



ORIGINAL

Trasplante de precursores hematopoyéticos en enfermedad de Crohn refractaria: experiencia en nuestro centro



Nerea Hernanz^a, María Sierra^a, Nadja Volpato^a, Laura Núñez-Gómez^a, Francisco Mesonero^a, Pilar Herrera-Puente^b, Valentín García-Gutiérrez^b, Agustín Albillos^a y Antonio López-San Román^{a,*}

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 15 de abril de 2018; aceptado el 21 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 15 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn refractaria,
Trasplante de precursores hematopoyéticos,
Trasplante de células madre hematopoyéticas

Resumen

Introducción: El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TPHA) es una modalidad de tratamiento aceptada para la enfermedad de Crohn (EC) refractaria.

Material y métodos: Se recogen los pacientes con EC refractaria sometidos a TPHA en el hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid y se describen de forma retrospectiva los resultados obtenidos.

Resultados: Un total de 7 pacientes han recibido TPHA debido a EC refractaria en nuestro centro. Tres pacientes (43%) presentaron remisión clínica y endoscópica; un paciente (14%) mejoría clínica sin remisión y 3 pacientes (43%) permanecían activos con necesidad de reinicio del tratamiento en la valoración de la respuesta inicial al TPHA (a 6 meses). Los síntomas recurrieron en 5 de los 7 pacientes (71%), y todos ellos requirieron reinicio de tratamiento médico a una media de 13,8 meses (rango: 3-30 meses). Solo un paciente requirió cirugía tras el TPHA. Al final del seguimiento a una media de 48 meses (rango: 17-78 meses) 5/7 (71%) de los pacientes estaban en remisión clínica con o sin tratamiento.

Conclusión: El TPHA puede ser una opción terapéutica prometedora para pacientes con EC refractaria. Su utilidad radica en que puede producir la remisión clínica sin tratamiento en algunos pacientes, pero también en que puede hacer la enfermedad tratable, consiguiendo respuesta a determinados tratamientos en pacientes que la habían perdido previamente.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alsanroman@salud.madrid.org (A. López-San Román).

KEYWORDS

Refractory Crohn's disease,
Haematopoietic precursor transplantation,
Haematopoietic stem cell transplantation

Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre

Abstract

Introduction: Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is an accepted treatment in refractory Crohn's disease (CD).

Material and methods: Data on patients with refractory CD subjected to AHSCT are collected at the Hospital Universitario Ramón y Cajal in Madrid and the results obtained are described retrospectively.

Results: Seven patients in total have received AHSCT due to refractory CD in our centre. Three patients (43%) presented with clinical and endoscopic remission; one patient (14%) clinical improvement without remission and three patients (43%) remained active with the need to restart treatment in the assessment of the initial response to the AHSCT (after six months). Symptoms recurred in five of the seven patients (71%) and all of them had to restart medical treatment after an average of 13.8 months (range: 3–30 months). Only one patient needed surgery after the AHSCT. At the end of the follow-up, after a mean of 48 months (range: 17–78 months), 5/7 (71%) of the patients were in clinical remission with or without treatment.

Conclusion: AHSCT may be a promising therapeutic option for patients with refractory CD. Its usefulness lies in the fact that it can produce clinical remission without treatment in some patients, but also that it can make the disease treatable, obtaining a response to certain treatments in patients who had previously lost it.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad crónica mediada inmunológicamente que se caracteriza por una inflamación intestinal episódica¹. A pesar de los grandes avances y las múltiples opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para la EC, el 25% de los pacientes son refractarios y más del 50% presentan falta de respuesta a los tratamientos disponibles^{2,3}.

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) consiste en la administración de quimioterapia intensiva seguida de una infusión intravenosa de progenitores hemopoyéticos. El TPH autólogo (TPHA) es la modalidad aceptada para las enfermedades de origen autoinflamatorio refractarias, incluida la EC refractaria, debido a la alta mortalidad asociada al TPH alogénico que no es admisible para enfermedades de origen no tumoral⁴. Aunque no está completamente definido su mecanismo de acción, este se basa en producir una ablación de los linfocitos T autorreactivos del paciente mediante la administración de agentes quimioterápicos, y en la generación de un nuevo repertorio de linfocitos T tolerantes gracias al implante de células madre^{5,6}.

