



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

# TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA

Trabajo de Fin de Grado  
Grado en Farmacia  
Curso 2023/2024

Autora:  
**Sofía Segura García**



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Historia y generalidades de la enfermedad de Crohn.....	1
1.2 Etiología.....	1
1.3 Epidemiología.....	2
1.4 Fisiopatología.....	2
1.5 Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	3
1.6 Tratamiento.....	4
1.7 Nuevas terapias.....	6
2. OBJETIVOS.....	6
3. METODOLOGÍA.....	6
4. TERAPIA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	7
4.1 Inicios terapia celular.....	7
4.2 Terapia de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunes.....	8
4.3 Trasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedad de Crohn refractaria.....	9
4.3.1 Características de los candidatos al trasplante.....	9
4.3.2 Fases para la realización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	9
5. EVIDENCIA CLÍNICA.....	12
5.1 Estudios para valorar seguridad y eficacia.....	12
2012. ALEMANIA.....	12
2015. ASTIC TRIAL.....	13
2017. BRASIL.....	14
2017. BARCELONA.....	15
2024. ASTIClite.....	16
6. CONCLUSIÓN.....	18
7. ABREVIATURAS.....	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21

## RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de base autoinmune que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desarrollándose de manera recurrente con periodos de brotes y de mantenimiento a lo largo de la vida del paciente.

A pesar de las terapias disponibles para su tratamiento, existe una serie de pacientes que experimentan refractariedad al mismo, afectando gravemente a su calidad de vida. Debido a esto, en los últimos años se está llevando a cabo una terapia novedosa para la EC en pacientes no candidatos a cirugía. Consiste en un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) cuya finalidad es en el mejor de los casos "restaurar" el sistema inmune (SI) del paciente, o por lo menos intentar que las terapias fallidas anteriormente sean eficaces de nuevo para el control de la enfermedad. Se trata de un tratamiento muy invasivo que conlleva una serie de fases en las que el paciente tiene que estar hospitalizado y se encuentra expuesto a diversas contraindicaciones, por lo que se debe valorar de manera exhaustiva en qué casos es óptimo llevar a cabo este tipo de terapia.

Mediante un análisis de sobre la seguridad y eficacia en diferentes estudios publicados, el TAPH presenta eficacia limitada, ya que, a pesar de la mejora clínica de la enfermedad, no provoca su remisión sostenida. Además, la gran cantidad de efectos adversos experimentados por los pacientes, conlleva a plantearse si la relación beneficio-riesgo es asumible. Debido a las limitaciones que presentan los estudios, es difícil obtener resultados sólidos por lo que son necesarias más investigaciones futuras.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 HISTORIA Y GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La primera descripción de esta enfermedad se remonta al siglo XIX, cuando diversos médicos hicieron referencia a pacientes que presentaban un intestino engrosado y estrecho junto con diarrea y fiebre, y que, al observarse al microscopio, se veían unas formaciones redondeadas denominadas granulomas no caseosos, a esta patología se le denominó enteritis intersticial crónica. No fue hasta 1932 cuando se publicó el artículo que hoy da nombre a la EC, haciendo referencia al médico Burrill B. Crohn cuyos hallazgos clínicos junto con el trabajo microscópico del Dr. Berg, y el Dr. Oppenheimer descubrieron lo que se conoce actualmente como EC (1). Un siglo después hay una visión mucho más completa de esta patología, ya que se trata de una EII que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, caracterizándose por afectar a todo el grosor de la pared intestinal de forma discontinua. Se trata de una enfermedad de tipo crónica y autoinmune y evoluciona de modo recurrente con brotes, presentándose principalmente en gente joven, aunque pudiendo aparecer en cualquier momento de la vida (2).

## 1.2 ETIOLOGÍA

Numerosos estudios demuestran que el desarrollo de la EC tiene una etiopatogenia compleja y multifactorial, con una gran influencia genética y un componente ambiental que predisponen a la aparición de esta enfermedad.

Se han descrito numerosas regiones de asociación genética de la EC, localizada en el cromosoma 16, donde se encuentra el gen NOD2 (receptor de reconocimiento de patrones) con diferentes polimorfismos posibles. Estas variantes se asocian con una susceptibilidad mayor al desarrollo de la EC debido a su función deficiente en el reconocimiento de productos bacterianos, por lo que uno de los factores etiopatogénicos principales podría tener que ver con el reconocimiento inapropiado de la microbiota intestinal.

En línea con esta idea, destaca la función errónea del SI tanto innato como adaptativo, lo que da lugar a una función no regulada en la expresión de citoquinas inflamatorias, que a su vez produce importantes cambios en la microbiota, cronificando el proceso inflamatorio.

Por otro lado, presentan gran importancia las influencias ambientales, ya que en los últimos años se ha observado un rápido aumento del número de casos en los países desarrollados. Además, se ha visto cómo la dieta y el tabaco tienen un gran impacto en la microbiota intestinal de los pacientes con EC, confirmando la naturaleza multifactorial de la enfermedad (3).

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

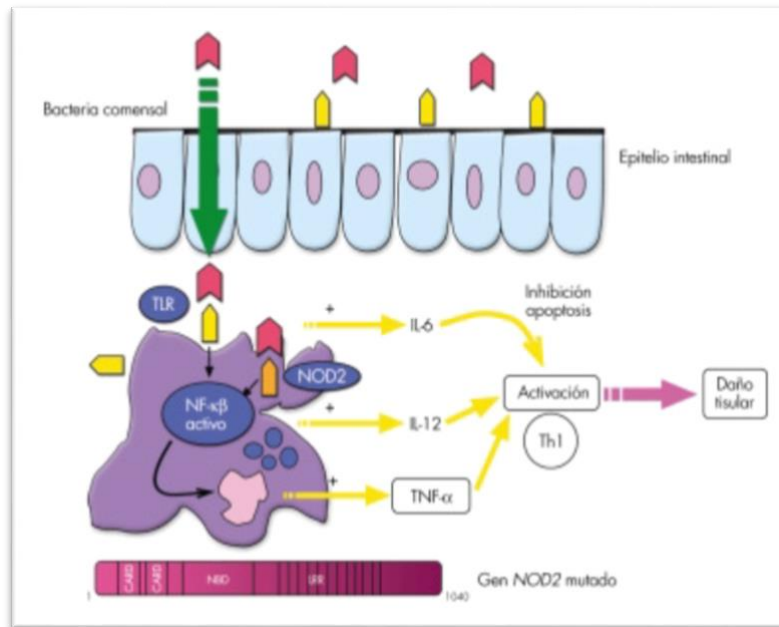
Históricamente hay una mayor incidencia de EC en el norte que en el sur, aunque actualmente estas estadísticas se encuentran en proceso de cambio. La mayor incidencia anual se encuentra en Norteamérica (20,2 por 100.000, personas/año) concretamente en Canadá y en el norte de Estados Unidos. También existe esta relación de incidencia Norte-Sur en Europa, aunque cada vez se estrecha más este gradiente ya que los casos están aumentando ligeramente en países del sur como España y Grecia, en nuestro país la prevalencia es de un 0,39% (4).

