración de las terapias precisas. El porcentaje de pacientes en remisión clínica sin tratamiento activo, en la evaluación continuada durante los 5 años post-TAPH, permaneció entre 70-80% para el tratamiento corticoideo y 60% para otras terapias médicas. A pesar de todo ello, 12/24 pacientes requirieron alguna intervención quirúrgica tras el trasplante.

La mayoría de los pacientes experimentaron fiebre y 6/24 sufrieron bacteriemia con hemocultivo positivo y/o infección de una vía central. Un año post-TAPH, se

reportaron otras complicaciones infecciosas: sepsis en relación con catéter central, absceso abdominal, infecciones del tracto urinario o reactivación del VVZ, entre otras. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue nula, mientras que la mortalidad general fue del 5%, por la muerte accidental previamente mencionada de uno de los 12 pacientes del estudio de 2005.

Conclusiones e inconvenientes: Este estudio permite percatarse de la eficacia del TAPH en la consecución y mantenimiento de la remisión de la EC. Además, parece ser la única terapia capaz de lograr un largo periodo de remisión libre de tratamiento. Sin embargo, no resulta curativo, pues muchos pacientes requirieron de forma intermitente algún tipo de tratamiento, bien médico o quirúrgico, para mantenerse en remisión. El TAPH resultó seguro, aunque con gran número de complicaciones infecciosas, probablemente no solo debidas al trasplante, sino también a los tratamientos previos recibidos y a la persistencia de inflamación intestinal. Como limitaciones, hay que tener en cuenta el tamaño de la muestra, de modo que los autores creen conveniente el desarrollo de futuros estudios acerca del TAPH en la EC y otras terapias que puedan generar la remisión mantenida sin necesidad de cirugía.

### **6.5 2011, LEIDEN (Holanda): 3 pacientes (2 casos TAPH)<sup>(23)</sup>**

En 2011, en Holanda, se seleccionaron 3 pacientes con EC refractaria para la realización del TAPH y se siguieron durante una media de 4-6 años.

Pacientes (Tabla 3): 1 mujer y 2 varones, de edad comprendida entre 27-51 años con:

- agotamiento de las terapias médicas por refractariedad
- falta de idoneidad de cirugía o rechazo de la misma

Protocolo: Las células madre se movilizaron empleando 4g/m<sup>2</sup> CMF y 10µg/kg/día G-CSF, para recolectar y criopreservar las células CD34+ seleccionadas en nitrógeno líquido. 2/3 pacientes requirieron un segundo intento de movilización exclusivamente con G-CSF, debido a una escasa recolección de células CD34+. Previo al trasplante, se realizó la ablación inmune con 200mg/kg CMF (50mg/kg/día durante 4 días), asociada a 90mg/kg ATG equina y 500mg de prednisolona. La infusión de las células solo se llevó a cabo en 2/3 pacientes (2 varones), pues la otra paciente decidió aplazar el TAPH, al lograr la remisión clínica completa tras la movilización.

Resultados: 5-6 años tras el trasplante, los 2 pacientes se mantuvieron en remisión clínica, aunque con requerimiento de tratamientos inmunosupresores. La paciente que solo completó la movilización logró la remisión clínica libre de tratamiento hasta 2 años después, cuando tras un embarazo exitoso, recayó.

En general, la movilización fue segura con 2 efectos adversos descritos: empeoramiento de la función renal por la hiporexia dadas las náuseas en el paciente 1 y fiebre neutropénica en el paciente 2. Respecto al acondicionamiento y periodo post-trasfusión, se describió una reacción alérgica a la ATG, bacteriemia asociada a catéter venoso central y varios episodios de diarrea infecciosa. Todas estas complicaciones se resolvieron y no hubo ninguna muerte relacionada con el trasplante.

Conclusiones e inconvenientes: Esta serie de casos resultó esperanzadora para sus realizadores, y es que, tras el TAPH, los pacientes lograron la remisión más duradera desde su diagnóstico y nunca antes experimentada con ninguna otra terapia empleada. Asimismo, fue relativamente bien tolerado y seguro, si bien, en vista de los riesgos y la mortalidad asociada al trasplante, sugieren que solo debe considerarse en pacientes refractarios no subsidiarios de cirugía. La publicación posee ciertas limitaciones, pues incluye muy pocos pacientes y no analiza de forma objetiva y establecida los resultados (no indica que la remisión se evalúe en función de cambios del CDAI, ni se realizaron colonoscopias o pruebas de imagen de control).

#### **6.6 2011, MILÁN (Italia): 6 casos<sup>(24)</sup>**

Con el fin de evaluar los efectos del TAPH en la EC e investigar su papel inmunomodulador, varios centros de Milán llevaron a cabo un estudio longitudinal de fase I/II en 2011. El objetivo principal fue valorar la remisión clínica (CDAI<150) a los 3 y 12 meses, y el secundario comprobar la respuesta endoscópica en dichos meses. Inicialmente, se seleccionaron 7 pacientes, pero por problemas técnicos en el análisis de los resultados, solo se incluyen los datos de 6 ellos.

Pacientes (Tabla 4): 4 mujeres y 2 varones, de edad entre 28-45 años con:

- EC moderada-severa, con  $CDAI \geq 250$
- refractariedad o intolerancia a varios tratamientos

Protocolo: Tras la movilización con  $1.5\text{g}/\text{m}^2$  CMF y  $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  G-CSF, las células madre fueron recolectadas y criopreservadas en dimetilsulfóxido. Después, se aplicó un régimen de acondicionamiento con  $200\text{ mg}/\text{kg}$  CMF y  $7.5\text{ mg}/\text{kg}$  ATG de conejo, para finalmente, proceder a la infusión de las células (sin manipulación previa).

Resultados: Los pacientes fueron evaluados clínicamente a los 1, 2, 3, 6 y 12 meses tras el trasplante, analizando en cada control el CDAI, test bioquímicos y pruebas de imagen, en caso necesario. En la vigilancia a los 3 y 12 meses, también se efectuó una endoscopia digestiva. Además, se recogieron muestras de sangre antes del inicio del TAPH, tras la movilización, y a los 3, 6 y 12 meses, para poder comparar parámetros inmunológicos con muestras de sangre de 12 sujetos sanos de la misma edad y sexo.

Al finalizar la movilización, ningún paciente logró la remisión clínica (CDAI en niveles de moderada-grave actividad), a pesar de percibir mejoría clínica. En el momento inmediato post-TAPH, 6/6 pacientes presentaron alivio de los síntomas digestivos que se mantuvo meses más tarde, aun sin tratamientos inmunosupresores.

En el control a los 3 meses, todos los pacientes alcanzaron la remisión clínica y mejoría endoscópica de las lesiones (incluidas las fistulas perianales). Más aun, 4/6 experimentaron por primera vez desde el diagnóstico la curación completa de la mucosa intestinal, algo que no ocurrió en las dos pacientes restantes y fumadoras activas. De este modo, 4/6 pacientes fueron catalogados como respondedores totales (remisión clínica y endoscópica) y 2/6 respondedoras parciales (únicamente remisión clínica). A los 12 meses, 5/6 pacientes se mantuvieron en remisión clínica y endoscópica sin necesidad de tratamientos adicionales. Además, las lesiones perianales perduraron inactivas y las pacientes respondedoras parciales consiguieron la curación completa de las lesiones digestivas.

Brevemente, los parámetros analíticos estudiados se normalizaron a niveles equiparables a los de los sujetos sanos tras el trasplante. En concreto, se pudo comprobar la disminución del porcentaje de células CD14+ con TLR4 y la reducción de los niveles de  $\text{TNF}\alpha$  e IL10, moléculas implicadas en la respuesta inflamatoria y previamente elevadas en los pacientes con EC. Junto con ello, se detectó un aumento de la cantidad de células T reguladoras en los respondedores totales, en contraposición a los bajos niveles detectados durante las recaídas<sup>(25)</sup>.

Conclusiones e inconvenientes: El estudio se reafirma en el futuro prometedor del TAPH en la EC refractaria, y es que todos los pacientes lograron la remisión clínica a los 3 meses y el 70%, también la endoscópica. Sin embargo, no parece ser una terapia curativa, pues se reportó alguna recaída tras el trasplante. Por otra parte, este estudio aporta mínimas pinceladas acerca del efecto del TAPH sobre el sistema inmune, revelando su capacidad inmunomoduladora y su papel tanto en la inmunidad innata, como en la modificación de los niveles de citocinas proinflamatorias. Como limitaciones, hay que comentar que el estudio no informa de la toxicidad o efectos adversos del trasplante. Por todo ello, es necesario el desarrollo de ensayos que valoren de forma integral todos los aspectos relacionados con el TAPH (incluida la seguridad e influencia en la patogénesis de la EC), para poder dilucidar predictores de éxito del trasplante y así, llevar a cabo un reclutamiento de pacientes adecuado.

#### **6.7 2012, FRIBURGO (Alemania): 12 paciente (9 casos TAPH)<sup>(26)</sup>**

En 2012, en el hospital universitario de Friburgo, se realizó un ensayo piloto monocentro de fase I/II para conocer la eficacia y seguridad del TAPH en la EC refractaria severa. Se seleccionaron 12 pacientes (2 para uso compasivo) y se les siguió una media de 3.1 años (0.5-10.3 años).

Pacientes (Tabla 5): 4 mujeres y 8 varones, de edades entre 18-60 años con:

- evidencia clínica y endoscópica de EC con una media CDAI=285
- EC progresiva y/o extensa y refractaria a terapias convencionales (anti-TNF $\alpha$ )
- criterios de exclusión: enfermedades graves concomitantes y embarazo.

Previo al trasplante, se analizaron parámetros clínicos (CDAI) y analíticos y se realizaron pruebas de imagen para conocer el estado basal de cada paciente. En ciertos pacientes excesivamente pre-tratados con inmunosupresores también se efectuó una biopsia de médula ósea.

Protocolo: Basándose en un protocolo empleado para el TAPH en esclerosis sistémica, se realizó la movilización con 4g/m<sup>2</sup> CMF y 5 $\mu$ g/kg/día G-CSF. Posteriormente, se procedió a la selección negativa de linfocitos T y positiva de células CD34+, mediante leucoaféresis, y a la criopreservación del injerto en nitrógeno líquido. El

acondicionamiento se efectuó en 9/12 pacientes exclusivamente con 200 mg/kg CMF, antes de recibir el trasplante con células madre. Todos los pacientes fueron hospitalizados durante la movilización y el acondicionamiento, hasta lograr la recuperación del sistema inmune para facilitarles los cuidados necesarios (profilaxis antimicrobiana, antieméticos, nutrición parenteral, transfusiones irradiadas de derivados hematopoyéticos, etc.).

Resultados: La movilización resultó exitosa en 11/12 pacientes, fracasando en uno cuya biopsia de médula ósea reveló hipocelularidad (posiblemente asociada al uso intensivo previo de inmunosupresores). A diferencia de lo postulado en otros estudios, el protocolo de movilización no logró la remisión duradera de la EC, salvo en 2 pacientes en quienes se demoró el TAPH.

