

Enfermeras de Hematología y Profesionales de la Salud (HNHCP) Terapia de células T con CAR (receptor de antígeno quimérico): Un recurso de información para profesionales sanitarios

Estimado/a colega:

Nos complace enormemente presentar la versión actualizada del programa «Terapia con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (T-CAR): un recurso para los profesionales de la salud del Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNHCP)».

Como en muchas otras disciplinas, los avances en hematología se suceden con rapidez. Todos estos progresos han supuesto un cambio considerable en el contenido laboral del personal de enfermería, con una demanda cada vez mayor de conocimientos teóricos y de capacidad de aplicarlos en el trabajo diario.

El personal de enfermería y los profesionales de la salud encontrarán información útil en este folleto para ampliar sus conocimientos sobre las terapias T-CAR, su administración, así como el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas asociadas.

Un equipo docente formado por personal de enfermería especializado que trabaja en el ámbito de la hematología/oncología, hematólogos y defensores del paciente ha colaborado para desarrollar este programa dedicado a ampliar los conocimientos sobre las terapias T-CAR.

Este programa presenta temas que son de interés en el enfoque de equipo multidisciplinar para el cuidado de pacientes que reciben terapias T-CAR y sus familiares. El personal de enfermería, otros profesionales de la salud relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un papel importante en este proceso, y el grupo está entusiasmado por compartir con ustedes la información más reciente y las recomendaciones actualizadas para abordar la singular gestión a largo plazo de las necesidades de los pacientes. El programa «Terapias con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (T-CAR): un recurso para los profesionales de la salud del Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNHCP)» fue posible gracias a las subvenciones de Bristol Myers Squibb Company, Janssen-Cilag AG, una empresa de Johnson & Johnson y Kite Gilead. En nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group y del equipo docente que ha trabajado en esta iniciativa, esperamos que encuentren el programa de aprendizaje sobre linfocitos T-CAR de gran utilidad a la hora de atender a los pacientes sometidos a terapias T-CAR.

Atentamente, Erik Aerts

Presidente del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y contribuciones a este programa de aprendizaje.

Factorial:

Equipo docente: Erik Aerts (Zúrich, Suiza)

Tobias Benoit (Zúrich, Suiza)

Philipp Hockl (Zúrich, Suiza)

Barbara Huber (Würzburg, Alemania)

Luminita Keating (Cambridge, Reino Unido)

Antonia Müller (Vienne, Austria)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublín, Irlanda)

Martina Spalt (Viena, Austria)

Carol Krcmar (Alemania)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Kathryn Perry – Lymphoma Coalition

La finalización a tiempo de este Programa de aprendizaje sobre el linfocito T-CAR no habría sido posible sin el apoyo editorial de Carol Krcmar (redactora médica).

Programa de aprendizaje de terapias con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (T-CAR): un recurso para profesionales sanitarios, también está disponible en línea en

www.hemcare.org

Fecha de elaboración: 11,2025

Copyright© 2025, HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Todos los derechos reservados



Contenido

Prefacio	3
Módulo 1: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva	7
Modul II: Proceso de la terapia con linfocitos T-CAR autólogoS	18
Modul III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas	28
Modul IV: Administración de la terapia T-CAR	40
Modul V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapiaT-CAR	58
Modul VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica	70
Diccionario de términos	85
Recursos	86

¹ Este módulo contiene información específica sobre la administración de la terapia con células CAR-T a pacientes pediátricos. Los módulos 1, 2, 3, 4 y 5 proporcionan información detallada sobre el sistema inmunitario, la administración de la terapia con células CAR-T, el manejo de los efectos secundarios, el seguimiento y los cuidados a largo plazo.

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

Resumen

- El sistema inmunitario es capaz de reconocer y eliminar de forma natural diversos patógenos y células malignas mediante dos mecanismos: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.
- Los linfocitos T tienen un singular receptor de unión a antígeno en su membrana, llamado receptor de linfocitos T (TCR), que requiere la activación a través de las células presentadoras de antígenos (CPA) para poder reconocer un antígeno específico.
- La transferencia celular adoptiva (TCA) es una inmunoterapia que está cobrando auge rápidamente y que consiste en recoger y utilizar las propias células inmunitarias del paciente para tratar el cáncer que padece.
- Los receptores quiméricos de antígenos (CAR) son un tipo de receptores modificados genéticamente para reconocer antígenos específicos y responder a ellos. Estos receptores se transducen a los linfocitos T mediante un proceso de transferencia genética, lo que da lugar a la reprogramación de las funciones biológicas de la célula. Esta reprogramación permite a los linfocitos T dirigirse a los antígenos y atacarlos de forma más precisa, mejorando su capacidad de respuesta inmunitaria.

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

I. Descripción general del sistema inmunitario

A. Inmunidad innata

B. Inmunidad adaptativa

II. Descripción general de la transferencia celular adoptiva

A. Mecanismo de acción de los linfocitos T modificados genéticamente

III. Terapia T-CAR en el entorno clínico

Referencias

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

Descripción general del sistema inmunitario

La función principal del sistema inmunitario es defender al organismo contra procesos nocivos mediante la vigilancia inmunitaria, por la que se eliminan todas las dianas que se identifican como ajenas al organismo. Las dianas incluyen no sólo células infectadas con patógenos como virus, bacterias, parásitos o sustancias ambientales inofensivas, sino también células transformadas (por ejemplo, malignas). En general, las sustancias que el sistema inmunitario reconoce como ajenas al organismo provocan una respuesta inmunitaria. El proceso de expresión de neoantígenos es fundamental para que las células malignas adquieran antigenicidad y, por tanto, inmunogenicidad. Consecuentemente, esta aparición puede estimular una respuesta del sistema inmunitario (Sharpe 2015).

Existen dos componentes principales del sistema inmunitario:

1. la inmunidad innata, también conocida como inmunidad inespecífica, natural o nativa, que abarca elementos primitivos, como los mecanismos de barrera del organismo, los macrófagos, linfocitos citolíticos naturales (NK) y las células presentadoras de antígenos (CPA). Estas células responden de manera uniforme a cualquier agente patógeno o sustancia extraña.
2. La inmunidad adaptativa, o adquirida, que se compone de linfocitos T y B (Figura 1).

Inmunidad innata

El sistema inmunitario innato es la principal línea de defensa del organismo y entra en funcionamiento inmediatamente después de detectar un patógeno intruso. Además de los componentes celulares, las barreras físicas y químicas, como la piel, las mucosas y las secreciones, son elementos de la inmunidad innata que impiden la entrada de agentes patógenos en el organismo.

La respuesta inmunitaria innata es un mecanismo de defensa inespecífico y, por tanto, independiente del antígeno. Durante mucho tiempo se planteó la hipótesis de que la inmunidad innata no tiene una memoria que le ayude a reconocer futuras infecciones de forma más eficaz. Recientes propuestas científicas indican que las respuestas inmunitarias innatas incluyen características adaptativas comparables a la memoria inmunológica.

La función principal de la inmunidad innata es atraer células inmunitarias a los focos de infección e inflamación mediante la producción de citocinas y presentar antígenos de forma no selectiva al compartimento celular del sistema inmunitario adaptativo. Las citocinas son pequeñas proteínas que intervienen en la comunicación entre células. El sistema inmunitario utiliza diversas citocinas para señalar el crecimiento, la activación y la función de

las células (Cuadro 1).

Cuadro 1. Categorías de citocinas

Factores estimulantes de colonias (CSF): esenciales para el desarrollo y la diferenciación celulares
Interferones: inhiben la replicación vírica y modulan la respuesta inmunitaria; son necesarios para la activación de las células inmunitarias. El interferón de tipo I media las respuestas inmunitarias antivíricas y el interferón de tipo II es importante para las respuestas antibacterianas
Interleucinas: proporcionan instrucciones específicas para el contexto, con respuestas activadoras o inhibidoras
Factor de necrosis tumoral(TNF): familia de citocinas; estimula la proliferación y activación de las células inmunitarias; es fundamental para activar las respuestas inflamatorias

Las citocinas actúan como mensajeros químicos para enviar señales:

Activación celular: las citocinas dirigen las células inmunitarias hacia un foco de infección y aumentan o disminuyen los procesos asociados a la inflamación.

Diferenciación celular: las citocinas pueden dirigir a las células inmaduras para que se conviertan en un tipo específico de célula.

Proliferación celular: las citocinas dirigen a las células para que se reproduzcan.

Cuadro 2. Definición y función del sistema del complemento

El sistema del complemento es un componente crucial del sistema inmunitario que desempeña un papel fundamental en la mejora de la capacidad de los anticuerpos y las células fagocíticas para eliminar microbios y células dañadas, promover la inflamación y atacar las membranas celulares de los patógenos. Está compuesto por más de 30 proteínas que interactúan en cascada para facilitar la eliminación de antígenos y las respuestas inflamatorias. El sistema del complemento puede ser activado por anticuerpos unidos a antígenos o por componentes de la inmunidad innata. Es crucial como defensa contra las infecciones bacterianas y participa en las reacciones inflamatorias.
--

La liberación de citocinas y la activación del sistema del complemento son acontecimientos importantes en el desarrollo de la reacción inflamatoria y participan tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa (Cuadro 2).

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa o adquirida es una respuesta más lenta y potente a los agentes patógenos que produce células plasmáticas productoras de anticuerpos de larga vida y células de memoria que permanecen en estado

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

latente hasta que se reintroduce la sustancia extraña. Las funciones principales del sistema inmunitario adaptativo son:

- Reconocer antígenos específicos «no propios»
- Generar vías efectoras inmunológicas específicas para eliminar patógenos concretos o células infectadas por patógenos
- Y desarrollar una memoria inmunológica para eliminar patógenos específicos (Bonilla 2010).

Por lo tanto, la respuesta inmunitaria adaptativa es un componente esencial del sistema inmunitario del organismo, ya que le permite reconocer, eliminar y controlar los patógenos con mayor precisión que la inmunidad innata.

La respuesta inmunitaria adaptativa se basa en dos tipos principales de linfocitos:

- Linfocitos B: responsables de la inmunidad humoral, incluidas las células plasmáticas, que producen anticuerpos que se unen a los antígenos, neutralizando los agentes patógenos o marcándolos para su destrucción por otras células inmunitarias y el sistema del complemento.
- Linfocitos T: participan en la inmunidad mediada por células, incluyendo:
 - o Linfocitos T cooperadores (CD4+) que ayudan a otras células inmunitarias liberando citocinas
 - o Linfocitos T citotóxicos (CD8+) que eliminan directamente las células infectadas o cancerosas

Los linfocitos T tienen un singular receptor de unión a antígeno en su membrana, llamado receptor de linfocitos T (TCR), que requiere la activación a través de las células presentadoras de antígenos (CPA) para reconocer con precisión un antígeno específico. Las CPA se encuentran en la piel y en los tractos gastrointestinal y respiratorio. Las CPA poseen moléculas específicas en su superficie que presentan un antígeno a las células inmunitarias adaptativas, denominadas complejos mayores de histocompatibilidad (CMH). Existen dos tipos de CMH: de clase I y de clase II.

- Las moléculas del CMH de clase I se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas y son esenciales para presentar los antígenos víricos a los linfocitos T citotóxicos y antígenos propios para diferenciar los propios de los ajenos al organismo.
- Las moléculas del CMH de clase II se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos y desempeñan un papel crucial en el inicio de las respuestas inmunitarias celulares y humores. Su expresión puede ser inducida en otros tipos de células por citocinas inflamatorias, en particular el IFN- γ .

Se ha demostrado que las moléculas del CMH señalan si una célula es huésped o extraña. En el trasplante de órganos, la

importancia de la compatibilidad del CMH entre donante y receptor está bien establecida, con el objetivo de minimizar el riesgo de rechazo del trasplante, y en el trasplante de células madre existe el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped.

Como la unión del TCR al CMH que contiene el péptido del antígeno es relativamente inestable y activa la mayoría de los casos insuficiente para producir una respuesta del sistema inmunitario adaptativo, suele ser necesario un correceptor activador. El correceptor CD4 expresado por los linfocitos T cooperadores y el correceptor CD8 los linfocitos T citotóxicos. Aunque la mayoría de los linfocitos T expresan CD4+ o CD8+, algunos expresan ambos y una pequeña proporción no expresa ninguno. Una vez activados, los linfocitos T segregan citocinas, que a su vez estimulan a los linfocitos T para que se diferencien en linfocitos T citotóxicos o en linfocitos T cooperadores (Marshall 2018).

Todos los linfocitos B, por su parte, se desarrollan a partir de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Una vez maduros, salen de la médula expresando en su membrana un receptor único de unión a antígeno denominado receptor de linfocitos B (BCR) (Warrington 2011).

La función principal de los linfocitos B es convertirse en células plasmáticas específicas, que producen grandes cantidades de anticuerpos en respuesta a los antígenos para inactivar, destruir y opsonizar patógenos de forma muy potente. Los linfocitos B se activan a través de los linfocitos T CD4 (Figura 2).

La inmunidad mediada por células es principalmente una función de los linfocitos que protegen el cuerpo contra los patógenos (Noonan 2015). Los linfocitos se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos y tumores. Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células infectadas por virus en la respuesta inmunitaria mediada por las células, y los linfocitos T cooperadores participan en la activación de las respuestas inmunitarias celulares y de anticuerpos. Los linfocitos T reguladores, que representan aproximadamente entre el 5 y el 10 % de la población total de linfocitos T CD4+ maduros, desempeñan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria. Estas células actúan desactivando los linfocitos T y B cuando es necesario para evitar que la respuesta inmunitaria sea demasiado intensa (Tabla 1).

La inmunoterapia contra el cáncer, incluidos los inhibidores del punto de control y la terapia con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR), tiene como objetivo mejorar la capacidad del sistema inmunitario para atacar y destruir específicamente las células cancerosas. La respuesta inmunitaria es un sistema polifacético y dinámico que protege al organismo contra infecciones y enfermedades. La inmunoterapia implica un esfuerzo coordinado entre la inmunidad innata y la adaptativa, utilizando una variedad de células, moléculas y mecanismos para identificar y neutralizar patógenos y células malignas (Vaillant 2024).

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

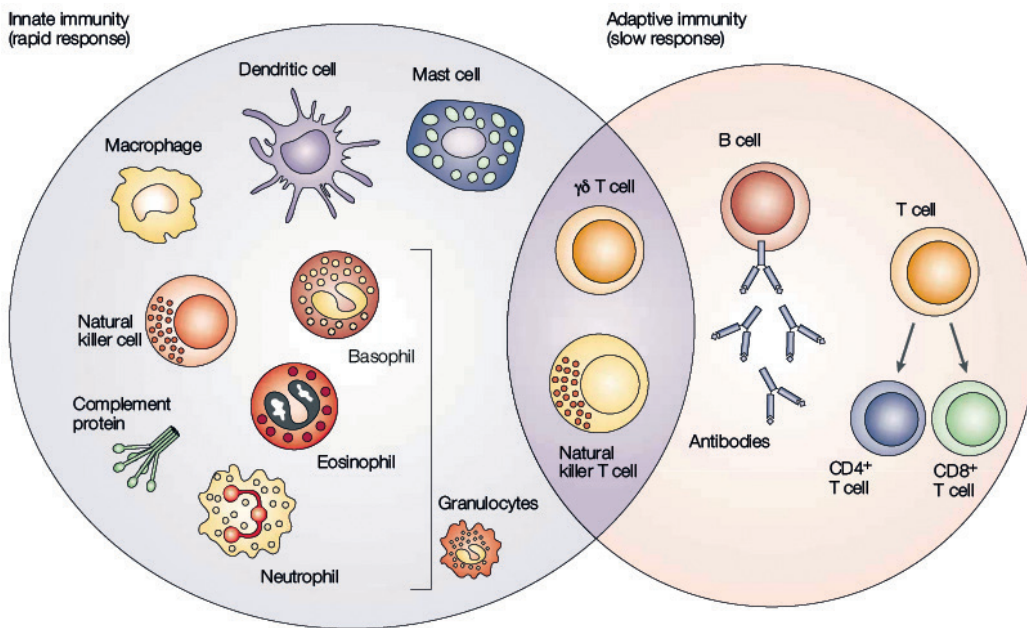


Figura 1. Descripción general de los tipos celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo. Todas las células del sistema inmunitario se derivan de una célula madre multipotente en la médula ósea. El sistema inmunitario innato está formado por un conjunto diverso de células, así como por numerosos factores y proteínas solubles. El sistema adaptativo consta de anticuerpos, linfocitos B y linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, que permiten una respuesta muy específica contra una diana concreta. **Fuente: Sharpe 2015; Dranoff 2004**

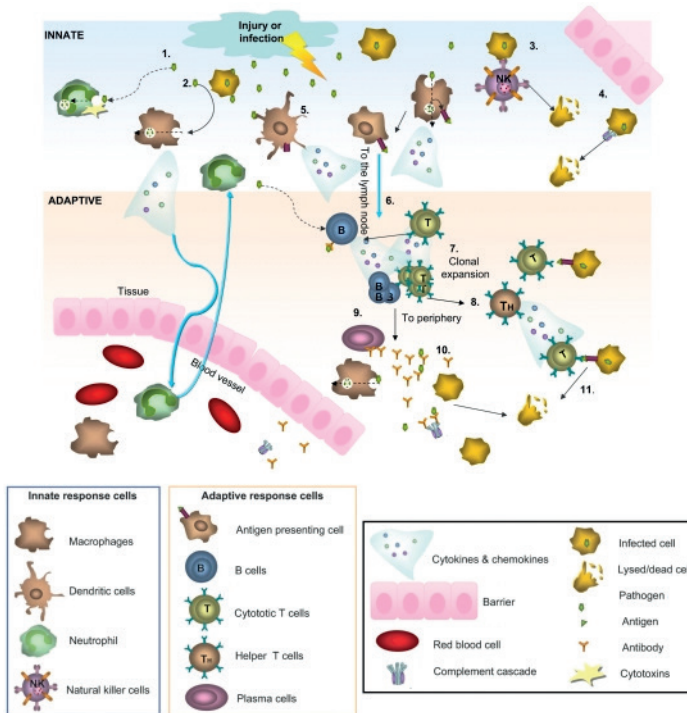


Figura 2. Una descripción general esquemática de las actividades de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo tras una lesión o infección. El sistema inmunitario innato proporciona una respuesta inmediata a dianas extrañas, normalmente en unos minutos u horas (pasos 1–5). 1. Los neutrófilos engullen el patógeno y lo destruyen liberando toxinas antimicrobianas. 2. Los macrófagos fagocitan directamente los patógenos, lo que lleva

a la producción de citocinas y al reclutamiento de más células de la sangre. 3. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) detectan las células infectadas, que muestran moléculas del CMH I (clase principal de histocompatibilidad I) en su superficie. 4. Las bacterias también pueden ser reconocidas por el sistema del complemento, lo que provoca su lisis. 5. Los macrófagos y las células dendríticas se convierten en células presentadoras de antígeno (CPA) al captar antígenos periféricos y migrar a los ganglios linfáticos para presentar el antígeno en su superficie a los linfocitos B y T indiferenciados. El sistema adaptativo proporciona respuestas inmunitarias específicas y duraderas (pasos 6–11). 6. La interacción de las CPA con los linfocitos B y T en los ganglios linfáticos a través del CMH II conduce a la activación de los linfocitos B y T y a su migración a la periferia, donde actúan como mediadores en la inmunidad adaptativa. 7. Una vez activados, los linfocitos T sufren un proceso de expansión clonal en el que se dividen rápidamente para producir numerosas células efectoras idénticas. A continuación, los linfocitos T activados se desplazan a la periferia en busca de células infectadas que muestren el complejo antígeno/MHC I correspondiente. 8. Las CPA periféricas hacen que los linfocitos T cooperadores liberen citocinas y recluten linfocitos T citotóxicos. 9. Los linfocitos B específicos de antígeno activados reciben señales de los linfocitos T cooperadores y se diferencian en células plasmáticas, para luego secretar anticuerpos. 10. Los anticuerpos se unen a los antígenos diana formando complejos inmunitarios, que pueden activar el complemento o ser captados por los macrófagos a través de los receptores Fc. 11. La formación de sinapsis de linfocitos T citotóxicos provoca la lisis de la célula infectada. Los dos sistemas están vinculados. Por ejemplo, las células dendríticas son importantes activadores celulares del sistema inmunitario adaptativo; y los linfocitos T citolíticos naturales y los linfocitos T $\gamma\delta$ son linfocitos citotóxicos que se superponen en ambos sistemas inmunitarios. **Fuente: Garay 2010**

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

Tabla 1. Descripción general de las características de las células del sistema inmunitario

Tipo de célula	Origen	Función
Linfocitos B (células B)	Maduran en la médula ósea. Participan en la respuesta inmunitaria humoral, un componente esencial del sistema inmunitario adaptativo.	Se convierten en células plasmáticas; las células plasmáticas producen y secretan anticuerpos después de la exposición al antígeno, presentan antígenos a los linfocitos T.
Linfocitos T (células T)	Maduran en el timo. Participan en la inmunidad mediada por células, un componente del sistema inmunitario adaptativo.	Se subdividen en linfocitos T cooperadores (CD4+) y citotóxicos; los linfocitos T cooperadores activan a los linfocitos T y B para estimular los mecanismos de respuesta inmunitaria; los linfocitos T citotóxicos tienen receptores TCR en la superficie que destruyen las células víricas cuando el receptor coincide con el antígeno vírico.
Linfocitos T CD4+ (también conocidos como linfocitos T cooperadores)	Componente del sistema inmunitario adaptativo.	Ayudan a la actividad de otras células inmunitarias liberando citocinas; reconocen los péptidos que se presentan en las moléculas del CMH II que se encuentran en los CPA; desempeñan un papel fundamental en la iniciación y conformación de la respuesta inmunitaria adaptativa
Linfocitos T CD8+ (También conocidos como T citotóxicos o citolíticos)	Componente del sistema inmunitario adaptativo.	La mayoría de las células CD8+ expresan TCR que reconocen un antígeno específico; reconoce el CMH I. Para que el TCR se una a la molécula CMH I, debe ir acompañado de una glicoproteína llamada CD8
Linfocitos T $\gamma\delta$ (células T gamma delta)	Linfocitos citotóxicos, se superponen con la inmunidad innata y adaptativa.	Linfocitos T no convencionales; participan en una amplia gama de funciones proinflamatorias que no se limitan a la presentación de antígenos mediada por el CMH; pueden presentar funciones reguladoras.
Linfocitos T citolíticos naturales (NK)	Característicos de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato; población especializada de linfocitos T.	Comparten los atributos de los linfocitos NK, producen grandes cantidades de citocinas cuando son estimulados; contribuyen a las respuestas inmunitarias antibacterianas y antivíricas; promueven la vigilancia inmunitaria relacionada con los tumores.
Linfocitos citolíticos naturales (NK)	Producidos en la médula ósea; componente del sistema inmunitario adaptativo.	Proporcionan una respuesta rápida a las células infectadas por virus mediante la expresión alterada del CMH I en la superficie celular y responden a las células tumorales en la respuesta inmunitaria adaptativa; causan la muerte celular mediante la apoptosis. Pueden reconocer las células estresadas en ausencia de anticuerpos y CMH mientras toleran las células normales y sanas.
Célula dendrítica	Derivadas de células precursoras mieloides; son un componente de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato.	Capturan y procesan antígenos para ayudar a los receptores de linfocitos T y B; CPA importantes; se desarrollan a partir de los monocitos. Producen altos niveles de interferón tipo I y participan en la defensa antivírica del huésped y en la autoinmunidad.
Macrófagos	Componentes del sistema inmunitario innato.	Proporcionan una respuesta rápida y amplia a los patógenos; son fundamentales para la defensa del huésped.
Mastocitos	Componentes del sistema inmunitario innato.	Median las respuestas inflamatorias, como la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas.
Granulocitos	Componentes del sistema inmunitario innato.	Importantes mediadores de la respuesta inflamatoria. Hay tres tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

CPA: célula presentadora de antígenos; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de linfocitos T
 Basado en el contenido de Noonan 2015; Warrington 2011

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

Cuadro 3. Tipos de TCA: TIL, TCR y CAR

TIL: se utilizan las células inmunitarias del tumor resecado del paciente que han penetrado el tumor y sus alrededores, los llamados linfocitos infiltrantes tumorales (TIL). Se ha usado con éxito para tratar el melanoma avanzado, el cáncer de cuello de útero, el colorrectal y el de hígado.

Terapia endógena de linfocitos T: se utilizan linfocitos T específicos del tumor tomados de la sangre.

TCR: los linfocitos T del paciente se rediseñan para que expresen un receptor de linfocitos T específico (TCR). El TCR es capaz de reconocer antígenos dentro de las células tumorales. Unos fragmentos pequeños de esos antígenos se trasladan a la superficie celular y se presentan al sistema inmunitario como parte de un conjunto de proteínas denominado CMH. La terapia con TCR se ha probado en diversos tumores sólidos y parece prometedora para el melanoma y el sarcoma.

CAR: se utilizan partes de anticuerpos sintéticos (anticuerpos quiméricos) que reconocen antígenos específicos en la superficie de las células.

Adaptado de: Tokarew 2019

Descripción general de la transferencia celular adoptiva

La transferencia celular adoptiva (TCA, también denominada terapia celular adoptiva, inmunoterapia celular adoptiva o terapia de transferencia de linfocitos T, es un tipo de inmunoterapia que está cobrando auge rápidamente y que consiste en recoger y utilizar las propias células inmunitarias del paciente para tratar el cáncer que padece. Existen varios tipos de TCA (**Cuadro 3**), pero los linfocitos T-CAR son los que han experimentado un mayor desarrollo y los más prometedores en el tratamiento del cáncer en la actualidad.

En la terapia T-CAR se utilizan linfocitos T extraídos del paciente y modificados genéticamente para que se dirijan selectivamente a las células cancerosas que causan la enfermedad. Dicho de otro modo, los linfocitos T son rediseñados para aprovechar el poder de los mecanismos de defensa existentes en el cuerpo con el fin de combatir las células cancerosas.

Mecanismo de acción de los linfocitos T modificados genéticamente

Para crear la terapia T-CAR, se extraen linfocitos T de la sangre del paciente mediante el proceso de leucaféresis. Después, con un virus desarmado, los linfocitos T seleccionados son rediseñados genéticamente para que produzcan un receptor de antígeno quimérico en su superficie. Los receptores sintéticos ahora presentes en los linfocitos T les permiten reconocer y adherirse a antígenos de células tumorales y activarse independientemente del RLT [[véase el Módulo 2 para una explicación detallada del proceso de creación de linfocitos T modificados genéticamente](#)]. El receptor de antígeno quimérico

de los linfocitos T-CAR es un híbrido de la región de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo combinado con un dominio activador que puede activar directamente los linfocitos T cuando el CAR reconoce el antígeno diana. Por tanto, los linfocitos T-CAR se consideran «fármacos vivos» que pueden replicarse con rapidez y persistir para proporcionar actividad anticancerígena durante un largo periodo de tiempo.

Cuando los linfocitos T modificados encuentran el antígeno al que van dirigidos, se activan dando lugar a la proliferación, la secreción de citocinas y la lisis de las células diana (Chang 2017). De este modo, la terapia T-CAR combina la especificidad de un anticuerpo con las funciones citotóxicas y de memoria de los linfocitos T para destruir las células cancerosas. El síndrome de liberación de citocinas (SLC), que es una respuesta inflamatoria sistémica y un efecto secundario potencialmente mortal de la terapia con linfocitos T-CAR, puede producirse cuando el sistema inmunitario se activa en exceso durante la terapia CAR y excreta demasiadas citocinas.

Los CAR constan de tres componentes principales: el extracelular, que es responsable de reconocer el antígeno; el dominio transmembrana, que respalda principalmente la estabilidad del CAR; y el dominio de señalización intracelular, que facilita la transducción de señales para activar los linfocitos T durante el reconocimiento del antígeno (**Figura 3**).

Los linfocitos T-CAR de primera generación podían reconocer y destruir las células diana *in vitro*, pero no persistían *in vivo* y no eran eficaces desde el punto de vista clínico. Para aumentar su actividad y persistencia, los linfocitos T-CAR precisan coestimulación [[ver el Módulo 2](#)]. Por tanto, los CAR de segunda y tercera generación contienen dominios coestimuladores (CD28 o 4-1BB) para activar los linfocitos T de forma más potente y que sobrevivan más tiempo en la circulación. La investigación en terapia con linfocitos T-CAR ha progresado y ya se están evaluando en estudios clínicos productos CAR de quinta generación.

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

La mayoría de los productos con linfocitos T-CAR aprobados hasta la fecha se dirigen al antígeno del linaje de linfocitos B CD19 y, por lo tanto, suelen denominarse terapias anti-CD19. El CD19 es una proteína de la superficie de los linfocitos B inmaduros que permanece presente hasta que se convierten en células plasmáticas completamente maduras. El CD19 funciona como el componente de señalización dominante de un complejo multimolecular en la superficie de los linfocitos B maduros y actúa como un correceptor fundamental en la transducción de señales [ver el Módulo 2< 2]]. El CD19 se expresa en la superficie de casi todos los tipos de LLA (leucemia linfoblástica aguda), leucemia linfoblástica crónica (LLC) y linfomas de células B. De hecho, la mayoría de las neoplasias malignas de linfocitos B expresan CD19 en niveles normales o altos. En comparación con las células sanas, en las que el CD19 transmite señales a los linfocitos B para alertarlos de que el BCR ha reconocido un antígeno, en el cáncer, esta señalización se desregula y puede producirse sin la unión del antígeno, lo que estimula unas señales inadecuadas de activación, supervivencia y multiplicación de la célula. De este modo, el CD19 ayuda a que las células cancerosas sobrevivan. No obstante, debido a su significativo papel en la proliferación de las células cancerosas, usar el CD19 como diana es ventajoso en el tratamiento del cáncer. El CD19 solo está presente en los linfocitos B inmaduros, pero no en las células maduras productoras de anticuerpos, en las células madre hematopoyéticas ni en otros tejidos. Sin embargo, dado que el CD19 está presente en las células normales, los linfocitos T-CAR dirigidos contra el CD19 destruyen todos los linfocitos B inmaduros sanos, lo que provoca aplasia de linfocitos B, otro efecto adverso de la terapia T-CAR que suele ser de naturaleza crónica pero que puede controlarse con éxito [ver Módulo 4].

Además de los linfocitos T-CAR diseñados para atacar el CD19, ahora es posible modificar células para que se dirijan al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) que se expresa en la superficie de las células del mieloma. Los linfocitos T-CAR dirigidos contra el BCMA han demostrado una eficacia impresionante en el mieloma múltiple (MM) con dos terapias aprobadas, idecabtagene vicleucel (idecel) y ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), que ahora son el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad recidivante y refractaria.

