

¿Se puede curar la enfermedad de Crohn trasplantando la médula ósea?

FERNANDO GOMOLLÓN

Médico Adjunto. Profesor Asociado de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza. España.



Áxel Oliveres

Puntos clave

● El autotrasplante de médula ósea conlleva una baja mortalidad (< 1%).

● El autotrasplante de médula ósea se ha mostrado eficaz en el tratamiento de varias enfermedades de base inmunitaria.

● Un 2-5% de pacientes con enfermedad de Crohn tienen una actividad persistente, refractaria a tratamientos aceptados.

● En 12 pacientes con enfermedad de Crohn refractaria, el autotrasplante de médula ósea consiguió la remisión mantenida en 11 casos.

Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Qigley K, Statkute L, Halverson A, et al. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. Gastroenterology. 2005;128:552-63.*

Resumen

Estudio de fase I, observacional, en el que 12 pacientes, menores de 60 años, con enfermedad de Crohn pertinaz (definida como aquella en la que el índice CDAI está situado entre 250 y 400 a pesar de haber recibido todo tipo de tratamientos convencionales, incluido infliximab) son tratados mediante autotrasplante de médula ósea. En primer lugar, se obtuvieron células madre (*stem-cells*) de médula en sangre periférica mediante el uso de ciclofosfamida y factor

estimulador de colonias de granulocitos enriquecido en células CD34+. Posteriormente se administró una combinación ablativa de médula con ciclofosfamida, 200 mg/kg, y gammaglobulina antitimocito equina, 90 mg/kg. Con un CDAI inicial de 291, los síntomas, el índice de actividad y las lesiones endoscópicas y/o radiológicas fueron mejorando gradualmente en todos los pacientes. En 11 de 12 se obtuvo una remisión duradera, definida como un CDAI < 150. Tras un seguimiento medio de 18,5 meses (intervalo, 7-37), sólo 1 paciente tuvo una recidiva de la enfermedad, a los 15 meses del autotrasplante. Aunque el procedimiento fue "bien" tolerado en general, se produjeron citopenias, fiebre neutropénica, náuseas, anorexia, vómitos y diarrea en todos los casos durante el período de tratamiento. No hubo mortalidad. En conclusión, el autotrasplante de médula ósea puede realizarse para el tratamiento de la enfermedad de Crohn pertinaz, con un aceptable perfil de seguridad; sin embargo, son necesarios estudios controlados.

Comentario

Las observaciones clínicas de que, tras el alotrasplante y/o el autotrasplante de médula ósea, se pueden producir remisiones de enfermedades inmunológicas son relativamente frecuentes en las publicaciones de los últimos 10 años; más concretamente, existen varios informes sobre enfermedad de Crohn muy llamativos¹. Sin embargo, la morbimortalidad de los procedimientos obligaba inicialmente a restringir su uso al tratamiento de enfermedades malignas, y las observaciones clínicas en enfermedades inmunológicas eran básicamente casuales. La originalidad del estudio que comentamos es que los autores se plantean evaluar la posible eficacia terapéutica del autotrasplante de médula ósea como tratamiento primario de la enfermedad de Crohn. Los avances obtenidos en los últimos años, que sitúan la mortalidad por debajo del 1%, y que han permitido sistematizar (relativamente) el procedimiento, que está al alcance de la mayoría de los hospitales de referencia, hacen posible este planteamiento. Por supuesto, se selecciona a pacientes con enfermedad de Crohn pertinaz, concepto no siempre fácil de definir objetivamente, pero relativamente sencillo de establecer para el clínico experto, y todavía más para el paciente afectado. Un 2-5% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen muy limitada su calidad de vida y comparten con sus médicos un sentimiento de impotencia mientras ven cómo se agotan los recursos terapéuticos y tardan en llegar esos tratamientos novedosos que siempre parecen estar "en estudio". En 12 de esos casos, el grupo de investigación del Northwestern de Chicago decidió proponer un tratamiento con autotrasplante de médula ósea.