La evidencia actual del uso del TPHA en la EC refractaria se basa fundamentalmente en series de casos, con aparentes beneficios clínicos y en un único estudio aleatorizado (*Autologous Stem cell Transplant In Crohn's disease* [ASTIC]⁷). Las primeras reseñas que se encuentran al respecto en la literatura incluyen casos de pacientes con EC que presentan mejoría de los síntomas de su enfermedad al recibir TPH por otra enfermedad^{8,9}. Posteriormente, se publicaron algunas series cortas de pacientes con EC refractaria que recibían TPHA por este motivo¹⁰⁻¹², entre las que destaca la serie publicada por Burt et al. de Chicago¹⁰. Fue en 2015 cuando se publicó el único estudio aleatorizado en este campo (ASTIC)⁷. Este estudio incluyó pacientes

con EC activa refractaria y a todos se les sometió a la fase de movilización. Posteriormente se aleatorizaron a recibir TPHA temprano (n=23) o tardío (grupo control que continuaba con el tratamiento convencional y recibía el TPHA a un año, n=22) con el objeto de discernir si la terapia recibida en la fase de movilización podría por sí sola inducir la remisión. El objetivo primario del estudio fue alcanzar la remisión clínica (*Crohn's Disease Index of Severity* [CDAI] < 150) con curación mucosa endoscópica a un año, en ausencia de tratamiento activo en los últimos 3 meses. El estudio no demostró beneficio en el objetivo primario del TPHA en relación con la terapia convencional. Sin embargo, ha sido ampliamente señalado que el objetivo primario del estudio era demasiado estricto, más de lo que suele exigirse en los estudios de nuevos fármacos. No obstante, sí se reportó beneficio en alguno de los objetivos secundarios como: mejoría en la actividad clínica (CDAI) y endoscópica (*Simple Endoscopic activity Score in Crohn Disease*), así como en la calidad de vida⁷. Posteriormente destaca la publicación de 2 estudios no aleatorizados^{13,14} con resultados beneficiosos en relación con alcanzar la remisión clínica y endoscópica sin tratamiento tras el TPHA (61% a un año¹³), pero también con relación a conseguir respuesta a tratamientos a los que previamente se había perdido (57%¹⁴ y 80%¹⁴ de los pacientes retratados obtuvieron respuesta).

El objetivo de este estudio retrospectivo es describir los beneficios clínicos, así como los efectos adversos de los pacientes con EC refractaria que han sido sometidos a TPHA en nuestro centro.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva de los pacientes que han recibido TPHA por EC refractaria en el Hospital

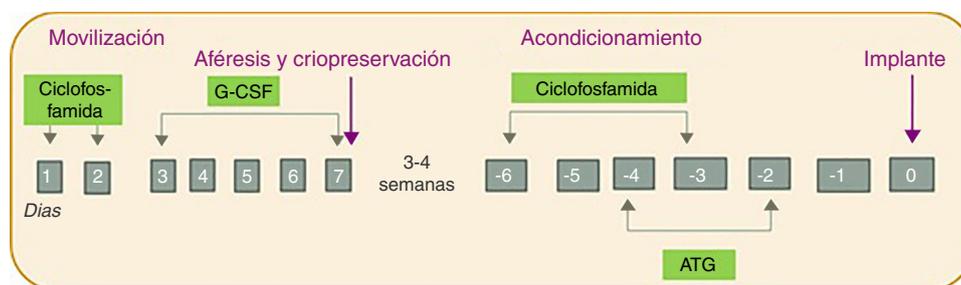


Figura 1 Protocolo de actuación para el TPHA: en violeta las 4 fases del proceso, en gris los días (numerados del 1 al 7 en la fase de movilización y en números negativos en la fase de acondicionamiento para tomar como día 0 el día del implante) y en verde los fármacos administrados.

Universitario Ramón y Cajal de Madrid entre junio de 2011 y diciembre de 2017. Se describen los resultados obtenidos.