Terapia T-CAR en el entorno clínico

Los linfocitos T-CAR anti-CD19 para tratar neoplasias malignas de linfocitos B CD19, incluidas las leucemias de linfocitos B agudas y crónicas y los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, son el enfoque terapéutico con linfocitos T más avanzado que se utiliza en la actualidad. Estudios clave han informado de altas tasas de remisión (más del 80 %) en pacientes con LLA refractaria al

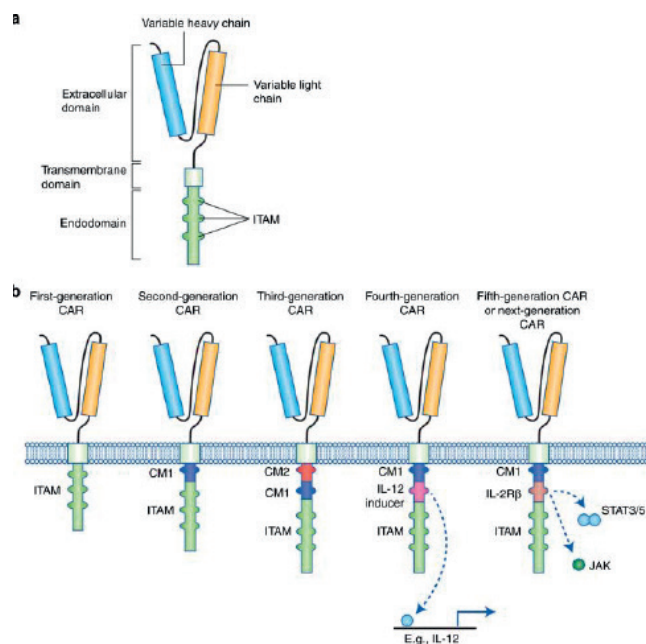


Figura 3. Estructura de las diferentes generaciones de CAR. a) Para facilitar el proceso de transferencia genética, se diseñó un único gen artificial que producía una proteína funcional capaz de reconocer el antígeno y de transmitir señales a la célula. En esos primeros linfocitos T-CAR, los dominios variables de cadena pesada y ligera se unieron con un enlazador flexible para crear un fragmento variable de cadena única (scFv). La transmembrana es fundamental para la expresión superficial y la estabilidad del receptor. El endodominio (o dominio intracelular) es el componente central de la mayoría de los CAR y contiene ITAM (motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosinas) que son importantes para la transducción de señales. b) El desarrollo de los CAR se ha basado en la estructura y composición del endodominio. Mientras que los CAR de primera generación contenían un único dominio intracelular CD3ζ, los de segunda generación se diseñaron para que potenciaran la proliferación de los linfocitos T y la citotoxicidad añadiendo un dominio coestimulador, como CD28 o CD137. A los CAR de tercera generación se les añadió una tercera secuencia de señalización intracelular al usar un dominio coestimulador, como CD134 o CD137. Los de cuarta generación son parecidos a los CAR de la segunda, pero incluyen una proteína (como la interleucina 12 [IL-12]), que se expresa en la activación del CAR. Los linfocitos T transducidos con CAR de cuarta generación se denominan TRUCKS (linfocitos T redirigidos para la destrucción universal mediada por citocinas). Los CAR de quinta generación, que se están evaluando actualmente, se basan en los CAR de segunda generación, pero contienen un dominio de cadena β del receptor de IL-2 citoplasmático truncado con un sitio de unión para el factor de transcripción STAT3, cuyo fin es mejorar la activación y la proliferación de los linfocitos T. Fuente: Tokarew 2019

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

tratamiento (Buechner 2017; Locke 2017), con resultados recientes para el linfoma de células B grandes que indican un potencial curativo de la terapia con linfocitos T-CAR frente al tratamiento estándar en el seguimiento a 3 años en el linfoma de células B grandes (Kamdar 2025). Se están desarrollando CAR para tratar otros tipos de cáncer hematológico.

La terapia con linfocitos T-CAR para tumores sólidos sigue en las primeras fases de desarrollo y, hasta la fecha, ninguna terapia ha recibido la aprobación de la FDA para tumores sólidos. La terapia T-CAR en tumores sólidos se ha investigado en neuroblastoma, glioblastoma y diversos carcinomas, y los resultados obtenidos tanto en estudios preclínicos como clínicos proporcionan información para nuevos avances (Zhang 2025). Dado que la incidencia de los tumores sólidos es significativamente mayor que la de los cánceres hematológicos, existe una necesidad urgente de estrategias T-CAR innovadoras que se adapten a los retos que plantean estos cánceres.

Los dos retos clave que afectan al éxito de la terapia T-CAR en tumores sólidos incluyen el escape de antígenos y la heterogeneidad tumoral, así como el microambiente inmunosupresor tumoral (Tu 2025), como se detalla a continuación:

1. Escape de antígenos y heterogeneidad tumoral: El escape de antígenos se refiere al fenómeno en el que las células tumorales regulan a la baja o pierden por completo la expresión de los antígenos a los que se dirigen los linfocitos T-CAR. Por lo tanto, el desarrollo de agentes anticancerígenos que se dirijan simultáneamente a múltiples antígenos o la modificación de los linfocitos T-CAR para que reconozcan más de un antígeno pueden ser soluciones para evitar la evasión de la detección. El escape antigénico también limita las respuestas a largo plazo a la terapia T-CAR en cánceres hematológicos.

Los tumores sólidos están compuestos por una mezcla diversa de tipos celulares, cada uno de los cuales puede poseer características genéticas y fenotípicas diferentes, lo que en última instancia ayuda a las células a eludir la detección y desempeña un papel en la resistencia al tratamiento. Esta heterogeneidad tumoral también incluye la expresión de antígenos en las superficies de las células tumorales que las terapias T-CAR están diseñadas para reconocer. La variabilidad en la expresión de los antígenos dificulta la identificación de un único antígeno diana, o incluso de unos pocos, al que puedan dirigirse los linfocitos T-CAR. La investigación está estudiando el uso de linfocitos T similares a los citolíticos naturales que expresan CAR para abordar la heterogeneidad tumoral mediante el uso de una combinación de inmunidad innata y adaptativa (Zhang 2025).

2. El microambiente inmunosupresor tumoral se caracteriza por una compleja relación entre componentes celulares y moleculares, que posteriormente suprimen las respuestas inmunitarias, creando un entorno adverso para los linfocitos T-CAR que intentan infiltrarse y destruir las células tumorales. Además del deterioro de la respuesta inmunitaria, las barreras físicas, como el estroma denso y la vasculatura anormal, afectan negativamente a la infiltración y distribución de los linfocitos T-CAR en todo el tumor sólido y, por consiguiente, disminuyen la eficacia de la terapia con linfocitos T-CAR. Un enfoque prometedor para este problema es utilizar una combinación de terapia T-CAR e inhibidores de puntos de control. Otra estrategia que se está evaluando consiste en modificar genéticamente los linfocitos T-CAR para que expresen citocinas o moléculas coestimuladoras con el fin de mejorar su proliferación, supervivencia y funciones citotóxicas (Patel 2025).

En las neoplasias hematológicas, así como en los tumores sólidos, la terapia T-CAR se asocia a toxicidades importantes que incluyen citotoxicidad diana/fuera del tumor, síndrome de liberación de citocinas (SLC), síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS) y síndrome de tipo linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a células efectoras inmunitarias [ver Módulo 4]. Las técnicas innovadoras, como la modificación de la estructura de los linfocitos T-CAR para lograr una ventana terapéutica durante la cual se dirijan selectivamente a los antígenos asociados al tumor, sin afectar a los tejidos normales, pueden resultar beneficiosas para reducir la toxicidad (Tu 2025). El uso de mecanismos de conmutación para controlar la activación y la inhibición de linfocitos T-CAR tras la infusión puede proporcionar una salvaguarda para mejorar la seguridad de la terapia. Estos cambios implican varias modalidades, incluido el uso de corticosteroides, genes suicidas inducibles, anticuerpos oncoclonales dirigidos a linfocitos T-CAR diseñados, inhibidores de la proteasa y respuesta a estímulos externos como la luz y los ultrasonidos (Tu 2025).

Persisten los problemas de seguridad a largo plazo, en particular los riesgos de mutagénesis por inserción y de transformación celular (Patel 2025). La mutagénesis insercional se produce cuando los vectores virales utilizados para introducir construcciones CAR se integran en el genoma del huésped en sitios que pueden alterar la función normal de los genes o activar oncogenes, lo que puede conducir a una transformación maligna (Patel 2025). Se han identificado efectos adversos reales, como neoplasias malignas secundarias de linfocitos T, en pacientes tratados con terapias de linfocitos T-CAR dirigidos contra el BCMA o CD19 (Verdun 2024) [ver Módulo 5].

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

En conclusión, aunque las terapias T-CAR de segunda generación han demostrado un éxito clínico sustancial, aún quedan muchos retos por superar. Una nueva era en el campo de la terapia T-CAR verá procesos de fabricación más rápidos, respuestas duraderas y perfiles de seguridad mejorados. Las actualizaciones en indicaciones como el linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple, donde las mejoras de última generación, que van desde la doble diana a la mitigación de la neurotoxicidad y la administración en primera línea, tendrán como objetivo ofrecer nuevas opciones terapéuticas para una intervención más temprana con mayor accesibilidad para los pacientes y estrategias con intención curativa (Carre 2025).

Módulo I: Descripción general del sistema inmunitario e introducción a la transferencia celular adoptiva

Referencias

- Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): S33-40
- Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk* 2017; 17:S263-S4:
- Carre I, Lamisere H, Kocula K. PUShing the boundaries in cell therapy: CAR T updates from EHA 2025. Disponible en: Pushing The Boundaries In Cell Therapy CAR-T Updates From EHA 2025: Consultado en septiembre de 2025
- Chang ZL, Chen YY. CARs: synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. *Trends Mol Med*. 2017; Y23:430-50
- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22
- Garay PA, McAllister AK. Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. *Front Synap Devel* 2010; doi: 10.3389/fnsyn.2010.00136
- Kamdar M, Solomon SR, Amason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00399>
- Locke FL, et al. Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15 suppl): DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7512
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14:49
- Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78
- Patel KK, Tariveranmoshabad M, Kadu S, et al. From concept to cure: the evolution of CAR-T cell therapy. *Molecular Therapy* 2025; 33:2123-2140
- Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50
- Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019; 120:26-37
- Tu Z, Chen Y, Zhang Z, Meng W, Li L. Barriers and solutions for CAR T therapy in solid tumors. *Cancer Gene Therapy* 2025; 32:923-934
- Vaillant AA, Sabir S, Jan A. Physiology, Immune Response. En: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>
- Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024; 390:584-586
- Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(Suppl. 1):S1
- Zhang G, Bai M, Du H, et al. Current advances and challenges in CAR-T therapy for hematological and solid tumors. *ImmunoTargets and Therapy* 2025; 655-680. DOI: 10.2147/ITT.S519616

Módulo II: Proceso de la terapia con linfocitos T-CAR autólogoS

Resumen

- Los linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR) combinan la capacidad de los antígenos para reconocer un anticuerpo con la capacidad de destrucción directa de los linfocitos T.
- Los linfocitos T-CAR que se usan clínicamente en la actualidad se dirigen al antígeno de los linfocitos B, CD19, aunque se están llevando a cabo investigaciones para diseñar linfocitos T-CAR contra muchas dianas.
- Debido al alto riesgo de progresión de la enfermedad durante el proceso de fabricación de los T-CAR, es posible administrar una terapia puente (quimioinmunoterapia convencional, terapias dirigidas o radioterapia) para mantener controlada la enfermedad entre la aféresis y la administración de la terapia T-CAR¹.
- La linfodepleción, destinada a agotar los linfocitos T, B y citolíticos naturales para potenciar y mejorar la proliferación de los linfocitos T-CAR y posiblemente limitar el rechazo de los linfocitos T-CAR mediado por el huésped, podría causar una supresión de la médula ósea con la consiguiente infección. Los pacientes y los cuidadores deben recibir formación para estar atentos a los signos o síntomas de infección y saber cuándo y con quién ponerse en contacto en caso de que ocurra.
- Las estrategias para abordar los retos de la fabricación pueden dar como resultado un mejor producto de linfocitos T-CAR para todos los pacientes.

- I. Entornos para la administración de la terapia T-CAR
- II. Recogida de linfocitos T y preparación para la infusión de T-CAR
 - A. Selección/idoneidad de los pacientes
 - B. Leucaféresis
 - C. Terapia puente y de linfodepleción
- III. Diseño de los linfocitos T
- IV. Limitaciones de la terapia T-CAR
 - A. Resistencia y recurrencia de la enfermedad
 - B. Toxicidades del tratamiento
 - C. Alto coste de la terapia T-CAR
- V. Perspectivas futuras

Referencias

Módulo II: Proceso de la terapia con linfocitos T-CAR autólogos

Entornos para la administración de la terapia T-CAR

Las terapias celulares adoptivas prometen revolucionar la lucha contra el cáncer. Los linfocitos T humanos modificados genéticamente para que expresen receptores de antígeno quimérico (CAR) o receptores de linfocitos T (TCR) con el fin de redirigir su especificidad citotóxica hacia las células tumorales ofrecen nuevos enfoques para tratar, y posiblemente curar, enfermedades malignas y no malignas que antes no eran tratables. Anteriormente, la terapia T-CAR se administraba predominantemente en entornos hospitalarios debido a la posibilidad de que se produjeran toxicidades de rápida aparición y potencialmente mortales. Sin embargo, a medida que aumentan el conocimiento y la experiencia clínica con estos productos, así como el número de opciones de terapia con linfocitos T-CAR diseñados para mejorar el perfil de seguridad, se ha ampliado la administración ambulatoria de la terapia con linfocitos T-CAR. Como era de esperar, el cambio a la atención ambulatoria (para determinados pacientes) es un mecanismo para superar la frecuente escasez de camas hospitalarias y los elevados costes de la atención hospitalaria.

Debido a las similitudes en los servicios de las instalaciones y los cuidados paliativos necesarios en los procedimientos

de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y la administración de T-CAR, muchos centros que proporcionan TCMH se han convertido ahora también en centros designados para la terapia con linfocitos T-CAR. Los requisitos que debe cumplir un centro para ofrecer linfocitos T-CAR, incluida la formación especial de los profesionales sanitarios que participan en la administración de este nuevo tratamiento, hacen que el número de centros aprobados sea reducido y que los pacientes tengan que desplazarse a una ciudad lejana para recibir la terapia. La amplia distribución de los centros pone de manifiesto la necesidad de que haya una colaboración estrecha y mejorada entre los hematólogos/oncólogos que derivan a los pacientes, los especialistas de los centros de T-CAR y los médicos de atención primaria (Beaupierre 2019). La coordinación de los servicios de atención al paciente suele ser responsabilidad de un enfermero especializado en cáncer o de un enfermero de práctica avanzada.

Recogida de linfocitos T y preparación para la infusión de T-CAR

El proceso clínico relacionado con la administración de la terapia T-CAR se representa en la **Figura 1**.



Figura 1. Proceso de preparación para la terapia T-CAR.

Tabla 1. Consideraciones de idoneidad relacionadas con el paciente y la enfermedad	
Características relacionadas con el paciente	Características relacionadas con la enfermedad
Estar lo suficientemente bien para recibir el tratamiento, buen estado de rendimiento ¹	Es aconsejable identificar pronto a los candidatos adecuados, ya que la quimioterapia en curso puede provocar la depleción de los linfocitos T; cantidades adecuadas de linfocitos T necesarias para la recogida y generación de linfocitos T-CAR
Ausencia de complicaciones o toxicidades residuales del tratamiento anterior, funcionamiento adecuado de los órganos y reserva fisiológica para tolerar la fiebre alta y los síntomas acompañantes	La enfermedad debe responder al tratamiento con linfocitos T-CAR y ajustarse a la indicación de la ficha técnica del producto
Ausencia de infección demostrada con pruebas negativas de infecciones bacterianas y víricas	Criterios de enfermedad y remisión en consonancia con las directrices publicadas para las indicaciones concretas
Disponer de cobertura del seguro médico o de otras fuentes para financiar el tratamiento	Ausencia de afectación del sistema nervioso central
Ausencia de antecedentes de enfermedad autoinmunitaria significativa	Falta de otras opciones de tratamiento adecuadas de bajo riesgo
Tipo de tratamiento quimioterapéutico anterior, en particular, productos que alteren los linfocitos T (es decir, alquilantes)	No haber sido tratado previamente con un alotrasplante de células madre hematopoyéticas
¹ El EBMT no recomienda un estado de rendimiento ECOG >2, aunque los datos del mundo real incluyen a pacientes con puntuaciones más altas (Yakoub-Agha 2018)	

Selección/idoneidad de los pacientes (requisitos generales)

La mayoría de los centros exige una comprobación exhaustiva de la idoneidad, así como un debate sobre cada paciente en una junta multidisciplinar que suele incluir a especialistas en cuidados paliativos, neurólogos y personal de la UCI. Las características del paciente y de la enfermedad son clave a la hora de establecer la idoneidad para el tratamiento (Tabla 1). La evaluación de la carga de la enfermedad en el momento de la valoración es fundamental; los pacientes con una carga de enfermedad baja suelen experimentar menos reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y parecen obtener más beneficios del mismo (Park 2018). Hay que hacer pruebas de laboratorio y obtención de imágenes para valorar la función de los órganos y la idoneidad del paciente, como se haría para valorar la idoneidad para la inscripción en un ensayo clínico. Se recomienda que el paciente tenga un recuento absoluto de neutrófilos $>1,0 \times 10^9/L$ (prueba de una reserva medular adecuada) y un recuento absoluto de linfocitos $>0,2 \times 10^9/L$ (prueba de recuperación del recuento tras el tratamiento con corticosteroides como marcador sustitutivo de eliminación de corticosteroides) (Yakoub-Agha 2018). Los pacientes deben tener un catéter venoso central para el procedimiento y para el tratamiento posterior [ver el Módulo 4 para obtener información

Cuadro 1. Temas para la educación del paciente antes del inicio de la leucaféresis

- El proceso de leucaféresis (duración)
- Posibles reacciones a la leucaféresis
- El papel del cuidador
- Los aspectos económicos pertinentes de la terapia T-CAR (coste del tratamiento, costes relacionados con los desplazamientos, alojamiento y tiempo que se pasa fuera de casa)
- El riesgo posible de fallos de fabricación, que podría requerir reaféresis, impedir o retrasar la administración de los linfocitos T-CAR [en el Módulo 4 se explican las necesidades de información del paciente y del cuidador]

detallada sobre la idoneidad de los pacientes]. Por último, y muy importante, se deben consultar las directrices del fabricante, así como la información sobre la aprobación reglamentaria, para tener en cuenta las consideraciones de elegibilidad específicas de cada paciente.

Leucaféresis

La leucaféresis (también denominada aféresis) es la recogida de linfocitos T maduros positivos para CD3 no movilizados de la sangre periférica para producir linfocitos T-CAR (Figura 2). La obtención de los linfocitos T durante la leucaféresis varía, pero suele durar de 2 a 3 horas e

implica la extracción de sangre del cuerpo del paciente, la separación de los leucocitos y la devolución del resto de la sangre a la circulación (Smith 1997). El momento de la leucaféresis se debe coordinar estrechamente entre el oncólogo principal, el responsable del paciente y el equipo de T-CAR. Los recuentos bajos de leucocitos y linfocitos debidos a tratamientos anteriores podrían dificultar la recogida de linfocitos T para fabricar los T-CAR. El producto específico con los linfocitos T-CAR que se vaya a administrar determinará el número objetivo de células que se deben recoger, normalmente entre 100 ml y 400 ml. Generalmente basta con una sesión de recogida.

Con la criopreservación de los linfocitos T recogidos poco después de diagnosticar un cáncer hematológico (si se realiza) se podría conseguir una mayor eficacia que con linfocitos recogidos después de un tratamiento citotóxico. En algunos centros se extraen y criopreservan las células en una fase más temprana del tratamiento del paciente con el objetivo de aumentar la eficacia de los linfocitos T-CAR en caso de que se necesiten posteriormente. Es posible que las muestras criopreservadas permitan una mayor flexibilidad en el proceso de la terapia con los linfocitos T-CAR.

En cuanto al tratamiento del linfoma de células del manto [ver el Módulo 3], las células tumorales circulantes que expresan CD19 se eliminan en el producto recogido durante la leucaféresis. Esto se hace porque los pacientes con linfoma de células del manto podrían tener un número elevado de células tumorales circulantes o blastocitos leucémicos en la sangre periférica y relativamente menos linfocitos T en el material empleado para fabricar los linfocitos T-CAR. La eliminación de las células tumorales reduce el riesgo de activación, expansión y agotamiento de los linfocitos T-CAR anti-CD19 durante el proceso de fabricación ex-vivo (Mian 2021).

Aunque la leucaféresis se considera en general un procedimiento seguro, existen algunos efectos secundarios conocidos, como los siguientes:

- Fatiga
- Náuseas
- Mareos
- Sensación de frío
- Sensación de hormigueo en los dedos y alrededor de la boca

Complicaciones graves, como frecuencia cardíaca anómala y crisis epilépticas, que pueden aparecer durante la leucaféresis, aunque son sumamente infrecuentes (Maus 2016).

Módulo II: Proceso de la terapia con linfocitos T-CAR autólogos

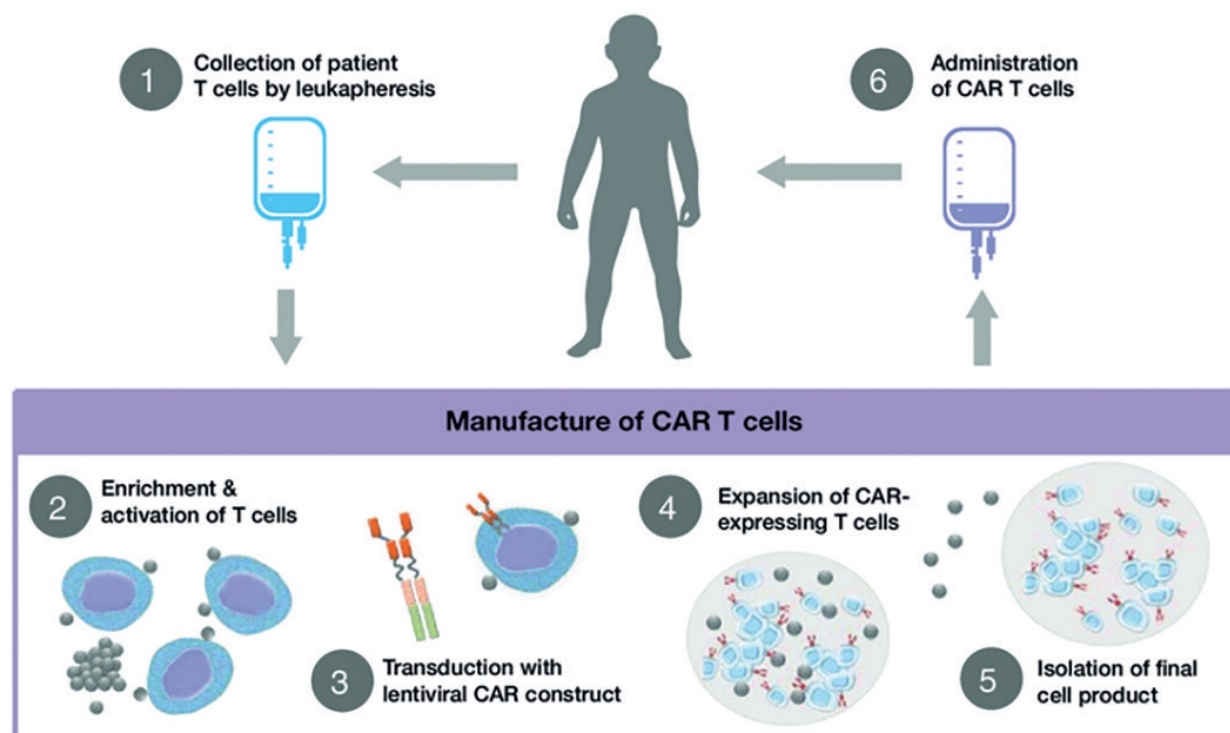


Figure 2. CAR T cell treatment process. The treatment process begins with leukapheresis of T cells. Once these are isolated, they are sent for manufacturing to produce genetically-modified CAR T cells, which are reprogrammed to target the killing of CD19+ B cells. The viral vector (step 3) might vary depending on the CAR T product being manufactured. The last step is the reinfusion of the CAR T cells. Source: Hucks 2019

Terapia puente y de linfodepleción

Terapia puente

La progresión de la enfermedad es muy probable en pacientes con enfermedades subyacentes agresivas, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante/refractario o la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B recidivante/refractaria. Por lo tanto, estos pacientes corren un alto riesgo de que su enfermedad avance durante el proceso de fabricación de los T-CAR, que puede durar de 2 a 4 semanas. El inicio de la inmunoterapia convencional, las terapias dirigidas o la radioterapia sirven de puente para mantener controlada

la enfermedad entre la aféresis y la administración de la terapia T-CAR. El objetivo de la terapia puente es prevenir la progresión rápida de la enfermedad durante este periodo de intervalo y antes de la infusión de linfocitos T-CAR. Los pacientes con una carga de enfermedad menor o una cinética de la enfermedad más lenta a los que se pueda supervisar estrechamente durante la fabricación de los productos T-CAR quizá no precisen una terapia puente necesariamente (Jain 2019). En este momento, la elección y el momento óptimos de las terapias puente aún no se conocen y suelen verse limitados por factores como las comorbilidades del paciente y la enfermedad refractaria. La terapia puente no debería provocar complicaciones graves, como infecciones, hemorragias o disfunción de órganos que pudieran interferir en la linfodepleción prevista y la infusión de linfocitos T-CAR (Yakoub-Agha 2018).

Solo se debe administrar después de completar la leucaféresis para que la calidad de los linfocitos T-CAR recogidos no se vea afectada.

Cuadro 2. Temas para la educación del paciente en el momento de la terapia puente

- Seguimiento de los síntomas de la enfermedad entre la leucaféresis y la administración (linfadenopatía palpable, estado funcional, riesgo de infección)
- Posibles dificultades en la espera de la fabricación de los linfocitos T-CAR
- Tranquilizar a los pacientes/cuidadores proporcionándoles información sobre el proceso de fabricación

Kasten 3. Themen für die Patientenaufklärung zum Zeitpunkt der Lymphodepletionstherapie

- Aufklärung von Betroffenen und Pflegeperson zu Logistik, potenziellen Nebenwirkungen und Management von Symptomen der lymphodepletierenden Chemotherapie
- Aufklärung von Patient und Pflegeperson zur Infektionsprävention, zum Selbstmanagement und dazu, wann die Kontaktaufnahme mit einer Fachkraft des Gesundheitswesens angezeigt ist
- Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ erfordert umgehenden Anruf beim CAR-T-Team
- Händehygiene praktizieren und Menschenansammlungen sowie den Kontakt zu infizierten Personen vermeiden
- Informationen zu weiteren Anzeichen/Symptomen einer Infektion und dazu, wann die Notaufnahme aufzusuchen ist, bereitstellen
- Erfordernis der durchgehenden Anwesenheit der Pflegeperson beim Patienten

Terapia de linfodepleción

La intención de la quimioterapia de linfodepleción antes de la infusión de los linfocitos T-CAR es agotar los linfocitos T, B y citolíticos naturales para potenciar y mejorar la proliferación in vivo de los linfocitos T-CAR y posiblemente limitar el rechazo de los linfocitos T-CAR mediado por el huésped (Gust 2020). Por lo tanto, la linfodepleción crea un entorno inmunitario favorable para los linfocitos T-CAR, lo que mejora su expansión, persistencia y actividad clínica a la vez que reduce el potencial de respuestas inmunitarias anti-CAR (Wagner 2021).

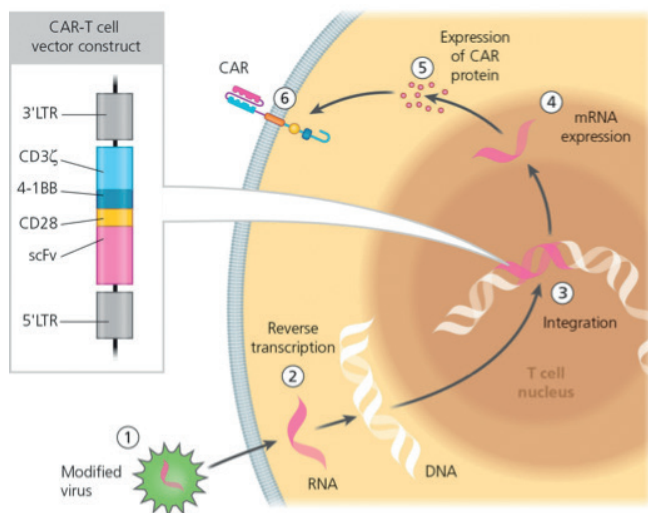


Figura 3. Transferencia génica retroviral. LTR: repetición terminal larga; scFv: fragmento variable de cadena única. 1) El ARN que codifica el gen entra en el linfocito T en un vector lentivírico modificado, donde 2) se transcribe inversamente en ADN y 3) se integra en el genoma de los linfocitos T. 4) El nuevo ADN se transcribe en ARN mensajero (ARNm), que 5) dirige la síntesis de una proteína funcional que permite 6) que el linfocito T exprese el receptor de antígeno quimérico específico. Fuente: Leukaemia Care

Los regímenes podrían variar según la indicación de la enfermedad y las recomendaciones de los fabricantes, aunque suelen incluir fludarabina y ciclofosfamida administradas durante 3 días (Beaupierre 2019; Kochenderfer 2017; Turtle 2016). La linfodepleción suele administrarse entre 2 y 7 días antes de la infusión programada de T-CAR. Hay que descartar a los pacientes con infecciones activas, y cualquier infección existente debe estar controlada antes de empezar la linfodepleción (Yakoub-Agha 2018). La disponibilidad de T-CAR debe confirmarse antes de iniciar el régimen de linfodepleción (Kymriah 2020; Yescarta 2021).

Después de la terapia de linfodepleción, es posible que los pacientes tengan que permanecer a menos de 2 horas (o más cerca) del centro de T-CAR mientras esperan para recibir la terapia T-CAR. Durante ese tiempo se puede producir una supresión de la médula ósea que dure 1 o 2 semanas y es frecuente recetar medicamentos profilácticos contra las infecciones.

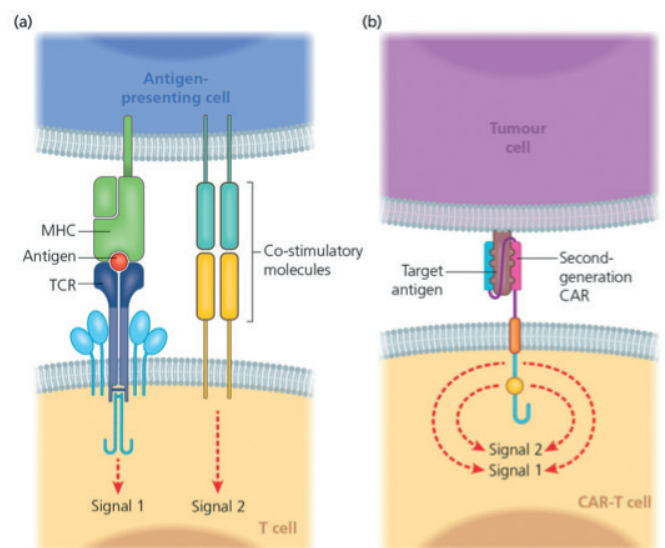


Figura 4. Coestimulación de los linfocitos T. CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de linfocitos T. Los linfocitos T necesitan una segunda señal para activarse. Esta estimulación (señal 2) la proporciona la interacción entre las moléculas coestimuladoras expresadas en la célula presentadora de antígenos y el linfocito T (a). Las células infectadas aumentan la cantidad de moléculas coestimuladoras que se unen a los receptores coestimuladores de los linfocitos T. Las células cancerosas evaden la detección disminuyendo la cantidad de moléculas coestimuladoras y aumentando el número de moléculas que hacen lo contrario y actúan como puntos de control. La unión del antígeno con el TCR proporciona tanto la señal 1 como la 2. De este modo, se evita la necesidad de una coestimulación separada (b), lo que incrementa la eficacia y la persistencia de los linfocitos T-CAR. Fuente: Leukaemia Care

Módulo II: Proceso de la terapia con linfocitos T-CAR autólogoS

Diseño de los linfocitos T para fabricar la terapia T-CAR

Una vez recogido, el producto de la leucaféresis se puede enviar a una instalación comercial donde se aíslan los linfocitos T, se activan, se modifican genéticamente con un vector codificante de CAR y se expanden antes de su criopreservación (Perica 2018). Como alternativa, el proceso de modificación celular se realiza en el centro de tratamiento o cerca de él.

Durante el proceso de activación, los linfocitos T se incuban con el vector vírico que codifica el CAR y, al cabo de varios días, el vector se elimina del cultivo. El vector vírico utiliza la maquinaria vírica para adherirse a las células del paciente y, al entrar en ellas, introduce material genético en forma de ARN (Figura 3). En la terapia T-CAR, ese material genético codifica el CAR. El ARN se transcribe inversamente en ADN y se integra de manera permanente en el genoma de las células del paciente. Así, la expresión del CAR se mantiene a medida que las células se dividen y crecen. Después, las células del paciente transcriben y traducen el CAR, expresándolo en la superficie celular. Para la transferencia de genes se utilizan vectores de lentivirus (un tipo de retrovirus), aunque hay otros métodos que se están investigando actualmente, como el sistema de transposones Sleeping Beauty o la transfección de ARNm (Levine 2017).

Es necesario coestimular a los linfocitos T para que reconozcan a los antígenos [ver el Módulo 1]. Para evitar una activación inadecuada de los linfocitos T, se proporciona una segunda señal mediante la interacción entre las moléculas coestimuladoras expresadas en la [célula presentadora de antígenos](#) y el linfocito T. En los linfocitos T-CAR de segunda generación usados actualmente en el entorno clínico, esta segunda señal la proporciona una molécula coestimuladora (CD28 o 4-1BB) incorporada al constructo CAR, que activa el linfocito T-CAR para que destruya las células cancerosas (Figura 4).

Tras el procesamiento, el producto (ahora en estado congelado) se envía al centro en el que se llevará a cabo la infusión. Los fabricantes disponen de programas para coordinar el envío y la identidad del producto; y es aconsejable que los profesionales sanitarios conozcan el uso de dichos programas (Perica 2018).