Actualmente Europa del Este está experimentando un rápido aumento de la incidencia y prevalencia de la EC, llegando incluso a los niveles de incidencia del norte de Europa y Norteamérica. Recientemente, en un estudio prospectivo de cohorte en el que participaron 31 centros europeos demostró que existe un gradiente oeste-este de 2:1. Además, se ha demostrado que la migración desde lugares de baja prevalencia de EC a lugares de mayor prevalencia aumenta el riesgo de esos migrantes de desarrollar la enfermedad, confirmando una vez más la importancia de la influencia ambiental.

En cuanto a la edad de aparición de la enfermedad, la incidencia más alta se encuentra entre la segunda y cuarta década de vida, mientras que, con respecto al género, se ha visto que hay una distribución similar en múltiples estudios, destacando que hay una predominancia en el diagnóstico de hombres en edades más jóvenes, algo que se equipara en edades más avanzadas (5).

### **1.4 FISIOPATOLOGÍA**

La EC se caracteriza por una desregulación crónica del SI. En concreto, en la EC se produce una inflamación crónica por la alteración en el reconocimiento de la propia microbiota intestinal. Esto se debe a una activación incontrolada de los linfocitos T CD4+ de la lámina propia, que al interactuar con las células presentadoras de antígenos, da lugar a la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), desencadenando además de la inflamación, una destrucción del tejido intestinal. En personas sanas, el SI intestinal tiene mecanismos para evitar la inflamación y el daño tisular con la producción de citocinas antiinflamatorias (TGF- $\beta$  e IL-10) a través de los cuales los linfocitos de la lámina propia experimentan un proceso controlado de apoptosis o muerte programada, fenómeno que desaparece en pacientes con EC. En consecuencia, se produce un estado permanente de activación de los linfocitos T CD4+, la síntesis de citocinas y un estado inflamatorio crónico (6).



**Figura 1.** Fisiopatología de la reacción inflamatoria de la EC. La mutación del gen NOD2 produce una respuesta alterada del SI frente a las bacterias del epitelio intestinal, liberándose diferentes citocinas que dan lugar a la activación de linfocitos T, produciendo daño tisular (3).

## 1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La clínica de la EC es muy heterogénea, pudiendo manifestarse tanto de manera digestiva como extradigestiva. La digestiva, en función de la localización, puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, aunque principalmente se localiza en el íleon, pudiendo cursar con fenotipo inflamatorio, estenosante o fistulizante, coincidiendo con que el inicio en edades tempranas se asocia a fenotipos más agresivos de la enfermedad (7).

Los pacientes con EC de tipo inflamatorio, presentan manifestaciones clínicas y analíticas de tipo inflamatorio (8), mientras que aquellos con fenotipo estenosante, se caracterizan por tener una reducción de la luz, lo que dificulta el tránsito intestinal, algo que en el momento del diagnóstico solo lo presentan un 10% de los pacientes, mientras que su desarrollo posterior es frecuente con el avance de la enfermedad (9).

Por otro lado, en el comportamiento fistulizante aparecen fístulas internas abdominales o externas, pudiendo ir acompañadas de abscesos o colecciones de púas en la cavidad abdominal (8). Hasta un 35-40% de los pacientes tienen sintomatología extraintestinal como articulares, cutáneas u oculares.

En cuanto a la sintomatología, destaca el dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea crónica, algo que da lugar a pacientes con fatiga y anorexia. Aquellos cuya afectación es prioritariamente en el colon, también presentan diarreas con sangre y mucosidad junto con problemas rectales.

Se han desarrollado una serie de índices para evaluar la clínica de la EC, como el Crohn's Disease Activity Index (CDAI), uno de los más empleados y el cual contempla ocho parámetros: número de deposiciones líquidas al día, dolor abdominal, estado general, complicaciones, uso de antidiarreicos, existencia de masa abdominal, el hematocrito y peso del paciente (7).

En cuanto al diagnóstico de la EC, los parámetros analíticos que presentan una mayor alteración son: anemia, trombocitosis y una elevación de parámetros inflamatorios como la Proteína C Reactiva (PCR) y la velocidad de eritrosedimentación (VHS).

Además, la calprotectina fecal (CF), se trata de una proteína contenida en los leucocitos polimorfonucleares que se encuentra en niveles elevados en pacientes que presentan inflamación intestinal, lo que sirve para determinar a qué pacientes se les tiene que llevar a cabo un estudio endoscópico. La CF presenta una alta sensibilidad, del 80% al 98% y una especificidad del 68% al 96%, un valor mayor a 250 µg/g es indicativo de inflamación.

El procedimiento de elección para establecer el diagnóstico de EC, se lleva a cabo mediante una ileo-colonoscopia con biopsia, en la que los hallazgos más frecuentes son afectaciones parcheadas con presencia de eritema, úlceras, estenosis y orificios fistulosos (7).

## **1.6 TRATAMIENTO**

El objetivo del tratamiento en un brote de la EC consiste en disminuir la gravedad y los síntomas de la patología. Una vez logrado, el objetivo a largo plazo del tratamiento es disminuir la frecuencia de los brotes, a través de lo que se conoce como terapia de mantenimiento.

En primer lugar, los aminosalicilatos como la sulfasalazina son fármacos antiinflamatorios que actúan de manera local sobre el colon (10), pudiendo administrarse por vía oral o rectal, en el caso de la EC, no existen evidencias sólidas para recomendar su empleo ya que no inducen la remisión de la enfermedad, pero puede ser efectivos para tratar los síntomas de la EC colónica leve (11).