Todos ellos fueron sometidos a TPHA siguiendo el mismo esquema que incluye 4 fases: 1) movilización; 2) aféresis y criopreservación; 3) acondicionamiento; y 4) implante (fig. 1). En primer lugar la fase de movilización se realizó con la administración de ciclofosfamida (dosis de 2 g/m^2 durante 2 días) y factor estimulante de colonias de granulocitos (*Granulocyte Colony Stimulating Factor* [G-CSF]; dosis de $10\text{ }\mu\text{g/kg/día}$ durante 5 días). A continuación, la fase de aféresis se llevó a cabo mediante una máquina de leucoaféresis (modelo COBE Spectra) vía intravenosa con un objetivo de $2\text{-}4 \times 10^6$ células CD34/kg. Las células se guardaron mediante criopreservación hasta el implante. Para la fase de criopreservación las células obtenidas por leucoaféresis se mezclan con la solución crioprotectora dimetilsulfóxido (DMSO), que se prepara a una concentración final del 10%. La preparación se realiza a $<4\text{ }^\circ\text{C}$ y en la campana de flujo laminar. El volumen final de cada bolsa no superará los 150 ml y la concentración celular no debe exceder de $2 \times 10^8/\text{ml}$. El producto final es congelado en un congelador (modelo CM-2010), que sigue un programa de congelación controlada y programada, y almacenado a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se realice el implante. Para la realización de las 2 primeras fases los pacientes permanecieron ingresados aproximadamente 2 semanas. A las 3-4 semanas se llevó a cabo la fase de acondicionamiento con la administración de ciclofosfamida (50 mg/kg/día durante 4 días) y globulina antitimocítica equina o de conejo (iniciada a los 2 días tras el comienzo de la ciclofosfamida durante 3 días). Finalmente se realizó el implante de las células. Todo ello con un protocolo de tratamiento de soporte que incluyó la administración de antibióticos de amplio espectro ante el primer pico febril, antifúngicos y antivíricos profilácticos (fluconazol y aciclovir hasta que se alcanzaba la recuperación de las cifras de neutrófilos), profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoxazol durante 3 meses), así como soporte transfusional y nutricional (empleo de nutrición parenteral total durante la fase de aplasia).

Resultados

Se recogieron los pacientes con EC refractaria que han sido sometidos a TPHA en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid de junio de 2011 (fecha de realización del primer TPHA en nuestro centro) a 31 de diciembre de 2017. Se obtuvo un total de 7 pacientes sometidos a TPHA debido a EC refractaria. Desde entonces se han llevado a cabo otros 2

procedimientos hasta un total de 9 casos, pero estos últimos no se incluyen en la presente publicación debido a su corto seguimiento.

La media de edad al trasplante fue de 26 años (rango: 16-43) y 5/7 (71%) eran mujeres. La media de tiempo desde el diagnóstico de la EC hasta el TPHA fue de 9,9 años (rango: 2,3-33,1 años).

Todos los pacientes habían recibido previamente múltiples terapias para la EC, habiendo fallado a una media de 6 terapias médicas (rango: 4-8) y el 57% había requerido cirugía. Los tratamientos previos se encuentran resumidos en la tabla 1.

Todos los pacientes recibieron el TPHA siguiendo el mismo protocolo de actuación descrito en el apartado de material y métodos.

La respuesta clínica se dividió, de acuerdo a la estimación del médico tratante (*Physician Global Assessment*), en remisión clínica (ausencia de dolor abdominal y hábito deposicional normal), remisión clínica junto con remisión endoscópica (curación mucosa de las lesiones en la endoscopia), mejoría sin remisión (mejoría clínica del paciente sin alcanzar los criterios de remisión clínica) y enfermedad activa (empeoramiento de la clínica del paciente en relación con la sintomatología antes del trasplante). En la valoración de la respuesta inicial tras 6 meses del trasplante 3 pacientes (43%) presentaron remisión clínica y endoscópica, un paciente (14%) presentó mejoría clínica sin remisión y 3 pacientes (43%), a pesar de haber tenido una mejoría clínica inicial tras el trasplante, tras 6 meses del mismo, presentaban enfermedad activa que requirió el reinicio del tratamiento debido a que habían tenido una recidiva temprana (un paciente tras 3 meses y 2 pacientes tras 6 meses) (fig. 2).