Problemas y limitaciones de la terapia T-CAR

La terapia con linfocitos T-CAR ha acaparado una gran atención y ha logrado numerosos resultados favorables debido a su impresionante impacto en el tratamiento de neoplasias hematológicas y otras enfermedades no malignas. A pesar de estos éxitos, aún quedan retos por

superar, como la resistencia, las toxicidades del tratamiento y su elevado coste..

Resistencia y recurrencia de la enfermedad

La terapia con linfocitos T-CAR no funciona en todos los pacientes y la resistencia sigue siendo un problema importante. Existen diferencias entre la biología de los linfocitos T-CAR y los linfocitos T naturales que ofrecen tanto oportunidades como retos para el uso de esta terapia.

La modulación del antígeno es una de las principales causas de resistencia de los linfocitos T-CAR en las neoplasias de linfocitos B y probablemente plantee un reto aún mayor en los tumores sólidos. En niños y adultos jóvenes con LLA de linfocitos B, la mayoría de las recaídas están asociadas a la pérdida de CD19 (Labanieh 2023). Las células tumorales escapan a la inmunidad y desarrollan resistencia, normalmente debido a la pérdida de antígenos en la superficie de las células tumorales, lo que hace que los linfocitos T-CAR no las reconozcan. Por ejemplo, la ausencia del antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) es crucial para la función normal de las células plasmáticas y la ausencia de BCMA es un mecanismo de resistencia en los linfocitos T-CAR (BCMA está sobreexpresado en el mieloma múltiple y en algunos tipos de leucemia y, por tanto, es una diana en el tratamiento de estos trastornos).

Una segunda causa importante de resistencia de los linfocitos T-CAR está relacionada con la potencia, la persistencia, la persistencia funcional o la disfunción inadecuadas de los linfocitos T y suele asociarse con la recurrencia de la enfermedad en ausencia de modulación del antígeno (Labanieh 2023). La disfunción suele estar causada por un agotamiento de los linfocitos T que conduce a una baja proliferación y citotoxicidad de los linfocitos T. Los linfocitos T del producto de linfocitos T-CAR fabricado a veces muestran agotamiento debido a la mala calidad de los linfocitos T extraídos como resultado de la quimioterapia previa, el deterioro inmunitario relacionado con la edad o el estadio avanzado del cáncer (Yang 2025).

Toxicidades del tratamiento

Los pacientes que reciben terapia con linfocitos T-CAR pueden experimentar numerosos efectos secundarios potencialmente mortales, como el síndrome de liberación de citocinas (SLC) [ver Módulo 4]. Existen varias estrategias, ya en práctica o en desarrollo, para aliviar las toxicidades «en la diana/fuera del tumor»:

- 1) utilizar la tecnología del gen suicida iCasp9/AP1903 para eliminar o destruir los linfocitos T-CAR activados de forma inadecuada con el fin de equilibrar la activación eficaz de los linfocitos T para garantizar la actividad antitumoral y reducir la posibilidad de una activación incontrolada, que podría generar respuestas inmunitarias;

- 2) aumentar la capacidad de selección de los linfocitos T-CAR;
- 3) desarrollar linfocitos T-CAR de doble diana para maximizar su capacidad de evitar que los tumores escapen a la detección del sistema inmunitario y limitar su toxicidad fuera de diana;
- 4) controlar con precisión la dosis de linfocitos T-CAR en diferentes momentos administrando dasatinib como un interruptor de encendido/apagado de los linfocitos T-CAR. La lenalidomida también puede servir como interruptor de encendido/apagado de los linfocitos T-CAR;
- 5) diseñar linfocitos T-CAR que autorregulen la producción de citocinas inflamatorias para reducir la toxicidad del SLC y aumentar la capacidad de atacar tumores. Los linfocitos T-CAR secretores de toci- (derivado del tocilizumab) han demostrado eficacia antitumoral in vivo.

Alto coste de la terapia con linfocitos T-CAR

El elevado coste de la terapia T-CAR se debe a varios factores:

- La complejidad y precisión del proceso de fabricación
- El uso actualmente limitado de la tecnología a las neoplasias hematológicas, lo que limita su aplicación a gran escala.

Gracias a los avances de la ingeniería, la fabricación automatizada en sistema cerrado ofrece la oportunidad de fabricar linfocitos T-CAR en el punto de atención. Esto ha reducido no sólo los costes, sino también los retrasos y los problemas logísticos asociados a la fabricación centralizada (Labanieh 2023).

Los costes de hospitalización y tratamiento de cuidados intensivos de las complicaciones (p. ej., síndrome de liberación de citocinas [SLC] y neurotoxicidad) se suman sustancialmente al coste del tratamiento.

Perspectivas futuras

Las innovaciones en las terapias T-CAR se dividen en dos categorías principales: enfoques de ingeniería y abastecimiento de células.

El desarrollo de terapias con linfocitos T-CAR que utilicen células inmunitarias obtenidas de donantes sanos (fuente alogénica) ampliaría la disponibilidad de la terapia T-CAR y resolvería las limitaciones de fabricación y administración, aumentando así el acceso a este tratamiento. Los linfocitos T de un donante sano podrían mejorar la potencia de los linfocitos T al evitar la ingeniería de linfocitos T con disfunciones preexistentes (debido a tratamientos citotóxicos previos) (Labanieh

2023). Aunque los productos alogénicos crearían las denominadas terapias de linfocitos T-CAR «listas para usar», que están disponibles de inmediato y no necesitan fabricarse para cada paciente, seguirían presentando un riesgo de enfermedad de injerto contra huésped y de rechazo de las células transferidas por parte del sistema inmunitario del huésped.

En términos de ingeniería celular, la aplicación de herramientas de edición del genoma y biología sintética para conferir un control adicional sobre cuándo, dónde y con qué intensidad actúan las terapias T-CAR podría mejorar principalmente la seguridad y la eficacia (Verma 2023). Algunos ejemplos de herramientas de edición genómica y biología sintética son los sistemas lógicos, de encendido/apagado, conmutables, multiobjetivo y blindados. Estos enfoques innovadores, especialmente los lógicos, de encendido/apagado y conmutables, probablemente tendrá un enfoque positivo en la seguridad, la eficacia, la facilidad de administración y el coste y la rapidez de fabricación. Varios estudios, por ejemplo, han informado del control de la toxicidad al tiempo que se mantiene la eficacia terapéutica utilizando la tecnología T-CAR conmutable.

La terapia T-CAR conmutable (sCAR-T) puede activarse y desactivarse, lo que permite controlar la actividad de los linfocitos transferidos adoptivamente. En esta novedosa terapia, los linfocitos sCAR-T se activan cuando el receptor CAR conmutable se une a un anticuerpo específico del tumor. Esto activa los linfocitos sCAR-T contra las células cancerosas (Scripps Research 2022).

Otros dos enfoques que se están examinando son el uso de la nanotecnología para crear linfocitos T-CAR dentro del cuerpo y la tecnología de edición de genes CRISPR/Cas9 para diseñar los linfocitos T con mayor precisión. CRISPR-Cas9 conlleva un riesgo de eventos mutagénicos basados en CRISPR a largo plazo y este riesgo podría intensificarse al producir cientos o miles de productos alogénicos con un proceso de fabricación singular (Labanieh 2023).

Aumentar la eficacia de los linfocitos T-CAR utilizándolos en combinación con inhibidores del punto de control inmunitario puede lograr resultados terapéuticos significativos. Las investigaciones sugieren que la combinación de linfocitos T-CAR con agentes bloqueadores de PD-1 aumenta la supervivencia de los linfocitos T-CAR y favorece la eliminación de las células tumorales PD-L1-positivas, y puede ayudar a mejorar la eficacia terapéutica y la persistencia de los linfocitos T-CAR.

Módulo II: Proceso de la terapia con linfocitos T-CAR autólogoS

Referenzen

Beaupierre A, Lundberg R, Marrero L, et al. Management across settings: an ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings. *Clin J Onc Nurs* 2019; 23(Suppl):27-34

Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer J* 2019; <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017; 35:1803-13

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Summary of Product Characteristics. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Visitado en mayo de 2021

Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. *Nature* 2023; 614:635-648

LeukemiaCare. CAR-T, Capítulo 1: Introduction to CAR-T cells. Disponible en: CAR-T - Leukaemia Care e-learning (leukaemiaelearning.org.uk). Visitado en junio de 2021

Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global manufacturing of CAR T cell therapy. *Mol Ther: Methods & Clin Devel* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>.

Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist* 2016; 21:608-617

Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Expert Opinion on Biological Therapy 2021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>

Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378:449-459

Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SSA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24:1135-1141

Ruella M, Korell F, Porazzi P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor T cells in hematological malignancies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023; 22:976-995

Scripps Research 2022. Calibr reports promising results from first-in-human clinical trial of switchable CAR-T (CLBR001 + SWI019), a next-generation universal CAR-T platform designed to enhance the versatility and safety of cell therapies. | Scripps Research Institute

Smith J.W. Apheresis techniques and cellular immunomodulation. *Ther Apher* 1997; 1:203-206

Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016; DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621

Verma M, Obergefell K, Topp S, et al. The next-generation CAR-T therapy landscape. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023; 22:776-777

Wagner D, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021; 18:379-393

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2018; 105:297-316

Yang Z, Ha B, Wu Q, et al. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. *Frontiers in Immunology* 2024; 16:154453

Yescarta Package Insert. Kite Pharma. 2021. <https://www.kitepharma.com/science-medicine/cell-therapy-technology>



Resumen

- A diferencia de los tratamientos antineoplásicos convencionales, los linfocitos T-CAR son organismos vivos y su expansión y actividad antineoplásica es un proceso dinámico poco conocido.
- En contraste con la mayoría de los tratamientos oncológicos convencionales o el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), aún no se ha definido un límite de edad superior para las terapias T-CAR.
- Todas las terapias T-CAR llevan una «advertencia de caja negra» sobre sus reacciones adversas graves y potencialmente mortales, incluido el riesgo de neoplasias malignas secundarias
- Hasta la fecha, la terapia T-CAR ha sido aprobada para el tratamiento de la LLA refractaria/recidivante en niños y adultos, los linfomas de linfocitos B y el mieloma múltiple en pacientes que progresaron o no respondieron a al menos cuatro líneas de tratamiento anteriores.< 1}
- Los estudios reales sobre la terapia T-CAR, que suelen carecer de estrictos requisitos de inclusión y participación, muestran resultados en los pacientes comparables a los de los ensayos clínicos.

- I. Introducción
- II. Linfocitos T-CAR en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda
 - A. Eficacia y seguridad
- III. Linfocitos T-CAR en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B
 - A. Eficacia y seguridad
- IV. Linfocitos T-CAR en el tratamiento del mieloma múltiple
 - A. Eficacia y seguridad
- V. Estudios clínicos reales
- VI. Dosis de linfocitos T-CAR recomendadas por el fabricante
- VII. Perspectivas futuras

Referencias

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

Introducción

La terapia T-CAR ha iniciado una revolución en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas de linfocitos B en recaída o refractarias, como la leucemia linfocítica aguda de linfocitos B, el mieloma múltiple y el linfoma no hodgkiniano. Se están realizando estudios clínicos para investigar el uso de la terapia T-CAR en la leucemia mieloide aguda, los tumores sólidos y algunas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la miastenia grave. A diferencia de los tratamientos antineoplásicos convencionales, los linfocitos T-CAR son organismos vivos y su expansión y actividad antineoplásica es un proceso dinámico que no se conoce del todo.

Las autorizaciones europeas y estadounidenses de estas inmunoterapias adaptativas celulares (Tabla 1) se basaron en las primeras pruebas de actividad antitumoral obtenidas en ensayos clínicos fundamentales de fase 1/2, siempre que se cumpliera una necesidad médica no satisfecha (como neoplasias malignas incurables caracterizadas por un comportamiento recidivante/remitente y un curso clínico progresivo) y que los beneficios del acceso temprano al mercado fueran mayores que los riesgos derivados de la falta de datos exhaustivos (Bellino 2023). Las primeras pruebas indicaban altas tasas de respuesta y la posibilidad de un control duradero de la enfermedad en pacientes muy pretratados con opciones de tratamiento muy limitadas.

Los estudios preclínicos y clínicos en fase inicial de la

terapia T-CAR son numerosos y continúan en curso. Estos estudios investigan la optimización de las construcciones de linfocitos CAR mediante el cambio de la fuente celular (p. ej., linfocitos citolíticos naturales (NK) alogénicos, linfocitos T con fenotipos similares a las células madre), la ingeniería de CAR con dominios de unión duales o la secreción de citocinas para mejorar la actividad y la eliminación de células tumorales (Yang 2025). Aunque estos avances son muy sofisticados y prometedores, hasta ahora sólo se han llevado a la práctica en forma de ensayos clínicos.

Aunque existe un límite de edad superior para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), aún no se ha definido un límite de edad superior para las terapias T-CAR. A día de hoy, la terapia T-CAR está aprobada únicamente para la enfermedad recidivante/refractaria, y se están investigando los posibles beneficios del tratamiento con linfocitos T-CAR en estadios más tempranos de la evolución de las neoplasias hematológicas de linfocitos B y el mieloma múltiple.

Todas las terapias T-CAR llevan una «advertencia de caja negra» por el síndrome de liberación de citocinas (SLC), toxicidades neurológicas, síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica de células efectoras inmunitarias, citopenia prolongada y riesgo de neoplasias malignas secundarias [véase el Módulo 4]. Se trata de los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con los T-CAR y los que están asociados más comúnmente con consecuencias graves o potencialmente mortales para el paciente. Aunque los riesgos y la gestión de los efectos

Tabla 1. Terapias T-CAR aprobadas en la UE y EE. UU.

Agencia de aprobación	Nombre genérico (nombre comercial)	Diana	Indicación ¹
EMA/FDA	Tisagenlecleucel/tisa-cel (Kymriah®)	Anti-CD-19	LLA de linfocitos B; linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL, folicular)
EMA/FDA	Axicabtagén ciloleucel/axi-cel (Yescarta®)	Anti-CD-19	infomas no hodgkinianos de linfocitos B (DLBGL, LLBGLMP, LLBAG, linfoma folicular)
EMA/FDA	Lisocabtagén maraleucel/liso-cel (Breyanzi®)	Anti-CD-19	linfomas no hodgkinianos (DLBGL, LLBGLMP, LLBAG, linfoma folicular de grado 3B)
EMA/FDA	Brexucabtagene autoleucel/Brexu-cel (Tecartus®)	Anti-CD-19	Linfoma de células del manto; LLA de linfocitos B precursores
EMA/FDA	Idecabtagén vicleucel/ide-cel (Abecma®)	Anti-antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA)	Mieloma múltiple
EMA/FDA	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®)	Anti-antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA)	Mieloma múltiple

¹ La aprobación actual de la terapia con T-CAR es para enfermedades recidivantes/refractarias en todas las indicaciones. LLA: leucemia linfoblástica aguda; DLBGL: linfoma difuso de linfocitos B grandes; EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento); FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos); LLBAG: linfoma de linfocitos B de alto grado; LLBMP: linfoma de linfocitos B mediastínico primario Adaptado de: Bellino 2023

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

secundarios más comunes de la terapia T-CAR se conocen bastante bien y se han establecido pautas de tratamiento, siguen produciéndose efectos secundarios novedosos y poco frecuentes. El enfoque inicial en el factor de liberación de citocinas, por ejemplo, se ha desplazado ahora hacia la relevancia de la inmunodeficiencia, las infecciones, la genotoxicidad y las neoplasias malignas secundarias.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aprobado seis productos con células autólogas T-CAR dirigidos contra el CD19 o el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) para el tratamiento de neoplasias malignas de linfocitos B recidivantes/refractarias, como la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma de linfocitos B grandes, el linfoma folicular, el linfoma mediastínico primario, el linfoma de células del manto y el mieloma múltiple (Tabla 1). Hay muchos más productos en proyecto o en ensayos clínicos de fase inicial. Debido a la novedosa naturaleza de estas terapias y a su relativamente rápida aprobación reguladora, los fabricantes de productos CAR están obligados a proporcionar continuamente información sobre los siguientes aspectos:

- Su perfil de seguridad
- Cómo se evitarán o disminuirán los riesgos
- Los planes de estudios y otras actividades para ampliar los conocimientos sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos
- Cómo se evaluará la eficacia de las medidas de disminución de los riesgos

Tabla 3. Resultados de seguridad de los primeros estudios clínicos sobre Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B

Estudio clínico	Acontecimiento adverso
(Maude 2014)	100 % de SLC, 27 % graves; 43 % de neurotoxicidad
ELIANA (Maude 2018) ¹ N = 75	77 % de SLC, 46 % de grado ≥3; 40 % de acontecimientos neurológicos, 13 % de grado 3; 40 % de pirexia; 39 % de disminución del apetito; 36 % de neutropenia febril
ELIANA (actualización del estudio) (Grupp 2018)	77 % de SLC de grado ≥3; 62 % de neutropenia; 20 % de hipoxia; 20 % de hipotensión; 13 % de neurotoxicidad de grado 3
(Park 2018) N = 53	85 % de SLC, 26 % de grado ≥3; 36 % de acontecimientos neurológicos, 6 % de ≥grado 3
SLC: síndrome de liberación de citocinas ¹ Ensayo fundamental global de fase II	

Tabla 2. Resultados de eficacia de los primeros estudios clínicos sobre Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B

Estudio clínico	Edad de los participantes (años)	Tasa de respuesta	Supervivencia
(Maude 2014) (estudio piloto)	5 – 22 (N = 25) 26 – 60 (N = 5)	90% de SG a 1 mes	78 % de SG y 67 % de SSA a 6 meses
(Lee 2015)	5 – 27 (20 pacientes con LLA)	70% de RC en LLA 60% de RC de ERM negativa	51,6 % de SG a 10 meses
(Turtle 2016)	20 – 73 (N = 32)	100% de remisión morfológica 93% de remisión de ERM negativa	---
(ELIANA) Maude2018 ¹	3 – 23 (N = 75)	81 % de remisión global, 60 % de RC a 3 meses; 81 % de remisión de ERM negativa	73 % de SSA y 90 % de SG a 6 meses; 50 % de SSA y 76 % de SG a 12 meses
(Park 2018)	23 – 74 (N = 53)	83 % de RC 67% de remisión de ERM negativa	6,1 meses de SSA Mediana de 12,9 meses de SG
LLA: leucemia linfoblástica aguda; RC: respuesta completa; SSA: supervivencia sin acontecimientos; ERM: enfermedad residual mínima; SG: supervivencia global ¹ Ensayo fundamental global de fase II			

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B

El pronóstico de los adultos con LLA de linfocitos B recidivante/refractaria (r/r) solía ser malo, pero ha mejorado gracias a las inmunoterapias y a la terapia T-CAR (Othman 2024). Tisa-cel fue la primera terapia T-CAR aprobada por la FDA y está indicada para el tratamiento de adultos con LLA de linfocitos B precursores refractaria o en segunda recidiva o posteriores (Maude 2018).

Eficacia y seguridad

En estudios clínicos se han notificado tasas de respuesta

completa con enfermedad residual mínima negativa de entre un 60 y un 93 % (Tabla 2). El estudio ELIANA concluyó que esta terapia produjo altas tasas de remisión y remisión duradera sin tratamiento adicional en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de alto riesgo con LLA de linfocitos B recidivante o refractario (Maude 2018). Sin embargo, las reacciones adversas de seguridad relacionadas con tisa-cel, al menos en este estudio, fueron considerables y requirieron a menudo atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Tabla 3). La mayoría de los acontecimientos adversos se aliviaron en la mayoría de los pacientes después de una intervención con medidas de apoyo y bloqueo de citocinas.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los primeros estudios clínicos sobre la terapia T-CAR para linfomas de linfocitos B recidivantes o refractarios

Estudio clínico	Edad de los participantes (años)	Terapia	Tasa de respuesta	Supervivencia
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	72 % de TRO, 54 % de RC, 40 % de RC a 15,4 meses (mediana)	52 % de SG a 18 meses
ZUMA-1 ¹ (Locke 2018)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	58 % de RC a 27 meses; 83 % de RG; duración de la respuesta de 11 meses (mediana)	SSP de 5,9 meses (mediana)
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	34 – 79 (N = 146)	Axi-cel	76 % (LNH indolente), 80 % (linfoma folicular), 60 % (LZM), RC a 17,5 meses (mediana)	93 % de SG y 74 % de SSP a 12 meses (estimación)
JULIET ¹ (Schuster 2019a)	22 – 76 (N = 93)	Tisa-cel	40 % de RC, 52 % de TRG, 12 % de RP a 14 meses	49 % de supervivencia a los 12 meses (todos los pacientes, estimación), 90 % (pacientes con RC); 2,9 meses de SSP; 11,7 meses de SG
JULIET 19 month F/U (Schuster 2019b)	22-76	Tisa-cel	64 % de probabilidad sin recidivas a los 12 o 18 meses 54 % de TRO a 19 meses (mediana)	11 meses (mediana) de SG; 48 % de probabilidad de SG a 12 meses, 43 % a 18 meses
TRANSCEND ¹ (Abramson 2020)	18-86 (N=256)	Liso-cel	73 % de TRO; 53 % de RC; 20 % de RP 11 % de progresión de enfermedad	51,4 % de SSP a 6 meses; 44,1 % de SSP a 12 meses; 74,7 % de SG a 6 meses; 57,9 % de SG a 12 meses
ZUMA-2 ¹ (Wang 2020)	38 – 79 (N = 60)	Brexu-cel	93 % de TRO; 67 % de RC; 57 % en remisión a 12,3 meses (mediana)	61 % de SSP y 83 % de SG a 12 meses

RC: respuesta completa; seg.: seguimiento; SSP: supervivencia sin progresión; RP: respuesta parcial; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global

¹Documento de referencia

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®) y Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®), Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) y Tisagenleucel (Kymriah®) en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B.

Los resultados para los pacientes con cualquier tipo de linfoma agresivo de linfocitos B recidivante/refractario tratados con regímenes de quimioterapia convencionales son malos. El panorama terapéutico ha mejorado considerablemente en los últimos 5 años con la disponibilidad de linfocitos T-CAR y, más recientemente, de activadores de linfocitos T biespecíficos y anticuerpos biespecíficos. En este momento, la terapia con linfocitos T adoptivos que utilizan linfocitos T-CAR se ha convertido en el tratamiento estándar para la enfermedad recidivante en varios subtipos de linfoma de linfocitos B (Silkenstedt 2024).

Eficacia y seguridad

El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), el subtipo más común y más agresivo de LNH de linfocitos B, se trata con éxito en aproximadamente dos tercios

de los pacientes tras la administración de un régimen de inmunoterapia con rituximab (Feugier 2005; Pfreundschuh 2006). Sin embargo, el pronóstico es malo para los pacientes con LDCBG recidivante/refractario.

Los resultados iniciales del estudio ZUMA-1, en el que se evaluó axi-cel en pacientes con DLBGL refractario a la quimioterapia o recidivante tras una TCMH autóloga, incluyeron hallazgos de eficacia favorables después de una sola dosis de axi-cel (Neelapu 2017) (Tabla 4). Estos resultados favorables continuaron a los 24 meses, como se describe en el estudio ZUMA-1 presentado a la FDA para la aprobación reguladora (Locke 2018). Un porcentaje elevado de pacientes de este estudio logró respuestas duraderas de más de 2 años y no necesitaron más terapia de consolidación. La supervivencia del 50,5 % estimada a los 24 meses representa una gran mejora en los resultados clínicos de estos pacientes.

Tisa-cel proporcionó una tasa de respuesta global (TRG) a una mediana de 14 meses del 52 % y una supervivencia sin recidiva a los 12 meses del 79 % en pacientes con DLBGL recidivante/refractario en el estudio JULIET (Schuster 2019a) (Tabla 4).

Tabla 5. Resultados de seguridad de los primeros estudios clínicos sobre la terapia T-CAR en linfomas de linfocitos B recidivantes o refractarios

Estudio clínico	Terapia	Acontecimiento adverso
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	Axi-cel	93 % de SLC, 13 % de grado ≥ 3 65 % de acontecimientos neurológicos, 28 % de grado ≥ 3 78 % de neutropenia de grado ≥ 3
ZUMA-1 2 años F/U ¹ (Locke 2018)	Axi-cel	48 % de acontecimientos adversos graves de grado ≥ 3 11 % de SLC de grado ≥ 3 32 % de acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 39 % de neutropenia de grado ≥ 3
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	Axi-cel	7 %, 6 %, 9 % de SLC de grado ≥ 3 en LNH, folicular y LZM, respectivamente 19 %, 15 %, 41 % de acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 en LNH, folicular y LZM, respectivamente 86 %, 85 %, 95 % de acontecimientos adversos de grado ≥ 3 en LNH, folicular y LZM, respectivamente 33 % de neutropenia (todos los pacientes)
JULIET ¹ (Schuster 2019b)	Tisa-cel	58 % de SLC, 22 % de SLC de grado ≥ 3 21 % de acontecimientos neurológicos, 12 % de acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 32 % de citopenia >28 días
TRANSCEND (Abramson 2020)	Liso-cel	42 % de SLC, 2 % de grado ≥ 3 30 % de neurotoxicidad, 10 % de grado ≥ 3 60 % de neutropenia de grado ≥ 3
ZUMA-2 ¹ (Wang 2020)	Brexu-cel	68 % de acontecimientos adversos graves 91 % de SLC, 15 % de SLC de grado ≥ 3 63 % de acontecimientos neurológicos, 31 % de acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 94 % de citopenia de grado ≥ 3 32 % de infecciones de grado ≥ 3

SLC: síndrome de liberación de citocinas; LZM: linfoma de zona marginal; LNH: linfoma no hodgkiniano

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

En el ensayo TRANSCEND sobre LNH, los resultados con liso-cel, una tercera terapia T-CAR dirigida al CD19, mostraron un 73 % de respuesta global y un 53 % de respuesta completa (Abramson 2020) (Table 4). En este ensayo se inscribió a una amplia gama de pacientes con linfomas de linfocitos B grandes recidivantes/refractarios, incluidos pacientes con aclaramiento de creatinina bajo o mala función cardíaca y características de alto riesgo como la afectación del sistema nervioso central (SNC). Los pacientes de ≥ 65 años también se admitieron (mediana de edad de 63 años, el 42 % de los pacientes tenía ≥ 65 años de edad) (Abramson 2020).

El linfoma folicular tiene un pronóstico excelente con las terapias de primera línea basadas en rituximab, pero

el 20 % de los pacientes recaen en los 2 años siguientes al tratamiento inicial y los resultados tras la recaída son malos, con una supervivencia global a 5 años de solo el 50 % con las terapias disponibles actualmente (Tan 2013; Casulo 2015).

La terapia T-CAR dirigida al CD19 con axi-cel o tisa-cel produjo remisiones duraderas en pacientes con linfoma folicular refractario, lo que condujo a la aprobación de ambos productos para el linfoma folicular recidivante (Jacobson 2022; Fowler 2021). En 2024 y luego en 2025,

liso-cel (lisocabtagene maraleucel) recibió la aprobación acelerada de la FDA estadounidense y la Comisión Europea (CE), respectivamente, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recidivante o refractario. La aprobación de ambas agencias se basó en los resultados positivos del estudio TRANSCEND FL, que demostró altas tasas de respuesta y remisiones duraderas con un perfil de seguridad manejable (Morschhauser 2023).

El linfoma de células de Mantel (LCM) es un linfoma poco frecuente y agresivo. Ninguno de los tratamientos que hay hasta la fecha es curativo o prácticamente todos los pacientes acabarán recayendo o volviéndose resistentes a los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), que se utilizan habitualmente para tratar la enfermedad recidivante/refractaria (Mian 2021). Tras una mediana de seguimiento de 35 meses, brexu-cel indujo una tasa de respuesta global duradera del 91 % y una mediana de supervivencia libre de progresión de 25 meses en pacientes con LCM recidivante/refractario (Wang 2022). Se están realizando estudios de fase 1 para evaluar el uso de liso-cel en el linfoma de células del manto recidivante/refractario.

Es frecuente que aparezcan síndrome de liberación de citocinas (SLC) y neurotoxicidad después de la terapia T-CAR. Es difícil realizar una comparación precisa y

Tabla 6. Resultados de eficacia de los primeros estudios clínicos sobre la terapia T-CAR en mieloma múltiple recidivante/refractario

Estudio clínico	Edad de los participantes (años)	Terapia	Tasa de respuesta	Supervivencia
KarMMA ¹ (Munshi 2021)	33 – 78 (N = 128)	Ide-cel	73 % de TRO 33 % de RC 26 % de EMR	8,8 meses (mediana) de SSP
CARTITUDE-1 (Madduri 2020)	(N=113)	Cilta-cel	67 % de RC	89 % de SG a 12 meses 77 % de SSP a 12 meses

RC: respuesta completa; EMR: enfermedad mínima residual; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión;
RP: respuesta parcial
¹Documento de referencia

Tabla 7. Resultados de seguridad de los primeros estudios clínicos sobre la terapia T-CAR en mieloma múltiple recidivante o refractario

Estudio clínico	Terapia	Acontecimiento adverso
KarMMA (Munshi 2021)	Ide-cel	84 % de SLC; 5 % de grado ≥ 3 18 % de neurotoxicidad, 3 % de grado 3 97 % de citopenia; 41 % de neutropenia prolongada de grado ≥ 3
CARTITUDE-1 (Madduri 2020)	Cilta-cel	95 % de SLC; 4 % de grado ≥ 3 21 % de neurotoxicidad; 9 % de grado ≥ 3 95 % neutropenia

SLC: síndrome de liberación de citocinas

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

definitiva de los datos de seguridad debido a que las herramientas utilizadas para medir la intensidad de los efectos secundarios son diferentes (Tabla 5). Como se ha mencionado anteriormente, en la actualidad existen directrices prácticas publicadas para el tratamiento del SLC y las toxicidades neurológicas y, en consecuencia, su incidencia y gravedad han disminuido con el aumento de la experiencia y los conocimientos clínicos.

Idecabtagene vicleucel/Ide-cel (Abecma®) y Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) para el tratamiento del mieloma múltiple

Aunque la aparición de fármacos inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos CD38 ha cambiado el panorama terapéutico y las tasas de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, la enfermedad sigue siendo incurable y, con cada línea de tratamiento combinado, la duración de la respuesta se acorta y la enfermedad se vuelve más refractaria, especialmente en pacientes de alto riesgo que se vuelven rápidamente refractarios a las opciones terapéuticas convencionales. Ide-cel fue el primer producto de linfocitos

T-CAR aprobado dirigido al antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA). La FDA (en 2022) y la EMA (en 2023) aprobaron otro producto dirigido al BCMA, el ciltacabtagene autoleucel (Cita-cel) (Carvykti®), que tiene dos dominios de unión al BCMA. Se eligió a la BCMA como diana para el tratamiento del mieloma múltiple porque se expresa predominantemente en las células de linaje B y desempeña un papel esencial en la maduración de los linfocitos B y su diferenciación posterior en células plasmáticas, con una expresión relativamente mayor en las células plasmáticas malignas.< 2} Ambos productos están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante/refractario y ambos productos han demostrado su eficacia en ensayos clínicos y en la práctica clínica real.

Ide-cel se evaluó en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario; la tasa de respuesta global fue del 73 %, con una mediana de duración de la respuesta de 10,6 meses (Munshi 2021).