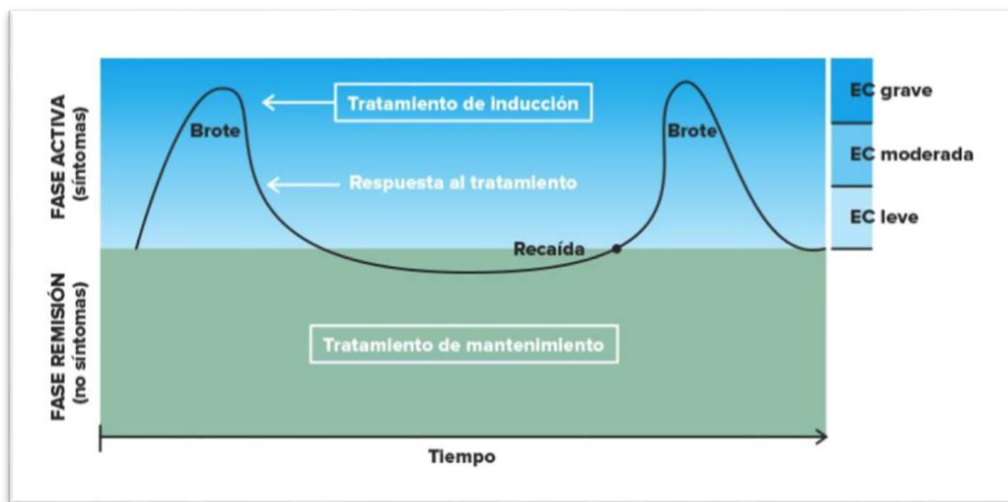
En cuanto a los corticoides, son fármacos con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Están indicados para el control de los brotes de carácter moderado-grave pero no para el mantenimiento de la remisión de la EC, ya que presentan numerosos efectos adversos (10). Se pueden administrar de manera oral o intravenosa para aquellos pacientes con una actividad de la enfermedad más severa. Además, el tratamiento con corticoides se interrumpe



haciendo disminuciones de dosis programadas, ya que pueden dar lugar a cortico-refractoriedad (8) cuando los pacientes no responden a la administración de corticoides o cortico-dependencia, cuando dependen de su administración continua para poder controlar la enfermedad (11).

Por otro lado, se encuentran los inmunosupresores, que moderan la respuesta del sistema inmune y están indicados para aquellos pacientes que no responden a corticoides (10).

Dentro de este grupo, los fármacos más utilizados son las tiopurinas como la azatioprina, que se utiliza para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, también el metotrexato, aunque tiene un uso menos frecuente limitándose su uso a pacientes con EC refractaria o intolerantes a tiopurinas y el tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina indicado principalmente para pacientes con EC con afectación perianal y no respondedores a terapias biológicas, antes de llevar a cabo una cirugía (11).



**Figura 2.** Patrón de la EC en la que se alternan fases de remisión con terapia de mantenimiento y recaídas que dan lugar a fases activas con brotes que pueden ir de leves a graves (10).

Como último escalón para el tratamiento de la EC cuando fracasan los tratamientos convencionales, se encuentran las terapias biológicas, desarrolladas en los últimos años y que han supuesto un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad (10). Se denominan biológicas ya que se trata de anticuerpos producidos o extraídos a partir de una fuente biológica (12).

Estas terapias presentan diferentes mecanismos de acción, como por ejemplo los fármacos ANTI-TNF  $\alpha$ , una citoquina presente en la cascada inflamatoria y respuesta inmune de los cuales actualmente tienen indicación para EC: infliximab, adalimumab y golimumab (11).

Por otro lado, el avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la EC permiten el desarrollo de nuevas terapias biológicas. Por ello, 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...) (13).

A pesar de todas las opciones terapéuticas, hay pacientes que no responden a dichos tratamientos, por lo que se considera que tienen una EC refractaria. En estos casos, como última opción se recurre a la cirugía, estimándose que un 50-70% de los pacientes con EC deberán ser intervenidos a lo largo de su vida, algo muy limitante para el paciente ya que a veces es necesario extirpar todo el colon o zonas extensas del intestino delgado, lo que afecta gravemente a la absorción de alimentos, provocando un deterioro en la calidad de la vida del paciente (10).

## **1.7 NUEVAS TERAPIAS**

Por esta razón, existe una gran necesidad de desarrollo de nuevos tratamientos para aquellos pacientes en los que hasta ahora no existen posibilidades terapéuticas para tratar la EC ya que han agotado todas las vías posibles.

Actualmente, se está llevando a cabo una alternativa eficaz, basada en el trasplante de células madre (TCM) procedentes de la médula ósea del propio paciente, algo que está siendo una revolución en el tratamiento de muchas patologías graves (14) como linfomas, mielomas múltiples, enfermedades autoinmunes (EA) y ciertos tipos de tumores y de leucemias (15).

En este trabajo, vamos a hacer una revisión sobre la seguridad y eficacia de este tipo de terapia en EC refractaria al tratamiento convencional. Para ello, hemos definido una serie de objetivos que se indican a continuación.

## **2. OBJETIVOS**

- Conocer los casos de EC refractaria y cómo se abordan clínicamente.
- Detallar los principios del TAPH en EC refractaria.
- Revisar la eficacia y seguridad del TAPH en EC refractaria.

## **3. METODOLOGÍA**

La evidencia clínica que se resume y discute en este trabajo se ha extraído bibliográficamente de una revisión sistemática en la que se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA)

y no aleatorizados, encontrados en cinco bases de datos (PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library y Clinical Trials.gov) hasta febrero de 2021. Además, se incluye un ensayo aleatorizado publicado en febrero de 2024, el más reciente hasta la fecha.

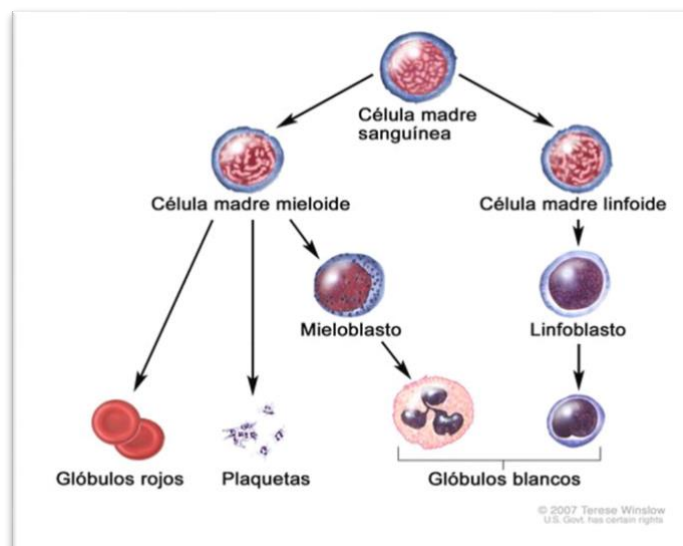
En ellos se evalúa la eficacia y seguridad del TAPH en EC refractaria en comparación con el tratamiento estándar solo (pacientes control).

## 4.TERAPIA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

### 4.1 INICIOS TERAPIA CELULAR

La ingeniería celular es un campo muy interesante empleado principalmente para el tratamiento de patologías hematológicas y cuya investigación en los últimos años está abriendo nuevas vías y posibilidades de utilización, como el empleo en EA a través de las conocidas "células madre". Desde el punto de vista médico, se refiere a las "células madre" como a aquellas células que dan origen a un tejido (16).