Tras el trasplante, el seguimiento se realizó en los meses 1, 3, 6 y 12 y más adelante, anualmente. A los 6 meses, 4/8 pacientes (en los que se midió el CDAI) alcanzaron la remisión clínica, mientras que otros dos, a pesar de no lograr la remisión definida como tal, presentaron una reducción importante del CDAI. 5/9 pacientes experimentaron la curación de la mucosa digestiva a los 9 meses y los restantes solo presentaban leve actividad inflamatoria. De hecho, el índice de curación endoscópica observada en este estudio es notablemente mayor que la reportada en estudios de fase III con anti-TNF $\alpha$  (considerada de las terapias más eficaces hasta la fecha). Después de una media de 10.9 meses, 7/9 pacientes sufrieron recaídas de la EC, pero todos los episodios, salvo uno, pudieron controlarse con dosis moderadas de corticoides e inmunosupresores convencionales a los que previamente presentaban refractariedad. Hasta la finalización del estudio, ningún paciente requirió intervenciones quirúrgicas y 6/9 mantuvieron la remisión (durante una media de 3-106 meses), siendo en 2/9 libre de corticoides. El TAPH también indujo la remisión del pioderma gangrenoso y de la fístula de dos pacientes.

En cuanto a la seguridad, durante la movilización, 8/12 pacientes desarrollaron fiebre neutropénica (2 urocultivos positivos: *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli*), a pesar de la profilaxis antimicrobiana. Además, se produjeron casos de fiebre neutropénica prolongada y fallo renal agudo, así como sangrados vaginales, retención urinaria tras la infusión de CMF y mucositis severas en 4/12 pacientes. La mayoría de los pacientes

experimentaron dolor lumbar en los días previos al inicio de la reconstitución hematológica. En relación con el acondicionamiento, se reportaron dos casos de bacteriemia (por *Escherichia coli* y *Staphylococcus coagulasa negativo*) y otros dos de enteritis por *Clostridium difficile*. A fin de cuentas, describen que el TAPH fue bien tolerado y no se reportaron muertes en relación con él.

Conclusiones e inconvenientes: Este estudio concluye que el TAPH es eficaz para inducir la remisión de la EC refractaria e, incluso, la remisión libre de tratamiento durante unos años. Junto con ello, afirma que el protocolo empleado es seguro y bien tolerado y remarca varias consideraciones a tener en cuenta. Por un lado, sopesa la posibilidad de que la eficacia del TAPH no se deba a la infusión de las células madre en sí, sino a la inmunosupresión inducida en la movilización. No obstante, reconoce que, en su estudio, la movilización tan solo logró la remisión en algunos casos. Por otro lado, cuestiona la forma de medir la respuesta al TAPH, recalando las limitaciones del CDAI como indicador fiable de la actividad inflamatoria. En su lugar, considera la curación de la mucosa un marcador predictor de la remisión post-TAPH y, por tanto, propone la realización de una endoscopia de control en el seguimiento, para poder detectar recaídas de forma temprana (pues las alteraciones en la mucosa podrían preceder a las manifestaciones clínicas). Además, asume que el TAPH no es curativo, al ver que la mayoría de los pacientes de su estudio presentaron recaídas y relaciona este alto índice de recaídas a la falta de utilización de la ATG en el acondicionamiento. Sin embargo, desestimaron su empleo por el riesgo de complicaciones infecciosas y su posible efecto en el desarrollo de enfermedades autoinmunes secundarias al trasplante.

Para concluir, resulta un estudio interesante, al valorar la posibilidad del acondicionamiento sin ATG. Aun así, los investigadores reconocen la falta de seguimiento a largo plazo, la heterogeneidad de los pacientes y la dificultad del análisis de resultados. Así, proponen el desarrollo futuro de ensayos aleatorizados que contemplen no solo los protocolos óptimos de tratamiento durante el trasplante, sino también los de mantenimiento post-TAPH y el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y neoplasias secundarias al mismo.



## 6.8 2014, REINO UNIDO: 6 casos<sup>(27)</sup>

Este estudio retrospectivo trata de evaluar la eficacia y respuesta a largo plazo del TAPH en 6 pacientes con EC severa y resistente que fueron tratados bajo las condiciones de uso compasivo.

Pacientes: 3 mujeres y 3 varones, con edades entre 25-45 años (media 39 años) con:

- EC muy severa y refractaria a múltiples tratamientos
- duración media de la enfermedad: 14 años
- múltiples cirugías previas

Protocolo: La movilización se efectuó con 2-4g/m<sup>2</sup> CMF y 10µg/kg/día G-CSF en 5/6 pacientes, mientras que el sexto solo recibió G-CSF por problemas en la incisión de una hernioplastia reciente. Tras la criopreservación, se emplearon 200 mg/kg CMF y 7.5 mg/kg ATG para el acondicionamiento y finalmente, se procedió al trasplante del injerto sin manipulación previa, a excepción de dos pacientes en quienes sí se realizó una selección positiva de células CD34+. Todos los pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana y múltiples medidas de soporte y cuidado durante y tras el TAPH, de acuerdo con los protocolos vigentes entonces.

Resultados: Se analizaron parámetros clínicos y analíticos, junto con pruebas endoscópicas, radiológicas y de laboratorio, antes y después del proceso de movilización y del trasplante. En vista de la complejidad y heterogeneidad de los pacientes del estudio, los resultados de cada paciente se exponen por separado (*Tabla 6*). A grandes rasgos, todos los pacientes presentaron mejoría inicial tras el trasplante (a los 3 meses), e incluso la mayoría de ellos (5/6) resolución de las lesiones endoscópicas, lo que permitió cesar o reducir el tratamiento inmunosupresor durante un periodo de tiempo variado (3-16 meses post-TAPH, media de 10 meses). Además, tras el TAPH, la necesidad de cirugía y de nutrición parenteral disminuyó, de manera que mayoritariamente se intervinieron lesiones estenóticas o fibróticas, más que inflamatorias en sí. A pesar del requerimiento de terapias inmunosupresoras, para la finalización del seguimiento, todos los pacientes presentaban un buen control sintomático y estabilidad de su EC con terapias previamente inefectivas.

En general, el procedimiento resultó seguro y no se reportaron efectos adversos

inesperados ni muertes relacionadas con el tratamiento. Sí se reportaron toxicidades a corto plazo, como varios casos de fiebre neutropénica con y sin sepsis. Excepcionalmente, un paciente sufrió una hemorragia digestiva alta. A largo plazo, tampoco se detectaron efectos graves como enfermedades malignas secundarias, pero algunos pacientes desarrollaron endocrinopatías (hipotiroidismo) y fallo ovárico.

Conclusiones e inconvenientes: El estudio concluye que el TAPH debe reservarse para pacientes complejos con refractariedad a las terapias convencionales, como los referidos. Así, reconoce la mejoría clínica y endoscópica que aporta, pero recalca la relativa rápida necesidad de reintroducir tratamientos inmunosupresores. No obstante, plantea la posibilidad de que, al tratarse de pacientes intensamente pre-medicados y con EC muy avanzada, la capacidad de respuesta al TAPH sea menor.

Por otra parte, sostiene que la selección positiva de células CD34+ no parece generar mayores beneficios, pues los resultados son similares en ambos grupos. Menciona también la necesidad de realizar un buen control a largo plazo para detectar y tratar las posibles complicaciones tardías. Además, afirma que el TAPH podría mejorar la calidad de vida y la mortalidad, al reducir la necesidad de cirugía (la cual se relaciona con la mortalidad por EC). Para finalizar, destaca la potencial capacidad del TAPH de re-sensibilizar a los pacientes previamente refractarios a las terapias convencionales.

Como limitaciones, hay que destacar la exposición no uniforme de los resultados y es que, en cada uno de los pacientes, la respuesta al TAPH se evalúa en meses diferentes y empleando métodos diferentes. Se trata de un grupo de pacientes con EC muy avanzada, lo que puede interferir en los resultados, al responder de forma especial al trasplante. Si bien el TAPH se contempla en pacientes con EC severa, quizás podría haber aportado mayores beneficios si se hubiera realizado antes en los pacientes de este estudio (*¿podría haber evitado las numerosas cirugías previas?*).

## **6.9 2015, ASTIC (*Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn Disease trial*): 48 pacientes (23 casos TAPH)<sup>(28)</sup>**

En 2015, se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado destinado a conocer el efecto del TAPH en la EC refractaria en comparación con la terapia convencional (TAPH Vs movilización seguida de tratamientos convencionales). Este estudio se llevó a cabo en

11 unidades de trasplante europeas de 6 países diferentes entre los años 2007-2011 y terminó definitivamente en 2013, con la finalización del seguimiento de los pacientes. La variable principal a estudio fue la remisión libre de tratamiento a los 12 meses post-TAPH y contaba con 3 componentes: exención de tratamiento en los últimos 3 meses, CDAI<150 y ausencia de signos de enfermedad en las pruebas de imagen. Secundariamente, se estudiaron aspectos adicionales como la actividad clínica y endoscópica, los cambios funcionales y la calidad de vida, entre otros.

Pacientes (*Figura 2*): de 132 pacientes preseleccionados, finalmente se registraron 50 pacientes de edad entre 18-50 años con:

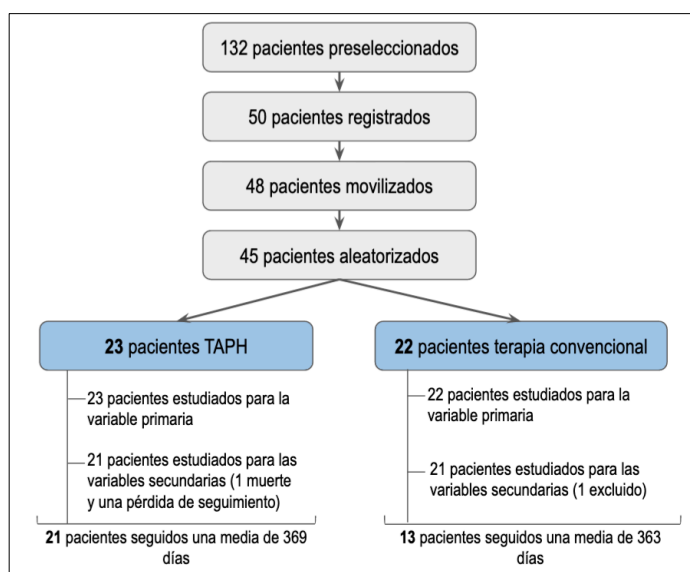
- diagnóstico establecido de EC
- refractariedad, a pesar de 3 o más inmunosupresores o agentes biológicos
- no candidatos a cirugía y baja calidad de vida (mediante escalas de medición)
- criterios de exclusión: fallo orgánico, enfermedades concomitantes severas, infecciones activas, historia de tuberculosis, malnutrición, embarazo.

Protocolo: Solo 48/50 registrados iniciaron el ensayo, sometiéndose a la movilización de células madre con 4g/m<sup>2</sup> CMF y 10μg/kg/día G-CSF. 45 pacientes completaron la movilización de manera exitosa, y fueron aleatorizados de forma controlada en dos grupos, uno encaminado a recibir el TAPH inmediato y el otro a recibir terapias convencionales durante un año (momento en el que se les propuso el TAPH). En el grupo TAPH, tras la movilización y leucoaféresis de las células madre, se realizó el acondicionamiento, empleando 200 mg/kg CMF, 7.5 mg/kg ATG y 3mg/kg de metilprednisolona. Por último, se infundieron las células extraídas y no manipuladas.