Cilta-cel se evaluó en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario que presentaban progresión de la enfermedad; la tasa de respuesta global fue del 97 %, con una mediana de duración de la respuesta de 21,8 meses (Madduri 2020). Cilta-cel proporcionó respuestas tempranas, profundas y duraderas con un

Tabla 8. Dosis recomendadas por el fabricante para las terapias T-CAR aprobadas

Tisagenlecleucel (Kymriah): Pacientes pediátricos/adultos jóvenes con LLA de linfocitos B recidivante/refractario	
Pacientes ≤ 50 kg	0,2 a 5 x 10 ⁶ linfocitos T viables positivos para CAR/kg de peso corporal
Pacientes > 50 kg	0,1 a 2,5 x 10 ⁸ linfocitos T viables positivos para CAR (sin basarse en el peso)
Tisagenlecleucel (Kymriah): Adultos con DLBGB recidivante/refractario	
	0,1 a 6 x 10 ⁸ linfocitos T viables positivos para CAR (sin basarse en el peso)
Axicabtagén ciloleucel (Yescarta): Adultos con DLBGB recidivante/refractario y linfoma de linfocitos B grandes mediastínico primario (LLBGMP)	
	2 x 10 ⁶ {>6<}/kg de peso corporal (intervalo: 1 x 10 ⁶ – 2 x 10 ⁶ linfocitos/kg, máximo 2 x 10 ⁸ linfocitos T-CAR anti-CD19)
Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi): Adultos con linfoma de linfocitos B grandes recidivante/refractario	
	50-110 x 10 ⁶ linfocitos T viables positivos para CAR
Brexucabtagén autoleucel (Tecartus): Adultos con linfoma de células del manto recidivante/refractario	
	2 x 10 ⁶ linfocitos T viables positivos para CAR/kg de peso corporal, con una dosis máxima permitida de 2 x 10 ⁸ linfocitos T viables positivos para CAR
Idecabtagén vicleucel (Abecma): Adultos con mieloma múltiple recidivante/refractario	
	300 a 460 x 10 ⁶ linfocitos T positivos para CAR
Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti): Adultos con mieloma múltiple recidivante/refractario	
	0,5 a 1,0x10 ⁶ linfocitos T viables positivos para CAR/kg peso corporal, con una dosis máxima permitida de 1x10 ⁸ linfocitos T viables positivos para CAR
DLBGB: linfoma difuso de linfocitos B grandes; LLBGMP: linfoma de linfocitos B grandes mediastínico primario Fuentes: Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021; Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021; Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) 2025; Kymriah (tisagenlecleucel) 2021; Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021; Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020	

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

perfil de seguridad manejable. El estudio CARTITUDE-1 proporcionó la base para la aprobación reglamentaria de cilta-cel (Madduri 2020).

El ensayo fundamental de fase II KarMMA (Munshi 2021), en el que se evaluó a pacientes con mieloma recidivante/refractario que habían recibido al menos tres tratamientos previos, fue la base para la aprobación de ide-cel (**Tabla 6**). Casi todos los pacientes de esta población fuertemente pretratada experimentaron acontecimientos adversos. La citopenia prolongada y las incidencias de infección fueron más elevadas que en otros estudios comparables (**Tabla 7**). El estudio CARTITUDE-1 proporcionó la base para la aprobación reglamentaria de cilta-cel (Madduri 2020).

Se ha demostrado que las terapias T-CAR dirigidas al BCMA, utilizadas en el mieloma múltiple, causan neurotoxicidades tardías y poco frecuentes, incluidos síntomas similares al parkinsonismo. Estos temas se tratan en el [Módulo 5](#).

Resultados del estudio en el mundo real

Desde la finalización de los estudios de registro y de referencia para las terapias T-CAR, se han publicado los resultados de estudios en el mundo real o posteriores a la comercialización que incluyen datos agrupados o de registro sobre los resultados de los pacientes que recibieron T-CAR fuera de ensayos clínicos regulados estrictamente. Un análisis de los resultados de seguridad y eficacia en ensayos reales indica resultados similares a los comunicados en ensayos clínicos, confirmando así el efecto terapéutico de las terapias T-CAR, en particular para aquellos productos con más pruebas disponibles:

- Los resultados resumidos de un metaanálisis de estudios clínicos frente a estudios reales en LBCL mostraron lo siguiente: Las terapias T-CAR se utilizaron en una población de pacientes más amplia en el mundo real que en los ensayos clínicos; los resultados de eficacia y seguridad en el mundo real fueron comparables a los resultados de los ensayos; axi-cel se asoció con una mejor eficacia en comparación con tisa-cel; tisa-cel se asoció con un menor riesgo de eventos neurológicos en comparación con axi-cel en los resultados en el mundo real (Jacobson 2024).
- Los perfiles de seguridad en el mundo real de tisa-cel y axi-cel fueron muy similares a los comunicados en los ensayos clínicos (Westin 2021).
- En un amplio estudio multicéntrico, se evaluaron los resultados en el mundo real de pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario que habían recibido ide-cel. La tasa de respuesta global fue del 84 %, la mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron de 8,5 y 12,5 meses, respectivamente (Hansen 2023).

- En un estudio multicéntrico europeo, las pruebas en condiciones reales de brexu-cel para el tratamiento de la leucemia de células del manto recidivante/refractaria indicaron una seguridad y eficacia similares a las obtenidas en el ensayo pivotal; la TRG fue del 91 %, la SSP a 6 y 12 meses fue del 77 y el 51 %, respectivamente; la SG a 6 y 12 meses fue del 83 y el 61%, respectivamente (Iacoboni 2022).
- Una comparación de los productos T-CAR y sus resultados entre pacientes de un ensayo clínico y pacientes de una situación real mostró que los pacientes tratados con cilta-cel tenían 3 veces más probabilidades de responder al tratamiento y presentaban una reducción del riesgo de progresión o muerte del 85 y el 80%, respectivamente, aunque experimentaron más acontecimientos adversos (Mateos 2022).

Dosis de linfocitos T-CAR recomendadas por el fabricante

El singular proceso que se emplea para diseñar los linfocitos T con CAR hace que cada producto tenga su propia dosis recomendada, especificada por el fabricante (**Tabla 8**).

Perspectivas futuras

El éxito clínico de los linfocitos T-CAR en las neoplasias malignas de linfocitos B ha llevado a su aprobación por parte de los organismos reguladores y a la continuación de su desarrollo. Las tasas de respuesta favorables observadas no tienen precedentes, especialmente si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes tratados con estos productos son refractarios a todas las demás terapias (Weber 2020). La mortalidad relacionada con el tratamiento en ensayos multicéntricos amplios actualmente es inferior al 5 %, lo que no difiere de otros regímenes de tratamiento estándar para estas enfermedades refractarias (Locke 2018).

Hoy, 7 años después de la aprobación de la terapia T-CAR en Europa, los linfocitos T-CAR se han convertido en el tratamiento estándar en determinados subgrupos de pacientes y han sustituido a la quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo de células madre en algunos pacientes con linfoma agresivo en recaída temprana o refractario en la segunda línea de tratamiento. Los datos a largo plazo (> 5 años) muestran una estabilización de la supervivencia global y libre de progresión, y sugieren que los linfocitos T-CAR pueden lograr la curación en entre el 35 y el 45 % de los pacientes que anteriormente tenían un pronóstico desfavorable.

A diferencia del éxito en las neoplasias hematológicas malignas refractarias/recidivantes, no se han obtenido indicios convincentes de su eficacia en pacientes con

tumores sólidos. Es probable que la investigación futura se centre en identificar una ventana terapéutica para los linfocitos T-CAR dirigida a las moléculas de la superficie celular sobreexpresadas en los tumores sólidos (Weber 2020). Además de explorar otras aplicaciones de los linfocitos T-CAR en el cáncer, se está trabajando en el uso de linfocitos T-CAR para la infección por el VIH y las enfermedades autoinmunitarias, entre otras.

Fuera de las enfermedades no malignas, la terapia T-CAR ofrece una opción terapéutica prometedora en diversas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Sin embargo, la evaluación riesgo-beneficio en el contexto de los trastornos autoinmunitarios aún no se ha establecido y debe reconsiderarse, ya que ciertas complicaciones no son tolerables en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Otras aplicaciones novedosas y potenciales que se están investigando actualmente incluyen los linfocitos T-CAR para tratar enfermedades infecciosas como las virales crónicas (p. ej., el VIH) y las fúngicas oportunistas. Los linfocitos T-CAR se están probando en animales para reducir la fibrosis cardíaca.

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

Referencias

Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021 Package Insert. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/147055/download>. Visitado en mayo de 2021

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396(10254):839–852

Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14:12008088. doi: 10.3389/fphar.2023.1200808

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021 Package Insert. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Visitado en mayo de 2021

Carvykti summary of product characteristics 2023. Disponible en: CARVYKTI, INN-Ciltacabtagene autoleucel

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National Lympho Care Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:2516-22

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-26

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2021; 28:325-332

Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Presentado en: 60th American Society of Hematology Annual Meeting; 1-4 de diciembre de 2018; San Diego, CA

Hansen DK, Sidana S, Peres L, et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma: Real-world experience from the myeloma CAR T consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:2087-2097

Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Advances* 2022; 6:3606-3610

Jacobson CA, Munoz J, Sunm F, et al. Real-world outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapies in large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:77.e1-77.

e15

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2022; 23:91-103

Kagoya Y, Tanaka S, Guo T, et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nature Medicine* 2018; 24:352-359

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Summary of Product Characteristics. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Visitado en mayo de 2021

Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015; 385:517–28

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (anti-CD19 CAR T) in refractory large B-cell lymphoma: a multicenter, single arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 2045:31–42

Madduri D, Berdja JG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 : Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):22-25

Mateos MV, Weisel K, Martin T, et al. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* 2022; 108:2192-2204

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439–48

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507–17

Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>

Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. TRANSCEND FL : Phase 2 study primary analysis of lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in patients with high-risk relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood* 2023; 142(Suppl1):602

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene

Módulo III: El uso de la inmunoterapia T-CAR para tratar neoplasias hematológicas malignas

vicileucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384:705-716

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T cell therapy in refractory large B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544

Novartis Pharmaceuticals. 2020. Disponible en: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/>. Visitado en mayo de 2021

Othman T, Logan AC, Muffly L, et al. The rôle of CAR T-cell therapy in relapsed/refractory adult B-ALL. *JNCCN* 2024;8. doi.org/10.6004/jnccn.2024.7065

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-91

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019a; 380:45-56

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Long-term follow-up of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: updated analysis of Juliet study. *Biol Blood Marrow Transpl* 2019b; 25:S20-S21

Silkenstedt E, Salles G, Campo E, et al. B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Lancet* 2024 ;403 :1791-1807

Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013; 122: 981-7

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021 Package Insert. Disponible en: <https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf>. Visitado en mayo de 2021

Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Investig* 2016; 126:2123-38

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *NEJM* 2020; 382:1331-42

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41:555-567

Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies. *Cell* 2020; 181:46-62

Westin, J. R., Kersten, M. J., Salles, G., Abramson, J. S.,

Schuster, S. J., Locke, F. L., et al. (2021). Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am. J. Hematol.* 96 (10), 1295-1312. doi:10. 1002/ajh.26301

Yang Z, Ha B, Wu Q, et al. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. *Frontiers in Immunology* 2025; 16:1544532

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020. Summary of Product Characteristics. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Visitado en mayo de 2021

Resumen

- Debido al exigente proceso de administración de la terapia T-CAR y al perfil de toxicidad significativa asociado a estos productos, se recomienda encarecidamente realizar un proceso exhaustivo de consentimiento del paciente.
- La formación del paciente y del cuidador, incluida la información verbal y escrita sobre los efectos secundarios y la toxicidad, es fundamental para reconocer y notificar rápidamente los síntomas y contribuye al éxito del tratamiento de los pacientes.
- La terapia T-CAR representa un enfoque prometedor para el tratamiento de las neoplasias malignas de linfocitos B refractarias, pero está asociada a reacciones adversas agudas particulares que requieren supervisión y tratamiento especializados.
- Suelen aparecer SLC (síndrome de liberación de citocinas) y neurotoxicidades después de la terapia T-CAR, pero en la mayoría de los casos son temporales.
- La supervisión intensiva, la clasificación precisa y el tratamiento rápido de los casos graves pueden reducir la morbilidad y la mortalidad de estas reacciones adversas.

- I. Cualificación institucional
- II. Preparación de los pacientes
 - A. Formación y consentimiento informado
 - B. Apoyo psicosocial
- III. Proceso de administración
 - A. Preparación de los profesionales sanitarios
 - B. Consideraciones de seguridad
 - C. Procedimiento de infusión
 - D. Apoyo psicosocial
 - E. Anafilaxia
- IV. Reconocimiento y abordaje de las reacciones adversas del tratamiento
 - A. Introducción
 - B. Gestión de apoyo
 - C. Toxicidad «on target off tumor» (en la diana fuera del tumor)
 - D. Síndrome de liberación de citocinas (SLC)
 - E. Neurotoxicidad
 - F. Síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) de células efectoras del sistema inmunitario (CEI)
 - G. Síndrome de lisis tumoral (SLT)
 - H. Hipogammaglobulinemia, aplasia de linfocitos B y riesgo de infección
- V. Perspectivas futuras

Referencias

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

Cualificación institucional

En algunos países, las agencias reguladoras exigen que los centros que ofrecen terapia con células efectoras del sistema inmunitario, incluida la terapia con células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR), cumplan con las normas internacionales de la Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular (FACT)/Comité Conjunto de Acreditación de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (JACIE) para la recolección, el procesamiento y la administración de productos de terapia celular hematopoyética (FACT/JACIE 2021). Las normas de FACT-JACIE sirven como criterios uniformes para certificar a los centros de tratamiento con T-CAR y garantizan el cumplimiento de ciertas normas con respecto a la extracción de las células, el procesamiento y el tratamiento clínico de los pacientes que reciben terapias con células efectoras inmunitarias. De acuerdo con estas directrices, los hospitales e instituciones deben contar con disposiciones para los cuidados intensivos; y el personal sanitario que trabaja en estos hospitales debe tener los conocimientos y la formación necesarios para reconocer y abordar las reacciones adversas del tratamiento. A medida que aumenta la experiencia con estos productos, su administración se realiza cada vez más en centros ambulatorios en lugar de hospitalarios. (En julio de 2025, las normas de FACT/JACIE están en proceso

de actualización).

Basándose en la experiencia clínica con la primera generación de terapias T-CAR autólogas dirigidas a CD19 y BCMA, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense relajó en junio de 2025 las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para varios agentes dirigidos al CD19 (tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene maraleucel), y agentes dirigidos al BCMA (idecabtagene vicleucel y ciltacabtagene autoleucel). La eliminación de las REMS implica (al menos en EE. UU.) menos requisitos de supervisión de los pacientes, que las terapias no necesitan administrarse en clínicas certificadas y que el requisito de que los pacientes permanezcan cerca del centro de tratamiento se ha reducido de cuatro semanas a dos (FDA 2025).

Preparación de los pacientes

Formación y consentimiento informado

Debido al exigente proceso de administración de T-CAR y al importante perfil de toxicidad asociado de estos productos, es muy aconsejable que los pacientes y sus cuidadores reciban información adecuada y suficiente para poder dar su consentimiento informado, incluida la

Tabla 1. Temas educativos que se deben tratar con el paciente/cuidador		
Tema	Contenido educativo	Acciones
T-CAR	Propósito de la terapia con linfocitos T CAR y proceso de fabricación; procedimiento de administración; aparición y tipos de efectos secundarios; interacciones medicamentosas	Evaluar la comprensión del contenido por parte del paciente/cuidador
Síntomas frecuentes a los que hay que prestar atención	Fiebre, mialgia, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga	Ponerse en contacto con el PS si los síntomas se agravan
Infección/SLC	Comprobar la temperatura dos veces al día durante 3-4 semanas; utilizar medidas de prevención de infecciones; estar atento a la sensación de «corazón acelerado», falta de aliento	Ponerse en contacto de inmediato con el PS si la temperatura es alta (generalmente, $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
Neurotoxicidad	Cambio en la cognición, dificultad para nombrar/identificar objetos Dificultad para escribir, aparición de temblores Cansancio, debilidad generalizada Alteraciones visuales	Pedir al cuidador que ayude con la supervisión y ponerse en contacto con el PS inmediatamente si aparece alguno de estos síntomas
Generales	Debido al riesgo de confusión, convulsiones y alteración o disminución de la consciencia, los pacientes no deben conducir, utilizar máquinas ni participar en actividades que exijan estar alerta durante unas 8 semanas después de la infusión; se debe explicar al paciente/cuidador la posibilidad de hospitalización para tratar los efectos secundarios	Reevaluar los conocimientos del paciente/cuidador sobre los síntomas de toxicidad, los síntomas que hay que vigilar y su tratamiento, cuándo acudir al centro de tratamiento y cuándo buscar atención de urgencia
SLC: síndrome de liberación de citocinas; PS: profesional sanitario Kisielewski 2024; Kite Pharma 2021; Rivera 2020; Brudno 2019; Gust 2018; Lee 2014		

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

información relativa a los riesgos y beneficios a corto y largo plazo de la terapia con T-CAR, las tasas de remisión esperadas y los resultados de supervivencia (Kisielewski 2024). Un profesional sanitario familiarizado con la terapia T-CAR debe documentar el consentimiento informado.

La educación integral del paciente es esencial para el rápido reconocimiento y notificación de los síntomas, y contribuye al éxito del tratamiento de los pacientes (Tabla 1) (Taylor 2019). Los pacientes tienen que poder ponerse en contacto de forma fiable con un profesional experimentado en la terapia T-CAR si se producen nuevos síntomas y acceder rápidamente a un tratamiento de emergencia si es necesario (Taylor 2019).

Los pacientes que vuelvan a su domicilio para la autosupervisión después de la infusión deben recibir instrucciones y un registro para documentar los cambios en su estado que podrían ser indicativos de aparición de toxicidad. Deben llevar este registro a las visitas clínicas para que lo revise el personal de enfermería. Algunos centros de tratamiento pueden requerir que los pacientes estén acompañados en su domicilio por un cuidador las 24 horas del día durante al menos cuatro semanas después de la infusión (Perica 2018).

Apoyo psicosocial

Los pacientes acuden a la terapia T-CAR con necesidades físicas, funcionales y psicológicas complejas. Por lo tanto, tanto ellos como sus familiares pueden sentir ansiedad por el tratamiento o porque están siendo tratados en un centro desconocido. Se debe hacer un esfuerzo por preguntar sobre cualquier inquietud y ofrecer derivación a servicios psicosociales si es necesario. Dado que estos pacientes pueden haber recaído en tratamientos anteriores y tienen un pronóstico incierto debido al riesgo de progresión de la enfermedad tras el tratamiento con T-CAR, es aconsejable la integración temprana y continua de servicios de cuidados paliativos para analizar la planificación de los cuidados avanzados y el control de los síntomas. La participación de un equipo multidisciplinar junto con un miembro del personal de enfermería especializado puede ofrecer una amplia gama de servicios de cuidados de apoyo para ayudar a los pacientes y a sus familias durante la supervivencia y los cuidados al final de la vida (Stenson 2022).

Proceso de administración

Preparación de los profesionales sanitarios

El personal de enfermería que atienda a los pacientes que reciben la terapia T-CAR debe tener conocimientos sobre el abordaje de las neoplasias hematológicas malignas (es decir, tratamientos, complicaciones relacionadas con la

Cuadro 1. El contenido educativo para todo el personal de enfermería que atienda a los pacientes que reciben terapia T-CAR debe incluir:

- Los principios de la terapia T-CAR (es decir, mecanismos de acción, indicaciones)
- La administración de la terapia T-CAR, incluidas medidas para garantizar la seguridad de los pacientes
- El cuidado de los pacientes inmunodeprimidos
- Las causas y la detección de complicaciones/reacciones adversas de la terapia T-CAR
- Las intervenciones para tratar las complicaciones/reacciones adversas de la terapia T-CAR (FACT 2021; Taylor 2019)

enfermedad y con el tratamiento, cuestiones psicosociales, etc.) y los principios de la inmunoterapia (FACT 2021). Como el uso de tisa-cel está aprobado para pacientes de hasta 25 años de edad, una parte integral del que equipo de enfermería tiene que incluir a personal especializado en el cuidado de pacientes pediátricos o pediátricos oncológicos [ver el Módulo 6 para más detalles]. La evolución de los tipos y objetivos de las terapias T-CAR exigirá que el personal de enfermería actualice continuamente sus conocimientos. Además, el personal de enfermería que trabaje en áreas no oncológicas en las que puedan encontrarse con pacientes tratados con terapia T-CAR (es decir, cuidados intensivos) deberá integrarse en el equipo de enfermería y recibir la formación adecuada (Cuadro 1).

Consideraciones de seguridad

Los linfocitos CAR T deben ser administrados por personal de enfermería con conocimientos sobre terapia con células efectoras inmunitarias. Lo ideal es que la infusión se realice durante el horario principal de funcionamiento del hospital o la clínica para garantizar la disponibilidad de personal médico y de urgencias en caso de que se produzca una reacción adversa grave.

Debe haber procedimientos de documentación y verificación establecidos de cada paso del proceso de infusión que formen parte de los protocolos de práctica habituales cuando se administran linfocitos T-CAR. Deben seguirse los protocolos de seguridad hospitalarios/clínicos para los linfocitos T-CAR y cumplirse las siguientes prácticas de seguridad:

- Verificar la identidad del paciente y asegurarse de que la identidad del paciente coincida con los identificadores del paciente que figuran en la etiqueta de la bolsa de infusión (Figura 1)
- Explicar el procedimiento al paciente y al cuidador, si está presente
- Comprobar que se ha obtenido el consentimiento
- Comprobar la prescripción con la etiqueta del producto

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

El fabricante suministra los linfocitos T-CAR congelados. El procedimiento de descongelación de estos productos y el tiempo de almacenamiento seguro una vez descongelados se deben cotejar con la información proporcionada por el fabricante.

Tanto los fabricantes como las agencias de aprobación exigen a los centros que almacenen al menos 2 dosis de tocilizumab para cada paciente antes de administrar linfocitos T-CAR y que tengan esas dosis listas para su administración en un plazo de 2 horas (Novartis 2018; Perica 2018).

Las agencias de aprobación como la FDA exigen la notificación rápida de los acontecimientos adversos graves tanto a las juntas de seguridad institucionales como a los fabricantes.

Procedimiento de infusión

Las infusiones se pueden hacer en un entorno ambulatorio cuya organización y personal sean parecidos a los que se usan para supervisar a los receptores de células madre hematopoyéticas autólogas en el entorno ambulatorio. El personal de enfermería debe conocer y seguir las recomendaciones del fabricante del producto concreto que se va a infundir. Se recomienda el acceso venoso central para la infusión de linfocitos T-CAR.

Pasos recomendados para administrar los linfocitos T-CAR:

- Comparar la prescripción escrita con la etiqueta del producto para comprobar su exactitud
- Comprobar las constantes vitales y documentarlas
 - Asegurarse de que el paciente esté hemodinámicamente estable y no tenga infecciones
- Garantizar que todas las evaluaciones obligatorias previas a la infusión estén completas, incluida una muestra de referencia de la caligrafía del paciente para la evaluación ICE
- Comprobar que el acceso intravenoso no esté obstruido

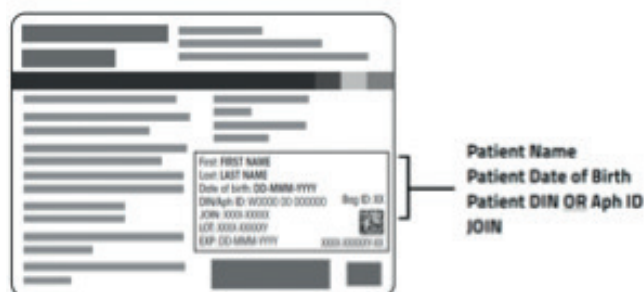


Figura 1. Muestra de la bolsa de infusión de T-CAR.

- Asegurarse de que el equipo de emergencia de la cabecera del paciente (succión/oxígeno) funcione perfectamente. Preparar los líquidos intravenosos y una nueva vía intravenosa, que se debe utilizar si se produce una reacción durante la infusión
- Administrar premedicaciones según las directrices institucionales o de los fabricantes aproximadamente una hora antes de la infusión
- Infundir las células descongeladas según las directrices institucionales y del fabricante, asegurándose de que la infusión se haga unos 30 minutos inmediatamente de descongelarlas utilizando el equipo de administración recomendado. Consulte las directrices del fabricante para obtener más información.
- Observar si ocurren reacciones relacionadas con la infusión y poner en práctica las intervenciones correspondientes conforme a las recomendaciones institucionales
- Cerciorarse de que se cumplimente toda la documentación necesaria. Los linfocitos T-CAR administrados como parte de un ensayo clínico probablemente conllevarán documentación adicional.

Retrasar la infusión de linfocitos T-CAR si los pacientes tienen:

- Reacciones adversas graves sin resolver derivadas de quimioterapias precedentes (incluidas toxicidad pulmonar, toxicidad cardíaca o hipotensión)
- Cambio en los signos vitales o signos de inestabilidad hemodinámica
- Infección activa no controlada
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa
- Empeoramiento de la carga de la enfermedad tras la quimioterapia de linfodepleción (Novartis 2018)

En el momento de programar la infusión de linfocitos T-CAR, informe al equipo de cuidados intensivos y a los servicios de neurología de la fecha prevista para la infusión y siga los protocolos institucionales para la preparación de la infusión de linfocitos T-CAR.

Medidas de apoyo

El régimen utilizado para la linfodepleción puede provocar una supresión prolongada (> 1 a 2 semanas) de la médula ósea. Es aconsejable que los pacientes reciban profilaxis antiinfecciosa y otras medidas de apoyo similares a las prescritas para el trasplante autólogo de células madre. Los medicamentos profilácticos pueden incluir

- Levofloxacino
- Aciclovir

- Fluconazol
- Cotrimoxazol
- Lansoprazol
- Considerar levetiracetam para pacientes con alto riesgo de toxicidad neurológica
- Profilaxis de lisis tumoral según protocolo institucional

Anafilaxia

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas intensas, en el momento de la infusión de los linfocitos T-CAR. Son raras, pero pueden ocurrir como reacción al crioprotector utilizado (a menudo dimetilsulfóxido [DMSO]) (Kymriah 2021). Algunos de los síntomas de anafilaxia debidos al DMSO son dificultad para respirar, opresión torácica, hipotensión o hipertensión, náuseas, vómitos y cefaleas. Se deben seguir las políticas institucionales para el tratamiento de las reacciones anafilácticas o transfusionales. Estas suelen incluir

- Aumentar la supervisión de las constantes vitales
- Evaluar los síntomas y tratarlos adecuadamente
- Administrar corticosteroides* sólo si la situación pone en peligro la vida y lo autoriza un médico superior
- Garantizar la comodidad del paciente y proporcionarle información y tranquilidad
- Documentar según la política local/protocolo de ensayo

* Existen pruebas de que los corticosteroides pueden afectar negativamente a la eficacia de los linfocitos T-CAR y, por lo tanto, deben administrarse con extrema precaución.

Reconocimiento y gestión de las reacciones adversas

Introducción

Las tres reacciones adversas más comúnmente observadas con las terapias T-CAR son

- Síndrome de liberación de citocinas (SLC)
- síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)
- Síndrome similar a la linfocitosis hemofagocítica (HLH) de células efectoras inmunitarias (IEC-HS).

La supervisión intensiva, la clasificación precisa y el tratamiento rápido de los efectos secundarios con cuidados complementarios agresivos pueden disminuir

la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la terapia T-CAR (Neelapu 2017). A diferencia de los efectos tóxicos relacionados con la quimioterapia citotóxica, que están **off target (fuera de la diana)** y pueden causar modificaciones genéticas permanentes de las células, las reacciones adversas de la T-CAR, incluido el SLC, son **on target off tumor (en la diana fuera del tumor)** y podrían resolverse sin intervención (Brudno 2019; June 2018).

La gestión de los efectos secundarios del tratamiento requiere un equipo multidisciplinario preparado académicamente para el seguimiento intensivo que pueden necesitar los pacientes. Los centros que proporcionan terapia T-CAR deben estar equipados para proporcionar la compleja atención interprofesional necesaria para gestionar los efectos secundarios graves

Cuadro 2. Recomendaciones para los cuidados complementarios del paciente que recibe terapia T-CAR

Antes y durante la infusión de los linfocitos T-CAR

Considerar la posibilidad de realizar una electroencefalografía (EEG) o una resonancia magnética cerebral para descartar cualquier enfermedad del SNC. Supervisión cardíaca mediante telemetría o ECG para detectar arritmias a partir del día de la infusión de los linfocitos T-CAR y hasta que remita el SLC. Precauciones con respecto a la lisis tumoral para pacientes con tumores voluminosos

Considerar la profilaxis de las convulsiones con 750 mg de levetiracetam por vía oral cada 12 horas durante 30 días, a partir del día de la infusión para las terapias T-CAR que se sabe que causan neurotoxicidad relacionada con los linfocitos T-CAR

Supervisión del paciente después de la infusión de los linfocitos T-CAR

Seguir el protocolo institucional para la monitorización del paciente tras la infusión

Como mínimo, evaluar las constantes vitales cada 4 horas, supervisar estrechamente el aporte de líquidos por vía oral e intravenosa y la diuresis, comprobar el peso corporal a diario

Revisión diaria de la historia clínica y exploración física del paciente
Recuentos sanguíneos diarios, perfil metabólico y de coagulación completo. Pruebas caligráficas diarias según la herramienta ICE (véase más abajo). Mediciones diarias de los niveles de proteína C reactiva y ferritina (podría ser necesario hacerlas con más frecuencia en pacientes con alto riesgo de SLC intenso o neurotoxicidad intensa o en aquellos con riesgo de SLT). Análisis de sangre virológico semanal. Evaluación y clasificación del SLC realizadas al menos dos veces al día y siempre que haya un cambio en el estado del paciente

Evaluación y clasificación del ICANS utilizando la evaluación neurológica de 10 puntos de la toxicidad asociada a la terapia con linfocitos T-CAR (CARTOX-10) al menos cada 8 horas

Mantener los líquidos intravenosos con solución salina normal para garantizar una hidratación adecuada

SNC: sistema nervioso central; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias; i.v.: intravenoso; RM: resonancia magnética; SLT: síndrome de lisis tumoral

Adaptado de: Lee 2014, Neelapu 2018

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

(Anderson 2019). El personal de enfermería desempeña un papel fundamental en la evaluación, identificación y abordaje de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, así como en la coordinación de la asistencia sanitaria a los pacientes entre las unidades hospitalarias y ambulatorias.

La magnitud y el momento en que se producen las reacciones asociadas a la terapia T-CAR varían considerablemente, no solo entre diferentes constructos de linfocitos T-CAR, sino también entre las diferentes patologías (LLA frente a LNH). En la toxicidad también podrían influir otros factores, como la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, la terapia previa y el régimen de linfodepleción utilizado. Se espera cierto grado de toxicidad para lograr una respuesta eficaz a la terapia T-CAR (Chohan 2023). Como el riesgo de toxicidad aumenta con la edad del paciente, los niños podrían ser menos propensos que los adultos a tener morbilidad o mortalidad relacionadas con el SLC a corto o largo plazo (Teachy 2018).

A menudo es difícil distinguir algunas de las reacciones adversas (es decir, SLC y linfohistiocitosis hemofagocítica), ya que pueden ocurrir simultáneamente o tener signos y síntomas parecidos. Esto significa que hay que estar atentos para supervisar y evaluar las que se produzcan conjuntamente.

Consideraciones sobre los cuidados complementarios

Además de las intervenciones específicas relacionadas con la toxicidad, en el plan integral de atención al paciente se deben incorporar consideraciones sobre los cuidados complementarios para tratar a quienes reciben la terapia T-CAR (Cuadro 2).

Tabla 2: Síntomas/signos del SLC por sistema de órganos

Inespecíficos: Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) Rigidez Malestar general Fatiga Anorexia Artralgias	Neurológicos: Cefaleas Cambios en el nivel de consciencia Delirios Afasia Apraxia Ataxia Alucinaciones Temblores Dismetría Mioclonía Parálisis de los nervios faciales Convulsiones	Cardiovasculares: Taquicardia Presión del pulso ensanchada Presión arterial sistólica <90 mmHg (hipotensión) Arritmias Fracción de eyección baja Prolongación del QT
Respiratorios: Taquipnea Hipoxia Derrame pleural Dermatológicos: erupción cutánea (menos frecuente) Coagulopatía: coagulación intravascular diseminada (menos frecuente)	Gastrointestinales: Náuseas Vómitos Diarrea	Hepáticos: Aumento de los niveles séricos de ALT, AST o bilirrubina
Renales: Lesión renal aguda (aumento de los niveles de creatinina sérica) con disminución de la diuresis Hiponatremia Hipocalcemia Hipofosfatemia	Hematológicos: Anemia Trombocitopenia Neutropenia Aplasia de linfocitos B Tiempo de protrombina prolongado Coagulación intravascular diseminada Linfohistiocitosis hemofagocítica	Musculoesqueléticos: Elevación de la creatina cinasa Debilidad Mialgia

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; SA O₂, saturación arterial de oxígeno
Adaptado de: Lee 2014

Toxicidad on target/off tumor (en la diana fuera del tumor)

El término **off target (fuera de la diana)** describe los efectos que pueden producirse cuando un fármaco se une a dianas (proteínas u otras moléculas del organismo) distintas de aquellas a las que el fármaco debía unirse. Esto ocurre con la terapia T-CAR en pacientes en los que el antígeno diana se expresa tanto en el tumor como en el tejido sano. La intensidad de estos acontecimientos puede variar desde una depleción de linaje manejable (aplasia de linfocitos B) hasta una toxicidad intensa. Se observa toxicidad en la diana fuera del tumor (a veces denominada sin reconocimiento) en una serie de sistemas de órganos, incluidos el gastrointestinal, hematológico y pulmonar (Bonifant 2016).