Los pacientes que presentaron recidiva de los síntomas fueron 5/7 (71%), y todos ellos requirieron el reinicio del tratamiento médico (tabla 2). De los 3 pacientes que presentaron remisión clínica y endoscópica en la evaluación inicial 2 se mantuvieron en remisión y no requirieron reinicio del tratamiento, y uno presentó recidiva de la enfermedad tras 30 meses del TPHA, que se trató con infliximab con buena respuesta. Por otro lado, el paciente con mejoría clínica sin remisión tras 6 meses del trasplante presentó recidiva a los 24 meses del trasplante, que ha requerido múltiples tratamientos sin respuesta. De los pacientes con recidiva temprana: uno ha presentado recidiva tras 3 meses del trasplante que ha requerido tratamiento con metotrexato e infliximab con buena respuesta y 2 han presentado recidiva tras 6 meses (uno tratado con adalimumab con buena respuesta y el otro ha requerido múltiples tratamientos sin respuesta). Solo un

Tabla 1 Características de los pacientes, de la EC y tratamientos previos recibidos

Sexo: F/M	5/2
Años (rango)	26 (16-43)
Edad media al trasplante	26 (16-43)
Tiempo medio de evolución de la EC	16,9 (11-26)
Tiempo medio entre el diagnóstico y el trasplante	9,9 (2,3-33,1)
	N (%)
Localización	
Ileal	2 (29%)
Ileocólica	4 (57%)
Gastrointestinal alta	1 (14%)
Comportamiento	
Inflamatorio	5 (71%)
Estenosante	2 (29%)
Enfermedad perianal	3(43%)
Cirugía previa	4 (57%)
Media de número de tratamientos médicos previos	6 (4-8)
Inmunosupresores previos	
Azatioprina	5 (71%)
6-Mercaptopurina	2 (29%)
Metotrexato	7 (100%)
Tacrolimus	2 (29%)
Terapia biológica previa	
Infliximab	7 (100%)
Adalimumab	7 (100%)
Certolizumab	3 (43%)
Ustekinumab	3 (43%)
Vedolizumab	2 (29%)
Natalizumab	1 (14%)
Ensayo clínico previo	3 (43%)

EC: enfermedad de Crohn; F. femenino; M: masculino.

Tabla 2 Recurrencia y tratamientos utilizados postrasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TPHA)

	N (%/rango)
Recurrencia	5 (71%)
Tiempo medio de recurrencia desde el TPHA (meses)	13,8 (3-30)
Cirugía post-TPHA	1 (14%)
Tratamientos médicos post-TPHA	
Infliximab	3 (43%)
Adalimumab	2 (29%)
Certolizumab	1 (14%)
Ustekinumab	2 (29%)
Vedolizumab	2 (29%)
Metotrexato	1 (14%)

Las complicaciones postrasplante más frecuentes fueron la neutropenia febril y la mucositis (6/7, 86% [tabla 3]). No se registraron complicaciones infecciosas graves, con un único caso de infección por *Clostridium difficile* resuelto con tratamiento con vancomicina. No se describieron casos de neoplasias o desarrollo de otras enfermedades autoinmunes tras el TPHA. Ningún paciente ha fallecido al final del seguimiento.

En cuanto a los resultados, en relación con la presencia de enfermedad perianal, 3 pacientes habían presentado enfermedad perianal previa al trasplante y en todos estaba controlada en el momento del trasplante. Un paciente había presentado una fístula perianal simple que recibió tratamiento antibiótico y adalimumab, con buena evolución a 2 años del TPHA, y tras 3 años del TPHA no existía evidencia de fístula. Una paciente había presentado una fístula perianal compleja que requirió cirugía con buena evolución 4 años antes del TPHA, y tras un año del TPHA tampoco tenía recidiva de la enfermedad perianal. Por último, un paciente había presentado una fístula perianal simple que requirió fistulotomía un año antes del TPHA, y tras 3 años del TPHA no había evidencia de enfermedad perianal.