Entre los grupos, no había diferencias en las características basales, aunque el grupo TAPH incluía con tendencia pacientes con EC evolucionada, fumadores y con antecedentes familiares de EII. Si bien la asignación del tratamiento no fue ciega por la perceptible diferencia de las intervenciones, la evaluación de los resultados sí se realizó por un comité que desconocía el grupo al que pertenecían las muestras.

Resultados (*Tabla 7*): Los pacientes de ambos grupos fueron evaluados clínicamente y mediante pruebas de laboratorio cada 6 semanas, recogiendo en cada control los efectos adversos, la calidad de vida y la necesidad de terapias inmunosupresoras para el control de la EC. Además, a los 6 y 12 meses post-TAPH, se efectuaron

electrocardiografías y serologías infecciosas en todos los pacientes.



**Figura 2. Pacientes incluidos en el ASTIC.** Evolución del número de pacientes y datos para el análisis.

Debido a la pérdida de seguimiento de un paciente y a la muerte de otro en el grupo trasplante, solo 21 fueron incluidos en el análisis de las variables secundarias (23 en la variable principal). En el grupo control, 1 paciente abandonó y se estudiaron 21 para las variables secundarias (22 para la principal). Además, 8 pacientes de este grupo sufrieron un empeoramiento brusco, impidiéndoles finalizar el estudio, de modo que, tras una media de 363 días de seguimiento, solo 13 pudieron ser evaluados (11 de ellos se sometieron a TAPH en dicho momento).

En cuanto a la variable principal, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos (8.7% TAPH Vs 4.5% control,  $p=0.6$ ). No obstante, sí fue significativa la diferencia de pacientes que lograron suspender los tratamientos inmunosupresores, siendo mayor en el grupo TAPH (60.9% grupo TAPH Vs 22.7% grupo control,  $p=0.01$ ). Respecto a las variables secundarias, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la disminución de la actividad clínica ( $p=0.04$ ) y endoscópica ( $p=0.3$ ) en el grupo TAPH. Sin embargo, no hubo significancia estadística en los resultados del análisis de la calidad de vida (ninguna escala mostró diferencias significativas entre los grupos). Por otra parte, se apreció una menor necesidad de terapias médicas de mantenimiento en el grupo TAPH.

En relación con la seguridad, los efectos adversos serios (infecciones o reactivaciones víricas, abscesos, etc.) fueron frecuentes y más comunes en el grupo TAPH, pero sin diferencia estadística entre grupos (14.4%,  $p=0.28$ ). Casi todos los pacientes padecieron toxicidades no graves, mayoritariamente tras el acondicionamiento y el trasplante, siendo mayor la proporción en el grupo TAPH ( $p=0.04$ ). Como ya se ha mencionado, un paciente del grupo TAPH falleció 20 días más tarde del inicio del acondicionamiento a causa de un síndrome de obstrucción sinusoidal.

Conclusiones e inconvenientes: Este ensayo clínico concluye que el TAPH no es superior al tratamiento convencional en el mantenimiento de la remisión de la EC, definida como la remisión clínica libre de tratamiento en los últimos 3 meses y sin evidencia de actividad en las pruebas de imagen. Reconoce que este alto nivel de exigencia de la variable principal fue establecido para reflejar el beneficio que debería tener el TAPH para justificar su toxicidad. No obstante, afirma que más pacientes del grupo TAPH lograron suspender los tratamientos inmunosupresores y alcanzar una mejoría de la actividad clínica y endoscópica. De este modo, considera poco probable que el TAPH sea capaz de alterar la historia natural de la EC, aunque, en vista de los beneficios observados, plantea la posibilidad de emplear esta terapia en pacientes sin otras alternativas terapéuticas y con mala calidad de vida.

En lo que respecta a la toxicidad, sostiene que los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo TAPH, presumiblemente por la inmunosupresión desencadenada por el acondicionamiento. Además, valora la posibilidad de que la falta de mejoría significativa de la calidad de vida se deba a los numerosos efectos adversos que experimentaron los pacientes.

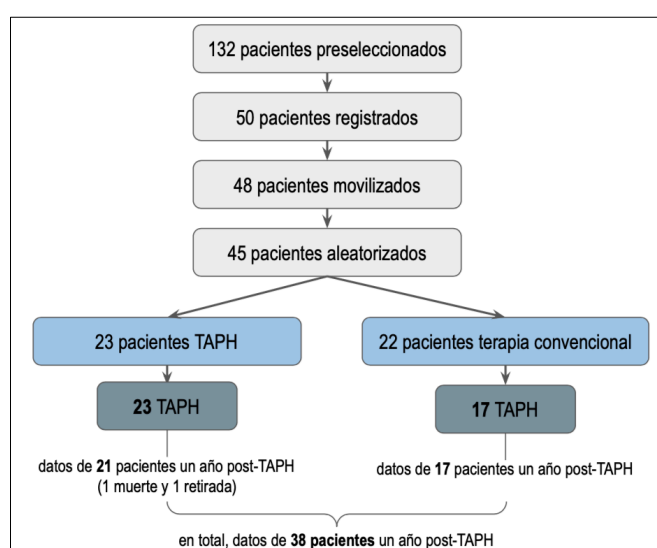
En conclusión, el ensayo ASTIC no demuestra mejoría significativa del TAPH Vs terapia convencional en el mantenimiento de la remisión de la EC a los 12 meses. Sin embargo, impulsa el desarrollo de investigaciones que valoren el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento post-TAPH e identifiquen todos los posibles riesgos asociados, incluido el síndrome de obstrucción sinusoidal, para poder prevenirlos. Como limitaciones o inconvenientes, en primer lugar, hay que mencionar que el ensayo no compara el TAPH con la terapia convencional en sí, puesto que el régimen de movilización también resulta un tratamiento experimental. Lo que es más,

establece como objetivo principal del estudio una variable muy exigente y nunca antes empleada en ningún otro ensayo en torno a la EC (ni en los ensayos de medicamentos). En segundo lugar, parte de la variable principal depende del CDAI, método de medida cuestionable por su subjetividad. Por último, hay que destacar el abandono de un mayor número de pacientes del grupo control, lo que podría interferir en los resultados. Consecuentemente, a pesar de tratarse del único ensayo clínico publicado, deben tenerse en cuenta estos aspectos de cara a sacar conclusiones acerca de la eficacia del TAPH en al EC refractaria.

### 6.10 2017, ANÁLISIS DE LOS DATOS DE ASTIC: 38 casos<sup>(29)</sup>

2 años más tarde, se realizó un nuevo análisis de los resultados del ASTIC, examinando variables diferentes en torno a los mismos pacientes. En esta ocasión, se propusieron objetivos comúnmente empleados en los ensayos clínicos de medicamentos para la EC, de manera que la finalidad principal fue estudiar, pasado 1 año tras el trasplante, la remisión clínica libre de tratamiento esteroideo durante 3 meses. Asimismo, se valoró la respuesta o curación endoscópica 1 año post-TAPH y se estudiaron factores involucrados en la consecución de la remisión y en la aparición de efectos adversos.

Pacientes (Figura 3) y protocolo: 40 pacientes, 23 del grupo inicial de TAPH y 17 del grupo control que fueron sometidos al trasplante posteriormente (al ensayo ASTIC).



**Figura 3. Pacientes del análisis basado en el ASTIC.** Evolución del número de pacientes estudiados y cuyos datos se analizaron.

Tras la pérdida de 2 integrantes, este estudio recoge datos 1 año post-TAPH de un total de 38 pacientes. Esta cohorte combinada de los grupos originales constituye la muestra más grande de pacientes sometidos a TAPH de toda la literatura disponible hasta el momento.

Resultados (Tabla 8): 13/34 pacientes (38%, IC 95% 22-55) experimentaron una remisión clínica libre de tratamiento corticoideo durante 3 meses. Al año del TAPH, 12/34 pacientes (35%, 19-51) se encontraban en remisión independiente de cualquier terapia inmunosupresora, mientras que 16/37 pacientes (43%, 27-59) en ausencia de corticoides. Por otro lado, 31/38 pacientes (82%, 69-94) lograron la curación parcial de la mucosa, siendo en 19 de ellos (50%, 34-66) completa. En la evaluación anual post-TAPH, se observó que 18/38 pacientes (47%, 31-63) no presentaban lesiones visibles en endoscopia y radiología.

En cuanto a la actividad de la EC, el TAPH implicó una reducción tanto del CDAI de base ( $p < 0.0001$ ) como de la actividad endoscópica ( $p < 0.0001$ ). De la misma manera, mejoró la calidad de vida de los pacientes de forma significativa ( $p < 0.0001$ ), pero no pareció tener efecto sobre la enfermedad perianal. Tras una media de 18 semanas, 7/38 pacientes requirieron reintroducir el anti-TNF $\alpha$  para el control de su EC, obteniendo una mejoría significativa del CDAI, a pesar de ser refractarios a él previamente.

En relación a los factores influyentes en la respuesta al TAPH, se evidenció una relación estadísticamente significativa entre una mayor tasa de remisión y la localización colónica, el fenotipo inflamatorio, una corta duración de la enfermedad y un bajo CDAI de base.

Respecto a la toxicidad, se produjeron numerosos efectos adversos graves (76 efectos en 23 pacientes), la mayoría de tipo infeccioso y en torno a 100 días tras el acondicionamiento. Otros efectos observados incluyen reagudizaciones de la EC, disminución de la hematopoyesis, fiebre y complicaciones renales y respiratorias. Este análisis identifica el consumo de tabaco y la presencia de enfermedad perianal de base como factores independientes asociados a un mayor número de complicaciones.

Conclusiones e inconvenientes: El análisis demuestra una mejoría significativa en la remisión clínica libre de tratamiento, la calidad de vida y la actividad clínica y endoscópica en pacientes con EC refractaria sometidos a TAPH. Aun así, no considera

esta terapia un método curativo y plantea estudiar la utilidad del tratamiento de mantenimiento post-TAPH. De este modo, aporta gran información adicional al estudio ASTIC, pues a partir de los pacientes seleccionados en él, analiza variables tradicionalmente empleadas en los ensayos clínicos sobre la EC. Más aun, estima que los beneficios observados con el TAPH son comparables a los obtenidos en los ensayos clínicos con terapias biológicas en desarrollo.

Por otra parte, este estudio identifica factores relacionados con mayores tasas de éxito del TAPH, lo que podría ayudar a identificar pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de él. Ahora bien, no parece que llegue a ser muy útil, teniendo en cuenta que solo los pacientes con EC avanzada son considerados candidatos a TAPH (y los factores asociados con mejor respuesta son CDAI bajo y corta duración de la EC).

Finalmente, propone el desarrollo de futuros estudios para esclarecer el mecanismo por el que los pacientes se resensibilizan a terapias a las que previamente presentaban refractariedad (en este caso, el anti-TNF $\alpha$ ) y para conocer si protocolos de menor intensidad son capaces de lograr los mismos resultados, pero con reducción del riesgo de complicaciones.

#### **6.11 2015, BARCELONA (España): 26 pacientes (21 casos TAPH)<sup>(30)</sup>**

Paralelo al estudio ASTIC, en el hospital Clinic de Barcelona, se llevó a cabo un estudio prospectivo unicentro con el objetivo de conocer la viabilidad y seguridad del TAPH en la EC refractaria.