En concreto, las células madre hematopoyéticas o progenitores hematopoyéticos (PH), son aquellas células inmaduras que se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea y que se pueden transformar en todos los tipos de células sanguíneas, como por ejemplo glóbulos rojos, blancos y plaquetas (17).



**Figura 3.** Diferenciación de las células madre sanguíneas en los diferentes tipos celulares sanguíneos (16).

Estas células tienen la característica de poder renovarse y diferenciarse sin afectar al número y potencial que presentan, por ello se utilizan para trasplantes autólogos en enfermedades graves de la sangre como puede ser la leucemia o la anemia aplásica.

En el siglo XXI, se produce un avance en la utilización de este tipo de terapia celular, dirigida a la aplicación clínica de las células hematopoyéticas para tratar tejidos dañados tanto de manera aguda como en enfermedades degenerativas, utilizándose en órganos afectados como: corazón, vasos sanguíneos, hígados cirróticos, pulmones con fibrosis, riñones, ojos... Otra aplicación innovadora, es la utilización del TAPH para el tratamiento de EA, con la creencia de que el SI puede ser "reseteado", dando lugar a una notable mejoría en los pacientes llegando incluso a su posible curación. Esta terapia se ha utilizado en enfermedades como; lupus, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I y EC (16).

#### **4.2 TERAPIA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

A finales del siglo XX, se publicaron las primeras directrices para el trasplante de PH en EA, lanzándose un programa clínico coordinado de manera internacional. Los posteriores estudios retrospectivos y prospectivos de fases I y II respaldaron la viabilidad, seguridad y eficacia de este tipo de terapia para pacientes con EA graves refractarias al tratamiento convencional (18).

Durante los últimos 20 años, la mayoría de los pacientes que han recibido un TAPH ha sido como su nombre indica de tipo autólogo, para tratar las siguientes EA: esclerosis múltiple (EM) y EC.

La TAPH tiene asociado un mayor riesgo a corto plazo que las terapias convencionales para este tipo de patologías, incluyendo la mortalidad y las complicaciones derivadas del tratamiento, por ello, es necesario una evaluación exhaustiva por parte de los especialistas para valorar los posibles riesgos y beneficios en función de cada paciente. Esta terapia debe realizarse en centros especializados en trasplantes con un seguimiento a largo plazo del paciente (19).

Además, para llevar a cabo el trasplante, se deben considerar varios factores clínicos como: fuente óptima del injerto, estado de salud general, comorbilidades, capacidad de respuesta al tratamiento, estadio de la enfermedad y urgencia con la que el paciente necesita el trasplante (20).

En este trabajo se va a detallar concretamente el proceso para el TAPH en pacientes con EC refractaria no respondedores al tratamiento convencional.

### **4.3 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA.**

En la enfermedad de Crohn se lleva a cabo un TAPH, esto quiere decir que el donante es el mismo individuo, por lo que en estos casos podríamos hablar de reimplantes.

#### **4.3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS CANDIDATOS AL TRASPLANTE**

Los pacientes tienen que tener un diagnóstico establecido de EC refractaria al tratamiento, habiendo probado al menos tres inmunosupresores o medicamentos biológicos junto con corticoides. Además, tienen que ser no candidatos a cirugía y con una calidad de vida comprometida. Los pacientes que no son candidatos al trasplante son aquellos con grandes comorbilidades, fallo orgánico, infecciones activas y malnutrición, entre otros (21).

#### **4.3.2 FASES PARA LA REALIZACIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Una vez que el equipo médico considera que el paciente es apto para la realización del trasplante con una revisión médica completa, junto con una analítica y un electrocardiograma, este dura aproximadamente dos meses para el restablecimiento del sistema inmunológico (20) y contiene las siguientes fases:

##### **Fase de movilización:**

##### **1. Primera quimioterapia**

En esta primera fase, se induce al paciente a una situación de leucopenia, reduciendo así el número de células del sistema inmune en la sangre. Esto se consigue con una quimioterapia con ciclofosfamida (22). Para así prevenir exacerbaciones de la enfermedad base y mejorar la calidad de las células movilizadas posteriormente con un descenso significativo de células T (23).

##### **2. Obtención de las células madre hematopoyéticas**

Los PH se pueden obtener de la médula ósea, de sangre periférica o de la sangre del cordón umbilical. En los inicios de este tipo de terapias, la médula ósea era la única fuente de progenitores hematopoyéticos, pero ahora se ha sustituido por la sangre periférica movilizada debido a su comodidad, y ya supone más de un 90% de las fuentes utilizadas (20).

En la sangre la cantidad de células madre que circulan es muy escasa, por lo que se lleva a cabo una movilización de los PH a la sangre periférica, mediante el uso de factores de

crecimiento hematopoyético (G-CSF = Factor estimulante de colonias de granulocitos) durante 5 a 7 días consecutivos con una dosis de 10 µg/kg/día (20).

Cuando las células madre se han movilizado hacia la sangre periférica, estas se recolectan mediante un proceso de aféresis. Esto consiste en extraer sangre a través de una vena de la flexura del codo, procesando posteriormente en una máquina mediante flujo continuo que por centrifugación separa las células madre hematopoyéticas y devolviendo el resto de la sangre al paciente a través de una vena del otro brazo (24).

Este proceso puede durar alrededor de 3 horas y puede ser que se necesiten varias sesiones de aféresis para recoger las células necesarias para el trasplante ya que el producto ideal de la aféresis consiste en un número suficiente de PH, baja contaminación de granulocitos, de hematíes y plaquetas (20).

Una vez recogida la cantidad necesaria de PH, se les realiza un proceso de purgado, eliminando las células malignas que contaminan el inóculo y posteriormente se congelan hasta su utilización (24).

#### **Fase de acondicionamiento:**

Esta parte del proceso consiste en la administración de quimioterapia junto con radioterapia o no, a altas dosis en esquemas definidos previamente a la infusión de los PH para inducir una leucopenia total y que el sistema inmune se vea listo para ser restablecido con el trasplante de PH (22).

En los últimos años se está llevando un tipo de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), administrando quimioterapia a dosis más bajas para que el paciente presente mejor tolerancia, consiguiendo así una mieloablación con reducción de dosis y una toxicidad menor. Los fármacos utilizados son agentes antineoplásicos que actúan sobre el ADN y los principales son los siguientes:

- Busulfan: Antineoplásico alquilante electrofílico que actúa específicamente sobre la fase S de la síntesis del ADN
- Melfalán: Antineoplásico del tipo de mostazas nitrogenadas. Agente electrofílico que actúa sobre la fase S del ciclo celular. Atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).
- Tiotepa: Antineoplásico alquilante con estructura aziridínica, relacionada con las mostazas nitrogenadas, afecta a cualquier fase del ciclo celular y produce interferencias con los procesos de transcripción y replicación del ADN.<sup>20</sup>

Para llevar a cabo la administración del acondicionamiento, el paciente debe ingresar en una unidad de aislamiento con altas medidas de higiene con filtros de aire HEPA y presión positiva, esto es necesario a partir del momento en el que se lleva a cabo la mieloablación. También es necesario un catéter venoso central y tratamiento con antieméticos debido a la

quimioterapia, como antagonistas dopaminérgicos (haloperidol), antagonistas 5-HT3 (ondansetrón) o antagonistas del receptor NK1 (aprepitant).