En la tabla 4 se resume la evolución de cada paciente.

paciente (14%) requirió cirugía por recidiva de la EC tras el TPHA.

La media de seguimiento fue de 48 meses (rango: 24-78 meses). Al final del seguimiento la respuesta se dividió en activos con tratamiento (2/7: 28,6%), remisión clínica con tratamiento (3/7: 42,8%) y remisión clínica sin tratamiento (2/7: 28,6%) (fig. 2).

Discusión

Aunque se trata de una serie corta de pacientes, nuestros resultados apoyan que el TPHA puede ser una opción terapéutica para pacientes con EC refractaria. Al evaluar la

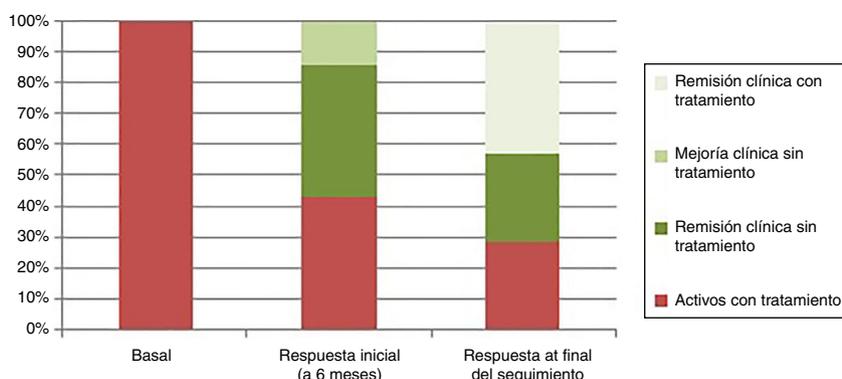


Figura 2 Respuesta al TPHA.

Tabla 3 Complicaciones postrasplante autólogo de precursores hematopoyéticos

	N (%)
<i>Neutropenia febril</i>	6 (86%)
<i>Complicaciones infecciosas</i>	
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	1 (14%)
<i>Complicaciones no infecciosas</i>	
Mucositis	6 (86%)
Reacción a la globulina antitumoral	1 (14%)
Pancitopenia con requerimiento transfusional	1 (14%)
Sangrado digestivo resuelto tras transfusión	1 (14%)
Metrorragia autolimitada	1 (14%)

repuesta inicial aproximadamente la mitad de los pacientes (3/7; 43%) estaban en remisión clínica y endoscópica o presentaban mejoría clínica (1/7; 14%) sin necesidad de tratamiento. Tres pacientes (3/7; 43%) permanecían activos con necesidad de reinicio del tratamiento a los 6 meses tras el trasplante. La mayoría de los pacientes (5/7; 71%) presentaron recidiva y requirieron reinicio del tratamiento. Sin embargo, al final del seguimiento (a una media de 48 meses) la mayoría de los pacientes (5/7; 71%) estaban en remisión clínica con o sin tratamiento. En el único estudio aleatorizado⁷ publicado hasta la fecha no se alcanzó el objetivo primario del estudio, pero este objetivo era probablemente demasiado estricto (CDAI < 150 con curación mucosa endoscópica a un año y en ausencia de tratamiento activo en los últimos 3 meses); incluso más estricto que los objetivos empleados al evaluar la terapia convencional. Sin embargo, sí que parecía haber beneficio en los objetivos secundarios como: mejoría clínica (CDAI), endoscópica (*Simple Endoscopic activity Score in Crohn Disease*) y de calidad de vida. Posteriormente, destacan 2 estudios no aleatorizados que apoyan el uso del TPHA en la EC refractaria^{13,14}. La única serie española y que es la mayor serie proveniente de un único centro publicada hasta la fecha¹³, incluyó de forma prospectiva 29 pacientes, no incluidos en el estudio ASTIC. Se obtuvo que el porcentaje de pacientes en remisión clínica y endoscópica sin tratamiento iba disminuyendo con el paso del tiempo tras el trasplante: 61% a un año, 47% a 3 años y 15% tras 5 años. Sin embargo, aquellos pacientes que presentaron recidiva fueron tratados de nuevo alcanzando un porcentaje de remisión con el tratamiento de un 80%. Tras 5 años del TPHA el 100% de los pacientes presentaban remisión con o sin tratamiento¹³. Datos similares se habían obtenido previamente en la serie proveniente de Chicago, siendo la proporción de pacientes sin necesidad de tratamiento de 91% a un año, 57% a 3 años y 19% tras 5 años del TPHA¹⁰. Sin embargo, tras 5 años del TPHA el 80% se mantenía en remisión con o sin tratamiento¹⁰. En un estudio reciente, presentado en el congreso de *European Crohn's and Colitis Organization*¹⁴ del año 2018 se han mostrado los resultados de la mayor cohorte de pacientes existente que incluye 82 pacientes provenientes de 7