Pacientes: de 28 preseleccionados, finalmente se incluyeron 26 pacientes (13 incluidos en el ensayo ASTIC) con:

- EC activa con pruebas endoscópicas y radiológicas
- refractariedad a las terapias disponibles
- falta de idoneidad para tratamiento quirúrgico y mala calidad de vida

Protocolo: Los 26 pacientes iniciaron el proceso mediante la movilización de células madre con 4g/m<sup>2</sup> CMF y 10 $\mu$ g/kg/día G-CSF. Tras 5 abandonos, solo 21/26 continuaron con la fase de acondicionamiento, recibiendo 200 mg/kg CMF, 7.5 mg/kg ATG y 500mg de metilprednisolona. Por último, las células madre obtenidas y



preservadas en dimetilsulfóxido fueron transferidas.

El protocolo del TAPH y las medidas de soporte no fueron las mismas en todos los pacientes, de modo que a medida que iban obteniendo resultados o efectos no deseados fueron efectuando modificaciones. Es el caso de los corticoides empleados para prevenir la reacción post-administración de ATG. Inicialmente, pautaron dosis menores a 100mg, pero en vista de las reacciones que se produjeron, aumentaron la dosis. Lo mismo ocurrió con la profilaxis antimicrobiana durante los periodos de reconstitución hematológica. Así, para reducir el riesgo de infección aumentaron el espectro farmacológico y establecieron un régimen de nutrición parenteral temporal en algunos pacientes.

Resultados: Este estudio se centra sobre todo en la toxicidad asociada al TAPH, de manera que no reporta datos acerca de la remisión lograda, sino que menciona exclusivamente los efectos adversos ocurridos.

Tras la movilización, 16/26 pacientes sufrieron fiebre neutropénica, e incluso 1 de ellos bacteriemia (por *Escherichia coli*) y 2 shock séptico (por *Klebsiella pneumoniae*). Estos efectos graves indujeron el cambio en la profilaxis antimicrobiana (de piperacilina-tazobactam a doripenem), tras el cual no se desarrollaron más casos de bacteriemia asociada al protocolo de movilización. Entre las complicaciones no infecciosas, hay que destacar un caso de fracaso renal agudo en relación al shock séptico y otro caso de toxicidad por vancomicina.

Respecto a la seguridad del acondicionamiento, 20/21 pacientes experimentaron fiebre neutropénica, obteniendo en 8 ocasiones cultivos positivos. Se produjeron también otras complicaciones: 6 casos de reacción a la ATG, 12 casos de mucositis y 2 eventos hemorrágicos gastrointestinales. 3 pacientes sufrieron un empeoramiento de su enfermedad perianal previamente presente.

En cuanto al seguimiento a largo plazo (12 meses), las complicaciones más frecuentes y relevantes fueron las infecciones víricas. 3 pacientes sufrieron infección por CMV, causando en uno de ellos la muerte. Otro de éstos experimentó una infección concomitante por el VEB, el cual también infectó a otros 2 pacientes más. Hay que comentar que 3 pacientes desarrollaron insuficiencia adrenal y otros 3 requirieron intervenciones quirúrgicas durante el año post-TAPH, por diferentes motivos

(infección concomitante de VEB y CMV, estenosis fibrótica y perforación durante la colonoscopia de control).

Conclusiones e inconvenientes: Este estudio concluye que el TAPH es factible en pacientes con EC refractaria, pero afirma y demuestra la elevada toxicidad asociada al procedimiento. Consecuentemente, recomienda emplearlo en pacientes sin otras alternativas terapéuticas y aplicando antes, durante y después del TAPH unas medidas de soporte adecuadas. Entre ellas, propone realizar una biopsia de médula ósea y corregir la anemia y otras alteraciones previas existentes. Además, cree conveniente ofrecer a los pacientes técnicas de preservación de la fertilidad (pre-TAPH) y llevar una monitorización adecuada de los niveles de esteroides, con el fin de abordar la disfunción endocrina asociada al TAPH. Finalmente, recomienda el drenaje de colecciones perianales antes del inicio del tratamiento y aconseja el ajuste de la profilaxis en función de los aislamientos de cada centro. A fin de cuentas, en vista de las complicaciones acontecidas, recomienda la implementación de múltiples medidas de soporte y cuidado para poder disminuir los riesgos inherentes del TAPH.

#### **6.12 2017 BARCELONA (España): 35 pacientes (29 casos TAPH)<sup>(31)</sup>**

Más adelante, el Clinic de Barcelona amplió el estudio prospectivo de 2015 para reevaluar la viabilidad, eficacia y seguridad del TAPH en pacientes con EC severa y refractaria a los tratamientos disponibles. Este estudio supone la serie más amplia de pacientes sometidos a TAPH en un centro único.

Pacientes: 37 pacientes, edad media 28.8 años, con:

- EC activa demostrada mediante la presencia de úlceras en pruebas endoscópicas y/o radiológicas
- intolerancia o refractariedad a las terapias disponibles
- falta de idoneidad a cirugía o rechazo de la misma por la localización y/o extensión de la enfermedad
- baja calidad de vida

Protocolo: Tras la exclusión de 2 pacientes (uno padecía síndrome mielodisplásico y otro recibió trasplante singénico), la movilización se llevó a cabo en 35 pacientes (13 incluidos en ASTIC) mediante el empleo 4g/m<sup>2</sup> CMF y 10µg/kg/día G-CSF. Las

células obtenidas fueron conservadas en dimetilsulfóxido, para reinfundirlas de nuevo a los pacientes previamente acondicionados con 200 mg/kg CMF y 7.5 mg/kg ATG (y corticoides). El trasplante (y el acondicionamiento) no se efectuó en todos los pacientes, sino únicamente en 29/37 (26 analizados en los resultados de 2015), debido a diferentes motivos: fracaso de la movilización, desestimación del consentimiento, mejoría clínica post-movilización o necesidad de cirugía urgente. Siguiendo el protocolo de 2015, durante el TAPH, se tomaron numerosas medidas de soporte y cuidado, con el fin de reducir la toxicidad y los riesgos asociados a la inmunosupresión generada por el procedimiento.

Resultados: Para evaluar los resultados, se analizaron parámetros clínicos (CDAI), analíticos y pruebas de imagen (colonoscopia o resonancia magnética), junto con la calidad de vida, periódicamente tras el trasplante.

La movilización permitió la mejoría del CDAI en 15/35 pacientes, a diferencia de 9 que sufrieron un empeoramiento de este. 4 semanas tras la movilización, 13/35 pacientes se encontraban en remisión clínica.

6 meses post-TAPH, el 70% de los pacientes se encontraban en remisión clínica sin necesidad de tratamiento activo. En las evaluaciones posteriores, la proporción de pacientes en remisión clínico-endoscópica libre de tratamiento fue del 61% el primer año, 52% el segundo, 47% el tercero, 39% el cuarto y 15% el quinto año. Al cabo de una media de 53.1 semanas, 15/29 pacientes experimentaron alguna recaída, si bien una tercera parte de estos permanecían sin síntomas (recaída endoscópica). Gracias a la reintroducción de terapias inmunosupresoras, el 80% de los pacientes que recayeron (12/15) lograron recuperar la remisión clínica. De este modo, independientemente del requerimiento de tratamientos inmunosupresores adicionales, la proporción de pacientes en remisión clínica fue de 73% al primer año, 93% al tercero, 70% al cuarto y 100% al quinto año post-TAPH. Tras el TAPH, se observó también una mejoría de las lesiones endoscópicas, así como de las manifestaciones extraintestinales en una significativa proporción de pacientes.

En cuanto a la toxicidad, 22/35 pacientes movilizados (16/26 en 2015) experimentaron fiebre neutropénica y 15 requirieron transfusiones de derivados hematopoyéticos. Se describieron 8 casos de infecciones y 4 complicaciones de etiología no infecciosa: fallo

renal, neumotórax espontáneo, reacción a vancomicina y un episodio de convulsiones tónico-clónicas. En el acondicionamiento, 22/29 pacientes sufrieron fiebre neutropénica (20/21 pacientes de 2015) y 8 de ellos cuadros infecciosos. Además, se reportaron otras complicaciones como casos de mucositis y reacciones a los fármacos empleados (ATG y corticoides), previamente descritas en la publicación de 2015.

A largo plazo, las complicaciones más frecuentes fueron infecciones víricas, desencadenando en un caso la muerte de un paciente por fallo multiorgánico por CMV (sin evidencia de EC activa en la autopsia). Además, se detectaron casos aislados de disfunción tiroidea y de las glándulas suprarrenales.

Conclusiones e inconvenientes: Este estudio concluye que el TAPH constituye una terapia de rescate viable y efectiva en pacientes con EC refractaria. Y es que, a pesar de no resultar curativa, supone un beneficio significativo y duradero en la remisión de la enfermedad y permite la recuperación de la respuesta a tratamientos previamente ineficaces. Estos resultados los equiparan a los obtenidos en el estudio de Chicago de 2010, aunque reconocen que las tasas de remisión son algo inferiores en el presente estudio, debido a la realización de controles endoscópicos periódicos y así, la mayor detección de recaídas endoscópicas en ausencia de síntomas.

Por otro lado, los resultados sugieren una correlación directa entre el estado inflamatorio basal y una mejor respuesta al TAPH, de modo que a mayor CDAI, mayor probabilidad de alcanzar la remisión post-TAPH (coeficiente de regresión de  $=0.21$ ,  $p=0.07$ ). Al contrario de lo que ocurre con el recuento de linfocitos T de memoria, cuyo menor número basal predice una mejor respuesta (coeficiente  $= -0.42$ ,  $p=0.03$ ).

Para finalizar, los investigadores recalcan la importancia o relevancia de la experiencia del centro en los resultados obtenidos y sugieren considerar la reintroducción temprana de terapias post-TAPH, para reducir el riesgo de recaída. No obstante, asumen que supondría mayor inmunosupresión, por lo que se requieren estudios para comprobar su idoneidad, teniendo en cuenta la susceptibilidad de los pacientes con EC. Como limitaciones, hay que considerar la falta de un grupo de control de comparación y la heterogeneidad en el tiempo de seguimiento entre pacientes (6-60 meses).

### 6.13 2017, BRASIL: 14 casos<sup>(32)</sup>

En vista de la toxicidad descrita en publicaciones previas, en 2017, en Sao Jose do Rio Preto, realizaron un estudio para evaluar la eficacia y seguridad del TAPH basado en un régimen no mieloablativo.

Pacientes: 14 pacientes, 7 mujeres y 7 varones, edad media 35.9 años con:

- CDAI>150
- lesiones intestinales endoscópicas visibles
- refractariedad a múltiples tratamientos
- historia de reacciones adversas frente a 2 fármacos biológicos
- falta de idoneidad para tratamiento quirúrgico

Protocolo: La movilización se efectuó con una dosis única de 60mg/kg CMF, asociada a 10µg/kg/día G-CSF y mesna. Posteriormente, se extrajeron las células madre y se criopreservaron y, por último, tras el acondicionamiento con 200mg/kg CMF y 6.5mg/kg ATG durante 4 días, se llevó a cabo el trasplante. Durante el procedimiento y sobre todo en los periodos de pancitopenia y reconstitución hematológica, se tomaron medidas de soporte intensivas en todos los pacientes.

Resultados: Para interpretarlos, se evaluaron parámetros clínicos (CDAI y otras escalas de actividad clínica y endoscópica) antes del inicio del ensayo y 30 días tras el trasplante. También se tuvieron en cuenta los efectos adversos acontecidos (*Tabla 9*) y las variaciones en la calidad de vida de los pacientes durante el proceso.