Además, la administración de la quimioterapia tiene que ir acompañada de abundante hidratación intravenosa.

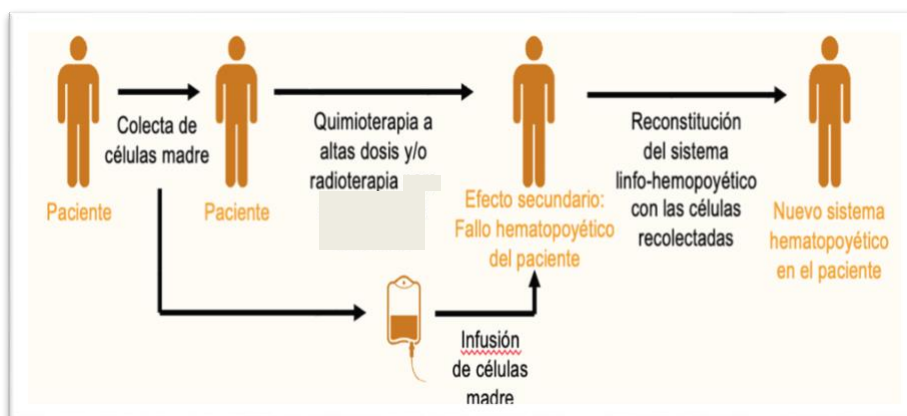
### Infusión de progenitores hematopoyéticos:

Se lleva a cabo mediante un equipo de transfusión con filtro de 75 micras a través de un catéter venoso central durante 30-50 minutos. En este proceso, los PH atraviesan las sinusoides medulares para alojarse en el seno de la médula ósea (24).

### Fase de aplasia:

En esta fase del proceso, el paciente tiene que continuar en aislamiento con profilaxis infecciosa farmacológica y nutrición parenteral. A partir del 10-14 día del trasplante se empieza a observar una recuperación hematológica (24).

En este momento, las infecciones bacterianas son las más frecuentes por lo que la prevención incluye: higiene personal adecuada, nutrición adecuada, enjuagues con clorhexidina y profilaxis con fluoroquinolonas. Por otro lado, también hay un alto riesgo de infecciones fúngicas especialmente por candidiasis sistémica, por ello se ha introducido la profilaxis con fluconazol. También, las infecciones virales son muy importantes, sobre todo las causadas por herpes virus, por lo que los pacientes tienen profilaxis con Aciclovir (20).



**Figura 4.** Esquema del proceso a seguir para el TAPH, en el que inicialmente se recolectan los PH del paciente, seguido de la dosis de quimioterapia para inducir la leucopenia y la posterior infusión de las células madre en el paciente para inducir el desarrollo de su sistema inmunológico (25).

## 5. EVIDENCIA CLÍNICA

A continuación, se detallarán los resultados de eficacia y seguridad recogidos en los estudios publicados en una revisión sistemática sobre el TAPH para pacientes con EC refractaria al tratamiento convencional en diferentes países (26) y un nuevo estudio controlado publicado en 2024. La mayoría son pequeños estudios de cohortes o series de casos mientras que también se encuentran ensayos clínicos aleatorizado (ASTIC y ASTIClite).

### 5.1 ESTUDIOS PARA VALORAR SEGURIDAD Y EFICACIA

#### 2012. ALEMANIA (27)

Ensayo monocéntrico no aleatorizado de fase I/II que incluye a 12 pacientes de entre 18 y 60 años, de los cuales solo llegan a someterse 9 al TAPH mediante una terapia de acondicionamiento inmunoablativa con dosis altas de ciclofosfamida. El seguimiento medio de los pacientes fue de 3,1 años y se analizaron las respuestas clínicas y endoscópicas, definiéndose la eficacia como:

- Disminución del CDAI inicial de cada paciente > 70 puntos, lo que indica respuesta clínica en los ocho parámetros que contempla este índice.
- Un CDAI < 150 puntos entre 6-12 meses después del trasplante, lo que indica remisión clínica
- Determinación de la actividad endoscópica (SES-CD), definiéndose la curación de la mucosa como la ausencia de úlceras macroscópicas y la ausencia de enfermedad activa histopatológicamente.

Los resultados mostraron que después de 6 meses, la remisión clínica se produjo en 4/8 pacientes en los que se aplicó el CDAI. Además, la remisión endoscópica fue duradera y la curación de la mucosa ocurrió en 5/9 pacientes después de un periodo de 9,1 meses, mientras que solo se observó actividad leve de la enfermedad mediante endoscopia en tres pacientes. Sin embargo, se observaron recaídas en 7 pacientes en una media de 10,9 meses, pero pudo controlarse con dosis moderadas de corticosteroides y terapia inmunosupresora convencional, mientras que solo un paciente requirió tratamiento con anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .

El seguimiento mostró que el procedimiento fue bien tolerado y no provocó mortalidad. Los pacientes fueron hospitalizados hasta la recuperación hematológica con administración de antieméticos, nutrición parenteral y profilaxis antimicrobiana y antiviral. La terapia fue bien tolerada por los pacientes, sin efectos adversos graves ni inesperados, de los cuales 7



desarrollaron fiebre neutropénica requiriendo terapia antibiótica. Además, dos pacientes presentaron bacteriemia con hemocultivo positivo y sepsis asociada al catéter y otras dos enteritis. Por otro lado, cabe destacar que un paciente desarrolló dos brotes graves de artritis, o que cuestiona si esta terapia puede predisponer al desarrollo de EA secundarias

Se concluye que el protocolo utilizado fue relativamente seguro y la mayoría de los pacientes respondieron al tratamiento, pero el número de pacientes trasplantados, su heterogeneidad y la experiencia con respecto a posibles complicaciones aún son limitadas.

## **2015. ASTIC TRIAL (21)**

Ensayo clínico multicéntrico, no ciego y aleatorizado con dos grupos paralelos en los que uno de ellos se somete al TAPH inmunoablativo junto con el tratamiento estándar para la EC (23 pacientes) y el otro es el grupo control (22 pacientes), en el únicamente se utiliza el tratamiento convencional para la EC.