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

El SLC es la reacción adversa más frecuente asociada a la terapia T-CAR (Brudno 2019; Brudno 2016). Se desencadena por la activación de los linfocitos T al unir sus CAR o receptores de linfocitos T (RLT) con los antígenos correspondientes expresados por las células tumorales. Los linfocitos T activados liberan citocinas y quimiocinas (p. ej., IL-2, IL-2R α soluble, IFN γ , IL-6, IL-6R soluble y GM-CSF), al igual que las células inmunitarias observadoras, como los monocitos o los macrófagos (que secretan IL-1RA, IL-10, IL-6, IL-8, CXCL10, CXCL9, IFN α , CCL3, CCL4 e IL-6R soluble). La gravedad del SLC está relacionada con la alta carga de la enfermedad, la intensidad de la linfodepleción, la tasa de proliferación de las células tumorales y la citotoxicidad/dosis del producto con linfocitos T-CAR (Shimabukuro-Vornhagen 2018).

La ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) define el SLC como:

«Una respuesta suprafisiológica después de cualquier inmunoterapia que produce la activación o participación de los linfocitos T endógenos o infundidos u otras células efectoras inmunitarias. Los síntomas pueden ser progresivos, deben incluir fiebre al inicio y podrían incluir hipotensión, fuga capilar (hipoxia) y disfunción de los órganos afectados».

El SLC puede aparecer en cualquier momento, a menudo entre los días 0 y 14. Los pacientes con alto riesgo de padecer un SLC intenso incluyen los que tienen cáncer con gran masa tumoral, comorbilidades y los que desarrollan SLC de aparición temprana en los 3 días siguientes a la infusión celular (Neelapu 2018).

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones del SLC son síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar, anorexia y mialgia, pero cualquier sistema orgánico del cuerpo puede verse afectado (Tabla 2): estos síntomas son similares a los comunes en la sepsis neutropénica. Los pacientes tratados en un entorno ambulatorio deben recibir información exhaustiva sobre los síntomas del SLC con instrucciones específicas sobre qué hacer y a quién acudir en caso de que aparezcan.

Gestión multidisciplinar

El tratamiento del SLC está estrechamente relacionado con su grado de intensidad. Hay varios sistemas de clasificación en uso clínico actualmente (Tabla 3). Los sistemas más recientes identifican la fiebre como una característica distintiva del SLC y reconocen que la neurotoxicidad (confusión, delirio, afasia, etc.) es un síndrome distinto debido al momento diferencial de presentación en comparación con otros signos del SLC (Lee 2019). La clasificación por consenso de la ASTCT del SLC es actualmente el sistema más utilizado en la práctica clínica (Lee 2019).

No hay consenso clínico sobre el «mejor» tratamiento del SLC (Tabla 4). Sin embargo, el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de la IL-6, está autorizado en Europa para tratar el SLC y se utiliza como tratamiento de primera línea. La dosis recomendada es de 8 mg/kg; con una dosis máxima de 800 mg administrada en infusión intravenosa durante 60 minutos. Se pueden administrar hasta cuatro dosis a intervalos de al menos ocho horas. El tratamiento de segunda línea suelen ser los corticoides; la dosis y la elección del corticoide suelen estar recomendadas por el fabricante del producto. Históricamente, se ha tenido precaución al utilizar esteroides, ya que su uso podría reducir la persistencia y la eficacia de los linfocitos T-CAR. Las pruebas sugieren actualmente un beneficio del uso precoz de corticoides en términos de disminución de la incidencia del SLC, reducción de las tasas del SLC de alto grado y acortamiento de la duración de los síntomas del SLC en algunos pacientes (Lakomy 2023). Como sería el caso en otras patologías, se recomiendan antipiréticos para la fiebre, líquidos en bolo y vasopresores para la hipotensión, así como oxígeno complementario y corrección de la hipoventilación para la hipoxia.

La resolución del SLC, según la definición de la ASTCT, es la ausencia de todos los signos y síntomas que llevaron al diagnóstico del SLC (Lee 2019).

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

Tabla 3. Sistemas de clasificación del SLC publicados y utilizados habitualmente

Sistema de clasificación	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
CTCAE versión 5.0 (CTCAE)	Fiebre, con o sin síntomas inespecíficos	Hipotensión que responde a los líquidos; hipoxia que responde a $<40\%$ de FiO_2	Hipotensión tratada con un vasopresor; hipoxia que requiere $\geq 40\%$ de FiO_2	Consecuencias potencialmente mortales; se necesita intervención urgente
Criterios de Penn (Porter 2018)	Reacción leve: Se trata con cuidados complementarios como antipiréticos, antieméticos	Reacción moderada: algunos signos de disfunción orgánica (creatinina de grado 2 o PFH de grado 3) relacionados con el SLC y no atribuibles a otra afección. Hospitalización para el tratamiento de los síntomas relacionados con el SLC, incluida fiebre neutropénica y necesidad de terapias intravenosas (sin incluir reanimación por hipotensión)	Reacción más intensa: Hospitalización necesaria para el tratamiento de los síntomas de disfunción orgánica, incluidas PFH de grado 4 o creatinina de grado 3, relacionados con el SLC y no atribuibles a otra afección. Hipotensión tratada con varios bolos de líquido o dosis bajas de vasopresores. Coagulopatía que requiere plasma fresco congelado, crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno. Hipoxia que requiere oxígeno suplementario	Complicaciones potencialmente mortales, como hipotensión, que requieren dosis altas de vasopresores. Hipoxia que requiere respiración mecánica
Clasificación de consenso de la ASTCT (Lee 2019)				
Fiebre ¹	Temperatura $\geq 38.5^\circ\text{C}$	Temperatura $\geq 38.5^\circ\text{C}$	Temperatura $\geq 38.5^\circ\text{C}$	Temperatura $\geq 38.5^\circ\text{C}$
CON				
Hipotensión	Ausente	Requiere líquidos i.v., pero no requiere vasopresores	Requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Requiere varios vasopresores (excluida la vasopresina)
Y/O ²				
Hipoxia	Ausente	Requiere O_2 de bajo flujo por cánula nasal ₃ o nebulización	Requiere O_2 por cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla no respiratoria o mascarilla Venturi	Requiere O_2 2 por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: bilevel positive airway pressure (presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias); CPAP: continuous positive airway pressure (presión positiva continua en las vías respiratorias); SLC: síndrome de liberación de citocinas; FiO_2 , fracción de oxígeno inspirado; i.v.: intravenoso; PFH: pruebas de función hepática;

¹ La fiebre se define como una temperatura $\geq 38,5^\circ\text{C}$ no atribuible a ninguna otra causa. Si la fiebre ya no está presente gracias a los antipiréticos, al tocilizumab o a los corticosteroides, ya no es necesaria para clasificar la intensidad del SLC; en su lugar, la clasificación del SLC se basa en la hipotensión o la hipoxia

² El grado del SLC viene determinado por el acontecimiento más intenso: hipotensión o hipoxia no atribuibles a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con temperatura de $39,5^\circ\text{C}$, hipotensión que requiere 1 vasopresor e hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo se clasifica como SLC de grado 3

³ La cánula nasal de bajo flujo se define como el suministro de oxígeno a ≤ 6 l/minuto. El bajo flujo también incluye el suministro de oxígeno por nebulización, que a veces se utiliza en pediatría. La cánula nasal de alto flujo se define como el suministro de oxígeno a >6 l/minuto

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento multidisciplinar del síndrome de liberación de citocinas (SLC)			
Grado del SLC	Síntoma/signo	Intervención médica/farmacológica	Intervención de enfermería
Grado 1	Fiebre o toxicidad orgánica	Paracetamol; ibuprofeno (tratamiento secundario); antibióticos empíricos de amplio espectro y filgrastim en caso de neutropenia; mantener la administración de líquidos por vía intravenosa; tocilizumab 8 g/kg ¹ por vía intravenosa o siltuximab 11 mg/kg por vía intravenosa para la fiebre persistente (> 3 días) y refractaria.	Supervisión estrecha de las constantes vitales; manta de hipotermia; evaluación de infecciones, cultivos de sangre y orina, radiografía de tórax; tratamiento de los síntomas de fiebre, síntomas inespecíficos
	Hipotensión	Bolo intravenoso de 500-1000 ml de solución salina normal, administración de un segundo bolo si la presión arterial sistólica permanece <90 mmHg; tocilizumab 8 mg/kg ¹ IV o siltuximab 11 mg/kg para la hipotensión refractaria a los bolos de líquido; repetir el tocilizumab después de 6 h si es necesario; Iniciar vasopresores, considerar el traslado a la UCI si no hay respuesta a los bolos de líquido y al tratamiento anti-IL-6; dexametasona a 10 mg IV cada 6 h para pacientes de alto riesgo ² o persistencia de hipotensión después de 1-2 dosis de tratamiento anti-IL-6.	Supervisar la TA; medidas complementarias para la fiebre y la hipotensión; supervisar el balance hídrico
	Hipoxia	Oxígeno suplementario; tocilizumab o siltuximab ± corticosteroides	Supervisar la administración de oxígeno suplementario, vigilar la saturación de O ₂ ; medidas complementarias para la hipotensión
	Toxicidad orgánica	Tratamiento sintomático de las toxicidades orgánicas según las normas institucionales; tocilizumab o siltuximab ± corticosteroides	Supervisar los valores de laboratorio; medidas complementarias para la hipotensión
Grado 3	Hipotensión	Bolos de líquidos i.v. según sea necesario; tocilizumab + siltuximab si no se han administrado antes; Vasopresores según sea necesario; traslado a la UCI; ecocardiograma, supervisión hemodinámica; dexametasona a una dosis de 10 mg i.v. cada 6 horas, aumentando a 20 mg cada 6 horas si es refractario	Supervisión hemodinámica; tratamiento de la fiebre y de los síntomas inespecíficos; actualización de los informes para el personal de enfermería de la UCI
	Hipoxia	Oxígeno suplementario, incluida la administración de oxígeno de alto flujo y respiración con presión positiva no invasiva; tocilizumab o siltuximab + corticosteroides	Supervisar la administración de oxígeno suplementario, vigilar la saturación de O ₂ ; medidas complementarias para la hipotensión
	Toxicidad orgánica	Tratamiento sintomático de las reacciones adversas orgánicas según las normas institucionales; tocilizumab o siltuximab + corticosteroides	Medidas de cuidados complementarios según sea necesario
Grado 4	Hipotensión	Líquidos i.v., terapia anti-IL-6, vasopresores; metilprednisolona a una dosis de 1 g/día por vía i.v.; tratamiento médico de la fiebre y de los síntomas inespecíficos	Supervisión hemodinámica; tratamiento de los síntomas de fiebre, síntomas inespecíficos
	Hipoxia	Respiración mecánica; tocilizumab o siltuximab + corticosteroides; cuidados médicos complementarios	Medidas de cuidados complementarios según esté indicado
	Toxicidad orgánica	Tratamiento médico de las reacciones adversas orgánicas según las directrices institucionales; tocilizumab o siltuximab + corticosteroides; cuidados médicos complementarios	Medidas de cuidados complementarios según esté indicado

TA: tensión arterial; UCI: unidad de cuidados intensivos; i.v.: intravenoso
¹La cantidad máxima de tocilizumab por dosis es de 800 mg; ² Pacientes con cáncer con gran masa tumoral, con comorbilidades, que desarrollan SLC de aparición temprana en los 3 días posteriores a la administración de linfocitos T-CAR
 Adaptado de: Neelapu 2018

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

Neurotoxicidad

La neurotoxicidad es una complicación grave de la terapia T-CAR (Gust 2018) y a veces se denomina síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS). El ICANS es un proceso patológico que afecta al sistema nervioso central y que es consecuencia de la activación o participación de los linfocitos T endógenos o infundidos o de las células efectoras inmunitarias (Lee 2019).

Se calcula que más del 60 % de los pacientes tratados con linfocitos T-CAR experimentan neurotoxicidades (Santomasso 2018), que son diversas y no están localizadas en una región del sistema nervioso central (Brudno 2019). Un reto para la aplicación más amplia de las terapias con linfocitos T-CAR es entender mejor la fisiopatología, la prevención y el tratamiento de la neurotoxicidad (Gust 2018). Se cree que la neurotoxicidad de los T-CAR implica la alteración de la función normal de la barrera hematoencefálica por un nivel elevado de citocinas. Además, se piensa que la activación endotelial y la alteración de la barrera hematoencefálica, así como los agonistas excitatorios, podrían influir en el desarrollo de esta reacción adversa.

Las toxicidades neurológicas pueden ocurrir durante o más comúnmente después de los síntomas de la RSC (pero rara vez antes del SLC), son variables entre los pacientes y tienen una fisiopatología poco clara, que es distinta del SLC (Lee 2019). La liberación sistémica de citocinas

y la intensidad del SLC son los factores de riesgo mejor definidos del ICANS (Gust 2020).

El desarrollo de neurotoxicidad puede verse afectado por:

- El tipo de enfermedad (leucemia linfoblástica aguda en lugar de linfoma no hodgkiniano)
- El historial de tratamientos previos
- La edad del paciente (los pacientes más jóvenes parecen tener un mayor riesgo)
- El diseño del CAR
- El enfoque de fabricación de los linfocitos T-CAR
- El régimen de linfodepleción (Gust 2018).

Manifestaciones clínicas

El ICANS es una reacción grave y suele producirse en los 10 primeros días tras la infusión. Los síntomas o signos del ICANS pueden ser progresivos. Los síntomas intensos se observan más a menudo con una aparición temprana del SLC y el ICANS puede aparecer durante la mejora o la resolución del SLC, se hipotetiza que la liberación de citocinas contribuye al desarrollo de neurotoxicidad (Gust 2020).

Los primeros síntomas pueden incluir:

- Temblores
- Disfagia
- Deterioro de la atención, confusión, dificultad para

Tabla 6. Herramientas de evaluación de la encefalopatía para clasificar la neurotoxicidad y el ICANS

ICE (Lee 2019)		CARTOX-10 (Neelapu 2017)	
Orientación: orientación respecto a año, mes, ciudad, hospital	4 puntos	Orientación: orientación respecto a año, mes, ciudad, hospital, presidente/primer ministro del país de residencia	5 puntos
Nombrar: capacidad para nombrar 3 objetos (p. ej., señalar un reloj, bolígrafo, botón)	3 puntos	Nombrar: capacidad para nombrar 3 objetos (p. ej., señalar un reloj, bolígrafo, botón)	3 puntos
Seguir órdenes: capacidad para seguir órdenes sencillas (p. ej., «Enséñame dos dedos» o «Cierra los ojos y saca la lengua»)	1 puntos	Escribir: capacidad para escribir una frase estándar (p. ej., «Me gusta montar en bicicleta»)	1 puntos
Escribir: capacidad para escribir una frase estándar (p. ej., «Me gusta montar en bicicleta»)	1 puntos	Atención: capacidad para contar hacia atrás de 10 en 10 desde 100	1 puntos
Atención: capacidad para contar hacia atrás de 10 en 10 desde 100	1 puntos		

^a Escribir una frase sencilla puede no ser posible para los pacientes analfabetos. Puede bastar con que escriban su nombre en cada evaluación

CARTOX-10: evaluación neurológica de 10 puntos de la toxicidad relacionada con la terapia T-CAR

ICE: puntuación de la encefalopatía relacionada con las células efectoras inmunitarias

Los sistemas de puntuación son los mismos para ambas herramientas: 10 = sin deterioro; 7-9 = ICANS de grado 1; 3-6 = ICANS de grado 2; 0-2 = ICANS de grado 3; 0 debido a que el paciente no reacciona y es incapaz de realizar la evaluación ICE = ICANS de grado 4

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

expresarse (p. ej., para nombrar objetos).

- Apraxia
- Letargo leve
- Cefalea
- Deterioro de la escritura
- Alteraciones visuales
- Debilidad generalizada (Lee 2019; Gust 2018).

Los síntomas avanzados incluyen

- Somnolencia
- Convulsiones
- Edema cerebral
- Coma.

Diagnóstico de neurotoxicidad

La ASTCT desarrolló una herramienta de puntuación de la encefalopatía de 10 puntos [Encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (ICE)], que incluye elementos del CARTOX-10, y una herramienta de evaluación neurológica que incorpora ítems del Miniexamen del

Tabla 7. Clasificación por consenso del ICANS de la ASTCT

Dominio de neurotoxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Puntuación ICE ¹	7-9	3-6	0-2	0 (Patient ist nicht erweckbar und kann keine ICE-Anweisungen ausführen)
Nivel de consciencia deprimido ²	Se despierta espontáneamente	Se despierta con la voz	Se despierta solo con la estimulación táctil	El paciente no reacciona O necesita estimulación táctil enérgica o repetitiva para reaccionar. Estupor/coma
Convulsiones	N/A	N/A	Cualquier crisis epiléptica clínica focal o generalizada que se resuelve rápidamente O crisis epiléptica no convulsivas en el EEG que se resuelven con intervención	Crisis epiléptica prolongada potencialmente mortal (>5 minutos); o crisis epilépticas clínicas o eléctricas repetitivas sin vuelta al inicio entre ellas
Hallazgos motrices ³	N/A	N/A	N/A	Debilidad motriz focal profunda, como hemiparesia o paraparesia
PIC elevada/edema cerebral	N/A	N/A	Fokales/lokales Ödem beim Neuroimaging	Edema cerebral difuso en las imágenes neurológicas; postura de descerebración/decorticación; O parálisis del sexto par craneal; O papiledema; O tríada de Cushing
Estado general	Somnolencia, retraso en la respuesta o desorientación leve respecto al tiempo/lugar; alteración leve de la escritura a mano	La escritura puede ser deficiente; afasia expresiva leve o dificultad para seguir órdenes; afasia expresiva	Afasia global grave, incapaz de seguir órdenes aunque esté despierto	Signos/síntomas de PIC (vómitos en proyectil con cefalea, papiledema; bradicardia, hipertensión, depresión respiratoria, postura descerebrada o decorticada

ICE: puntuación de la encefalopatía relacionada con las células efectoras inmunitarias; PIC: presión intracraneal; N/A: no aplicable

El grado del ICANS viene determinado por el acontecimiento más intenso (puntuación ICE, nivel de consciencia, crisis epilépticas, hallazgos motrices, aumento de la PIC/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa; por ejemplo, un paciente con una puntuación ICE de 3 que tiene una crisis epiléptica generalizada es ICANS de grado 3

¹ Un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 3 si está despierto con afasia global, pero un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 4 si no reacciona; ² El nivel de consciencia deprimido no debe ser atribuible a ninguna otra causa (es decir, medicamentos sedantes); ³ Los temblores y la mioclonía relacionados con las terapias con células efectoras inmunitarias pueden calificarse según otras herramientas, pero no influyen en la clasificación del ICANS; 4 La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación del ICANS

Adaptado de: Lee 2019

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

Cuadro 3. Esquema de gestión de ICANS por grado

Grado 1

Evaluar el estado físico y neurológico de forma rutinaria según las normas institucionales; supervisar frecuentemente las constantes vitales, medición estricta de la ingesta y el gasto, peso diario

Precauciones para la aspiración: elevar el cabecero de la cama al menos 30 grados para minimizar el riesgo y mejorar el flujo venoso cerebral, retener la ingesta oral de alimentos, medicamentos, líquidos; evaluar la capacidad de deglución.

Consulta de neurología; EEG diario hasta que se resuelvan los síntomas de toxicidad; examen fundoscópico para descartar papiledema

RM cerebral o de la columna vertebral (TC si la RM no está disponible o no es factible); punción lumbar diagnóstica

Evitar los medicamentos que causan depresión del sistema nervioso central

Dosis bajas de lorazepam o haloperidol con una cuidadosa supervisión si el paciente está agitado

Considerar anti-IL-6 con tocilizumab 8 mg/kg IV si hay SLC

Grado 2

Cuidados complementarios, examen neurológico como se describe para el grado 1

Pulsioximetría continua y telemetría cardíaca para los pacientes que reciben axicabtagén ciloleucel

Dexametasona a una dosis de 10 mg por vía i.v. cada 6 horas o metilprednisolona a una dosis de 1 mg/kg por vía i.v. cada 12 horas si es refractario a la terapia anti-IL-6 o en ausencia de SLC

Tocilizumab 8 mg/kg IV si se asocia a SLC concurrente

Considerar traslado a UCI si ICANS asociado a SLC de grado ≥ 2

Grado 3

Cuidados complementarios, examen neurológico y terapia anti-IL-6 (si no se ha administrado anteriormente) como se recomienda para el grado 1

Se recomienda el traslado a la UCI

Corticosteroides como se recomiendan para el grado 2 si los síntomas empeoran a pesar de la terapia anti-IL-6, o en ausencia de SLC; continuar con los corticosteroides hasta la mejora y luego reducirlos gradualmente

Supervisar el papiledema con presión de apertura del líquido cefalorraquídeo

Control farmacológico de las crisis epilépticas (benzodiacepina para el tratamiento agudo; tratamiento con fármacos antiepilépticos)

Consulta neurológica y considerar repetir neuroimagen (TAC o RM), EEG y si el paciente presenta ICANS grado ≥ 3 persistente.

Grado 4

Controlar la PIC mediante terapia hiperosmolar con manitol o cloruro sódico hipertónico

Evaluar la necesidad de intubación

Terapia anti-IL-6

Dosis altas de corticosteroides hasta la mejora a grado 1

ICANS Grado 5

Desde el punto de vista clínico, el ICANS de grado 5 se define como la muerte debida al ICANS cuando no hay otra causa que sea el factor principal que haya provocado este desenlace.

SLC: síndrome de liberación de citocinas; TC: tomografía computarizada; EEG: electroencefalografía; PIC: presión intracraneal; UCI: unidad de cuidados intensivos; RM: resonancia magnética

Fuentes: Rivera 2020; Anderson 2019; Neelapu 2018

Cuadro 4. Manejo multidisciplinar de pacientes de edad avanzada/frágiles con ICANS

Los pacientes de edad avanzada/frágiles pueden correr el riesgo de sufrir un desacondicionamiento prolongado y una miopatía inducida por corticosteroides tras el tratamiento del ICANS. En esta población vulnerable se recomienda la evaluación geriátrica, la fisioterapia, el apoyo nutricional y la rehabilitación (Lin 2023).

estado mental (MMSE) para evaluar alteraciones en el habla, la orientación, la escritura y la concentración (Neelapu 2017).

Si bien la puntuación ICE es útil para evaluar a los pacientes con encefalopatía, la clasificación del ICANS requiere la evaluación de la puntuación ICE, así como la evaluación de otros dominios neurológicos, como el nivel de conciencia, los síntomas motores, las convulsiones y los signos de

presión intracraneal elevada/edema cerebral, que pueden ocurrir con o sin encefalopatía (Lee 2019). La gravedad del ICANS y el grado final del ICANS vienen determinados por el evento más grave entre los diferentes dominios (**Tabla 7**).

Gestión multidisciplinar

Como en el caso del SLC, el tratamiento del ICANS depende del grado de gravedad (**Cuadro 3**) e implica una atención multidisciplinar e intervenciones proactivas para mitigar

las complicaciones graves.

Los corticosteroides son el pilar del tratamiento del ICANS agudo, en el que se recomiendan dosis más elevadas para los grados más altos de ICANS. En la mayoría de los casos, el tratamiento con corticoides produce una rápida resolución del ICANS, incluso en los casos graves.

El antagonista del receptor de IL-1 anakinra se utiliza con frecuencia en pacientes con ICANS refractaria a esteroides. El anakinra puede utilizarse como complemento de los esteroides, pero se asocia con inmunosupresión.

Las medidas de apoyo incluyen la profilaxis de las convulsiones con levetiracetam, la derivación urgente a neurología y las revisiones por parte de este servicio, y el traslado a cuidados intensivos para su monitorización (**Cuadro 3**). El uso de la profilaxis de las convulsiones con levetiracetam o agentes antiepilépticos profilácticos varía entre las instituciones; algunas pueden iniciar el tratamiento con estos agentes el día de la infusión de linfocitos T-CAR, mientras que otras prefieren administrarlos al inicio de la toxicidad neurológica (Rivera 2020).

Tocilizumab suele prescribirse en casos de toxicidad neurológica en presencia del SLC según las directrices del tratamiento del SLC (Anderson 2019). Sin embargo, el tocilizumab tiene una eficacia limitada para resolver la neurotoxicidad, muy probablemente porque los linfocitos T-CAR y las citocinas inflamatorias pueden atravesar la barrera hematoencefálica, pero el tocilizumab tiene una escasa penetración en el SNC (Brudno 2019). El siltuximab también se ha utilizado para tratar la neurotoxicidad y los acontecimientos adversos neurológicos.

Síndrome similar al de la linfocitosis hemofagocítica (HLH) de las células efectoras inmunitarias (IEC)

En un paciente que ha recibido terapia T-CAR, el síndrome similar a la linfocitosis hemofagocítica asociada a células efectoras inmunitarias (IEC-HS) es un estado inflamatorio hipergrave potencialmente mortal que ahora se entiende como una complicación de la terapia T-CAR y no está relacionado con el SLC y el ICANS. Se caracteriza por una activación incontrolada de las células citolíticas naturales, los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos que provoca una disfunción multiorgánica. También suele observarse un empeoramiento de la citopenia, en particular una neutropenia grave, un aumento de la LDH y, a menudo, pruebas de función hepática anormales.

La incidencia de IEC-HS es baja y se ha informado que ocurre en alrededor del 3,5 al 15 % de los pacientes después de la infusión de linfocitos T-CAR; el diagnóstico depende del reconocimiento correcto, las características del paciente y el tipo de producto infundido (Sandler 2020). Sin embargo,

Cuadro 5. Intervenciones multidisciplinarias para el tratamiento de la hipogammaglobulinemia, la aplasia de linfocitos B y el riesgo de infección

- Establecer normas institucionales de atención para la prevención de infecciones si el paciente está en riesgo.
- Educar al paciente/cuidador sobre el riesgo de infección y la importancia del autocontrol y la detección precoz del aumento de la gravedad.
- Proporcionar al paciente/cuidador información sobre con quién ponerse en contacto y cuándo hacerlo en caso de que los síntomas empeoren.
- Mantener un contacto estrecho entre el hospital o la clínica que trata y la que deriva para garantizar que el paciente esté debidamente supervisado durante todo el proceso oncológico.

se considera una complicación potencialmente mortal. Aunque pueden aparecer síntomas similares a los de la IEC-HS en pacientes con SLC, la IEC-HS suele aparecer más tarde, a menudo después de que el SLC haya empezado a resolverse. Por lo tanto, un factor clave para diagnosticar la IEC-HS es su independencia cronológica del SLC (Hines 2023).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas incluyen progresión o nueva aparición de citopenias, hiperferritinemia, coagulopatía con hipofibrinogenemia o transaminitis. Los pacientes presentan signos y síntomas que se asemejan mucho a la aparición de una respuesta inflamatoria exagerada tras el SLC o la expansión de linfocitos T-CAR. Cabe destacar que todos los pacientes notificados hasta la fecha con toxicidades similares a las de la IEC-HS han padecido o padecen un SLC.

Gestión multidisciplinar

El reconocimiento precoz y el tratamiento rápido son fundamentales para lograr resultados favorables. A menudo se utilizan corticosteroides en dosis altas para tratar la IEC-HS (Ombada 2024; Hines 2023). Existe una amplia variación en cuanto a otros tipos de tratamientos utilizados en el ámbito clínico y la mayoría suelen seleccionarse en función de la etiología de la enfermedad. Las terapias dirigidas, como la anakinra, el ruxolitinib y el tocilizumab, pueden ayudar a controlar la inflamación. El emapalumab, aprobado recientemente por la FDA y eficaz en la HLH primaria, ha adquirido un uso fuera de indicación en la IEC-HS por su impacto biológico y su seguridad. Debe tenerse en cuenta el efecto de cualquier terapia sobre la eficacia de los linfocitos T-CAR y los tratamientos deben seleccionarse en función de un menor riesgo de impedir la actividad y persistencia de los linfocitos T-CAR (Hines 2023). Sin embargo, en los casos de IEC-HS de progresión rápida o potencialmente mortal, la supervivencia del paciente tiene prioridad sobre la longevidad de los linfocitos T-CAR.

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

y deben considerarse opciones de tratamiento, como terapias dirigidas a linfocitos T o el anticuerpo bloqueador del interferón gamma (IFN γ) emapalumab (Hines 2023).

El personal de enfermería desempeña un papel clave en la supervisión y evaluación para identificar cambios en el estado clínico del paciente.

- Debe realizarse un seguimiento rutinario de los hemogramas completos, la función renal y las infecciones.
- Cuidados de apoyo, administración y control de líquidos, antibióticos, transfusiones e intervenciones específicas en órganos.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

El SLT no es exclusivo de la terapia T-CAR, sino que puede ser el resultado de una destrucción rápida de las células tumorales después de varios tipos de tratamientos oncológicos. El riesgo de aparición de SLT es mayor en los pacientes con una carga de enfermedad importante, especialmente la LLA con infiltración medular extensa o el LNH con adenopatías voluminosas (Hirayama 2019). Muchos centros administran alopurinol profiláctico antes de la quimioterapia o la infusión celular (Brudno 2016). La supervisión del SLT incluye el análisis de los niveles de calcio, potasio, fósforo, creatinina y ácido úrico 2 o 3 veces a la semana. El SLT está relacionado con hipercalemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia (Maus 2016).

Gestión multidisciplinaria

La mayoría de los centros de tratamiento oncológico tienen protocolos estándar para abordar eficazmente el SLT, que suelen incluir hidratación agresiva y la posible administración de rasburicasa.

Hipogammaglobulinemia, aplasia de linfocitos B y riesgo de infección

Las infecciones bacterianas son más frecuentes en el primer periodo tras la infusión, mientras que las infecciones víricas suelen producirse más tarde (Kampouri 2022). La infección, pero no la recaída, el SLC o el ICANS, fue la causa de mortalidad en el 50,9 % de los pacientes según una revisión sistemática/metaanálisis (Cordas dos Santos 2024). La infección podría ser un resultado de la inmunosupresión subyacente, un efecto de la linfodepleción o una consecuencia de la toxicidad en la diana fuera del tumor, que deriva en agotamiento de los linfocitos B (Hirayama 2019). Las terapias T-CAR más investigadas son específicas para el antígeno CD19, que se expresa en los linfocitos B. La capacidad de los linfocitos T-CAR anti-CD19 para atacar a los linfocitos B malignos que expresan CD19 también provoca la destrucción de los linfocitos B normales, lo que con frecuencia produce hipogammaglobulinemia. La

hipogammaglobulinemia provoca una disminución de la producción de anticuerpos, lo que aumenta el riesgo de infecciones. Dado que los linfocitos T-CAR pueden persistir durante años en los pacientes, existe un riesgo a largo plazo de infección secundaria a la aplasia de linfocitos B y a la hipogammaglobulinemia prolongadas.

La hipogammaglobulinemia es una afección caracterizada por niveles bajos de inmunoglobulinas (anticuerpos) en la sangre, lo que debilita el sistema inmunitario y aumenta el riesgo de infecciones.

Gestión multidisciplinaria

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorios y controlados sobre el tratamiento de la hipogammaglobulinemia y el riesgo de infección, las recomendaciones se basan en la opinión de expertos, la experiencia específica de cada centro y los enfoques y estrategias de prevención de infecciones de otros contextos, como los trasplantes de células madre hematopoyéticas. Inicialmente, el tratamiento de las citopenias con G-CSF se aplazaba hasta que se resolvían las toxicidades agudas. Ahora, las pruebas en el mundo real han demostrado que el G-CSF puede administrarse ya en la primera semana, o incluso de forma profiláctica, sin aumentar el riesgo de SLC o ICANS ni los efectos negativos sobre la expansión de los linfocitos T-CAR. La mayoría de los pacientes recuperarán espontáneamente sus recuentos de neutrófilos o tendrán una mejoría en los recuentos después del G-CSF (Rejeski 2024).

Perspectivas futuras

A pesar de los importantes avances en la terapia T-CAR, siguen existiendo retos en la gestión de la citotoxicidad. El futuro de estos productos puede depender de una mejor gestión médica de los acontecimientos adversos y del desarrollo de estrategias innovadoras de terapia génica para disminuirlos. Las investigaciones en curso se centran en mejorar las estrategias de tratamiento para aumentar la seguridad de la terapia T-CAR. Algunas de estas estrategias son

Estrategias de suicidio: Para evitar efectos secundarios inesperados o erradicar los linfocitos T transducidos en casos como la enfermedad de injerto contra huésped o la toxicidad fuera del tumor podría ser eficaz el uso de genes inductores de seguridad que eliminen de forma selectiva y permanente los linfocitos T-CAR.