Todos los pacientes lograron una adecuada movilización de células madre. No obstante, durante esta etapa, la totalidad de ellos experimentaron episodios de diarreas, los cuales fueron también frecuentes durante el acondicionamiento. A grandes rasgos, no hubo efectos adversos graves y se reportaron cuadros infecciosos aislados (4 casos de fiebre neutropénica con bacteriemia tras el acondicionamiento).

En lo que respecta al CDAI 30 días post-TAPH, oscilaba entre 45.4 y 177, mientras que inicialmente se encontraba por encima de 150. De hecho, al finalizar el ensayo 13/14 pacientes presentaban niveles de CDAI inferiores a 150 (remisión clínica). Más aun, la calidad de vida de los pacientes mejoró notablemente en todos sus dominios.

Conclusiones e inconvenientes: Este ensayo revela la asociación de la intensidad del protocolo del TAPH con su toxicidad. Y es que demuestra como, empleando regímenes no mieloablativos, se logran periodos de neutropenia e inmunosupresión de menor duración y así, menos complicaciones relacionadas con el trasplante. Asimismo, afirma que el TAPH no mieloablativo, además de alcanzar una movilización equiparable al mieloablativo, implica una mejoría de la actividad clínico-endoscópica y de la calidad de vida de la EC a corto plazo. Consecuentemente, invita a emplear este rango de dosis en los estudios o ensayos que se desarrollen más adelante. Como limitaciones, es importante percatarse del pequeño tamaño de la muestra, así como de la falta de un grupo de comparación. Este estudio tampoco analiza la respuesta de la enfermedad de Crohn ni la toxicidad del TAPH a largo plazo.

#### **6.14 2019, ASTIClite (*Autologous Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's disease-Low Intensity Therapy Evaluation*)<sup>(33)</sup>**

En vista de los resultados del estudio de Brasil, en 2019, en Reino Unido, se inició un ensayo clínico controlado cuya finalidad es comparar la eficacia del TAPH de baja intensidad en lograr una remisión mantenida de la EC con el tratamiento estándar. Secundariamente, pretende evaluar la actividad clínica y la calidad de vida alcanzada a los 12 meses. Además, este estudio desea analizar la seguridad del procedimiento e indagar en los cambios que se producen en el sistema inmune tras el TAPH. De hecho, tiene como objetivos mecanicistas:

- observar los mecanismos de reconstitución del sistema inmune periférico e intestinal tras el TAPH (análisis de los linfocitos T, B y NK mediante citometría de flujo).
- revelar los cambios inmunológicos que preceden a las recaídas post-TAPH.
- valorar la posibilidad de resensibilización a terapias inmunosupresoras (anti-TNF $\alpha$ ) previamente ineficaces.

Por otra parte, el ensayo cuenta con un estudio observacional de seguimiento para evaluar la seguridad a largo plazo (4-7 años) del TAPH de baja intensidad. Durante el proceso, se extrajeron muestras de suero de todos los pacientes para analizar, más adelante, los marcadores inflamatorios y la respuesta a las vacunas.

Pacientes<sup>(34)</sup>: 23 pacientes de edad comprendida entre 18-60 años con:

- diagnóstico establecido de EC, mediante colonoscopia, histología y/o radiología, y duración de la enfermedad de más de 6 meses
- refractariedad a dos o más fármacos biológicos
- falta de idoneidad a tratamiento quirúrgico y baja calidad de vida

Protocolo: Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, 13 en el grupo TAPH y 10 en el grupo de tratamiento convencional: En el grupo TAPH, se efectuó la movilización con  $1\text{g/m}^2$  CMF y  $5\mu\text{g/kg/día}$  G-CSF, para finalmente, tras un acondicionamiento con  $125\text{mg/m}^2$  fludarabina,  $120\text{mg/kg}$  CMF y  $7.5\text{mg/kg}$  ATG, transfundirlas. Todos los pacientes se siguieron durante un periodo de 48 semanas, durante el cual se aplicaron las medidas de cuidado y soporte consideradas necesarias.

Resultados: El ensayo clínico acaba de finalizar, en marzo de 2022, mientras que el estudio observacional post-TAPH durará hasta 2026, aproximadamente. De este modo, solo se han reportado los resultados preliminares de 7/13 pacientes del grupo TAPH y 6/10 del grupo control, pues del resto no se disponen datos. A grandes rasgos, 3/7 del grupo TAPH experimentaron remisión endoscópica a las 48 semanas, mientras que ninguno del grupo control lo logró. Respecto a la toxicidad, todos los pacientes del grupo TAPH experimentaron al menos un efecto adverso (38 efectos adversos serios en total), incluyendo 2 muertes, y 4/10 del grupo control (16 en total).

Conclusiones e inconvenientes: Los resultados completos aún están pendientes de publicar, de modo que solo se dispone de una idea general. A priori, lo que apuntaba ser un estudio prometedor y trascendente de cara a esclarecer datos acerca del papel del TAPH sobre el sistema inmune de los pacientes con EC refractaria no ha sido aparentemente tan exitoso. Y es que inicialmente pretendían reclutar 99 pacientes, pero por la situación de la pandemia, muchos procedimientos y controles no pudieron realizarse y solo 23 pacientes fueron reclutados a fin de cuentas para el estudio. El estudio concluye por el momento que el TAPH de baja intensidad es capaz de disminuir la actividad de la EC, si bien los efectos adversos observados sugieren que no será idóneo su empleo en la práctica clínica diaria. No obstante, gracias a los análisis que se efectuarán, quizás se pueda conocer un poco más de la patogénesis de la EC y determinar si el TAPH es capaz de reestablecer el sistema inmune o solo

desencadena una inmunosupresión temporal.

## 7. DISCUSIÓN

La enfermedad de Crohn constituye una enfermedad inflamatoria intestinal heterogénea, impredecible y severa, de naturaleza autoinmune, que resulta de una pérdida de la simbiosis entre la flora local y el propio huésped<sup>(4)</sup>. Afecta en torno a 1.6 millones de personas en Europa<sup>(35)</sup> y su incidencia está en aumento, quizás en parte por la globalización de hábitos y de la dieta, cuyo impacto en la microbiota implica un mayor riesgo de padecerla (en sujetos genéticamente predispuestos). Dado su carácter crónico y tendencia a la recurrencia a modo de brotes, la EC supone un gran impacto físico, psicológico y emocional, produciendo una considerable disminución de la calidad de vida en las personas afectas (limitaciones físicas, menores oportunidades de empleo y mayor probabilidad de sufrir trastornos ansioso-depresivos<sup>(35)</sup>).

El tratamiento estándar incluye una diversidad de fármacos inmunosupresores, destacando entre ellos los agentes biológicos. No obstante, con el tiempo y paralelamente, con el incremento de la severidad de la EC<sup>(4)</sup>, muchos pacientes se vuelven refractarios a los tratamientos convencionales. En caso de fracaso terapéutico, suele recurrirse a la cirugía, siendo en unas ocasiones inasumible médicamente (riesgo de provocar un síndrome de intestino corto) y en otras, inaceptable por parte del paciente. Así, en la EC se plantea una situación de incertidumbre constante, no solo por los impredecibles brotes, sino también por la errática e inesperada respuesta a las terapias. De este modo, desde hace décadas, se ha planteado el empleo del TAPH como una terapia alternativa en casos de EC refractaria y no subsidiaria de intervención quirúrgica.

La evidencia científica disponible acerca de la eficacia del TAPH en el tratamiento de la enfermedad de Crohn persiste hoy en día escasa, limitada a series de casos, estudios no controlados y tan solo 2 ensayos clínicos aleatorizados (ASTIC y ASTIClite) (*Tabla 10*). De esta manera, se vuelve complicado obtener conclusiones determinantes y estandarizables, si tenemos en cuenta el reducido grupo de pacientes y de investigaciones existentes y su heterogeneidad en cuanto a la longitud del seguimiento y los métodos de evaluación de los resultados.



A grandes rasgos, los estudios realizados coinciden en el prometedor papel del TAPH en la enfermedad de Crohn refractaria. Si bien no ha demostrado ser curativo, es potencialmente capaz de inducir remisiones relativamente prolongadas de la actividad de la enfermedad (hasta de 5 años, según el estudio de Chicago de 2010<sup>(22)</sup>) y en ciertos casos, nunca vistas previamente con ninguna otra terapia. La duración de la remisión no alcanza las expectativas iniciales de muchos investigadores, lo que sugiere la posibilidad de que el perfil de pacientes seleccionados, altamente pretratados y con EC muy avanzada, presenta una capacidad reducida de respuesta a cualquier terapia<sup>(27)</sup>.

Asimismo, algunas publicaciones (Milán 2008<sup>(21)</sup>, Milán 2010<sup>(24)</sup> y Friburgo 2012<sup>(26)</sup>) estipulan el potencial efecto beneficioso del TAPH sobre la enfermedad perianal e incluso, la posibilidad de alcanzar mayores tasas de curación endoscópica que la revelada en estudios con anti-TNF $\alpha$ <sup>(26)</sup>. Lo que es más, algunos estudios deducen que el TAPH podría disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad de Crohn, al reducir la necesidad de intervenciones quirúrgicas<sup>(27)</sup>.

Por otra parte, las investigaciones publicadas describen casos de resensibilización a terapias previamente ineficaces tras el TAPH. En base a estudios con animales y al análisis *in vitro* del comportamiento del sistema inmune post-TAPH (en otras enfermedades autoinmunes), parece que el TAPH tiene la capacidad restablecer el equilibrio o la homeostasis inmune, “reseteando” el sistema inmune y devolviéndolo a su estado “*naive*”<sup>(33)</sup>. Esto, de ser cierto, permitiría reiniciar la escala terapéutica, logrando de nuevo el control de la enfermedad con los fármacos disponibles en el mercado. No obstante, el restablecimiento del sistema inmune se ha sugerido tras el estudio de otras enfermedades autoinmunes, pero se desconoce en gran parte lo que ocurre específicamente en la EC, y es que de las enfermedades autoinmunes para las que está aprobado el TAPH, la EC es de las que presenta mayor tendencia a recidivar. Consecuentemente, se plantea la duda de si, en la EC, el TAPH es capaz de lograr un “reseteo” del sistema inmune o, por el contrario, solo induce una disminución de la activación inmune transitoria, no modificando la susceptibilidad genética estudiada y descrita por GWAS (Estudio de Asociación de Genoma Completo)<sup>(7)</sup>. En el trasplante alogénico, el reemplazo inmunológico resultaría más radical, pero los riesgos relacionados con el rechazo del injerto y otras complicaciones que puede acarrear resultan demasiado elevados para valorar su aplicación en la EII<sup>(36)</sup>. Todo ello podría

suponer que la autoinmunidad no es la clave o el factor fundamental de la patogénesis de la EC, sino más bien la disrupción de la barrera intestinal, la cual no se corrige con el TAPH. Por tanto, faltan análisis y datos que puedan esclarecer este y otros supuestos. El estudio de Milán de 2011<sup>(24)</sup> indaga levemente en los cambios inmunológicos del TAPH en la EC, pero son necesarias más investigaciones como el ensayo ASTIClite<sup>(33)</sup>, pendiente aún de publicar de manera definitiva.