En este ensayo se evalúa los efectos del TAPH comparado con el tratamiento convencional para la EC refractaria después de un año en pacientes entre 18 y 50 años, buscándose como objetivo primario alcanzar una remisión sostenida de la enfermedad en los 12 meses siguientes al trasplante para así poder justificar la toxicidad del proceso con una serie de evaluaciones primarias:

- No necesidad de tratamiento activo en los 3 últimos meses
- CDAI < 150 en los últimos 3 meses
- Mucosa gastrointestinal libre de enfermedad activa

Por otro lado, también se realizaron una serie de evaluaciones secundarias exploratorias comparadas con los valores iniciales (variación del CDAI, actividad endoscópica, calidad de vida, dolor abdominal, complicaciones, etc.) en las que finalmente solo participaron 21 pacientes tanto en el grupo de trasplante como en el grupo control ya que en el grupo de trasplante murió un paciente en la etapa de acondicionamiento y otro se retiró del seguimiento, mientras que en el grupo control también se perdió el seguimiento de otro paciente.

En cuanto a los resultados, se observó que no hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes sometido al TAPH y el grupo control en el objetivo primario de remisión sostenida de la enfermedad ya que fue de un 8,7% en el grupo de TAPH y de un 4,5% en el grupo control, donde sí hubo diferencias fue en que un 38,1% más de los pacientes en el grupo del trasplante pudieron suspender los fármacos inmunosupresores y a pesar de que un 25,7% más

de pacientes en el grupo de TAPH estaban libres de enfermedad en los últimos 3 meses, las diferencias no alcanzaron el umbral definido en el ensayo.

En cuanto a los objetivos secundarios, sí que se han observado diferencias significativas favorables al grupo de TAPH en cuanto a la actividad de la enfermedad y en cuanto a la puntuación endoscópica, que se ve reducida en un 7% con respecto a los niveles previos al trasplante. Donde no hubo diferencias significativas fue en las puntuaciones sobre la calidad de vida de ambos grupos.

En cuanto a los efectos adversos graves, fueron frecuentes en los pacientes con TAPH (76 frente a 38 en el control) en los 100 días posteriores al trasplante, pero no se observaron grandes diferencias en los 9 meses posteriores. Además, las infecciones fueron muy comunes en el grupo de TAPH, mientras que en el grupo control no se experimentó ninguna, siendo la mayoría causadas por virus. También fueron comunes los síntomas gastrointestinales y el empeoramiento de la EC ocurrió en 6 pacientes sometidos a TAPH mientras que en pacientes control ocurrió en 8.

Cabe destacar, la muerte de un paciente en el grupo de TAPH en los 20 días posteriores al acondicionamiento para el trasplante debido a un síndrome obstructivo sinusoidal.

Este ensayo concluye con que el TAPH no fue superior al tratamiento estándar para la remisión sostenida de la EC, pero que los análisis exploratorios demostraron una mejora en la actividad clínica y endoscópica de la enfermedad. Sin embargo, debido a su dudosa eficacia y a los posibles efectos adversos que pueden sufrir los pacientes, este estudio argumenta en contra de la extensión del TAPH a un grupo de pacientes más amplio.

## **2017. BRASIL (28)**

Estudio de series de casos en el que participaron 14 pacientes (7 hombres y 7 mujeres) con una media de edad de 35,9 años sin grupo control, lo que impide hacer comparaciones con tratamientos tradicionales y unicéntrico.

Debido a las complicaciones expuestas en otros estudios, en este caso las fases de movilización y acondicionamiento se llevaron a cabo con bajas dosis de ciclofosfamida para evitar la mieloablación y los riesgos hematológicos asociados a ella. Además, las evaluaciones se llevaron a cabo antes y en los 30 días posteriores al trasplante, obteniendo los siguientes resultados:

- CDAIs < 150 puntos en 13 de los 14 participantes, lo que indica remisión de la enfermedad.
- Solo 4 pacientes experimentaron complicaciones relacionadas con el trasplante, dos de ellos sufrieron hipotensión, uno absceso perianal y otro un granuloma.

En cuanto al efecto adverso más numeroso fue la diarrea experimentada por todos los pacientes tanto en la fase de movilización como en la de acondicionamiento. Además, fueron sometidos a cuidados de apoyo, principalmente con tratamiento profiláctico para la prevención de infecciones bacterianas y virales y con cultivos del catéter venoso central además de en caso de necesitarlo, transfusiones de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas.

En comparación con los protocolos descritos en la literatura, este estudio concluye con que bajas dosis de ciclofosfamida reduce el tiempo de neutropenia e inmunosupresión del paciente, además de evitar el desarrollo de infecciones complicadas y efectos adversos, observándose también una mejora en la calidad de vida del paciente.

## **2017. BARCELONA (29)**

Estudio de cohortes prospectivo y unicéntrico en el que 29 pacientes con EC refractaria son sometidos a TAPH para evaluar su eficacia y seguridad, siendo evaluados exhaustivamente antes de la movilización (mediante aspiración de médula ósea, medición de la función cardíaca y pulmonar, evaluación dental y detección de infecciones).

En cuanto a la evaluación de la actividad clínica, se llevó a cabo un seguimiento principal semanalmente los primeros 30 días, cada dos semanas durante los primeros dos años y cada 6 meses hasta el final del seguimiento, a los 5 años y se definió de la siguiente manera:

- Disminución de CDAI  $\geq$  100 puntos a partir de la puntuación inicial indica respuesta clínica
- CDAI < 150, indica remisión clínica
- Actividad endoscópica (SES-CD) < 7, indica curación de la mucosa

En cuanto a la eficacia, se observó como la supervivencia libre de recaídas después del trasplante era de un 61% en el primer año, de un 52% a los dos años, 47% a los 3 años, 39% a los 4 años y un 15% a los 5 años. Además, un 52% de los pacientes (15) presentaron recaídas después de una mediana de 53,1 semanas desde el trasplante, de estos, todos menos un paciente fueron tratados con un anti-TNF consiguiendo remisión clínica en el 80% de los casos (12/15) en contraposición, tres no respondieron y necesitaron una colectomía.

Por otro lado, la proporción de pacientes en remisión clínica independientemente del tratamiento farmacológico o quirúrgico fue superior al 70% en cada momento principal del seguimiento, observándose a pesar de la recaída una mejora importante en comparación con el valor inicial.

En cuanto a los efectos adversos más frecuentes durante el trasplante se encuentran la neutropenia febril (79% de los pacientes), necesidad de transfusión de glóbulos rojos (90%) y mucositis (14%), además de diversas complicaciones infecciosas.

Por otro lado, a largo plazo, destacaron las infecciones virales (38% de los pacientes) como el herpes virus o citomegalovirus (CMV) de los cuales un caso de infección con este último, provocó insuficiencia multiorgánica y su muerte a pesar del tratamiento profiláctico antiviral los dos meses posteriores al trasplante. En cuanto a complicaciones no infecciosas, destaca la insuficiencia adrenal que presentaron un 28% de los pacientes durante la reducción gradual de los corticosteroides ya que un 52% de los pacientes estaban siendo tratados con corticoides como tratamiento de la EC refractaria.