países europeos no incluidos en el estudio ASTIC, obteniendo que el 67% de los pacientes presentaron remisión completa o mejoría clínica tras el TPHA (a una media de seguimiento de 3 años). La mayoría de los pacientes requirieron reintroducción del tratamiento para alcanzar la mejoría clínica y en un 57% de los pacientes se alcanzó respuesta a tratamientos a los que previamente habían perdido respuesta¹⁴. Con todo esto, parece que la utilidad del TPHA radica en que puede producir la remisión en algunos pacientes, pero también en que puede hacer que los pacientes consigan remisión clínica en respuesta a fármacos que habían sido previamente ineficaces o a los que habían perdido respuesta previamente. Cualquier consideración acerca de su eficacia debe pasar por el hecho de que los pacientes que llegan a este estado han pasado ya por la mayoría de las terapias disponibles, y no son candidatos quirúrgicos buenos por afectación extensa de la enfermedad o por intervenciones quirúrgicas previas que hacen dificultoso un nuevo abordaje quirúrgico.

La principal limitación del uso del TPHA en la EC es su toxicidad. La mortalidad del TPHA se estima del 1,2%⁶. En nuestro estudio las complicaciones postrasplante más frecuentes fueron leves, como la neutropenia febril y la mucositis (6/7, 86% [tabla 2]). No se registraron complicaciones letales ni complicaciones infecciosas graves, con un único caso de infección por *Clostridium difficile* con buena evolución con tratamiento. En el estudio ASTIC falleció un paciente por síndrome de obstrucción sinusoidal a 20 días de la fase de acondicionamiento⁷. En la cohorte presentada en la *European Crohn's and Colitis Organization* un paciente falleció por infección por citomegalovirus en el día 56 post-TPHA y otro falleció a 8 años del TPHA sin relación con el trasplante¹⁴. Del mismo modo, las infecciones fueron la complicación post-TPHA más habitual (27%), siendo las más frecuentes de origen vírico (13%)¹⁴. Este hallazgo se documentó también en la serie de Barcelona: el 38% de los pacientes presentó infección por virus de la familia herpes y se produjo la muerte de un paciente a consecuencia de una infección diseminada por citomegalovirus a los 2 meses del trasplante¹³. Parece que la optimización del tratamiento de soporte durante las fases de movilización y acondicionamiento puede mejorar la tasa de complicaciones infecciosas^{13,15}. Existen pocos datos acerca de las posibles complicaciones a largo plazo del TPHA en la EC refractaria. En el estudio de Barcelona el 13% de los pacientes desarrolló otra enfermedad autoinmune, y el 6% una neoplasia durante el periodo de seguimiento tras el TPHA¹³. Con todo ello, parece oportuno que el TPHA se realice en centros especializados y que se lleve a cabo una selección cuidadosa de los pacientes¹⁶.

Se concluye que el TPHA parece una opción terapéutica útil en pacientes con EC refractaria, ya puede conseguir la remisión clínica y recuperar la respuesta a determinados tratamientos en pacientes que la habían perdido previamente, aunque aún son necesarios estudios aleatorizados controlados en este campo. La toxicidad del TPHA es una de sus limitaciones más importantes, por lo que se debe seleccionar bien a los pacientes y realizarlo en centros especializados. Son necesarios estudios con mayor seguimiento para aclarar los efectos secundarios a largo plazo.