Respecto a la seguridad del TAPH, los resultados de los estudios son variables, según las dosis empleadas, las medidas de soporte y, sobre todo, la experiencia del centro realizador. Aun así, prácticamente todos reportan numerosos efectos adversos y complicaciones infecciosas tras el TAPH. Esta elevada tasa de efectos no deseados no es de extrañar si se cae en la cuenta de que, además de la inmunosupresión generada por los tratamientos previos recibidos y por el propio trasplante, las personas que padecen EC presentan afectación de una barrera de defensa fisiológica muy importante, el tracto digestivo, lo que supone una vulnerabilidad o susceptibilidad para contraer infecciones. Por tanto, parece conveniente emplear menores dosis de fármacos tanto en la movilización como en el acondicionamiento, de cara a reducir el riesgo de toxicidad en estos pacientes. El estudio de Brasil<sup>(32)</sup> demuestra cómo menores dosis conllevan tasas inferiores de complicaciones, a la vez que se obtienen resultados equiparables a los de los estudios con regímenes mieloablativos. No hay que olvidar la importancia de los cuidados peritrasplante (aislamiento, profilaxis, transfusiones...), pues se ha visto que la optimización del tratamiento de soporte puede contribuir a disminuir los riesgos asociados al TAPH<sup>(9)</sup>. Asimismo, de cara a reducir la recurrencia y los efectos adversos, deberían tenerse en cuenta otros factores como el tabaquismo o la existencia de enfermedad perianal, asociados en algunos estudios a una peor evolución de la enfermedad y a una menor respuesta al trasplante<sup>(29)</sup>.

Por último, en cuanto a las complicaciones a largo plazo, apenas existen datos de su incidencia, pues faltan publicaciones sobre el seguimiento prolongado de los pacientes con EC sometidos a TAPH. Sí se han descrito casos de fallo ovárico precoz y endocrinopatías posteriores al trasplante<sup>(27)</sup>, lo que parece razonable si consideramos el efecto citotóxico de los fármacos empleados. Estudios acerca del TAPH para otras enfermedades malignas y no malignas permiten intuir otros tipos de complicaciones a largo plazo, por lo que es importante el seguimiento estrecho de los pacientes para

poder realizar un diagnóstico precoz de las mismas.

## **8. CONCLUSIONES Y VISTAS A FUTURO**

El TAPH puede otorgar a los pacientes la remisión temporal de la EC y con ella, una mejor funcionalidad y calidad de vida. De esta manera, el TAPH parece ofrecer beneficios comparables a los estudios con fármacos biológicos en la EC<sup>(29)</sup>. Además, el balance riesgo beneficio resulta asumible, pues los pacientes candidatos presentan refractariedad a múltiples tratamientos y parten de una baja calidad de vida. Consecuentemente, por el momento y con los estudios publicados, el TAPH podría considerarse en pacientes refractarios como terapia de rescate (pero no en la práctica clínica diaria de los pacientes con enfermedad de Crohn), adecuando siempre el protocolo y las medidas de soporte y cuidado para sacar el máximo partido al TAPH, a la vez que se reduce el riesgo de complicaciones.

Ahora bien, cabe mucho que hacer en el futuro cercano. Y es que en vista de que la severidad aumenta a lo largo de los años<sup>(4)</sup> y del aumento de la incidencia de la EC<sup>(37)</sup>, merece la pena estudiar este tipo de terapias de cara a consolidar su viabilidad y sus indicaciones, para ofrecer una alternativa terapéutica a las personas afectas en las que el resto de opciones son ineficaces.

Por tanto, faltan estudios que permitan esclarecer las incógnitas alrededor del TAPH en la EC. Por un lado, sería conveniente llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados en centros especializados y con protocolos unificados que además empleasen escalas válidas adecuadas y generalizables para valorar la respuesta al TAPH. Junto con ello, sería interesante conocer la influencia de los cambios de la barrera mucosa intestinal en la disfunción del sistema inmune innato y adquirido post-TAPH. Más aun, cabría estudiar la evolución de los pacientes tras la reintroducción de terapias convencionales post-TAPH e incluso la posible indicación temprana de TAPH en pacientes recién diagnosticados por si pudiera enlentecer su progresión irrefrenable<sup>(7)</sup>. En este marco, ASTIClite y otras futuras investigaciones aportarán gran información acerca del mecanismo inmunológico subyacente y otros aspectos del TAPH en la EC, lo que permitirá establecer su lugar y tiempo concreto en la EC y, sobre todo, ampliar nuevas líneas de investigación.

En resumen, el futuro del TAPH para las enfermedades autoinmunes dependerá del venidero desarrollo de terapias biológicas efectivas, pero posiblemente seguirá formando parte o haciéndose hueco en ciertos algoritmos de tratamiento. Por ello, vale la pena continuar mejorando la técnica y seguridad del TAPH en el tratamiento de una enfermedad crónica progresiva y de características impredecibles como lo es la EC y cuya cura queda lejos de poder alcanzarse. Y es que resulta una prioridad global proporcionar servicios y cuidados médicos efectivos para personas que padecen enfermedades crónicas. “*Está en el médico contribuir a mejorar y emplear los progresos científicos para beneficiar a los pacientes y a la sociedad*”<sup>(35)</sup>.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1). Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., et al., 2020. Pathophysiology of Crohn’s disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, 15(1).
- (2). Núñez M, Rodríguez de Miguel C, Barastegui R, Alcántara M, Altamirano M, Olivé M. [Internet]. Aceed.com. 2018 [Acceso 19 septiembre 2021]. Disponible en: [https://aeced.com/documentos/publicos/revista/abril2018/Enferm%20Endosc%20Di g.%202018;5\(1\)4-8.pdf](https://aeced.com/documentos/publicos/revista/abril2018/Enferm%20Endosc%20Di g.%202018;5(1)4-8.pdf)
- (3). Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares M, Rodríguez C, Riestra S et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2885.
- (4). Ruiz M, Junior R, Piron-Ruiz L, Saran P, Castiglioni L, Quadros L et al. Medical, ethical, and legal aspects of hematopoietic stem cell transplantation for Crohn’s disease in Brazil. *World Journal of Stem Cells*. 2020;12(10):1113-1123.
- (5). Iborra, M., Beltrán, B. and Nos, P., 2011. Nuevos conocimientos en genética y enfermedad inflamatoria intestinal. ¿alguna utilidad práctica?. *Gastroenterología y Hepatología*, 34(9), pp.591-598.
- (6). Burisch, J., Jess, T., Martinato, M. and Lakatos, P., 2013. *The burden of inflammatory bowel disease in Europe*.
- (7). Ruiz M, Junior R, Piron-Ruiz L, Peña-Arciniegas T, Saran P, Quadros L. Hematopoietic stem cell transplantation for Crohn’s disease: Gaps, doubts and

perspectives. *World Journal of Stem Cells*. 2018;10(10):134-137.

(8). Snowden, J., Panés, J., Alexander, T., Allez, M., Ardizzone, S., Dierickx, D., et al., 2018. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) in Severe Crohn's Disease: A Review on Behalf of ECCO and EBMT. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(4), pp.476-488.

(9). Brierley C, Castilla-Llorente C, Labopin M, Badoglio M, Rovira M, Ricart E et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: A Retrospective Survey of Long-term Outcomes From the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018.

(10). Ricart E. [Internet]. Dialnet.unirioja.es. 2011 [acceso 19 septiembre 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/4226339.pdf>

(11). Snowden J, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;47(6):770-790.

(12). Alexander, T., Greco, R. and Snowden, J., 2021. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annual Review of Medicine*, 72(1), pp.215-228.

(13). Ricart E, López-García A, Barastegui R, Gallego M. Trasplante de médula ósea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2010;16(2):70-76.

(14). Alexander, T., Greco, R. and Snowden, J., 2021. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annual Review of Medicine*, 72(1), pp.215-228.

(15). Scimè, R., Cavallaro, A., Tringali, S., Santoro, A., Rizzo, A., Montalbano, L., et al., 2004. Complete Clinical Remission after High-Dose Immune Suppression and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Severe Crohn's Disease Refractory to Immunosuppressive and Immunomodulator Therapy. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(6), pp.892-894.

(16). Kreisel W, Potthoff K, Bertz H, Schmitt-Graeff A, Ruf G, Rasenack J et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32(3):337-

340.

- (17). Kriván G, Szabó D, Kállay K, Benyó G, Kassa C, Sinkó J et al. Successful autologous haemopoietic stem cell transplantation in severe, therapy-resistant childhood-onset Crohn's disease. Report on the first case in Hungary. *Orvosi Hetilap*. 2014;155(20):789-792
- (18). Ruiz, M., Kaiser Junior, R., Gouvêa Faria, M. and de Quadros, L., 2017. Remission of refractory Crohn's disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Research Notes*.
- (19). Oyama, Y., Craig, R., Traynor, A., Quigley, K., Statkute, L., Halverson, A., et al., 2005. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*, 128(3), pp.552-563.
- (20). Monrroy B. H, Ibañez L. P. Clasificación de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. *Gastrolat.org*. 2013 [acceso 13 enero 2021]. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2013n200006.pdf>
- (21). Cassinotti, A., Annaloro, C., Ardizzone, S., Onida, F., Volpe, A., Clerici, M., et al., 2007. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut*, 57(2), pp.211-217.
- (22). Burt, R., Craig, R., Milanetti, F., Quigley, K., Gozdziaik, P., Bucha, J., et al., 2010. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood*, 116(26), pp.6123-6132.
- (23). Hommes, D., Duijvestein, M., Zelinkova, Z., Stokkers, P., Ley, M., Stoker, J., et al., 2011. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5(6), pp.543-549.
- (24). Clerici, M., Cassinotti, A., Onida, F., Trabattoni, D., Annaloro, C., Della Volpe, A., et al., 2011. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*, 43(12), pp.946-952.
- (25). Herrero M. ABC de los «Toll-like receptors»: relación con el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2010;11(4):135-143.