Inserción de timidina quinasa del virus del herpes simple (HSV-TK) en los linfocitos T-CAR para permitir que se dirijan a ellos y se eliminen si es necesario utilizando ganciclovir. Esta estrategia puede ayudar a

resolver algunos de los problemas de seguridad de la terapia T-CAR, como el SLC.

Linfocito T de doble diana que han sido alteradas para expresar dos CAR que reconocen dos marcadores específicos del cáncer con señales separadas y presentan una citotoxicidad significativa con efectos secundarios mínimos en los tejidos normales (Golmohammadi 2025).

La posología adaptada al riesgo de los linfocitos T-CAR (administrando dosis celulares más bajas a pacientes con una mayor carga de enfermedad) podría reducir la toxicidad, posiblemente sin afectar la eficacia, ya que una mayor carga de enfermedad se asocia a un mayor riesgo de SLC y neurotoxicidad. Evaluar más en profundidad esos enfoques adaptados al riesgo justifica la investigación (Brudno 2019).

Módulo IV: Administración de la terapia T-CAR

Referencias

- Anderson K, Latchford T. Associated toxicities: assessment and management related to CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:13-19
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular Therapy—Oncolytics* 2016; 3:16011; doi:10.1038/mto.2016.11
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34:45-55
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016; 30:3321-3330
- Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR T cell therapy: the efficacy and toxicity balance. *Curr Hematol Malig Rep* 2023; 18:9-18
- Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Medicine* 2024; 30:2667-2678
- Food and Drug Administration (FDA). Elimination of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T Cell Immunotherapies. Disponible en: FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T cell Immunotherapies | FDA. Consultado: julio de 2025.
- Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration.. 8.ª edición, versión 8.1. 2021 Disponible en: STS_5_2_041_FACT-JACIE Standards Eighth Edition_8_1_R2_12142021_ForWeb.pdf. Visitado en junio de 2025
- Golmohammadi M, Noorbakhsh N, Kavianpour M. CAR-T cell therapy: managing side effects and overcoming challenges. *Advanced Biomedical Research* 2025; 14:38\
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR T-Cell therapies. *CNS Drugs* 2018; 32:1091-1101
- Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018; 131:121-130
- Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplantation and Cellular Therapy* 2023; 29: P438.E1-438.E16
- Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Am J Hematol* 2019; 94:S42-S49
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379:64-73
- Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Review of Hematology* 2022; 15:305-320
- Kisielewski D, Naegel M. Advanced practice nursing and CAR-T cell therapy: opportunities, challenges and future directions. *Seminars in Oncology Nursing* 2024; 40:151628
- Kymriah 2021. Summary of Product Characteristics. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Visitado en mayo de 2021
- Lakomy T, Akhoundova D, Nilius H, et al. Early use of corticosteroids following CAR T-cell therapy correlates with reduced risk of high-grade CRS without negative impact on neurotoxicity or treatment outcome. *Biomolecules* 2023; 13:382. <https://doi.org/10.3390/biom13020382>
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124:188-195
- Lin RJ, Kim SJ, Brown S, et al. Prospective geriatric assessment and geriatric consultation in CAR T-cell therapy for older lymphoma patients. *Blood Advances* 2023; 7:3501-3505
- Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist* 2016; 21:608-617
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:47-62
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2018. https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah_ref_physician_guide_digital.pdf. Visitado en mayo de 2021
- Ombada M, Sandhu M. Immune effector cell-associated HLH-like syndrome as a post CAR T-cell therapy

complication of lymphoid malignancies. American Society of Hematology, Morning Report, November 2024. Disponible en Immune Effector Cell-Associated HLH-Like Syndrome as a Post CAR T-Cell Therapy Complication of Lymphoid Malignancies - Hematology.org. Consultado en julio de 2025

Perica, K., Curran, K.J., Brentjens, R.J., & Giralto, S.A. Building a CAR garage: Preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1135–1141.

Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol.* 2018; 11:35

Rejeski K, Jain MD, Shah NN, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management. *Lancet Haematology* 2024; 11:e459-470

Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with Car T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2018; 8:958-971

Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Marion Subklewe, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018; 6:56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9

Stenson C, Vidrine J, Dewhurst F, et al. A qualitative service evaluation of patient and caregiver experiences of CAR T therapy: Recommendations for service development and implications for palliative care teams. *Palliative Medicine* 2022; 25; 37:215-220

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nrs* 2019; 23:20-26

Teachy DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: One size does not fit 'ALL'. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:218. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.19

Yescarta 2020. Summary of Product Characteristics. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

[product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf](#). Visitado en mayo de 2021

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Resumen

- La aparición y la gravedad de las complicaciones tardías (que suelen producirse entre 29 y 100 días después de la transfusión) y a largo plazo (que se producen más allá de los 90 días después de la transfusión) pueden verse influidas por la edad del paciente, el tipo y la duración de las terapias previas, el tipo de cáncer subyacente y las toxicidades del tratamiento experimentadas previamente.
- Los costes económicos del tratamiento con linfocitos T-CAR son altos y las preocupaciones financieras podrían contribuir a las secuelas psicológicas, agravando aún más la ansiedad y los factores de estrés relacionados con esta novedosa terapia.
- Los pacientes y sus cuidadores deben entender la necesidad de ponerse en contacto con un profesional sanitario en caso de que se produzca algún cambio en su estado de bienestar, no solo en el periodo inmediatamente posterior a la infusión, sino también durante meses e incluso años después de la terapia T-CAR.
- La hipogammaglobulinemia, resultado de la aplasia de linfocitos B, se produce en todos los pacientes que responden y puede persistir durante varios años, lo que aumenta el riesgo de infección del paciente.
- Las segundas neoplasias malignas son una complicación tardía de la terapia T-CAR. Por lo tanto, se deben realizar pruebas de detección del cáncer periódicas y adecuadas a la edad, junto con un control periódico de los hemogramas para detectar neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento.

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

- I. Introducción
- II. Complicaciones tardías a largo plazo de la terapia T-CAR
 - A. Citopenias prolongadas
 - B. Infecciones tardías
 - C. Segundas neoplasias primarias
 - D. Neurotoxicidad de aparición tardía
 - E. Fertilidad
 - F. Disfunción orgánica
- III. Implicaciones psicosociales de la terapia T-CAR
 - A. Introducción
 - B. Angustia psicosocial
 - C. Supervivencia al cáncer
 - D. Estudios de calidad de vida
 - E. Atender las necesidades de los cuidadores
- IV. Aspectos económicos de la terapia T-CAR

Referencias

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Introducción

La terapia T-CAR se asocia a efectos secundarios tempranos que han sido documentados e investigados y que, como consecuencia, ahora son cada vez más manejables mediante algoritmos de tratamiento basados en protocolos [ver Módulo 3]. A medida que se amplían las indicaciones de la terapia T-CAR y aumenta constantemente el número de supervivientes, se hace más necesario mejorar la comprensión y desarrollar medidas preventivas de los resultados tardíos y a largo plazo de estas terapias.

Aunque se sabe que la mayoría de las reacciones adversas secundarias a los linfocitos T-CAR remiten en los primeros 30 días, algunas podrían persistir más allá de ese momento y podrían aparecer algunas complicaciones por primera vez después de los 30 días. Los factores predictivos comunes de la toxicidad tardía son la edad, el tipo y la duración de los tratamientos previos (es decir, quimioterapia, radioterapia, trasplante autólogo o alogénico de células madre), el tipo de cáncer subyacente, la naturaleza y la gravedad de las toxicidades agudas y las características de la estructura molecular del CAR. Cabe destacar que las toxicidades tardías de la terapia T-CAR pueden variar en función de la diana tumoral pertinente y de la construcción molecular CAR (Puckrin 2023).

Abordar estos retos únicos es fundamental para optimizar la calidad de vida, apoyar el bienestar mental y garantizar una atención integral durante todo el proceso posterior al tratamiento. Este análisis explora los efectos multifacéticos a largo plazo y psicosociales de la terapia T-CAR, destacando la necesidad de una investigación continua y un apoyo a la supervivencia adaptado.

Complicaciones tardías y a largo plazo de la terapia T-CAR

Las toxicidades tardías o a medio plazo se definen generalmente como las que ocurren aproximadamente entre 29 y 100 días después de la infusión. Las complicaciones a largo plazo se caracterizan generalmente por ser aquellas toxicidades que ocurren más de 90 días después de la infusión. Los datos de los estudios diseñados para investigar los acontecimientos adversos tardíos y a más largo plazo, especialmente en pacientes que se encuentran en remisión a largo plazo tras el tratamiento con linfocitos T-CAR, identifican cuatro complicaciones frecuentes: Agotamiento

de linfocitos B (aplasia), hipogammaglobulinemia, citopenias e infecciones (Tabla 1) (Cappell 2023). Se sabe que la terapia T-CAR tiene efectos duraderos en el sistema inmunitario. El CD19, por ejemplo, sigue expresándose en los linfocitos B no malignos y el BCMA en los linfocitos B no malignos. El agotamiento duradero de los linfocitos B tras la terapia T-CAR dirigida a CD19 se produce en entre el 25% y el 38% de los pacientes varios años después de la infusión de linfocitos CAR T (Cappell 2023). Del mismo modo, se ha observado una disminución prolongada de inmunoglobulinas, que conduce a una hipogammaglobulinemia persistente, en pacientes que recibieron terapia T-CAR dirigida al BCMA.

La aparición de toxicidades tardías observadas con la terapia T-CAR puede estar determinada o modificada por tratamientos previos contra el cáncer. Aunque las tasas de respuesta y las remisiones duraderas son alentadoras, se recomiendan estudios continuos para evaluar la incidencia de la mortalidad no relacionada con la recaída a fin de determinar si los supervivientes de linfocitos T-CAR tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general (Puckrin 2024).

Citopenias prolongadas

Las citopenias (o hematotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias) son un efecto tóxico agudo común del tratamiento con T-CAR. Las citopenias crónicas pueden persistir ≥ 3 meses después de la infusión y la neutropenia persistente afecta a alrededor del 10 % de los pacientes. La incidencia de citopenias de grado 3 a 4 en ≥ 3 meses es de aproximadamente el 15 % en pacientes con linfoma de linfocitos B (Logue 2021). Se observó neutropenia continua de grado ≥ 3 (en el 20 %) y trombocitopenia (en el 47 %) en pacientes con mieloma múltiple a los 100 días de la infusión de ide-cel (Munshi 2021). También se han observado citopenias crónicas tras el tratamiento con cila-cel (Martin 2023). El riesgo de citopenias se asocia al SLC de mayor grado, múltiples líneas de tratamiento previas, recepción de TCMH alogénico ≤ 1 año antes de la infusión de linfocitos T-CAR, citopenia basal y presencia de neoplasia de médula ósea (Brudno 2022).

Por lo general, las citopenias se resuelven con el tiempo y con los cuidados de apoyo adecuados (Puckrin 2024).

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapiaT-CAR

Tabla 1. Potenciales toxicidades a largo plazo tras la terapia T-CAR	
Acontecimiento	Gestión multidisciplinar y centrada en el paciente
Citopenia prolongada	Supervisión frecuente del hemograma completo con diferencial; apoyo con G-CSF y transfusión de eritrocitos y plaquetas según sea necesario. Proporcionar una lista de comprobación de autocontrol y los datos de contacto en caso de emergencia; hablar sobre el ritmo de actividad y los planes de vuelta al trabajo o a la escuela.
Hipogammaglobulinemia	Controlar mensualmente los niveles de inmunoglobulina; IG i.v. si hay infecciones recurrentes; considerar IG i.v. para nivel de IgG <200 mg/dL especialmente si el nivel de IgA también es bajo; identificación y corrección de infecciones, déficits nutricionales y medicación mielosupresora.
Infecciones	Evaluación frecuente y exhaustiva para detectar infecciones; profilaxis antimicrobiana y contra la pneumocystis e inmunizaciones (es decir, aciclovir o valaciclovir para el VHS y el VVZ) recomendadas durante > 6-12 meses; considerar profilaxis antimoho, antibacteriana y contra el virus de la hepatitis B para pacientes de alto riesgo; sustitución de inmunoglobulinas para pacientes con hipogammaglobulinemia; vacunación contra el SARS-CoV-2; vacunación anual contra la gripe. Educación del paciente sobre el autocontrol y la notificación temprana para mejorar el tratamiento precoz, proporcionar una lista de síntomas de alerta de infección y comentar las precauciones contra la infección (evitar las aglomeraciones, llevar mascarilla).
Neoplasias malignas secundarias	Realizar pruebas de detección del cáncer periódicas y adecuadas a la edad, junto con un control periódico de los hemogramas para detectar neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento; control frecuente de los SMD y los cánceres de piel; aconsejar el uso de protección solar y evitar las horas de máxima exposición al sol, consultar fuentes fiables de Internet (p. ej., ACS) para obtener información sobre cómo identificar cambios/anomalías en las lesiones cutáneas.
Neurotoxicidad tardía	Realizar un seguimiento neurológico a lo largo del primer mes posterior al tratamiento, estar atento a los cambios sutiles; derivar a fisioterapia/terapia ocupacional si es necesario. Indicar al paciente que no conduzca durante 8 semanas. Proporcionar una lista de cambios cognitivos/neurológicos a vigilar; proporcionar cuidados de apoyo como en el caso del ICANS; promover la actividad física, el sueño adecuado y ejercicios de entrenamiento cognitivo.
Psicosocial	Detectar y ofrecer medidas de apoyo a los pacientes con trastornos mentales mediante instrumentos validados para caracterizar la carga sintomática, la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Remitir a los servicios psicosociales si es necesario.
Fertilidad	Consultar con un especialista en preservación de la fertilidad antes del régimen de linfodepleción; recomendar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 6-12 meses después de la linfodepleción.
Trastornos autoinmunitarios	Revisar los antecedentes y realizar la exploración física en cada visita de seguimiento. Proporcionar una plantilla para llevar un diario de síntomas; explicar cuándo hay que acudir al médico
EICH (pacientes con aloTCH anterior o posterior)	Supervisión frecuente de los signos y síntomas de EICH aguda y crónica. Impartir formación sobre la EICH en relación con el cuidado de la piel, la boca y los ojos; comentar las vías de escalada para los brotes y con quién y cuándo ponerse en contacto con los profesionales sanitarios.
<p>ACS: American Cancer Society; aloTCH: alotrasplante de células madre hematopoyéticas; HC: hemograma completo; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; VHS: virus del herpes simple; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias; IVIG: inmunoglobulina intravenosa; SMD: síndrome mielodisplásico; CdV: calidad de vida; RBC: eritrocitos; VZV: virus de la varicela-zóster.</p> <p>Fuente: Puckrin 2024; Jain 2019; Buitrago 2019</p>	

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Infecciones tardías

Los receptores de la terapia T-CAR son vulnerables a las infecciones debido a los efectos del tratamiento previo contra el cáncer en el sistema inmunitario, los corticosteroides, la neutropenia prolongada, la aplasia de linfocitos B y el retraso en la reconstrucción de los linfocitos T. A pesar de los cambios inducidos por CAR en el sistema inmunitario, la incidencia de infecciones graves más de un mes después del tratamiento es relativamente baja en comparación con la incidencia en el primer mes tras la infusión de linfocitos T-CAR; la incidencia de infecciones graves disminuye con el tiempo (Cappell 2023).

Según un metaanálisis, más de la mitad de las muertes sin recaída se atribuyeron a complicaciones infecciosas (50,9 %). Sin embargo, no se especificó el patógeno causante en la mayoría de los casos mortales (Cordas dos Santos 2024). Además, las infecciones predominaron como causa de muerte en el mundo real en mayor medida que en los ensayos clínicos, y fueron la principal causa de muerte sin recaída independientemente del cáncer subyacente o del producto de linfocitos T-CAR administrado (Cordas dos Santos 2024).

Segundas neoplasias primarias

En teoría, las segundas neoplasias, como las neoplasias mieloides y de linfocitos T, podrían producirse por eventos adversos de integración génica (mutagénesis insercional) (Cappell 2023). Los datos de estudios de seguimiento de cohortes grandes indican una incidencia de neoplasias malignas secundarias tras la infusión de CAR de entre el 4 y el 16% (Cappell 2023), aunque estas bajas cifras no proporcionan pruebas concluyentes del riesgo de segundas neoplasias malignas tras la terapia T-CAR (Elsallab 2024). Según un metaanálisis, las segundas neoplasias (más comúnmente síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda) siguen a las infecciones como la causa especificada más común de muerte no relacionada con recaída tras el tratamiento con T-CAR; estos autores también reconocen la dificultad de identificar si la carga de tratamiento previa o la terapia con T-CAR contribuyeron a la etiología de una segunda neoplasia maligna (Cordas dos Santos 2024).

Aunque se ha observado la aparición de neoplasias ya unas semanas después de la infusión, las incidencias citadas no son superiores a las de los pacientes tratados previamente con quimioterapia intensiva. Sin embargo, el riesgo fue suficiente para que la FDA y la EMA exigieran que los productos de linfocitos T-CAR incluyeran una advertencia de recuadro negro por escrito sobre el riesgo asociado de neoplasias hematológicas

secundarias con los productos de linfocitos T-CAR.

[La FDA ha eliminado las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) para las terapias T-CAR. Los productos siguen estando sujetos a un control de seguridad mediante requisitos de notificación de acontecimientos adversos que incluyen la notificación de segundas neoplasias primarias. Ver: [La FDA elimina las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos \(REMS\) para las Inmunoterapias Autólogas con Linfocitos T Receptores de Antígenos Quiméricos CAR | FDA](#)].

A medida que las terapias T-CAR se extiendan a afecciones no malignas, será cada vez más importante rastrear e identificar la incidencia de segundas neoplasias para obtener información valiosa para la atención de los pacientes y el desarrollo futuro (Elsallab 2024).

Neurotoxicidad de aparición tardía

Aproximadamente el 10 % de los pacientes experimentan ICANS de aparición tardía con confusión y convulsiones que ocurren tan tarde como 3 a 4 semanas después de la infusión (Neelapu 2018) y neurotoxicidad tardía que ocurre tan tarde como 6 a 9 meses después del tratamiento (Bader 2021). Los síntomas incluyen trastornos del estado de ánimo, deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular y neuropatía. Los factores de riesgo pueden incluir ICANS graves o niveles más altos de fatiga, ansiedad y depresión al inicio del estudio.

La forma y el tipo de neurotoxicidad de aparición tardía difieren según el producto administrado. La terapia T-CAR dirigida al BCMA, por ejemplo, se ha asociado a síntomas similares al parkinsonismo de aparición tardía (Karschnia 2025), que pueden no ser reversibles (Gust 2023). En comparación, las neurotoxicidades de aparición aguda podrían ser totalmente reversibles, mientras que las toxicidades de aparición tardía podrían tener resultados menos favorables (Karschnia 2025). Por lo tanto, es esencial realizar un seguimiento estrecho y seguir investigando para identificar, gestionar y, posiblemente, prevenir mejor las complicaciones neurológicas tardías, con el fin de mejorar los resultados a largo plazo de los receptores de T-CAR.

Cabe destacar que no sólo puede producirse neurotoxicidad tardía asociada a T-CAR, sino también a la fludarabina. Los síntomas incluyen alteraciones visuales de rápida progresión, que avanzan hasta llegar a cuadriparesia, demencia, neuropatía periférica, ceguera, coma y muerte. Los signos de leucoencefalopatía tóxica aguda son evidentes en la RM cerebral (Graham 2025).

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Efectos psicosociales

Numerosos estudios han revelado una carga significativa de malestar psicológico entre los pacientes que han recibido linfocitos T-CAR, incluidos síntomas frecuentes de ansiedad, depresión y trastorno de estrés posttraumático (Puckrin 2024). Aunque los pacientes pueden experimentar un deterioro a corto plazo de su calidad de vida (CdV) durante las 2 primeras semanas tras la infusión, el éxito del tratamiento con T-CAR puede proporcionar una mejora rápida, significativa y duradera de la CdV [véase la sección siguiente].

Fertilidad

Se sabe poco sobre los posibles efectos en la fertilidad de mujeres y hombres y se desconocen las consecuencias de la transmisión de linfocitos T-CAR a través de la placenta o la lactancia materna. Se necesitan más investigaciones sobre las consideraciones reproductivas de la terapia T-CAR y el impacto en un feto en desarrollo. Esta investigación será esencial para asesorar a los pacientes sobre las opciones de preservación de la fertilidad y para elaborar recomendaciones relativas al embarazo y la lactancia tras la terapia T-CAR.

Disfunción orgánica

Por lo general, las toxicidades orgánicas de aparición tardía son infrecuentes tras la terapia T-CAR. Sin embargo, el SLC grave puede provocar complicaciones cardiopulmonares agudas graves, que a su vez pueden causar disfunción cardíaca persistente en pacientes con factores de riesgo preexistentes. Los efectos acumulativos de la quimioterapia previa, la radiación, el trasplante de células madre y los corticosteroides pueden poner a los pacientes en riesgo de disfunción orgánica tardía.

Implicaciones psicosociales de la terapia T-CAR

Introducción

Como las indicaciones para el uso de la terapia T-CAR incluyen la enfermedad refractaria o que ha recidivado con el tratamiento estándar, los pacientes y sus familias han acumulado experiencia para hacer frente al cáncer, el tratamiento oncológico y sus efectos secundarios. Las implicaciones psicológicas de la terapia T-CAR se han explorado en pocos estudios, que no han incluido evaluaciones de la calidad de vida. Según una metátesis (Xie 2024), antes de recibir la terapia T-CAR, los pacientes declararon experimentar una serie de emociones y angustia, como excitación, nerviosismo, ansiedad y angustia emocional, física, relacional y

espiritual. En otro estudio se informó de prevalencia de ansiedad y síntomas depresivos en el 13,8 % al 40 %, respectivamente, en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas malignas en la semana 4 después de la terapia T-CAR (Dai 2021). Del mismo modo, en una mediana de 3 años después del tratamiento con T-CAR, al menos la mitad de los pacientes entrevistados informaron haber pasado por sentimientos de ansiedad, depresión o dificultad cognitiva (Ruark 2020).

Anteriormente, las terapias T-CAR se administraban en el ámbito hospitalario debido al riesgo de SLC e ICANS. En la actualidad se tiende a administrar estos productos en pacientes ambulatorios cuando, desde el punto de vista del paciente, se considera seguro hacerlo. Esto es posible si se tienen en cuenta varios factores, como el perfil de eficacia y seguridad del producto, las características del paciente y de la enfermedad, la infraestructura del centro, los aspectos logísticos, las implicaciones económicas y las consideraciones reguladoras (Pérez 2024). El motor de este cambio es la necesidad de reducir los costes sanitarios, optimizar la utilización de los recursos y aumentar la satisfacción y la comodidad de los pacientes (Oluwole 2024). Sin duda, pasará algún tiempo hasta que la terapia T-CAR ambulatoria esté ampliamente disponible y la mayoría de los pacientes puedan someterse a un tratamiento ambulatorio. Aun así, muchos de los obstáculos y dificultades a los que se que enfrentan los pacientes, las familias y los cuidadores cuando el tratamiento se administra en centros hospitalarios, como estar lejos del hogar y de las redes de apoyo, podrían superarse o minimizarse si el tratamiento ambulatorio se convirtiera en la atención estándar.

Angustia psicosocial

La angustia se ha propuesto como una palabra que describe las preocupaciones emocionales experimentadas por los pacientes con cáncer (Holland 2007). La angustia va desde trastornos de adaptación hasta enfermedades psiquiátricas diagnosticables. Una forma sencilla de detectar la angustia es utilizar la pregunta de ítem único recomendada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que permite a los pacientes identificar su nivel de angustia utilizando una escala de 0 a 10 (una escala de 0 a 10, ¿cómo calificaría su nivel de angustia?). Una puntuación notificada por el paciente de 4 o más indica la necesidad de que los profesionales sanitarios hagan más preguntas para determinar la causa de la angustia y deriven al paciente a servicios de atención psicosocial o de apoyo, según corresponda (Holland 2007).

Los pacientes y sus cuidadores suelen ocultar malentendidos respecto a su pronóstico o dudan al

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

hacer preguntas, lo que interfiere en su capacidad de participar en la toma de decisiones informadas sobre su asistencia sanitaria (Odejide 2020). Las directrices actualizadas de la EBMT (Graham 2025) recomiendan que a todos los pacientes con tratamiento planificado con linfocitos T-CAR se les ofrezca una evaluación o consulta psicológica rutinaria previa al tratamiento que se centre en discutir los pensamientos y sentimientos del paciente sobre el tratamiento y en establecer la necesidad de apoyo continuo. Las recomendaciones de la EBMT hacen hincapié en el uso de una herramienta validada de resultados comunicados por los pacientes para recopilar información periódicamente y supervisar su estado. A más largo plazo, debe animarse a los pacientes y familiares a participar en grupos de apoyo (Graham 2025), que ofrecen apoyo emocional y moral, así como la oportunidad de compartir experiencias y fomentar un sentimiento de comunidad.

Lo ideal es que las conversaciones sobre las opciones asistenciales, que podrían incluir las preferencias de atención al final de la vida, se lleven a cabo en el contexto de la información sobre el pronóstico para fomentar la toma de decisiones informadas (Gilligan 2017). Los pacientes y cuidadores que comunican sus objetivos asistenciales tienen más probabilidades de recibir una atención coherente con sus preferencias. Además, la promoción de una atención centrada en el paciente que respete las preferencias individuales al final de la vida se logra a través de conversaciones oportunas relacionadas con los objetivos de la atención que tienen lugar al principio de la trayectoria asistencial (Odejide 2020).

Supervivencia al cáncer

La supervivencia al cáncer se ha definido como que empieza en el momento del diagnóstico del cáncer y dura toda la vida, y se centra en la salud de una persona (incluido el bienestar físico, emocional y financiero) después del tratamiento. Por lo tanto, la asistencia sanitaria a los supervivientes debe formar parte del proceso de asistencia oncológica. Dado que el cáncer rara vez se vive en soledad, los marcos de supervivencia incluyen explícitamente a los familiares, amigos y cuidadores como parte de la unidad de atención

Las consecuencias psicológicas de ser un superviviente de cáncer pueden incluir depresión y ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), miedo a la recurrencia y al regreso al trabajo, preocupación por cuestiones financieras (Shapiro 2018), frustración y dificultad para planificar el futuro. A pesar de la aparición frecuente de estos problemas psicosociales, suelen estar

infradiagnosticados e infratratados. No obstante, hay intervenciones de abordaje relativamente fáciles de implementar, como la práctica del mindfulness (atención y consciencia plenas) y la terapia de reducción del estrés, el aumento de la actividad física y la formación del paciente (Shapiro 2018).

Los pacientes de edad avanzada suelen formar parte de la población de los estudios del mundo real y el número de pacientes de edad avanzada que sobreviven a un diagnóstico de cáncer sigue aumentando. Esta población especial plantea retos a los sistemas sanitarios y, cuando se les pregunta por sus objetivos, los pacientes de edad avanzada podrían responder que valoran más desenvolverse independientemente y conservar las capacidades cognitivas que alargar su vida. El uso de herramientas validadas de evaluación geriátrica específicas para detectar e identificar problemas en pacientes de edad avanzada, como déficits cognitivos (p. ej., el Miniexamen del estado mental modificado) o fragilidad (p. ej., Clinical Frailty Scale), puede ser beneficioso para identificar efectos tardíos del tratamiento y desarrollar intervenciones adecuadas a la edad en esta población.

El fomento de la salud es una base para mejorar la salud y el bienestar, y esto es especialmente cierto para el caso de los supervivientes de cáncer. Las intervenciones dirigidas a promover la salud pueden ayudar a superar los problemas fisiológicos y psicológicos que experimentan los supervivientes de cáncer (López 2021). Por ejemplo, el ejercicio mejora el funcionamiento físico y psicológico de las supervivientes de cáncer de mama (Courneya 2002), el Qigong fue una intervención de enfermería eficaz para reducir la fatiga (Hong 2003), y se demostró que el mindfulness ayuda a las supervivientes de cáncer a gestionar mejor el estrés y las emociones, y a sentirse más relajadas (Goei 2019). Al considerar la promoción integral de la salud, se identificó que la disponibilidad y el uso de una red social que incluya fuentes de apoyo emocional es un factor importante directamente relacionado con una mejor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en adultos supervivientes de cáncer (Gudina 2021).

Cuadro 1: Intervenciones de promoción de la salud en apoyo de la supervivencia

- Control del peso
- Actividad física y/o ejercicio regular
- Alimentación saludable
- Dejar de fumar
- Disminuir el consumo de alcohol
- Buscar y mantenerse abierto a recibir apoyo social y emocional de familiares y amigos.

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Estudios de calidad de vida

A pesar de los avances terapéuticos, un porcentaje sustancial de pacientes diagnosticados con neoplasias hematológicas malignas agresivas de linfocitos B recaerán o tendrán enfermedad refractaria al tratamiento. Muchos de estos pacientes experimentan una importante carga de síntomas físicos y psicológicos y un deterioro de la calidad de vida. Es comprensible el miedo a la recidiva, después de haber experimentado una recaída tras dos o más tratamientos anteriores. Aunque los pacientes (y sus cuidadores) obviamente tienen la esperanza de curación, desde un punto de vista realista y médico, en la actualidad la terapia T-CAR ofrece a los pacientes, en la mayoría de los casos, el control de su enfermedad durante un periodo de tiempo indeterminado.

A continuación se mencionan los puntos clave de los estudios sobre CdV/CVRS en pacientes que han recibido terapia T-CAR. Aunque existen datos procedentes de ensayos clínicos, se necesitan datos de entornos reales para respaldar una toma de decisiones compartida e informada.

- La carga sintomática experimentada por los pacientes sometidos a terapia T-CAR es considerable durante la hospitalización (semana 4 tras la infusión), y está estrechamente relacionada con una disminución de la CdV. La prevalencia de la fatiga notificada por los pacientes en el grupo de estudio fue del 89,7 %, el 79,4 % declaró trastornos del sueño y el 66 % una disminución del apetito. Los autores recomiendan mejorar las intervenciones para el tratamiento de los síntomas tras la infusión (Dai 2025).
- Del mismo modo, la calidad de vida, la depresión, la ansiedad y los síntomas físicos empeoraron 1 semana después de la infusión, seguidos de mejoras en la calidad de vida, la angustia psicológica y los síntomas físicos 6 meses después de la infusión de linfocitos T-CAR (Johnson 2023).
- La calidad de vida mejoró o se mantuvo estable durante el primer año tras el tratamiento con T-CAR. Sin embargo, la enfermedad activa y un mayor número de líneas de tratamiento previas se asociaron a un empeoramiento de la calidad de vida. La carga global de toxicidad disminuyó hasta el día 180, con un posterior empeoramiento en el día 360 (Hoogland 2024).

- La mejora de la CVRS fue clínicamente relevante a los 3, 6 y 12 meses. La mejora de la CVRS global, la fatiga y la ansiedad fue clínicamente relevante, aunque entre el 20 y el 40 % de los pacientes experimentaron fatiga persistente, angustia psicológica y trastornos cognitivos a lo largo del tiempo (Perthus 2024), lo que subraya la necesidad de apoyo más allá del período inicial posterior al tratamiento.
- Los resultados comunicados por los pacientes indicaron que la mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento sostenido de los síntomas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ciltacabina que con el tratamiento estándar; aunque las puntuaciones de salud disminuyeron en los primeros 6 meses tras el tratamiento, a los 12 meses una mayor proporción de pacientes tratados con ciltacabina comunicaron una disminución clínicamente significativa de su carga sintomática total y un aumento clínicamente significativo de su puntuación de salud global (Mina 2025).
- Los resultados comunicados por los pacientes unos 18 meses después del tratamiento identificaron mejoras significativas y clínicamente significativas en la fatiga, el dolor y el funcionamiento físico en comparación con el grupo del régimen de tratamiento estándar. Ide-cel mejoró tanto la calidad como la duración de la supervivencia en el mieloma múltiple recidivante/refractario fuertemente pretratado. Tras la terapia T-CAR se produjo una mejora de la CdV frente a la estabilización de la CdV con el tratamiento estándar (Delforge 2024).