Este estudio concluye que el TAPH proporciona un beneficio significativo y duradero en la mayoría de los pacientes, aunque conlleva una toxicidad significativa. Por otro lado, las recaídas muestran que, aunque no es una cura para la EC puede llegar a "restablecer" el SI, lo que puede hacer que los pacientes refractarios recuperen respuesta a la terapia convencional.

## **2024. ASTICLITE (30)**

Se trata de un ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y abierto realizado en Reino Unido. Se incluyeron pacientes adultos de 18 a 60 años asignados de manera aleatoria al TAPH mediante un mecanismo inmunoablato de menor intensidad, al utilizar dosis reducidas de ciclofosfamida, mientras que los pacientes del grupo control continuaron con la terapia convencional para la EC. Los resultados de seguridad y eficacia se comparan con el estudio ASTIC en el que se utilizaron cantidades convencionales de ciclofosfamida.

Este ensayo consta de 13 pacientes en el grupo de intervención y 10 en el grupo control, de los cuales solo completaron el seguimiento 9 pacientes en cada grupo. En cuanto al criterio de valoración principal, se definió como la ausencia de ulceración endoscópica en la semana 52 y las secundarias como: remisión clínica de la enfermedad (CDAI<150), remisión sin uso de esteroides e índices sobre la calidad de vida en la semana 48.

En cuanto a los resultados, hay que tener en cuenta que no se tienen datos de todos los pacientes que iniciaron el estudio debido a la pandemia del COVID-19, pero un 43% de los participantes en el grupo de intervención con resultados disponibles alcanzaron el criterio de valoración principal y ninguno en el grupo control. En cuanto a las puntuaciones de la colonoscópica se detalló que hubo ausencia de ulceración en un 56% de los pacientes en el grupo de intervención y ninguno en el grupo control. Los pocos participantes con resultados válidos impidieron hacer una comparación más clara entre grupos, pero se observó como la actividad de la enfermedad y la endoscópica fue más baja en el grupo de trasplante.

Cabe destacar que un paciente del grupo de TAPH falleció en la semana 24 y que otro paciente del mismo grupo con ausencias de ulceración murió después de la visita de seguimiento final en la semana 48.

Los efectos adversos fueron informados por 13 pacientes del grupo de intervención y por 4 del grupo control.

- Grupo de intervención → 38 efectos adversos graves entre el 100 % de los pacientes entre ellos: fallo renal, microangiopatía trombótica y enfermedad venooclusiva pulmonar.
- Grupo control → 16 efectos adversos graves en un 40% de los pacientes.

El ensayo se detuvo debido a una alta incidencia de sospechas de reacciones adversas inesperadas, incluida la muerte, recomendando el cese en el reclutamiento de pacientes y aquellos que aún no habían recibido el tratamiento no continuaron en el estudio.

Este estudio concluye, que los beneficios de este trasplante son superados por los efectos adversos graves inaceptables que conlleva, por lo que la modificación en la cantidad de ciclofosfamida utilizada no se asoció con una disminución de los efectos adversos en comparación con las dosis de ciclofosfamida utilizadas anteriormente.

A continuación, se incluye una tabla comparativa de las características detalladas en los estudios anteriores:

**Tabla1. Características y resultados de los estudios anteriores.**

	2012, ALEMANIA	2015, ASTIC TRIAL	2017, BRASIL	2017, BARCELONA	2019, ASTIClite
<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo fase I/II no aleatorizado	Ensayo clínico No ciego Aleatorizado Grupo control	Series de casos	Estudio de cohortes prospectivo	Ensayo aleatorizado Abierto
<b>Acondicionamiento</b>	Inmunoablativo	Inmunoablativo	Sin inmunoablación	Inmunoablativo	Inmunoablación de menor intensidad
<b>Nº de pacientes</b>	9	23	14	29	23
<b>Tiempo de seguimiento</b>	3,1 años	12 meses	30 días	5 años	52 semanas
<b>Eficacia TAPH</b>	Buena R.C. y A.E. Recaídas con control farmacológico	Sin diferencias en R.C. entre trasplante y control ni en la calidad de vida pero sí en la A.E.	R.C. en la mayoría de los pacientes	Disminuye progresivamente Recaídas controladas con anti-TNF	Menos de la mitad consiguieron resultados
<b>Seguridad TAPH</b>	Buena tolerancia	Numerosos efectos adversos incluyendo una muerte	Complicaciones en menor cantidad	Numerosos E.A. destacando infecciones	Gran cantidad de E.A. incluyendo la muerte Paralización del estudio
<b>Conclusión</b>	Relativa seguridad Eficacia limitada	Dudosa eficacia Alta probabilidad de E.A.	Menos tiempo de inmunosupresión conlleva menos E.A.	Beneficio significativo Toxicidad importante Recaídas controladas con medicación	Beneficios superados por los E.A.

R.C.: Remisión clínica, A.E.: Actividad endoscópica, E.A.: Efectos adversos

## 6. CONCLUSIÓN

Parece ser que este tipo de terapia puede dar lugar a una mejora en la actividad clínica de la enfermedad, en la actividad endoscópica y en la calidad de vida en los pacientes con EC, pero no es capaz de alcanzar la remisión clínica sostenida en el tiempo. Además, la mayoría de los pacientes, sufren recaídas con el paso de los meses, pero a pesar de esto, también resulta importante el hecho de que sean capaces de mantener la enfermedad controlada con tratamientos convencionales para la EC, a los que antes eran refractarios.

En cuanto a los efectos adversos, cabe destacar que los pacientes expuestos al TAPH experimentaron una mayor cantidad de ellos en comparación con los tratamientos convencionales, aunque existe cierta controversia sobre la seguridad de esta terapia en los diferentes estudios analizados. Los estudios de Alemania (27) y Barcelona (29) concluyen con una seguridad aceptable mientras que el ASTIC trial (21) indica que los efectos adversos graves fueron muy comunes en el grupo de trasplante y que su dudosa eficacia no permite asumir los posibles riesgos que presenta esta terapia.

Debido a esto, se contemplan los resultados del estudio Brasil (28), que utiliza dosis menores de ciclofosfamida para evitar la mieloablación y así los posibles riesgos hematológicos, obteniendo como resultado una mejora en los efectos adversos experimentados por los pacientes. Por otro lado, el estudio ASTIClite (30), con un mecanismo inmunoablativo también de menor intensidad, obtuvo resultados negativos en cuanto a la seguridad de la terapia, con incluso la muerte de dos pacientes, por lo que se procedió a detener el ensayo por los riesgos inasumibles para los pacientes.