- (26). Hasselblatt, P., Drognitz, K., Potthoff, K., Bertz, H., Kruis, W., Schmidt, C., et al., 2012. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 36(8), pp.725-735.
- (27). Snowden, J., Ansari, A., Sachchithanatham, S., Jackson, G., Thompson, N., Lobo, A., et al., 2014. Autologous stem cell transplantation in severe treatment-resistant Crohn's disease: long-term follow-up of UK patients treated on compassionate basis. *QJM*, 107(11), pp.871-877.
- (28). Hawkey, C., Allez, M., Clark, M., Labopin, M., Lindsay, J., Ricart, E., et al., 2015. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease. *JAMA*, 314(23), p.2524.
- (29). Lindsay, J., Allez, M., Clark, M., Labopin, M., Ricart, E., Rogler, G., et al., 2017. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial.
- (30). Jauregui-Amezaga, A., Rovira, M., Marín, P., Salas, A., Pinó-Donnay, S., Feu, F., et al., 2015. Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease.
- (31). López-García, A., Rovira, M., Jauregui-Amezaga, A., Marín, P., Barastegui, R., Salas, A., et al., 2017. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn's Disease: Efficacy in a Single-Centre Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(10), pp.1161-1168.
- (32). Ruiz M, Kaiser R, de Quadros L, Piron-Ruiz L, Peña-Arciniegas T, Faria M et al. Low toxicity and favorable clinical and quality of life impact after non-myeloablative autologous hematopoietic stem cell transplant in Crohn's disease. *BMC Research Notes*. 2017;10(1).
- (33). Snowden J, Hawkey C, Hind D, Swaby L, Mellor K, Emsley R et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(1).
- (34). Lindsay J. ASTIClite: Autologous Stem cell Transplantation In refractory Crohn's Disease – Low Intensity Therapy Evaluation [Internet]. The University of Sheffield. 2019 [acceso 9 enero 2022]. Disponible en: <https://njl->

admin.nihr.ac.uk/document/download/2034468

- (35). Cooper J, Blake I, Lindsay J, Hawkey C. Living with Crohn's disease: an exploratory cross-sectional qualitative study into decision-making and expectations in relation to autologous haematopoietic stem cell treatment (the DECIDES study). *BMJ Open*. 2017;7(9):e015201.
- (36). Lanzoni, G., Roda, G., Belluzzi, A., Roda, E. and Bagnara, G., 2008. Inflammatory bowel disease: Moving toward a stem cell-based therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 14(29), p.4616.
- (37). Duran, N. and Hommes, D., 2016. Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease: promises and pitfalls. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(4), pp.533-547.
- (38). Ahluwalia, B., Moraes, L., Magnusson, M. and Öhman, L., 2018. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53(4), pp.379-389.
- (39). Kaplan, G. and Ng, S., 2017. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 152(2), pp.313-321.e2.
- (40). Snowden J, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Advances*. 2017;1(27):2742-2755.
- (41). Passweg, J., Baldomero, H., Chabannon, C., Basak, G., de la Cámara, R., Corbacioglu, S., et al., 2021. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation*, 56(7), pp.1651-1664.
- (42). Wang R, Yao Q, Chen W, Gao F, Li P, Wu J et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(1).
- (43). Qiu X, Feng J, Chen L, Liu S, Zhang M, Zhou Z et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell therapy for refractory Crohn's disease [Internet]. *Medicine*. 2017 [acceso 3 febrero 2022]. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/06300/Efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_autologous\\_hematopoietic.76.a.spx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/06300/Efficacy_and_safety_of_autologous_hematopoietic.76.a.spx)
- (44). Asma L, Meriem S, Nadia B, Monia F, Jalel B, Azza F. Article medicale Tunisie,



Article medicale Refractory Crohn's disease; hematopoietic stem cells; mesenchymal stem cells [Internet]. Latunisiemedicale.com. 2014 [acceso 6 febrero 2022]. Disponible en: [https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie\\_2663\\_fr](https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_2663_fr) (45). Qiu Y, Li M, Feng T, Feng R, Mao R, Chen B et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. BioMed Central. 2017.

## ANEXOS

**Tabla 1. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI).** Cálculo e interpretación de la herramienta CAI para valorar la actividad clínica de la enfermedad de Crohn<sup>(20)</sup>.

Variable	Descripción	Amplificador
1	Número de deposiciones blandas o líquidas (cada día por 7 días)	x2
2	Dolor abdominal, suma de 7 evaluaciones diarias (0=ninguno, 1= leve, 2=moderado, 3=intenso)	x5
3	Estado general, suma de 7 diario (0=bueno, 1=aceptable, 2=malo ,3=muy malo, 4=terrible)	x7
4	Número de complicaciones: artritis o artralgia, iritis o uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, fisura o fístula anal, fístula en otra localización y/o fiebre superior a 37.8°C en la semana previa	x20
5	Uso de difenoxilato o loperamida para el control de la diarrea (0=no, 1=sí)	x30
6	Masa abdominal (0=no, 1=dudosa, 2=sí)	x10
7	Diferencia de hematocrito con respecto al normal (47% hombres, 42% mujeres)	x6
8	Porcentaje desviación del IMC estándar	x1
<u>INTERPRETACIÓN:</u>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAI&lt;150: remisión</li> <li>• CAI 150-220: crisis leve</li> <li>• CAI 220-450: crisis moderada</li> <li>• CAI&gt;450: crisis grave</li> </ul>

**Tabla 2. Datos clínicos de base.** Características clínicas basales de los pacientes seleccionados en el estudio de Milán de 2008<sup>(21)</sup>.

Paciente	Año de nacimiento/ Año de diagnóstico	Extensión EC	Patrón de enfermedad	Enfermedad perianal	Manifestaciones extraintestinales	Tratamientos previos
1	1979 1995	Íleon Colon	Estenosante	-	-	5-ASA, CS, ATB, AZA, IFX, MTX, cirugía, talidomida
2	1970 2003	Íleon Colon	Fistulizante	Sí	Artralgia	5-ASA, CS, ATB, AZA, MTX, IFX
3	1960 1984	Colon	Fistulizante	Sí	Espondilitis anquilosante	5-ASA, CS, AZA, 6MP, MTX, IFX, CZP
4	1978 2000	Íleon Colon	Fistulizante	Sí	Artralgia	5-ASA, CS, ATB, AZA, MTX, IFX, cirugía

5-ASA: mesalazina, CS: corticosteroides, AZA: azatioprina, 6MP: 6-mercaptopurina, ATB: antibióticos, MTX: metotrexate, IFX: infliximab, CZP: certolizumab.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio de Leiden de 2011<sup>(23)</sup>.

Paciente	Año de nacimiento/ Año de diagnóstico	Factores de riesgo	Extensión EC	Patrón de enfermedad	Manifestaciones extraintestinales	Tratamientos previos	TAPH: edad y año de realización
1 (varón)	1953 2003	-	Estómago, duodeno, yeyuno, íleon	Estenosante y penetrante	-	5-ASA, CS, ATB, AZA, IFX, MTX	51 2004
2 (varón)	1978 2004	ex-fumador	Colon, incluido recto	Penetrante	Estomatitis	5-ASA, CS, ATB, AZA, IFX, MTX, visilizumab	27 2005
3 (mujer)	1978 1999	ex-fumadora	Colon, incluido recto	Penetrante	Artralgias	5-ASA, CS, ATB, AZA, IFX, MTX, visilizumab	28 2006

5-ASA: mesalazina, CS: corticosteroides, AZA: azatioprina, ATB: antibióticos, MTX: metotrexate, IFX: infliximab.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes sometidos a TAPH en el estudio de Milán de 2011<sup>(24)</sup>.

Paciente	Edad y sexo	Duración de la EC	Extensión de la enfermedad	Patrón de enfermedad	Enfermedad perianal	Tratamientos previos	CDAI
2	Mujer 35	3	Íleon Colon	Fistulizante	Sí, incluido rectovaginal	5-ASA, CS, ATB, AZA, MTX, IFX	345
3	Varón 45	22	Colon	Fistulizante	Sí	5-ASA, CS, AZA, 6MP, MTX, IFX, CZP	316
4	Varón 28	6	Íleon Colon	Fistulizante	Sí	5-ASA, CS, ATB, AZA, MTX, IFX, cirugía	322
5	Mujer 35	9	Íleon Colon	Estenosante	No	5-ASA, CS, ATB, AZA, MTX, IFX, cirugía	351
6	Mujer 45	5	Colon	Fistulizante	Sí, incluido rectovaginal	5-ASA, CS, ATB, AZA, MTX, IFX	395
7	Mujer 41	9	Colon	Inflamatorio	No	5-ASA, CS, AZA, ATB, MTX, IFX, CZP	336

5-ASA: mesalazina, CS: corticosteroides, AZA: azatioprina, 6MP: 6-mercaptopurina, ATB: antibióticos, MTX: metotrexate, IFX: infliximab, CZP: certolizumab.

Tabla 5. Perfil de los pacientes seleccionados en Friburgo 2012<sup>(26)</sup>.

Paciente	Género y Edad	Duración de la enfermedad (años)	Manifestaciones extraintestinales	Tratamientos previos	Cirugías previas	CDAI
1	Varón, 34	13	-	CS, ASA, AZA, IFX, ATB	Colectomía subtotal	-
2	Varón, 36	11	Diabetes inducida por corticoides	CS, ASA, AZA, 6MP, 6TG, MTX, IFX, ATB, experimental (IL-10)	-	374
3	Varón, 41	24	Artritis	CS, ASA, AZA, MTX, IFX	Ileostomía	333
4	Mujer, 27	2	-	CS, ASA, AZA, IFX	-	343
5	Varón, 45	23	Artritis	CS, ASA, AZA, MTX, IFX, ADA, ATB	Ileostomía	308
6	Mujer, 50	2	-	CS, ASA, AZA, MTX, IFX, ADA, CY	Gastrectomía, hemicolectomía	287
7	Varón, 30	11	-	CS, ASA, AZA, MTX, IFX, ATB	Ileostomía	305
8	Varón, 44	8	Pioderma	CS, AZA, ADA, CY, CyA	-	243
9	Mujer, 48	22	-	CS, ASA, AZA, IFX, MTX, FK506, MMF, 6MP, CY, IFX, ADA, CZP	Ileostomía	286
10	Varón, 30	12	-	CS, ASA, AZA, MTX, IFX, ADA, CZP	Resecciones repetidas de intestino delgado	172
11	Varón, 24	17	-	CS, ASA, AZA, MTX, IFX, ADA, CZP, ATB	Fístula	122
12	Varón, 24	7	-	CS, ASA, AZA, IFX, ADA, CY	-	368

ATB: antibióticos, ADA: adalimumab, ASA: 5-aminosalicilatos, AZA: azatioprina, CZP: certolizumab, CS: corticoides, CyA: ciclosporina A, CY: ciclofosfamida, FK506: tacrolimus, IFX: infliximab, MMF: micofenolato, MTX: metotrexate, 6MP: 6-mercaptopurina, 6TG: tioguanina.

Tabla 6. Demografía y resultados del TAPH en los pacientes seleccionados y tratados en Reino Unido en 2014<sup>(27)</sup>.

Paciente	Edad, sexo	Duración de la EC	Tratamientos previos	Cirugías previas	TNTT (meses)	Seguimiento (meses)	Cirugías desde el TAPH	tto actual
1	Mujer, 43	15	CS, AZA, MTX, IFX, 6TG	18 intervenciones con panproctocolectomía e ileostomía terminal. Resección de úlcera pre-estomal y hernioplastia.	16	102	Cirugía de una fístula pre-existente. Dilatación de estenosis duodenales no-inflamatorias y bypass gastroyeyunal. Dilataciones esofágicas.	ADA, 6MP
2	Varón, 36	14	CS, AZA, MTX, IFX	7 intervenciones con anastomosis íleo-sigmoidea. Dilatación de una estenosis anastomótica.	8	86	Dilatación de estenosis anastomótica y resección íleo-sigmoidea con ileostomía.	ADA
3	Varón, 35	22	CS, AZA, MTX, IFX	Hemicolectomía derecha y resección ileal. Gastrostomía.	3	61	Dilatación de múltiples estenosis fibróticas en esófago y recto.	ADA, AZA
4	Varón, 45	7	CS, AZA, MTX, IFX, ADA, talidomida, dieta elemental. Dependiente de nutrición parenteral domiciliaria.	Múltiples pequeñas resecciones intestinales, estricturiplastias y gastroyeyunostomía.	4	88	Resección de intestino delgado, cirugía de estenosis en tracto digestivo superior.	Sin tto, ni nutrición parenteral
5	Mujer, 25	14	CS, AZA, MTX, IFX, talidomida, FK506, antimicobacteriano. Dependiente de nutrición parenteral domiciliaria.	7 pequeñas resecciones intestinales y panproctocolectomía con ileostomía.	15	123	Resecciones ileales localizadas.	ADA, Octreotide. SIN nutrición parenteral
6	Mujer, 42	23	CS, AZA, 6TG, ADA, MMF	4 resecciones intestinales.	12	50	-	AZA

TTNT: tiempo transcurrido hasta la reintroducción de algún tratamiento, CS: corticoides, AZA: azatioprina, MTX: metotrexate, IFX: infliximab, 6TG: tioguanina, ADA: adalimumab, 6MP: 6-mercaptopurina, FK506: tacrolimus, MMF: micofenolato

**Tabla 7. Resultados del ensayo clínico ASTIC 2015.** Resultados obtenidos según las variables principales y secundarias del estudio<sup>(28)</sup>.