Atender a las necesidades de los cuidadores

Los pacientes que reciben linfocitos T-CAR están obligados, en la mayoría de los centros, a contar con la presencia de un cuidador durante su periodo de recuperación. Mientras prestan apoyo físico y emocional al superviviente de cáncer, los cuidadores suelen experimentar ellos mismos efectos adversos para la salud y angustia emocional, como la angustia resultante de la enfermedad recidivante/refractaria del paciente y la incertidumbre sobre los resultados de la terapia T-CAR (Barata 2021).

Las necesidades del cuidador cambian según van variando las necesidades de la persona a la que cuidan. Aun así, algunos problemas son predecibles, como la fatiga, el insomnio, la pérdida de apetito y de peso,

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Cuadro 2. Intervenciones para ayudar a pacientes y cuidadores a afrontar los aspectos económicos del tratamiento

- Al principio del tratamiento, se debe hablar abiertamente con los pacientes y los cuidadores sobre los costes reales y totales del tratamiento.
- Se debe remitir y animar a los pacientes a utilizar recursos de ayuda económica.
- Realizar una evaluación continua del paciente y del cuidador para detectar secuelas psicosociales de la carga económica del tratamiento, incluido el miedo a la recidiva, y derivar a los servicios psicosociales según proceda

Adaptado de: Buitrago, 2019

la ansiedad y la pérdida de ingresos (Girgis 2013), y los cuidadores a menudo experimentan niveles significativos de agotamiento y cansancio emocional. En comparación con los pacientes, es menos probable que los cuidadores utilicen los servicios de salud mental a pesar de sus altos niveles de angustia. En el primer estudio publicado sobre cuidadores de pacientes tratados con T-CAR, por ejemplo, un peor estado de salud del paciente se asoció con una peor depresión y angustia del cuidador a lo largo del tiempo (Barata 2021). Del mismo modo, un estudio más reciente observó que los cuidadores informaban de deterioros de la CdV que no cambiaban con el tiempo, como síntomas de depresión y ansiedad clínicamente significativos (Barata 2024). Sin embargo, los cuidadores con mayor capacidad emocional para afrontar el pronóstico experimentaron menos síntomas de ansiedad y los que fueron capaces de adaptarse a la situación mostraron menos angustia psicológica. En general, parece que el cuidado de un paciente que recibe tratamiento con T-CAR tiene un impacto intenso en la CdV de los cuidadores y que se les debe proporcionar un apoyo proactivo.

La identificación temprana y la derivación al apoyo adecuado, como un trabajador social o un psicólogo, es imprescindible para este grupo de cuidadores. Las intervenciones destinadas a proporcionar estrategias de apoyo emocional pueden mejorar el malestar psicológico en los cuidadores (Treanor 2020) y, en particular, las intervenciones que promueven la capacidad emocional para afrontar el pronóstico pueden ser beneficiosas (Barata 2024). Los resultados ponen de relieve aún más la necesidad de abordar el bienestar de los cuidadores, preferiblemente antes de la terapia T-CAR, y de realizar un seguimiento de los posibles efectos a más largo plazo de la terapia T-CAR en los resultados de los cuidadores.

Aspectos económicos de la terapia T-CAR

Un debate sobre la supervivencia tras la terapia T-CAR no estaría completo sin mencionar el impacto del coste del tratamiento en el paciente y su familia. Los costes económicos son altos [\[ver el Módulo 2\]](#) y es posible que las preocupaciones económicas contribuyan a las secuelas psicológicas que podrían agravar aún más la ansiedad y los factores de estrés relacionados con el tratamiento (Buitrago 2019). Aunque el precio del tratamiento en sí mismo es elevado, la acumulación de gastos adicionales, como los de transporte y alojamiento si el tratamiento no tiene lugar a nivel local puede ser prohibitiva. Algunas consecuencias de la carga económica del cáncer son:

- Incumplimiento terapéutico
- Menor calidad de vida relacionada con la salud y la salud mental, la satisfacción con las actividades sociales y las relaciones
- Agotamiento de los ahorros, declaración de quiebra, que se asocia a un mayor riesgo de mortalidad (NCI , 2018).

Se debe animar a los pacientes y a sus familias a que busquen asesoramiento financiero y se les deben facilitar recursos que puedan proporcionarles ayuda (Cuadro 2). La cobertura del tratamiento y los costes asociados varían enormemente entre países y compañías de seguros, por lo que es recomendable informarse antes de iniciar el tratamiento.

El futuro de la terapia T-CAR depende no sólo de los avances científicos, sino también de la reorganización de las cadenas de suministro, la logística y el aumento de la fabricación de productos T-CAR, todo lo cual puede repercutir positivamente en el coste del tratamiento. Según un reciente análisis empresarial, el sector avanza hacia la consecución de un coste de 30 000 dólares estadounidenses por dosis de T-CAR (KPMG 2025), frente al coste medio actual del tratamiento ambulatorio de 414 393 dólares estadounidenses. Las recomendaciones para lograr un menor coste por dosis incluyen

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

- Optimizar los centros de tratamiento y la capacidad logística: evaluar periódicamente la capacidad y adaptarse a la creciente demanda, posible inicio de la fabricación de linfocitos T-CAR en el punto de atención o in situ.
- Alcanzar la excelencia operativa: optimizar los procesos operativos, crear flexibilidad para adaptarse a las tecnologías del futuro
- Garantizar la viabilidad económica: equilibrar los costes manteniendo la calidad y la innovación (KPMG 2025).

Los resultados de las investigaciones indican que las terapias T-CAR tienden a ser, en general, más eficaces que los tratamientos comparables. Se necesitan más pruebas, especialmente las obtenidas en estudios de coste-efectividad, para comprender mejor el valor de la terapia T-CAR en diversas poblaciones de pacientes.

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

Referencias

- Bader T, Johnson BD, Hamadani M. Delayed neurotoxicity after axicabtragne ciloleucel therapy in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2021; 56:683-685
- Barata A, Dhawale T, Newcomb RA, et al. Quality of life and prognostic awareness in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:P452. E1-452.E11
- Barata A, Hoogland AI, Hyland KA, et al. Quality of life in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Psycho-Oncology* 2021;1-8. DOI: 10.1002/pon.5674
- Brudno JN, et al. Acute and delayed cytopenias following CAR T-cell therapy: an investigation of risk factors and mechanisms. *Leukemia, Lymphoma* 2022; 63:1849-1860
- Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, et al. Adult survivorship: considerations following CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nrs* 2019; 23(Suppl):42-48
- Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2023; 20:359-371
- Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Medicine* 2024; doi.org/10.1038/s41591-024-03084-6
- Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE. Correlates of adherence and contamination in a randomized controlled trial of exercise in cancer survivors: an application of the theory of planned behavior and the five factor model of personality. *Ann Behav Med.* 2002;24(4):257-68.
- Dai H, Xu S, Wang Z, et al. Quality of life and symptom burden among hematologic malignancy patients undergoing CAR-T therapy: a cross sectional study. *Scientific Reports* 2025; 15:17763. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02720-6>
- Dai H, Xu S, Han J, et al. Prevalence and factors associated with anxiety and depressive symptoms among patients hospitalized with hematological malignancies after chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) therapy: a cross-sectional study. *J Affect Disord* 2021; 286:33-39
- Delforge M, Patel K, Eliason L, et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomized, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematology* 2024; 11:e216-227
- Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA Adverse Events Reporting System. *Blood* 2024; 20:2099-2105
- Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:3618-3632
- Girgis A, Lambert S, Johnson C, Waller A, Currow D. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract* 2013; 9:197-202
- Goei L-P. Preventing psychological symptoms and enhancing psychological well-being among adult cancer survivors through the mindfulness-based psychoeducation programme: a feasibility study. Unpublished Honours thesis. Alice Lee Centre for Nursing Studies, Young Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; 2019
- Graham CE, Velasco R, Tomas AA, et al. Non-ICANS neurological complications after CAR T-cell therapies : recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Lancet Oncology* 2025; 26:e203-213
- Gudina AT, Cheruvu VK, Gilmore NJ, et al. Health related quality of life in adult cancer survivors: importance of social and emotional support. *Cancer Epidemiology* 2021; 29:74:101996
- Gust J. BCMA-CAR T-cell treatment-associated parkinsonism. *Blood* 2023; 142:1181-1183
- Holland JC, Bultz BD. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:3-7
- Hong EY. The effect of Yudongkong exercise in fatigue, difficulty of daily activities and symptoms of side effect in advanced gastric cancer patients receiving chemotherapy. PhD dissertation. Seoul, Korea: Yonsei University; 2003
- Hoogland AI, Barata A, Li X, et al. Prospective assessment of quality of life and patient-reported toxicities over the first year after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:1219.e1-1219e11
- Karschnia P, Dietrich J. Neurological complications of CAR T cell therapy for cancers. *Nature Reviews Neurology* 2025; 21:422-431
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen

Módulo V: Implicaciones psicosociales y a largo plazo de la terapia T-CAR

receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

Johnson PC, Dhawale T, Newcomb RA, et al. Longitudinal patient-reported outcomes in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Advances* 2023; 7:3541-3550

KPMG. The USD 30K CAR T therapy: a future within reach? 2025. Disponible en: The USD 30k CAR-T therapy: a future within reach?. Consultado en julio de 2025

Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106:978-986

Lopez V, Klainin-Yobas P. Health Promotion Among Cancer Patients: Innovative Interventions. 2021 Mar 12. En: Haugan G, Eriksson M, editors. *Health Promotion in Health Care – Vital Theories and Research* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. Capítulo 17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585662/> doi: 10.1007/978-3-030-63135-2_17

Martin T, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:1265-1274

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48

Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4:629-637

Mina R, Mylin AK, Yokioyama H, et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematology* 2025; 12:e45-e56

Munshi NC, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New Engl Journal of Medicine* 2021; 384:705-716

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018; 15:47-62

Odejide OO, Uno H, Murillo A, et al. Goals of care discussions for patients with blood cancers: association of person, place and time with end-of-life care utilization.

Cancer 2020; 126:515-522

Oluwole OO, Dholaria B, Knight TE, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in the outpatient setting: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:131-142

Perez A, Sagheer TA, Nahas GR, Linhares YPL. Outpatient administration of CAR T-cell therapy: a focused review with recommendations for implementation in community based centers. *Frontiers in Immunology* 2024; 15:1412002

Perthus A, Colin F, Charton E, et al. Remission after CAR T-cell therapy: Do lymphoma patients recover a normal life? *Hemasphere* 2024; 8:e72

Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:34-43

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00375-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2)

Shapiro CL. Cancer survivorship. *N Engl J Med* 2018; 379:2438-2450

Treanor J. Psychosocial support interventions for cancer caregivers: reducing caregiver burden. *Current Opinion in Supportive Palliative Care* 2020; 14:247-262

Xie C, Duan H, Liu H, et al. Promoting patient-centered care in CAR T therapy for hematologic malignancy: a qualitative meta-synthesis. *Supportive Care in Cancer* 2024; 32:591

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Datos breves:

- La terapia T-CAR representa un cambio favorable en el tratamiento de la LLA refractaria/recidivante en niños y adultos jóvenes, pero está asociada a reacciones adversas particulares y potencialmente intensas.
- Es posible que la leucaféresis de linfocitos T sea más complicada en los niños, debido a la fisiología y a la mayor susceptibilidad a la hipotermia o la hipocalcemia durante el proceso.
- La detección precoz del síndrome de liberación de citocinas (SLC) podría resultar difícil en los pacientes pediátricos, pero es esencial para reducir los riesgos de secuelas potencialmente mortales.
- Se recomienda emplear herramientas diseñadas específicamente para la población pediátrica a fin de evaluar los signos y síntomas de neurotoxicidad relacionados con los linfocitos T-CAR, como temblores, cambios en el habla o delirios.
- Según los resultados de los estudios, el plazo de mejora de la CdV después de la terapia T-CAR fue más corto que el del tratamiento tradicional para la LLA recidivante/refractaria, y estas mejoras en la calidad de vida continuaron durante los 36 meses de seguimiento.

- I. Introducción
- II. Indicaciones
 - A. Resultados de los estudios
- III. Requisitos de los pacientes
 - A. Detección de infección
- IV. IV. Preparación para la administración de los linfocitos T-CAR en el entorno pediátrico
 - A. Leucaféresis
 - B. Quimioterapia puente
 - C. Linfodepleción
- V. Administración y supervisión de la terapia T-CAR
 - A. Consideraciones institucionales
 - B. Gestión de los pacientes que reciben linfocitos T-CAR
 - C. Formación de pacientes, padres y cuidadores
 - D. Tratamiento de las reacciones a la infusión
- VI. Reconocimiento y abordaje de las reacciones adversas del tratamiento
- VII. Secuelas psicosociales del tratamiento T-CAR tratamiento y calidad de vida
- VIII. Complicaciones a largo plazo
 - A. Efectos tardíos del tratamiento del cáncer en pacientes pediátricos
- IX. Aspectos financieros del tratamiento
- X. Perspectivas futuras

Referencias

¹ Este módulo contiene información específica sobre la administración de la terapia con células CAR-T a pacientes pediátricos. Los módulos 1, 2, 3, 4 y 5 proporcionan información detallada sobre el sistema inmunitario, la administración de la terapia con células CAR-T, el manejo de los efectos secundarios y los cuidados a largo plazo.

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en los niños y representa entre el 75 % y el 80 % de las leucemias agudas pediátricas (Chessells 2003). La LLA de linfocitos B precursores (LLA-B) es el tipo más común de LLA y comprende más de 20 subtipos de prevalencia variable según la edad. En las últimas décadas, se ha logrado una drástica mejora en la supervivencia de la LLA pediátrica, en gran parte gracias a un mayor conocimiento de la genética molecular y la patogénesis de la enfermedad, al uso de una terapia adaptada al riesgo y de nuevos fármacos dirigidos, así como al trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (NCIa 2021).

Alrededor del 2 al 3 % de los pacientes presentan enfermedad refractaria que no responderá a la quimioterapia y entre el 15 y el 20 % tendrán recidiva. El lugar de la recidiva y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recidiva son dos factores de riesgo importantes que se usan para determinar el pronóstico y el enfoque del tratamiento posterior (NCIa 2021). En la LLA-B, las mutaciones en los genes influyen en la recidiva, ya que confieren resistencia a la quimioterapia (Meyer 2013). La LLA refractaria/recidivante en esta población es difícil de tratar y, tradicionalmente, ha tenido un pronóstico malo, sobre todo en los pacientes con enfermedad con Filadelfia (Ph) negativo (NCIa 2021). Utilizando el enfoque terapéutico convencional, la intensidad de la quimioterapia se ha elevado hasta el límite de la tolerancia y las mejoras adicionales en los resultados y la reducción de los efectos adversos requieren ahora abordajes novedosos (Inaba 2020).

A grandes rasgos, los linfocitos T-CAR se generan modificando genéticamente los linfocitos T del propio paciente obtenidos mediante leucaféresis. Las células aisladas se activan y se someten a la modificación genética mediante transducción vírica o transferencia genética no vírica (**Figura 1**). Después de la modificación o rediseño, los linfocitos T-CAR expresan un receptor quimérico de superficie celular (CAR) diseñado que comprende un dominio extracelular de reconocimiento de antígeno. Esa porción extracelular del CAR permite que reconozca un antígeno específico (como el CD19) y los dominios de señalización estimulan la proliferación de los linfocitos T, la citólisis y la secreción de citocinas, posibilitando la

eliminación de la célula diana (como p. ej., un linfocito B) (Mahadeo 2019). [Véase el módulo 2 para obtener información detallada sobre el proceso de fabricación de células T-CAR].

Indicaciones

La terapia con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR) dirigida al CD19 es una estrategia de tratamiento para los pacientes pediátricos con enfermedad LLA-B refractaria o que están en una segunda o posteriores recidivas (NCIa 2021). Una diana de los linfocitos T modificados con CAR que se utiliza de forma generalizada es el antígeno CD19, que se expresa en casi todos los linfocitos B normales y en la mayoría de las neoplasias malignas de linfocitos B. Hasta la fecha, solo se ha aprobado un producto, tisagenlecleucel (tisa-cel, un agente dirigido al CD19), en niños, adolescentes y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA-B refractaria o en segunda recaída o posterior (Maude 2018). Como los linfocitos T-CAR son capaces de migrar a sitios extramedulares como el SNC y los testículos, se pueden considerar no solo para pacientes con recidivas aisladas en la médula ósea, sino también para los que tienen recidivas extramedulares aisladas o combinadas (Maude 2014). En la actualidad, el desarrollo de terapias T-CAR para niños, adolescentes y adultos jóvenes no ha progresado tan rápidamente como en el caso de los adultos.

Resultados del estudio

El estudio fundamental multicéntrico de fase II, ELIANA, realizado en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con LLA-B recidivante/refractaria, proporcionó pruebas clínicas para que la FDA aprobara una terapia T-CAR dirigida al CD19. Los resultados clave de este estudio se presentan en la **Tabla 1**. En el seguimiento del ensayo ELIANA, tisa-cel proporcionó una tasa de remisión global del 81 %, con un 59 % de los pacientes infantiles, adolescentes y adultos jóvenes libres de recaída a los 12 meses. La supervivencia global a los 3 años fue del 63 % (Laetsch 2022).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del síndrome de liberación de citocinas (SLC; ver más adelante), una reacción adversa potencialmente mortal, fue de 3 días en esta población (intervalo: de 1 a 51 días) y la duración



Figura 1. Pasos de la administración de la terapia T-CAR. La terapia T-CAR es un tipo de tratamiento en el que los linfocitos T del paciente se modifican en el laboratorio para que se unan a las células cancerosas y las destruyan. La reingeniería implica la inserción de un gen para un receptor, el receptor quimérico de antígenos (CAR), en los linfocitos T. Se cultivan millones de linfocitos T-CAR en el laboratorio y luego se infunden al paciente. Los linfocitos T-CAR son capaces de unirse a un antígeno de las células cancerosas para destruirlas.

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Tabla 1. Resultados clave del estudio de fase 2 ELIANA en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (N=75)

Variable	Resultados
Tasa de remisión global (TRG) en 3 meses	81%
Remisión completa (RC)	60%
Supervivencia global a 6 meses	90%
Supervivencia global a 12 meses	76%
Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4	73%
SLC	77%
SLC de grado 4	25%
Neurotoxicidad	40%
Neurotoxicidad de grado 3 (no de grado 4)	13%
Trombocitopenia de grado 3-4 no resuelta en el día 28	41%
Neutropenia de grado 3-4 no resuelta en el día 28	53%
Probabilidad de aplasia de linfocitos B a los 6 meses	83%
SLC: síndrome de liberación de citocinas	
¹ Acontecimientos adversos que se producen en las 8 semanas posteriores a la infusión de T-CAR	
Fuente: Maude 2018	

media fue de 8 días y un 47 % de casos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La mayoría de los acontecimientos neurológicos se produjeron durante el SLC o poco después de su resolución y se trataron con cuidados complementarios. Se observó la persistencia continua de los linfocitos T-CAR más de un año después de la infusión en los pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento (Maude 2018).

En el estudio de seguimiento ELIANA no se observaron nuevos acontecimientos adversos ni mortalidad relacionada con el tratamiento. La proporción de pacientes con acontecimientos de grado 3 o 4 disminuyó con el tiempo, y el acontecimiento de grado 3 o 4 más frecuente que se produjo 1 año después de la infusión fue la infección (Laetsch 2022).

Elegibilidad de los pacientes

La elegibilidad para los linfocitos T-CAR debe cumplir los criterios establecidos en los protocolos de ensayos clínicos, las indicaciones aprobadas por el gobierno o las recomendaciones de los fabricantes.

El consentimiento para el tratamiento debería incluir descripciones de los riesgos y beneficios de la leucaféresis, la linfo-depleción, los efectos secundarios y las complicaciones del tratamiento, la quimioterapia puente, el apoyo con cuidados intensivos y la terapia anti-IL-6 (Mahadeo 2019). A los pacientes identificados como candidatos a la terapia T-CAR que no participen en ensayos clínicos se les debe derivar para que reciban asesoramiento financiero lo antes posible y evitar retrasos en el inicio del tratamiento.

Detección de infección

Se recomienda la detección de enfermedades infecciosas en los 30 días anteriores a la leucaféresis. Las pruebas incluyen la detección de:

- Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
- Anticuerpo central antihepatitis B (HBcAb)
- Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (HCVAb)
- Anticuerpo contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Prueba de ácido nucleico del VIH-1/VHC/VHB
- IgG del VHH-6 (panel de anticuerpos contra el virus del herpes 6)
- IgG e IgM del citomegalovirus (CMV) (MD Anderson 2021)

La mayoría de los pacientes tratados con T-CAR reciben un régimen de quimioterapia con fludarabina antes de la infusión de los linfocitos T-CAR. La fludarabina causa inmunodepresión y puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas. Además, los linfocitos T-CAR que se dirigen a los linfocitos B aumentan el riesgo de infección debido a la aplasia de linfocitos B. Por lo tanto, se debe aplicar profilaxis para infecciones de acuerdo con las normas asistenciales institucionales.

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Preparación para la administración de los linfocitos T-CAR

Leucaféresis

una respuesta óptima y reducir las reacciones adversas, las características del paciente y de la enfermedad (tales como los antecedentes terapéuticos y patológicos) son factores decisivos a la hora de determinar el momento de la leucaféresis y el tipo de terapia puente (Laetsch 2021).

Se debe considerar la extracción anticipada de linfocitos T (que pueden conservarse hasta 30 meses antes de empezar la fabricación) en los pacientes con alto riesgo de falta de respuesta, ya que hay pruebas de que la capacidad de proliferación de los linfocitos T disminuye con el aumento de la exposición a la quimioterapia (Das 2019). En algunos centros, la recogida temprana se lleva a cabo en los pacientes con enfermedad de alto riesgo después del primer intento de terapia de rescate posterior a una recidiva.

Las directrices sugeridas por el fabricante para la leucaféresis sugieren que puede ser aceptable un recuento absoluto de linfocitos $>100/\mu\text{l}$. No obstante; un recuento $>500/\mu\text{l}$ o un recuento periférico de CD3 $>150/\mu\text{l}$ garantizará que los linfocitos T recogidos sean suficientes (Mahadeo 2019). La leucaféresis podría ser más complicada en los niños, debido a la fisiología, al pequeño volumen extracorpóreo y a la mayor susceptibilidad a hipotermia o hipocalcemia durante la misma (Ceppi 2018). Hay que hacer pruebas previas a la extracción en los pacientes pediátricos para cerciorarse de que sean aptos para la intervención desde el punto de vista médico. Además, deben estar hemodinámicamente estables y no padecer infecciones no controladas (Mahadeo 2019). Durante el procedimiento, hay que supervisarlos detenidamente por si presentan hipotensión, hipocalcemia y dolor relacionado con el catéter, especialmente los bebés y los niños más pequeños que quizá no sean capaces de verbalizar sus síntomas.

El período de reposo farmacológico (tiempo entre la última administración de los productos terapéuticos o agentes para la EICH y la extracción de los linfocitos T) varía según el tipo de tratamiento o medicamentos administrados, pero suele oscilar entre 4 y 8 semanas, llegando hasta las 12 semanas.

Acontecimientos adversos asociados a la leucaféresis

El citrato se utiliza como anticoagulante durante el procedimiento de leucaféresis. En general, la anticoagulación con citrato se considera segura y los efectos secundarios graves son poco frecuentes. Sin embargo, pueden producirse complicaciones metabólicas, como la toxicidad por citrato. Los síntomas de toxicidad

por citrato deben reconocerse y tratarse de inmediato. Los síntomas típicos son entumecimiento perioral, parestesia de manos y pies, calambres musculares; náuseas y vómitos. En los niños de bajo peso corporal, el dolor abdominal y la inquietud pueden ser los primeros signos y los únicos. Podría ser necesario un suplemento de calcio por vía intravenosa u oral.

[Ver el Módulo 3 para una descripción completa del proceso de rediseño de los linfocitos T.]

Quimioterapia puente

La mayoría de los pacientes necesitarán terapia puente para mantener controlada la enfermedad. El objetivo principal es disminuir la carga de la enfermedad, minimizando al mismo tiempo las reacciones adversas que podrían retrasar o impedir la infusión de los linfocitos T-CAR. El tipo de terapia puente utilizada se basa en la carga de la enfermedad, los tratamientos anteriores y los períodos de reposo farmacológico de los regímenes de quimioterapia. Los pacientes con una enfermedad que progresa rápidamente pueden precisar terapia intensiva, que está asociada a un mayor riesgo de infección y toxicidad orgánica. También debe considerarse el tratamiento periódico intratecal dirigido al sistema nervioso central durante la terapia puente (Laetsch 2021). Asimismo, podría usarse radioterapia como puente para controlar la carga de la enfermedad, especialmente si la enfermedad está localizada en un lugar donde la inflamación local por los linfocitos T-CAR infiltrados pudiera afectar la función nerviosa (es decir, médula espinal, nervio óptico) (Laetsch 2021).

Linfodepleción

Al igual que en los adultos, se necesita quimioterapia de linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida para permitir el injerto y la expansión de los linfocitos T-CAR CD19 transferidos adoptivamente. La dosis habitual recomendada de fludarabina es de 30 mg/m² durante 4 días y la dosis de ciclofosfamida es de 500 mg/m² al día durante 2 días. En una comparación de la intensidad de la dosis de ciclofosfamida sobre la seguridad y la eficacia (dosis altas de ciclofosfamida a 3 gm/m² y $\leq 1,5$ mg/m²) se observó que la intensidad de la dosis de quimioterapia de acondicionamiento influye positivamente en la respuesta, sin añadir toxicidad (Curran 2019). Los pacientes deben ser reexaminados el día del inicio de la linfodepleción para identificar cualquier complicación nueva, incluida la evaluación de las infecciones y cualquier toxicidad orgánica nueva (Mahadeo 2019).

Hay que dejar un margen de 2 a 5 días entre la terapia de linfodepleción y la infusión de los linfocitos T-CAR, aunque podría ser preciso esperar hasta 14 días si la infección o la inestabilidad clínica retrasan la infusión.

Administración y supervisión de las infusiones de linfocitos T-CAR

Consideraciones institucionales

La información facilitada en esta sección es específica para la administración de la terapia T-CAR en la población pediátrica. El módulo 3 proporciona información que puede ser más apropiada para pacientes de mayor edad (adolescentes y adultos jóvenes).

La decisión de administrar linfocitos T-CAR en el ámbito hospitalario o ambulatorio implica considerar el perfil de toxicidad del producto utilizado, el estado clínico del paciente y la capacidad del centro para ofrecer un tratamiento ambulatorio rápido y completo, así como la posibilidad del paciente de acceder a dicha atención (Mahadeo 2019). Entre los beneficios de la administración en régimen de hospitalización destaca la facilidad para supervisar al paciente y así detectar pronto y tratar de inmediato los acontecimientos adversos. La identificación precoz de los acontecimientos adversos también es posible si el paciente recibe tratamiento ambulatorio y permanece cerca del centro de tratamiento, y si los cuidadores familiares reciben y comprenden la información sobre cómo reconocer los síntomas adversos y tienen los conocimientos y la confianza necesarios para ponerse en contacto rápidamente con los profesionales sanitarios en caso necesario. La infusión ambulatoria puede tener un impacto positivo en la calidad de vida (CdV) del paciente y ayudar a reducir los costes generales, especialmente los derivados de la hospitalización.

Los investigadores clínicos que representan al Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network Hematopoietic Stem Cell Transplantation Subgroup y al MD Anderson Cancer Center CAR T Cell Therapy-Associated Toxicity Program han colaborado en la elaboración de unas directrices de consenso exhaustivas sobre el cuidado de los niños que reciben terapia T-CAR. Estas directrices están disponibles en Mahadeo 2019.

Gestión de los pacientes que reciben linfocitos T-CAR

Los linfocitos T-CAR se entregan como un producto congelado, lo que permite flexibilidad en el momento de la infusión dependiendo del estado del niño.

Las intervenciones anteriores al inicio de la infusión son las siguientes:

- Obtención de imágenes del cerebro
- ECG/EKG inicial
- Se recomienda disponer de un acceso venoso central con puerto o catéter de doble/triple lumen
- Precauciones con respecto a la lisis tumoral para pacientes con carga tumoral alta
- Profilaxis anticonvulsiva con 10 mg/kg de levetiracetam por vía oral o i.v. cada 12 horas durante 30 días a partir del día de la infusión
- Posiblemente considerar productos con filgrastim si el paciente está neutropénico y hay una clara preocupación por las infecciones

Se recomiendan las siguientes actividades antes y durante la infusión de linfocitos T-CAR:

- Administrar premedicación
- Cotejar dos veces la etiqueta de los linfocitos T-CAR con la identificación del paciente
- Confirmar el retorno sanguíneo
- Supervisar las constantes vitales
- Infundir el producto durante 30 minutos a 1 hora
- Agitar la bolsa con los linfocitos T-CAR cada 15 minutos

Consulte el [Módulo 4](#) y/o las normas institucionales de atención sanitaria para obtener información detallada sobre la administración y supervisión de esta terapia.

Tabla 1. Instrucciones Educativas para la Vigilancia Domiciliaria

Medidas para la supervisión en el domicilio:	Solicitar atención urgente si sucede lo siguiente:
<p>Animar a consumir líquidos por vía oral</p> <p>Tener a mano las instrucciones de cuidado personal y los datos de contacto del profesional sanitario</p> <p>Tomar la temperatura oral dos veces al día como mínimo</p>	<p>Temperatura oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>Medición de la hipotensión definida como:</p> <p>--Edad 1 a 10 años: TA sistólica $< [70 + (2 \times \text{edad en años})]$ mmHg</p> <p>--Edad > 10 años: TA sistólica < 90 mmHg</p> <p>Presencia de temblores o movimientos espasmódicos en las extremidades</p>

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Formación de pacientes, padres y cuidadores

La participación de los padres u otros cuidadores desde el principio del proceso de tratamiento con linfocitos T-CAR es fundamental para disminuir los riesgos y garantizar la seguridad y el bienestar del paciente (Tabla 1).

Tratamiento de las reacciones a la infusión

Los síntomas de toxicidad por citrato deben reconocerse y tratarse de inmediato. Los síntomas típicos son entumecimiento perioral, parestesia de manos y pies, calambres musculares; náuseas y vómitos. En los niños de bajo peso corporal, el dolor abdominal y la inquietud pueden ser los primeros signos y los únicos. Podría ser necesario un suplemento de calcio por vía intravenosa u oral. Como medida de precaución, se debe disponer de oxígeno, succión y medicamentos de emergencia en el momento de la infusión. La premedicación, según la política institucional o la recomendación del fabricante, se debe administrar entre 30 y 60 minutos antes de la infusión. En niños de bajo peso, la evaluación para la preparación de la sangre debe realizarse de acuerdo con la política del centro.

Reconocimiento y gestión de las toxicidades del tratamiento

Reconocer pronto los efectos secundarios de la terapia

T-CAR, en particular el SLC y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), en los pacientes pediátricos requiere la detección de las variaciones con respecto a los valores iniciales en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la temperatura y la irritabilidad, el estado de ánimo y la cognición (Mahadeo 2019). La detección e intervención tempranas de estas toxicidades pueden mitigar su morbilidad y, posiblemente, su mortalidad. La información de esta sección es específica para tratar a bebés y niños que reciben terapia T-CAR. La información del [Módulo 4](#) relativa a la monitorización y manejo de toxicidades puede ser más apropiada para adolescentes y adultos jóvenes.

En general, los factores de riesgo de toxicidades, en particular el SLC y el ICANS, están relacionados con niveles más altos de carga de enfermedad leucémica antes de la infusión, la dosis de linfocitos T-CAR, la activación y la expansión (Schultz 2020).