De hecho, ya se había publicado numerosas observaciones clínicas de pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn u otras enfermedades inmunológicas, en las que un alotrasplante de médula (indicado por otra afección, como un cáncer de mama, por ejemplo) se seguía de una remisión llamativamente duradera de la enfermedad inmunológica². Sin embargo, la mortalidad del procedimiento (5-10%) impedía plantearlo como tratamiento de esas enfermedades, por lo

que otros grupos ya habían propuesto el autotrasplante como una vía terapéutica adecuada. Los autores del artículo diseñaron un estudio de fase I para evaluar esta posibilidad. A primera vista, el resultado es todo un éxito: tratándose de pacientes cuya historia clínica previa es muy llamativa (p. ej., había frecuente consumo de narcóticos para controlar el dolor, y el índice de Karnofsky era menor de 50 en muchos casos) y que tenían completamente limitada y afectada su calidad de vida, en 11 de 12 se observa una remisión duradera, que llega en algunos casos a más de 3 años, con una media de 15 meses. El CDAI disminuía rápidamente tras el tratamiento, y se mantuvo bajo durante todo el seguimiento, con mejoría de todos los síntomas, incluidos los índices de bienestar general y el IBDQ, todo ello seguido de mejoría en los índices biológicos y en los estudios radiológicos y endoscópicos. La única recidiva documentada se observó en una paciente fumadora. Realmente los resultados del tratamiento impresionan muy favorablemente.

Sin embargo, conviene detenerse en algunos aspectos concretos. ¿Por qué funciona el tratamiento? ¿Es realmente eficaz? Y, finalmente, ¿es lo suficientemente seguro para ser clínicamente aplicable?

Teóricamente, el anómalo comportamiento de determinadas subpoblaciones de linfocitos es clave en la patogenia de la enfermedad de Crohn³, y un trasplante de médula ósea y los tratamientos inmunosupresores precisos para el trasplante podrían tener efecto de cambiar esas poblaciones y permitir una mejoría, al menos transitoria, del trastorno inmunológico. Si las alteraciones residieran *sólo* en mecanismos predeterminados genéticamente⁴, sería necesario un alotrasplante, que sería más eficaz cuanto más reacción "injerto frente a huésped" se observara. El uso de este tipo de trasplante estaría gravado con una tasa de efectos secundarios y mortalidad probablemente inaceptable en enfermedades benignas. El autotrasplante produce cambios menos profundos en el sistema inmunitario, a pesar de lo cual se han observado respuestas

duraderas en numerosas enfermedades inmunitarias y/o autoinmunitarias. Tal vez, los cambios inducidos en las subpoblaciones linfocitarias sean suficientes para cambiar la respuesta y la inmunosupresión necesaria en las primeras fases del tratamiento sea, por sí misma, capaz de inducir una remisión de la enfermedad a largo plazo, o quizá hasta que no se vuelva a producir un contacto con un posible desencadenante externo la enfermedad no recurra. La experiencia con el auto-trasplante en el centro que publica esta serie abarca a más de 70 pacientes, con una mortalidad nula.

El estudio, sin embargo, no puede responder todavía a la gran pregunta: ¿es eficaz el tratamiento? Aunque los resultados clínicos sean muy llamativos, se han publicado series observacionales en las que dosis de ciclofosfamida menores de lo necesario en este procedimiento se han seguido de respuesta clínica duradera. Los pacientes son tratados además con transfusiones; apoyo nutricional; factor estimulador de colonias de granulocitos (que también se ha demostrado que tienen actividad independiente en la enfermedad de Crohn), y

combinaciones de antibióticos, antimicóticos y antivirales, éstos durante un período de 6 a 12 meses. Sin considerar el enorme efecto placebo de un tratamiento de estas características, hay que señalar además que, si bien la respuesta clínica parecía excelente, varios pacientes mostraban lesiones ulceradas en la colonoscopia, y la velocidad de sedimentación globular inicial media sólo era de 33 y había disminuido a 22, por lo que los datos objetivos no son tan sorprendentes como los clínicos: ¿no es posible que el tratamiento solamente obtenga una remisión prolongada por la gran inmunosupresión inducida inicialmente? Si el tratamiento no tiene un efecto muy duradero, la enfermedad recurrirá⁵.

No obstante estas dificultades, el estudio demuestra que el autotrasplante de médula ósea es factible como tratamiento de la enfermedad de Crohn. Realmente parece que están justificados unos estudios controlados que permitan evaluar la verdadera eficacia de este tratamiento, estudios que, por el momento, deben realizarse sólo en pacientes con enfermedad de Crohn realmente refractaria al tratamiento.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com

Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

1. López-Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation. *Gastroenterology*. 1998;114:433-40.
2. Barkholt L, Löfberg R. Resetting the immune system in refractory Crohn's disease: is autologous hematopoietic stem cell transplantation the way forward? *Gastroenterology*. 2005;128:786-8.
3. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115:182-205.
4. Schreiber S, Hanpe J, Nikolaus S, et al. Review article: exploration of the genetic aetiology of inflammatory bowel disease-implications for diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1-8.
5. Hanauer S, Thirtd RA. Treatment of Crohn's disease: the long of it. *Gastroenterology*. 2005;128:2164-6.