Tabla 4 Cuadro evolutivo de los pacientes incluidos

	Sexo	Clasif. Montreal antes de TPHA	Edad al TPHA	Cirugía antes de TPHA	Inmunosupresores antes de TPHA	Biológicos antes de TPHA	Complicaciones tras TPHA	Respuesta inicial (a 6 meses)	Recurrencia y tiempo de recurrencia	Tratamiento médico tras TPHA	Cx tras TPHA	Respuesta al final del seguimiento
1	M	A1L3B1p	21	No	AZA, MTX	ADA, IFX, EC	Neutropenia febril Mucositis Pancitopenia Infección <i>C. difficile</i>	Remisión clínica y endoscópica	Sí (30 meses)	IFX	No	Remisión clínica con tratamiento
2	F	A2L3B1	22	Sí	AZA, MTX, TACRO	ADA, IFX, UTK	Neutropenia febril Mucositis Pancitopenia Sangrado digestivo resuelto tras transfusión	Mejoría clínica sin remisión	Sí (24 meses)	VEDO, CERT, UTK	No	Activa con tratamiento
3	M	A1L2-4B2p	20	No	AZA, MTX	IFX, ADA	Neutropenia febril	Remisión clínica y endoscópica	No	Ninguno	No	Remisión clínica sin tratamiento
4	F	A2L3B1	23	Sí	AZA, MTX	ADA, IFX, CERT, EC	Mucositis	Activa con tratamiento	Sí (6 meses)	ADA, IFX, VEDO, UTK	Sí	Activa con tratamiento
5	F	A1L3-4B1	16	No	AZA, MTX, TACRO	IFX, ADA, CERT, UTK, VEDO	Neutropenia febril Mucositis	Activa con tratamiento	Sí (3 meses)	MTX, IFX	No	Remisión clínica con tratamiento
6	F	A2L1B1	39	Sí	6MP, MTX	IFX, ADA, NAT	Neutropenia febril Mucositis Metrorragia autolimitada	Remisión clínica y endoscópica	No	Ninguno	No	Remisión clínica sin tratamiento
7	F	A1L3B1p	43	Sí	6MP, MTX	IFX, ADA, CERT, UTK, VEDO, EC	Neutropenia febril Mucositis Pancitopenia	Activa con tratamiento	Sí (6 meses)	ADA	No	Remisión clínica con tratamiento

ADA: adalimumab; AZA: azatioprina; CERT: certolizumab; EC: ensayo clínico; IFX: infliximab; MTX: metotrexato; NAT: natalizumab; TACRO: tacrolimus; UTK: ustekinumab; VEDO: vedolizumab; 6 MP: 6-mercaptopurina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–27.
2. Randall CW, Vizuete JA, Martinez N, Alvarez JJ, Garapati KV, Malakouti M, et al. From historical perspectives to modern therapy: A review of current and future biological treatments for Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8:143–59.
3. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
4. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: An observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010;95:284–92.
5. Hügler T, Daikeler T. Stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Haematologica*. 2010;95:185–8.
6. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens J, Kuball J, Van Laar J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:244–56.
7. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2524–34.
8. Daros PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol*. 1993;43:157–8.
9. Lopez-Cubero SO, Sullican KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation. *Gastroenterology*. 1998;114:433–40.
10. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziaik P, Bucha J, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: Long-term follow-up. *Blood*. 2010;23;116(26):6123–32.
11. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD 34 cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut*. 2008;57:211–7.
12. Hasselblatt P, Drognitz K, Potthoff K, Bertz H, Kruis W, Schmidt C, et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:725–35.
13. Lopez-Garcia A, Rovira M, Jauregui-Amezaga A, Marín P, Barastegui R, Salas A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: Efficacy in a single-centre cohort. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1161–8.
14. Brierley CK, 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. *J Crohn Colitis*. 2018 en prensa. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
15. Jauregui-Amezaga A, Rovira M, Marín P, Salas A, Pinó-Donnay S, Feu F, et al. Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2016;65:1456–62.
16. Snowden JA, Panés J, Alexander T, Allez M, Ardizzone S, Dierickx D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe Crohn's Disease: A review on behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis*. 2018;12:476–88.