Es difícil establecer con claridad cual es la eficacia y seguridad del TAPH en pacientes con EC refractarios al tratamiento convencional ya que los estudios publicados tienen gran cantidad de limitaciones como puede ser la ausencia de grupo control en algunos de ellos. En primer lugar, se necesita una estandarización de los protocolos, tanto a la hora de la elección de los pacientes candidatos a él, como en el proceso a seguir una vez iniciado el trasplante. Debido a que las condiciones de cada estudio no son las mismas, resulta muy difícil extraer resultados fidedignos, por ejemplo, los índices fisiopatológicos de los diferentes pacientes participantes contemplados en cada estudio no guardan consenso entre sí por lo que los resultados pueden verse afectados ya que el punto de partida es considerablemente diferente. También, las dosis de las medicaciones necesarias, la duración de cada fase del trasplante, así como las medidas tomadas durante él (tipo de nutrición, aislamiento, tiempo de hospitalización, medidas profilácticas, etc.) y tiempo de seguimiento después del trasplante son diferentes.

Por todo esto, el objetivo actual del TAPH es construir un programa internacional basado en los estándares de calidad y seguridad establecidos en consenso mediante profesionales, para permitir de esta manera un mejor control del proceso de trasplante, algo necesario ya que se han observado una gran cantidad de efectos adversos, principalmente relacionados con la inmunodepresión que da lugar a diferentes infecciones, además de daño en órganos vitales.

Por otro lado, este tratamiento evoluciona poco a poco mediante ensayos a pequeña escala, siendo necesario un mayor número de estudios y con una mayor cantidad de participantes para poder establecer de manera fiable cual es la realidad en cuanto a la seguridad y eficacia de este tipo de terapia para el manejo de la EC refractaria. Además, la identificación de los factores que predicen el riesgo de efectos adversos o la respuesta al tratamiento mejorará la utilidad del tratamiento en la práctica clínica (21), actualmente restringida a en aquellos pacientes que han agotado todas las vías de tratamiento convencional de la enfermedad.

## 7. ABREVIATURAS

- EC: Enfermedad de Crohn
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- TAPH: Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
- SI: Sistema Inmunitario
- TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- CDAI: Crohn's Disease Activity Index
- PCR: Proteína C reactiva
- VHS: Velocidad de eritrosedimentación
- CF: Calprotectina fecal
- TCM: Trasplante de células madre
- EA: Enfermedad Autoinmune
- ECA: Ensayos Controlados Aleatorizados
- PH: Progenitores hematopoyéticos
- EM: Esclerosis Múltiple
- G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos
- RIC: Acondicionamiento de Intensidad Reducida
- BHE: Barrera hematoencefálica
- SES-CD: Índice de actividad endoscópica
- CMV: Citomegalovirus
- ASTIC: Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn disease trial
- ASTIClite: Autologous Stem Cell Transplantation in refractory Crohn's disease-Low Intensity Therapy Evaluation



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Arévalo J. GETECCU - Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa [Internet]. Geteccu.org. [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://geteccu.org/pacientes/antecedentes-historicos/antecedentes-historicos-enfermedad-de-chron>
2. Enfermedad de Crohn [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedadestratamientos/enfermedades/enfermedad-crohn>
3. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2019;30(4):262–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.004>
4. Nuevos datos de la prevalencia de la EII [Internet]. Accuesp.com. [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://accuesp.com/nuevos-datos-de-la-prevalencia-de-la-eii>
5. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2019;30(4):257–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.003>
6. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018;151(1):26–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.036>
7. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2019;30(4):273–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.002>
8. Educainflamatoria.com. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://educainflamatoria.com/enfermedad-crohn/tipos-de-enfermedad>
9. Sans M, Carmen Masamunt M. Fibrogénesis y enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007 [citado el 30 de mayo de 2024];30(1):36–41. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-fibrogenesis-enfermedad-inflamatoria-intestinal-13097449>

10. Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. Clínic Barcelona. [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/enfermedad-inflamatoria-intestinal/tratamiento>
11. Monsalve AG. ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL [Internet]. Svfh.es. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/MODULO-6.-Actualizacion-en-el-tratamiento-de-la-Enfermedad-Inflamatoria....pdf>
12. Medicamentos biológicos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/>
13. de Crohn refractaria RB del TCT de PH en PCE. Trasplante autólogo de médula ósea y Enfermedad de Crohn [Internet]. Ehu.es. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/62556/TFG\\_OihaneCabezonAxpe.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/62556/TFG_OihaneCabezonAxpe.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
14. Células madre para tratar la Enfermedad de Crohn [Internet]. Clínic Barcelona. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/celulas-madre-para-tratar-la-enfermedad-de-crohn>
15. Rifón JJ. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2006 [citado el 30 de mayo de 2024];29:137–51. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272006000400013](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013)
16. Gómez-Almaguer D. Células madre, trasplantes y autoinmunidad. Med Univ [Internet]. 2010 [citado el 30 de mayo de 2024];12(47):87–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-celulas-madre-trasplantes-autoinmunidad-X1665579610537355>

17. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/celula-madre-hematopoyetica>
18. Nature.com. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1700626>
19. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705338/>
20. Svfh.es. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/15.-Tipos-de-Trasplantes-hematológicos-y-principales-complicaciones....pdf>
21. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26670970/>
22. Clinicbarcelona.org. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/celulas-madre-para-tratar-la-enfermedad-de-crohn>
23. Ricart E, López-García A, Barastegui R, Gallego M. Trasplante de médula ósea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria. Enferm inflamatoria intest al día [Internet]. 2017;16(2):70–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.09.007>
24. Geth.es. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.geth.es/images/file/CURSO\\_ENF\\_TPH\\_GAL\\_2018.pdf](https://www.geth.es/images/file/CURSO_ENF_TPH_GAL_2018.pdf)
25. Google.es. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.google.es/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration\\_legacy\\_files/document/Veno-occlusive%2520Disease%2520Learning%2520Programme\\_Modulo%25201\\_TCMH\\_ES%2520220118.pptx&ved=2ahUKEwivx7vaoO-FAXU4VqQEHWPaBkUQFnoECCgQAQ&usq=AOvVaw32BpA9aPGc7Umpd\\_sawOQV](https://www.google.es/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/Veno-occlusive%2520Disease%2520Learning%2520Programme_Modulo%25201_TCMH_ES%2520220118.pptx&ved=2ahUKEwivx7vaoO-FAXU4VqQEHWPaBkUQFnoECCgQAQ&usq=AOvVaw32BpA9aPGc7Umpd_sawOQV)

26. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407875/>
27. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22937722/>
28. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985769/>
29. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419282/>
30. Nih.gov. [citado el 30 de mayo de 2024]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38340759/>