	TAPH (n=23)	Control (n=22)	Diferencia media, % (IC 95%)	Valor p
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>				
remisión mantenida de la enfermedad*	2 (8.7%)	1 (4.5%)	4.2 (-14.2→22.6)	0.60
<i>Componentes de la variable principal:</i>				
• sin tratamiento activo en los últimos 3 meses	14 (60.9%)	5 (22.7%)	38.1 (9.3→59.3)	0.01
• CDAI <150 los últimos 3 meses	8 (34.8%)	2 (9.1%)	25.7 (1.08→47.1)	0.052
• sin actividad en las pruebas de imagen	8 (34.8%)	2 (9.1%)	25.7 (1.08→47.1)	0.054
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>				
• actividad clínica: cambios en el CDAI de base	-150.7 (-62.0→-193.3)	-63.0 (34.0→-120.8)	-87.7 (-13.5→-155.0)	0.04
• actividad endoscópica	-7 (-4→-13)	0 (5→-8.5)	-7 (-13→-1)	0.03
• calidad de vida: Índice de Karnofsky	10 (0→20)	0 (0→10)	10 (-7.5→20)	0.85

\*Remisión mantenida: no tratamiento activo y CDAI<150 en los últimos 3 meses, junto con ausencia de signos de actividad inflamatoria al de un año. IC: intervalo de confianza.

\*Valor p: valor de significancia estadística (significancia p<0.05).

**Tabla 8. Resultados del análisis efectuado en base a los datos del ensayo ASTIC en 2017.** Valores de base y al año post-TAPH de la actividad clínica y endoscópica y de la calidad de vida, según diferentes escalas de medición<sup>(29)</sup>.

Parámetro a medir	Escalas	Nº medio de base	Nº medio al año del TAPH	Valor p
<b>Actividad clínica</b>	CDAI (n=37)	336.73	195.95	<0.0001
<b>Actividad endoscópica</b>	SES-CD (n=36)	14.11	5.44	<0.0001
	PRO-2 (n=37)	24.03	12.45	<0.0001
<b>Calidad de vida</b>	Índice EQ-5D (n=27)	0.752	0.801	0.033
	EQ-VAS (n=29)	53.55	72.72	0.00016
	IBDQ (n=30)	119.57	152.23	<0.0001

\*PRO-2: compuesta por la frecuencia miccional y el nivel de dolor del CDAI, y junto con EQ-5D, EQ-VAS y IBDQ constituyen escalas de medición de la calidad de vida, SES-CD: escala de medición de la actividad endoscópica.

**Tabla 9. Complicaciones del TAPH descritas en el estudio de Brasil de 2017.** Efectos adversos acontecidos durante la movilización, acondicionamiento y tiempo de seguimiento<sup>(32)</sup>.

Paciente	Días de fiebre (Mov/Acd)	Infección (Mov/Acd)	Días de diarrea (Mov/Acd)	Días de dolor abdominal (Mov/Acd)	Otras complicaciones
1	0/2	0/ACNB	16/13	0/0	-
2	0/0	0/0	21/14	0/0	-
3	0/0	0/0	14/14	0/0	-
4	0/0	0/0	14/16	0/0	-
5	0/0	0/ASP	14/21	0/0	-
6	0/0	0/0	17/22	0/0	-
7	0/2	0/0	15/17	0/0	Hipotensión (Acd)
8	0/1	0/EC	14/18	0/0	-
9	0/0	0/0	16/24	0/0	Absceso perianal (Acd)
10	0/1	0/KPC	14/17	0/0	-
11	0/0	0/GRAM (-)	3/20	13/9	Bradicardia (Acd)
12	2/0	0/0	16/15	0/0	-
13	0/0	0/0	-	0/0	Granuloma, ostomía (Acd)
14	0/0	0/0	3/12	0/0	-

Mob: movilización; Acd: acondicionamiento; ACNB: Acinetobacter; EC: *Escherichia coli*; ASP: Aspergillus; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase; GRAM (-): Gram Negativo.

**Tabla 10. Resumen de los estudios publicados sobre TAPH en la EC refractaria.** Se incluyen los estudios más relevantes efectuados hasta la fecha, incluyendo el número de pacientes seleccionados, el procedimiento y protocolo de cada estudio y las complicaciones o efectos adversos reportados.

Institución	Tipo de estudio	Número de pacientes	Régimen de movilización	Régimen de acondicionamiento	Manipulación del injerto	Seguimiento (meses)	Respuesta o resultados	¿TOXICIDAD? Complicaciones o efectos adversos
<b>2004, Palermo</b>	serie de casos	1	2g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 90 mg/kg ATG	sí	5	Remisión clínica completa y mejoría endoscópica 5 meses post-TAPH	Fiebre con cultivo positivo para <i>S. epidermidis</i>
<b>2005, Chicago</b>	cohorte	12	2g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 90 mg/kg ATG	sí	18.5	Remisión clínica y mejoría endoscópica en 11/12 pacientes a los 18.5 meses post-TAPH	1 muerte. Toxicidad mínima a corto plazo y 2 cuadros infecciosos a largo plazo
<b>2008, Milán</b>	serie de casos	4	1.5g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG	no	16.5	Remisión clínica libre de tratamiento en 3/4 y remisión endoscópica en 2/4 pacientes a los 12 meses post-TAPH	Fiebre, dolor torácico, macrohematuria por virus BK, absceso perianal.
<b>2010, Chicago</b>	cohorte	24 (*12 del estudio de 2005)	2g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF+ 90 mg/kg ATG equina o 6mg/kg ATB conejo	sí	60	Remisión clínica libre de tratamiento del 91% el primer año, 63% el segundo, 63% el tercero, 57% el cuarto y 19% el quinto año post-TAPH	Fiebre, bacteriemia con hemocultivo positivo, infección de vía central
<b>2011, Leiden</b>	serie de casos	3 (*2 TAPH)	4g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 90 mg/kg ATG + prednisolona 500mg	sí	60	Remisión clínica en 2/2 pacientes 5-6 años post-TAPH. Remisión clínica libre de tratamiento en 1/3, 2 años post- movilización	Náuseas, fiebre neutropénica, reacción alérgica a ATG, bacteriemia y diarrea infecciosa
<b>2011, Milán</b>	serie de casos	6	1.5g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG de conejo	no	12	Remisión clínica y endoscópica en 5/6 pacientes 12 meses post-TAPH	No reportados



Institución	Tipo de estudio	Número de pacientes	Régimen de movilización	Régimen de acondicionamiento	Manipulación del injerto	Seguimiento (meses)	Respuesta o resultados	¿TOXICIDAD? Complicaciones o efectos adversos
<b>2012, Friburgo</b>	cohorte	12 (*9 TAPH)	4g/m <sup>2</sup> CMF + 5μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF	sí	37.2	4/8 remisión clínica y mejoría en 6/8 a los 6 meses. 5/9 pacientes curación endoscópica a los 9 meses.	Fiebre neutropénica, fallo renal agudo, sangrado vaginal, bacteriemia
<b>2014, Reino Unido</b>	serie de casos	6	2-4g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG	no* (sí en 2/6)	86	Remisión clínica y endoscópica en 5/6 a los 3 meses. Diminución de la necesidad de cirugía y nutrición parenteral. Respuesta a terapias previamente inefectivas.	Fiebre neutropénica y sepsis a corto plazo. A largo plazo, endocrinopatías y fallo ovárico.
<b>2015, ASTIC multicentro</b>	ensayo clínico	48 movilización, 45 aleatorizados, *23 TAPH	4g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG + metilprednisolona 3mg/kg	no	12	No diferencias significativas en la remisión clínica mantenida libre de tratamiento y sin actividad endoscópica entre el TAPH y el grupo control.	Múltiples efectos adversos tipo infeccioso. 1 muerte (síndrome de obstrucción sinusoidal)
<b>2017, ASTIC multicentro</b>	cohorte	38 (incluidos en ASTIC)	4g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG + metilprednisolona 3mg/kg	no	12	Remisión clínica libre de tratamiento corticoideo durante 3 meses: 38% (IC 95% 22-55) Curación endoscópica completa: 50% (IC 34-66)	Numerosos efectos adversos graves (76 en 23 pacientes)
<b>2015, Barcelona</b>	cohorte	26 (21*TAPH, 13 incluidos en ASTIC)	4g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG + metilprednisolona 500mg	no	12	Evidencia de la toxicidad: infecciones víricas, fiebre neutropénica, reacción a ATG e insuficiencia adrenal.	1 muerte y 1 colectomía de urgencia

Institución	Tipo de estudio	Número de pacientes	Régimen de movilización	Régimen de acondicionamiento	Manipulación del injerto	Seguimiento (meses)	Respuesta o resultados	¿TOXICIDAD? Complicaciones o efectos adversos
2017, Barcelona	cohorte	35 (*29 TAPH, 13 en ASTIC)	4g/m <sup>2</sup> CMF + 10μg/kg/día G-CSF	200 mg/kg CMF + 7.5 mg/kg ATG + corticoides	no	12	Remisión clínico-endoscópica libre de tratamiento en el 61% de los pacientes al de un año post-TAPH, 52% al segundo año, 47% al tercero, 39% al cuarto y 15% al quinto.	Fiebre neutropénica, cuadros infecciosos y reacciones farmacológicas. 1 muerte por infección sistémica por CMV.
2017, Brasil	cohorte	14	60mg/kg CMF + mesna + 10μg/kg/día G-CSF	200mg/kg CMF + 6.5mg/kg/día ATG + metilprednisolona + mesna	no	1	Remisión clínica y mejoría de la calidad de vida en 13/14 pacientes 1 mes post-TAPH.	Episodios diarreicos durante el TAPH. Infecciones asiladas, con 4 casos de fiebre neutropénica con bacteriemia.
2019, Reino Unido, ASTIClite	ensayo clínico	23	1g/m <sup>2</sup> CMF + 5μg/kg/día G-CSF	125 mg/m <sup>2</sup> fludarabina + 120mg/kg CMF + 7.5mg/kg/día ATG	no	12 (*48-84 estudio observacional)	<i>Pendientes de publicar (provisional: remisión endoscópica de 3/7 pacientes del grupo TAPH)</i>	<i>Pendientes de publicar (provisional: 2 muertes reportadas en el grupo TAPH)</i>
<b>TOTAL</b>			<b>1 + 4 + 24 + 2 + 6 + 9 + 6 + 38 + 16 + 14 + 13 = 133 pacientes sometidos a TAPH</b>					

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, ASTIC: Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn Disease trial, ASTIClite: Autologous Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease-Low intensity Therapy Evaluation trial, CMF: ciclofosfamida, G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos, ATG: globulina antitumócica, mesna: 2-sulfaniletansulfonato de sodio, CMV: citomegalovirus.