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

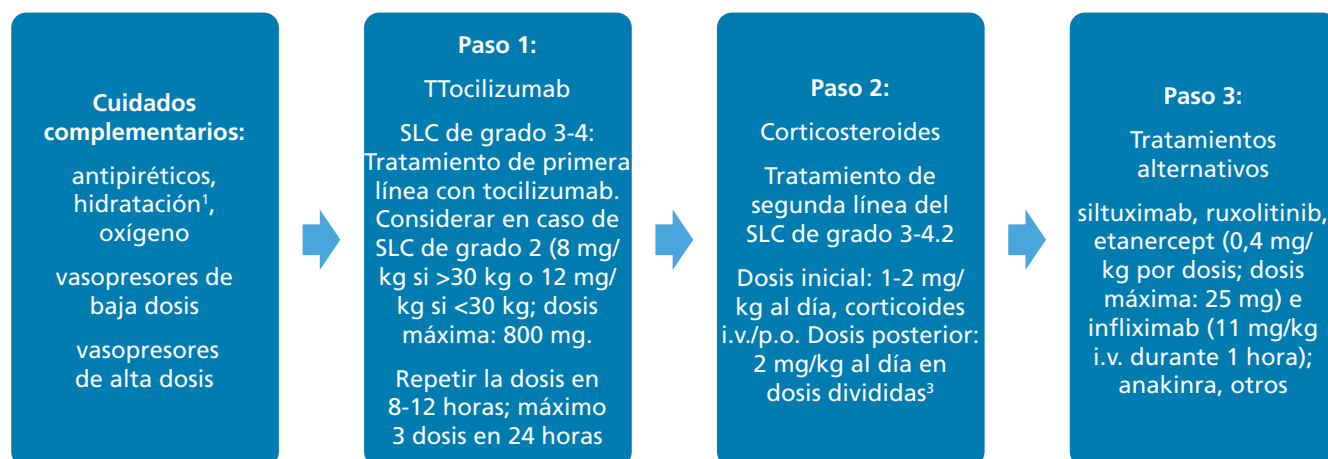
El SLC es una respuesta inflamatoria sistémica causada por una secreción rápida y excesiva de citocinas que está relacionada con una serie de síntomas que van desde fiebre hasta disfunción multiorgánica. La aparición típica es entre 1 y 14 días después de la infusión de linfocitos T-CAR y la duración suele ser entre 1 y 10 días. Aunque la detección precoz del SLC quizá resulte complicada en los pacientes pediátricos, su diagnóstico temprano y tratamiento rápido pueden reducir los riesgos de secuelas potencialmente mortales. El SLC se caracteriza casi exclusivamente por

Tabla 2. Clasificación del SLC según la ASTCT

Parámetro del SLC	Grado del SLC 1	Grado del SLC 2	Grado del SLC 3	Grado del SLC 4
Fiebre ¹	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
CON				
Hipotensión	Ausente	Requiere líquidos i.v., pero no requiere vasopresores	Requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Requiere varios vasopresores (excluida la vasopresina)
Y/O ²				
Hipoxia	Ausente	Requiere O ₂ de bajo flujo por cánula nasal ³ o nebulización	Requiere O ₂ por cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla no respiratoria o mascarilla Venturi	Requiere O ₂ 2 por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: bilevel positive airway pressure (presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias); CPAP: continuous positive airway pressure (presión positiva continua en las vías respiratorias); SLC: síndrome de liberación de citocinas; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; i.v.: intravenoso; PFH: pruebas de función hepática. El grado del SLC debe evaluarse al menos dos veces al día y cada vez que haya un cambio en el estado del paciente. 1La fiebre se define como una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no atribuible a ninguna otra causa. Si deja de haber fiebre gracias a los antipiréticos, al tocilizumab o a los corticosteroides, ya no es necesaria para clasificar la intensidad del SLC. Y en su lugar, la clasificación se basa en la hipotensión o la hipoxia; 2 el grado del SLC viene determinado por el acontecimiento más intenso: hipotensión o hipoxia no atribuibles a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con temperatura de $39,5^{\circ}\text{C}$, hipotensión que requiere un vasopresor e hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo se clasifica como SLC de grado 3; 3 la cánula nasal de bajo flujo se define como O₂ administrado a ≤ 5 l/minuto. El bajo flujo también incluye el suministro de oxígeno por nebulización, que a veces se utiliza en pediatría. La cánula nasal de alto flujo se define como el suministro de oxígeno >5 l/minuto y podría variar en función del tamaño del paciente pediátrico. Es posible que la definición de cánula nasal de bajo flujo y de alto flujo para los pacientes pediátricos difiera de las directrices publicadas de clasificación por consenso de la ASTCT. Adaptado de: Lee 2019; MD Anderson 2021

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica



Module VI

Figura 2. Sugerencias de tratamiento escalonado para controlar el síndrome de liberación de citocinas. ¹ Definido como varios bolos de líquidos como apoyo para la presión sanguínea. Hay que vigilar detenidamente el estado de hidratación para evitar el exceso y las complicaciones asociadas. ² El SLC de grado 3-4 se define como inestabilidad hemodinámica a pesar de los líquidos i.v. y el apoyo con vasopresores, empeoramiento de la dificultad respiratoria o deterioro clínico rápido. ³ La dexametasona puede sustituirse como alternativa a la metilprednisolona, con dosis de 5-10 mg i.v. hasta cada 6 horas. Deben considerarse otras opciones farmacológicas. SLC: síndrome de liberación de citocinas; i.v., intravenoso; p.o.: por vía oral Adaptado de: Laetsch 2021

fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, inestabilidad hemodinámica e hipoxemia.

Tradicionalmente, se han utilizado varios sistemas de clasificación en los ensayos clínicos de T-CAR, lo que ha dificultado las comparaciones de la incidencia del SLC y los resultados. Un grupo de expertos de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) elaboró

un conjunto de criterios de clasificación por consenso, que condujo a una escala de clasificación más universal del SLC (Tabla 2). Ninguna prueba de laboratorio clínica estándar puede predecir la aparición de un SLC intenso. Los casos descritos de SLC intenso (grado ≥ 3) varían mucho. La intensidad depende en gran medida de la carga de la enfermedad presente en el momento de la infusión de los

Tabla 3. Evaluación de Cornell del delirio pediátrico (revisada)

	Nunca 4	En raras ocasiones 3	A veces 2	A menudo 1	Siempre 0	Puntuación
1. ¿Hace el niño contacto visual con el cuidador?						
2. ¿Las acciones del niño son intencionadas?						
3. ¿Es consciente de su entorno el niño?						
4. ¿Comunica el niño sus necesidades y deseos?						
	Nunca 0	En raras ocasiones 1	A veces 2	A menudo 3	Siempre 4	Puntuación
5. ¿Está inquieto el niño?						
6. ¿Es inconsolable el niño?						
7. ¿Está poco activo el niño o tiene muy poco movimiento mientras está despierto?						
8. ¿Tarda mucho el niño en responder a las interacciones?						
Total						
Puntuación: ICANS de grado 1 = 0 (sin deterioro); ICANS de grado 2 = 1-8 y se despierta espontáneamente; ICANS de grado 3 = 1-8 y se despierta en respuesta a la voz; ICANS de grado 4 = ≥ 9 . Fuentes: Traube 2014; Laetsch 2021						

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

linfocitos T-CAR: a menor carga, menor incidencia y menor intensidad del SLC.

La clasificación del SLC debe realizarse al menos una vez cada 12 horas y con mayor frecuencia si hay cambios en el estado clínico del paciente (Mahadeo 2019).

El algoritmo de tratamiento de los síntomas relacionados con el SLC define el síndrome prodrómico (SLC de grado 1) como fiebre ($\geq 38.0^\circ\text{C}$) con o sin síntomas inespecíficos, fatiga o anorexia. El tratamiento de observación para descartar infecciones, los antibióticos empíricos según las normas asistenciales locales y el tratamiento sintomático con medicamentos antipiréticos y líquidos intravenosos son las medidas que se utilizan habitualmente. Los pacientes que estén recibiendo el tratamiento de forma ambulatoria deben ser ingresados en el hospital si presentan SLC de bajo grado, incluso con la primera fiebre (Laetsch 2021). Aunque los líquidos intravenosos se utilizan pronto para el tratamiento del SLC, la sobrecarga de líquidos debida a la fuga capilar puede agravar la intensidad de las complicaciones respiratorias, y se recomienda el uso temprano de vasopresores en lugar de líquidos intravenosos. El SLC intenso puede manifestarse

con síntomas parecidos a los de la linfohistiocitosis hemofagocítica o el síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM); p. ej., fiebre prolongada, citopenias, coagulopatía y disfunción hepática. Algunos centros han empezado a iniciar el tratamiento con tocilizumab en una fase temprana del algoritmo de tratamiento del SLC. Siltuximab se ha utilizado como fármaco de rescate para el SLC refractario y en pacientes tratados con terapias tándem de linfocitos T-CAR CD19/CD22 debido al alto riesgo de desarrollo de SLC/ICANS en estos niños y pacientes adolescentes y adultos jóvenes (Galán-Gómez 2025). En la **Figura 2** se muestra una pauta sugerida para tratar el SLC.

Neurotoxicidad

Es posible que los pacientes pediátricos con LLA sufran deterioros neurocognitivos residuales derivados de las terapias neurotóxicas anteriores, los cuales podrían conllevar un mayor declive funcional después de la T-CAR. Gracias a las herramientas diseñadas específicamente para evaluar la neurotoxicidad en niños y adolescentes, los investigadores identificaron una serie de síntomas de neurotoxicidad (p. ej., dolor, estado de ánimo deprimido,

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento para el ICANS en pacientes pediátricos

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<ul style="list-style-type: none"> -Cuidados complementarios con precauciones de aspiración e hidratación i.v. -Suspensión del consumo de alimentos, medicamentos y líquidos por vía oral; -Evaluación de la deglución -Sustituir los medicamentos orales o nutrición con i.v. si la deglución está afectada -Evitar medicamentos que causen depresión del SNC -Dosis bajas de lorazepam (0,05 mg/kg) i.v. cada 8 horas o haloperidol (0,05 mg/kg) i.v. cada 6 horas con una supervisión estrecha -Consulta de neurología -Examen fundoscópico para evaluar el papiledema -RM cerebral con o sin contraste y punción lumbar diagnóstica -EEG -Considerar la terapia anti-IL-6 si el ICANS está relacionado con SLC 	<ul style="list-style-type: none"> -Cuidados complementarios/ evaluación neurológica -Administrar anti-IL-6 si está relacionado con SLC -Dexametasona a una dosis de 0,5 mg/kg i.v. cada 6 horas o metilprednisolona a una dosis de 1-2 mg/kg al día si no está asociado a SLC -Considerar el traslado a la UCIP 	<ul style="list-style-type: none"> -Cuidados complementarios/ evaluación neurológica -Traslado a la UCIP -Administrar anti-IL-6 si está relacionado con SLC -Dexametasona 0,5 mg/kg i.v. cada 6 horas, aumentar a 20 mg i.v. cada 6 horas si es necesario o metilprednisolona 1-2 mg/kg al día divididos cada 6-12 horas durante todo el día si los síntomas empeoran si no están asociados al SLC -Continuar el tratamiento con corticosteroides hasta que mejore al grado 1, luego reducirlo gradualmente o suspenderlo -Considerar la posibilidad de repetir las neuroimágenes (TC o RM) 	<ul style="list-style-type: none"> -Cuidados complementarios/ evaluación neurológica -Supervisión en la UCIP; considerar la respiración mecánica -Evaluación neuroquirúrgica -Considerar la repetición de las exploraciones por TC -Obtener análisis bioquímicos con frecuencia, ajustar la medicación y proporcionar osmoterapia para prevenir el edema cerebral de rebote, insuficiencia renal, hipovolemia, hipotensión y anomalías electrolíticas -Tratamiento anti-IL-6 -Considerar la posibilidad de administrar corticosteroides en dosis altas -Continuar con los corticosteroides hasta la mejora a grado 1; luego, reducirlos gradualmente -Tratar a los pacientes con estado epiléptico convulsivo como corresponda
<p>La clasificación de la neurotoxicidad debe incluir los antecedentes del paciente, la exploración física y la evaluación Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) realizada al menos dos veces al día y cuando se observe un cambio en el estado clínico. SNC: sistema nervioso central; SLC: síndrome de liberación de citocinas; TC: tomografía computarizada; EEG: electroencefalograma; h: horas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias; RM: resonancia magnética; i.v.: intravenoso; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. Adaptado de: Mahadeo 2019</p>			

alucinaciones visuales y auditivas, falta de respuesta y desorientación) que se produjeron al manifestarse el SLC y que posteriormente remitieron sin causar neurotoxicidad irreversible (Shalabi 2018).

La neurotoxicidad relacionada con los linfocitos T-CAR se denomina síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS). Los síntomas tempranos son temblor, disgrafía y dificultad leve con el habla expresiva. Se ha demostrado que la afasia expresiva está relacionada con toxicidad neurológica intensa [ver el Módulo 4 para obtener información detallada sobre el ICANS]. Reconocer e intervenir pronto ante el ICANS es fundamental para evitar complicaciones que pongan en peligro la vida. La evaluación de Cornell del delirio pediátrico (Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD) es una herramienta de detección validada para reconocer el delirio en niños y adolescentes y está recomendada para evaluar los síntomas del ICANS (Tabla 3). Esta herramienta de evaluación se basa en la observación y la interacción con el niño y lleva menos de 2 minutos. Una puntuación superior a 8 en el CAPD es indicativa de delirio. La tendencia observada en las puntuaciones de un paciente individual es importante. Su aumento puede servir como marcador de la intensidad del ICANS.

El tratamiento de primera línea de la neurotoxicidad asociada a la terapia T-CAR son los cuidados complementarios, que incluyen anticonvulsivos profilácticos como el levetiracetam durante los 30 a 60 días siguientes a la administración de los linfocitos T-CAR, así como la obtención de imágenes radiográficas y punción lumbar para descartar otras causas de disfunción neurológica (Laetsch 2021; Hucks 2019) (Tabla 4). Hay que supervisar a los pacientes dos veces a la semana durante el primer mes en régimen ambulatorio o a diario si están ingresados.

Secuelas psicosociales del tratamiento con linfocitos T-CAR y calidad de vida

El diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal puede ser sumamente angustioso para los niños y sus familias, ya que altera la vida y las rutinas familiares y conlleva tratamientos prolongados, ingresos hospitalarios e incertidumbre sobre el futuro. La evaluación de la calidad de vida (CdV) es una medida del resultado importante en los niños con cáncer, no solo a largo plazo, sino también durante los ciclos de tratamiento (Savage 2009), y cada vez es más relevante a la hora de valorar terapias oncológicas nuevas (Laetsch 2019). En un componente del ensayo ELIANA, los investigadores evaluaron el impacto de tisa-cel en la CdV notificada por los pacientes en 58 pacientes de entre 8 y 23 años (Laetsch 2019). Los resultados mostraron

mejoras rápidas en aspectos amplios de la CdV notificada por los pacientes, que empezaron tan pronto como en el día 28 y perduraron a los 6, 9 y 12 meses. Estas mejoras fueron más notables en la función física, aunque solo el 50 % de los pacientes alcanzaron la puntuación media normativa para la función física a los 12 meses. Se observó un cierto retraso en la mejora de la CdV en los pacientes que tuvieron SLC o neurotoxicidad de grado intenso, pero sí mostraron una mejora significativa evidente a los 3 y 6 meses. Este plazo de mejora de la CdV fue más corto que el del tratamiento tradicional para la LLA recidivante/refractaria, que podría suponer varios meses de quimioterapia seguidos de un TCMH y posibilidad de EICH, así como otras reacciones adversas potencialmente mortales.

El análisis del estudio de seguimiento ELIANA comparó las evaluaciones de la calidad de vida en la visita inicial y en al menos una visita posterior a la inicial. Los resultados indicaron una mejora significativa de la calidad de vida relacionada con la salud que comenzó a los 3 meses de la infusión y continuó mejorando durante los 36 meses siguientes (Laetsch 2022).

Steineck (2024) evaluó las necesidades de cuidados de apoyo durante la terapia T-CAR desde la perspectiva del niño y de los padres. La mayoría de las familias señalaron que la decisión de seguir adelante con la terapia T-CAR fue clara, que los síntomas eran tolerables y que los retos a los que se enfrentaban se debían principalmente a la carga emocional y económica que suponía el traslado y a la imprevisibilidad de someterse a una terapia novedosa. Las familias que buscan terapias novedosas contra el cáncer corren el riesgo de sufrir angustia por la toma de decisiones, los síntomas y la incertidumbre. Las prácticas de cuidados de apoyo que minimizan el impacto de estos factores de riesgo y fomentan la esperanza, la confianza y la autoeficacia presentan oportunidades para mejorar la atención clínica y la calidad de vida de los pacientes y sus padres.

Cuadro 1. Efectos tardíos frecuentes del cáncer pediátrico

- Cardiopulmonares (anomalías cardíacas, reducción de la función pulmonar)
- Musculoesqueléticos (escoliosis, asimetría ósea o de tejidos blandos)
- Morbilidad ósea (fracturas, deformidad vertebral)
- Dentales (raíces cortas, ausencia de dientes)
- Oculares (cataratas)
- Nefrológicos (nefropatía, hipertensión)
- Endocrinos (falta de crecimiento, hipofunción tiroidea, infertilidad)
- Neurocognitivos (discapacidades de aprendizaje, pérdida de memoria)
- Psicológicos (depresión, estrés postraumático)

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Complicaciones a largo plazo

Hay pocos datos sobre el seguimiento a largo plazo de los niños que han recibido terapia T- CAR. Una razón desafortunada de esta falta de datos es la tasa de recaída elevada y relativamente temprana en esta población. Los pacientes que logran la remisión con T-CAR reciben entonces tratamiento adicional, incluido el TCMH. Un estudio a largo plazo que siguió a los pacientes durante 4,8 años informó de una supervivencia global de 10,5 meses, y los pacientes que lograron una respuesta completa procedieron a un TCMH alo consolidativo, los que no experimentaron una recaída (Shah 2021).

Unos pocos estudios de seguimiento a más largo plazo han investigado posibles reacciones adversas tardías, como neoplasias malignas secundarias, fertilidad, complicaciones

secundarias inducidas por CAR no se han convertido en un problema importante para los niños y los pacientes adolescentes y adultos jóvenes durante la primera década de uso de CAR, debido a la gravedad de este riesgo, el seguimiento continuo y la vigilancia longitudinal deben seguir siendo una práctica clínica habitual.

El abordaje de los efectos on target off tumor (en la diana fuera del tumor) debe estar bien coordinado entre el centro de tratamiento y el de derivación si el paciente vuelve a ser atendido por los profesionales locales después de recibir la terapia T-CAR. Se debe supervisar a los pacientes, normalmente cada mes durante los primeros 6 a 12 meses, para detectar la enfermedad residual mínima (ERM) y la persistencia de los linfocitos T-CAR infundidos. Dado que a día de hoy no existe ningún método aprobado para supervisar directamente la persistencia de los linfocitos T-CAR, se utiliza como alternativa la aplasia de

Tabla 6. Hallazgos del seguimiento a largo plazo de pacientes pediátricos con cáncer		
Estudio	N	Hallazgos
Mediana de la edad en el momento del diagnóstico: 5 años Mediana del tiempo desde el diagnóstico: 30 años (Mulrooney 2019)	980	Nivel significativamente mayor de deficiencia de la hormona del crecimiento, hipogonadismo y neuropatía; 5,4 afecciones médicas de grado 1-4; 3,2 afecciones médicas de grado 2-4 (trastornos musculoesqueléticos y endocrinos)
Mediana de la edad en el momento del diagnóstico: 21 años Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el último seguimiento: 8,2 años (Muffy 2020)	1069	Alta incidencia de enfermedades endocrinas (28,7 %) y cardíacas (17 %); necrosis avascular (9,6 %), hepatopatías (6,5 %), enfermedades respiratorias (6,2 %), crisis epilépticas o accidentes cerebrovasculares (4,3 %), nefropatías (3,1 %), segundas neoplasias (1,4 %) a los 10 años

derivadas de la aplasia de linfocitos B prolongada y secuelas crónicas de neurotoxicidad. Un estudio evaluó retrospectivamente los resultados en una mediana de seguimiento de 6,7 años. En esta cohorte, 2 pacientes desarrollaron un nuevo cáncer primario (tiroides papilar y colangiocarcinoma), 4 un nuevo trastorno neurológico (incluidas dificultades de concentración/atención, memoria y resolución de problemas), 1 una infección significativa y 17 otras enfermedades (p. ej., tumores no malignos, endocrinopatías, enfermedad crónica de injerto contra huésped) (Yates 2025). Aunque la muestra del estudio era pequeña, estas toxicidades no parecen superar las experimentadas por los pacientes pediátricos que se sometieron a un trasplante sin tratamiento T-CAR previo.

Según una encuesta global en la que participaron 22 expertos en terapia celular pediátrica, no se han notificado casos de neoplasias malignas posteriores a la terapia T-CAR, incluida la mutagénesis insercional, en el contexto de la LLA-B pediátrica, y si existe riesgo de neoplasia maligna secundaria de linfocitos T, es probable que la incidencia sea muy baja (Lamble 2024). Estos autores recomiendan que, aunque las neoplasias malignas

linfocitos B, un efecto en la diana de los linfocitos T-CAR (Laetsch 2021). Lo más probable es que una pérdida de aplasia de linfocitos B antes de los 6 meses posteriores a la infusión de linfocitos T-CAR sea un signo de aumento del riesgo de recidiva.

Además de la detección basada en el riesgo de los efectos médicos tardíos, hay que tener en cuenta los comportamientos existentes relacionados con la salud y animar a los pacientes a adoptar conductas que fomenten la salud. Los esfuerzos educativos centrados en el estilo de vida saludable incluyen:

- Evitar el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y el uso de drogas ilegales
- Fomentar prácticas alimentarias saludables y un estilo de vida activo

Efectos tardíos del tratamiento del cáncer en pacientes pediátricos

Aunque muchos supervivientes de cáncer infantil están bien y tienen pocos o ningún problema médico relacionado con su tratamiento oncológico, algunos

experimentarán los efectos secundarios del tratamiento en etapas posteriores de su vida (**Cuadro 1**). De hecho, entre el 60 % y más del 90 % de los adultos que reciben tratamiento oncológico durante la infancia padecen uno o varios problemas de salud crónicos; y entre el 20 y el 80 % sufren complicaciones graves o potencialmente mortales durante la edad adulta (NCIb 2021). La prevalencia de los efectos tardíos aumenta a medida que transcurre el tiempo desde el diagnóstico del cáncer. A la edad de 50 años, por ejemplo, la incidencia acumulada de afecciones médicas graves, discapacitantes, potencialmente mortales o mortales notificada por los pacientes fue del 53,6 % entre los supervivientes de cáncer infantil, comparado con el 19,8 % en el grupo de control de hermanos (Armstrong 2014).< 1}

Aunque los avances en el tratamiento han mejorado la supervivencia global, la carga de la morbilidad tardía sigue siendo alta en los pacientes con LLA pediátrica (Mulrooney 2019). La prevalencia de los efectos tardíos del tratamiento del cáncer aumenta a medida que transcurre el tiempo desde el diagnóstico (**Tabla 6**). Entre los adultos que fueron tratados por cualquier tipo de cáncer durante la infancia, los efectos tardíos contribuyen a una elevada carga de morbilidad que incluye:

- Entre el 60 % y más del 90 % de los supervivientes desarrollan una o más enfermedades crónicas.
- Entre el 20 y el 80% de los supervivientes sufren complicaciones graves o potencialmente mortales durante la edad adulta.
- La acumulación de morbilidad se acelera en los adultos jóvenes supervivientes de cáncer infantil, en comparación con la de sus hermanos y la población general. La acumulación de enfermedades crónicas predice el riesgo de mortalidad precoz (Ebenshade 2023).

Mediante entrevistas, los autores descubrieron que los temas dominantes de los supervivientes giraban en torno a la adaptación satisfactoria a los efectos tardíos, un cambio en la percepción de la propia salud junto con una mayor conciencia del cuerpo, impactos duraderos en las relaciones con los compañeros, contrastes entre las percepciones propias y del entorno sobre la identidad de los supervivientes y una necesidad insatisfecha de procesar estas cuestiones (Andres-Jensen 2020).

Aspectos económicos de tratamiento T-CAR

Whittington y sus colegas (2018) realizaron una estimación de la supervivencia a largo plazo y el valor de tisa-cel para pacientes pediátricos con LLA-B. Los autores compararon tisa-cel con clofarabina en cuanto a años de vida ganados,

años de vida ganados ajustados por calidad y costes incrementales por año de vida, teniendo en cuenta los gastos adicionales (como el sobreprecio hospitalario, la preparación, la administración y el tratamiento de las reacciones adversas) con ambos productos. Su análisis indica que tisa-cel proporciona beneficios clínicos en la supervivencia ajustada a la calidad y en la supervivencia global en comparación con la clofarabina y que tisa-cel parece tener un precio acorde con los beneficios observados a lo largo de la vida del paciente. En un análisis de rentabilidad parecido se concluyó que tisa-cel representa un valor razonable si es capaz de mantener en remisión sin necesidad de trasplante a un porcentaje considerable de los pacientes. Si todos los pacientes necesitan un trasplante para seguir en remisión, no será rentable a umbrales aceptables (Lin 2018).

Perspectivas futuras

La recidiva de la enfermedad es un problema importante en los pacientes pediátricos y está relacionada con que las células de la LLA dejen de expresar CD19, lo que se conoce como pérdida de antígeno o escape de antígeno, o con la falta de persistencia de los linfocitos T-CAR y las recaídas de CD19. En niños, adolescentes y adultos jóvenes con LLA avanzada, se está llevando a cabo la evaluación de productos T-CAR dirigidos tanto a la proteína CD19 como a la CD22, que a menudo se sobreexpresa en las células de la LLA, para mejorar los resultados clínicos y superar la resistencia al tratamiento y el escape de antígenos (Martínez-Gamboa 2025). El reto sigue estando en los pacientes que no responden a los linfocitos T-CAR (20 %) o que recaen, lo que representa aproximadamente entre el 40 y el 50 % de los pacientes y se produce en los 2 primeros años tras la infusión, lo que confirma la brecha entre la respuesta temprana y la supervivencia a largo plazo (Dourthe 2025).

El prospecto de tisa-cel proporciona amplios intervalos de dosis y se han estudiado varias dosis en el mundo real. Un análisis de la dosis de linfocitos mostró que las dosis más altas de tisa-cel no se asociaban a una mayor toxicidad, pero sí proporcionaban una mejora de la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos y la supervivencia libre de recaídas (Stefanski 2023). Otra área de investigación es el uso de estrategias alogénicas y otras estrategias de terapia T-CAR para evitar la contaminación con células tumorales y mejorar la calidad de los linfocitos T recogidos. Sin embargo, esta estrategia conlleva el riesgo de enfermedad injerto contra huésped y rechazo inmunológico.

Los productos T-CAR se han investigado en otras neoplasias hematológicas en niños, adolescentes y adultos jóvenes. La experiencia real, por ejemplo, muestra un beneficio de tisa-cel en linfomas de linfocitos B en pacientes pediátricos.

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Un análisis retrospectivo reveló resultados positivos en estos pacientes para los que existen pocas opciones de tratamiento. Se observó una tasa de respuesta global en 10 pacientes, y 7 tuvieron una respuesta completa. La mayoría de los pacientes presentaron SLC, sólo 2 (15 %) con un SLC de grado 3, y un paciente experimentó neurotoxicidad de grado 3. Los autores concluyen que tisa-cel puede ser seguro y eficaz en niños, adolescentes y adultos jóvenes con linfoma de linfocitos B recidivante/refractario (Bender 2024).

Los investigadores también están trabajando en el desarrollo de nuevas terapias que reprogramen las células del propio sistema inmunitario del paciente para destruir otros tipos de cáncer aparte de los de la sangre. Hasta ahora, los tumores sólidos, en general, son resistentes a los linfocitos T-CAR. Para los pacientes con sarcoma sinovial irresecable, metastásico o recidivante (un tipo raro de cáncer de partes blandas), en los ensayos clínicos se está probando una clase distinta de linfocitos T rediseñados, denominados linfocitos T modificados con receptores de linfocitos T (TCR). También se están desarrollando linfocitos T-CAR para otro cáncer pediátrico, el neuroblastoma. Además, se está estudiando si los tumores sólidos responden a las terapias T-CAR al combinarse con otro fármaco que potencie la función de los linfocitos T.

En la actualidad, existen varios factores que dificultan el desarrollo de productos T-CAR pediátricos, como la compleja logística de producción, el acceso limitado a los centros clínicos, los criterios de elegibilidad restrictivos y las restricciones financieras (Martínez-Gamboa 2025). Los ensayos clínicos para niños, adolescentes y adultos jóvenes se enfrentan a retos en la inscripción de pacientes, el diseño de los ensayos y la financiación. Al abordar estas barreras, podría ser posible avanzar en la terapia T-CAR en oncología pediátrica, mejorar los resultados y garantizar la igualdad de acceso a estos tratamientos innovadores (Martínez-Gamboa 2025).

Referencias

MD Anderson Cancer Center. IEC Therapy Toxicity Assessment and Management (also known as CARTOX) – Pediatric 2021. Disponible en: [clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf](https://www.mdanderson.org/clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf) (mdanderson.org). Visitado en mayo de 2021

Andres-Jensen L, Larsen HB, Johansen C, et al. Everyday life challenges among adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: an in-depth qualitative study. *Psycho-Oncology* 2020; 29:1630-37

Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al.: Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1218-27

Bender JD, Damodharan S, Capitini CM, et al. Real-world use of tisagenlecleucel in children and young adults with relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Blood Advances* 2024; 8:4164-4168

Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion* 2018; 58:1414–1420

Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:396-405

Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood* 2019 Dec 26; 134(26): 2361–2368

Das RK, Vernau L, Grupp SA, Barrett DM. Naïve T-cell deficits at diagnosis and after chemotherapy impair cell therapy potential in pediatric cancers. *Cancer Discov* 2019; 9:492–9

Dourthe ME, Baruchei A. CAR T-cells for acute leukemias in children: current status, challenges, and future directions. *Cancer and Metastasis Reviews* 2025; 44:47

Ebenshade AJ, Lu L, FDriedman DL, et al. Accumulation of chronic disease among survivors of childhood cancer predicts early mortality. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:3629-3641

Galan-Gomez V., Gonzalez-Martinez B, Alonso-Saladrigues A, et al. Siltuximab for the treatment of early complications after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. *Experimental Hematology & Oncology* 2025; 14:49

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer Journal* 2019; 9:10. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>

Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105:2524-2539

Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41:1664-1669

Laetsch TW, Yanik GA, Boyer MW, Rheingold SR. An owner's manual for CD19 „CAR“-T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2021; 50. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100848>

Laetsch TW, Myewrs GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1710-18

Lamble AJ, Schultz LM, Nguyen K, et al. Risk of T-cell malignancy after CAR T-cell therapy in children, adolescents, and young adults. *Blood Advances* 2024; 8:3544-3548

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638

Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36:

Mahadeo K M, Khazal S J, Abdel- Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019; 16:45-63

Martinez-Gamboa DA, Hans R, Moreno-Cortes E, et al. CAR T-cell therapy landscape in pediatric, adolescent and young adult oncology – A comprehensive analysis of clinical trials. *Critical Review in Oncology/Hematology* 2025; 209:104648

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N*

Módulo VI: Terapia T-CAR en la población pediátrica

Engl J Med 2014; 371:1507-1517

Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45:290-294

Muffly L, Maguire FB, Li Q, et al. Late effects in survivors of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. *JNCI Cancer Spectrum* 2020; 4:pkaa025

Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol* 2019; 6:e306-e316

National Cancer Institute (NCIa). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version 06/04/2021. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_1205. Consultado en agosto de 2021

National Cancer Institute (NCIb). Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®)—Health Professional Version 08/05/2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq>. Consultado en junio de 2021

Savage E, Riordan AO, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia – A systematic review. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13:46-48

Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease burden impacts outcomes in pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia after commercial tisagenlecleucel: results from the Pediatric Real World CAR Consortium (PRWCC). *Blood* 2020; 136(suppl 1):14-15

Shah NN, Lee DW, Yates B, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39. <https://doi.org.eaccess.tum.edu/10.1200/JCO.20.02262>

Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al. Systematic evaluation of neurotoxicity in children and young adults undergoing CD22 chimeric antigen receptor-T cell therapy. *J Immunother* 2018; 41:350-358

Stefanski HE, Eaton A, Baggott C, et al. Higher doses of tisagenlecleucel are associated with improved outcomes: a report from the pediatric real-world CAR consortium. *Blood Advances* 2023; 7:541-548

Steineck A, Silbert S, Palm K, et al. Weathering the storm when the end of the road is near: A qualitative analysis of supportive care needs during CAR T-cell therapy in pediatrics. *Pediatric Blood Cancer* 2024; 71:e31092

Traube C, Silver G, Kearney J, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med* 2014; 42:656-663

Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. *JAMA Pediatr* 2018; 172:1161-1168

Yates B, Hoang C, Little L, et al. Long-term follow up post CAR T-cell therapy in children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:S337-S352 (Abstract #463)

Diccionario de términos

Begriff	Definition
Células presentadoras de antígenos (CPA)	Un grupo heterogéneo de células que median una respuesta inmune celular procesando y presentando antígenos a las células T.
antigenicidad	La capacidad de una molécula o antígeno de provocar una respuesta inmune, por ejemplo, de ser reconocido e interactuar con un anticuerpo inmunológicamente específico o un receptor de células T.
Registro automático	Desciende del mismo individuo y, por lo tanto, es genéticamente idéntico al huésped.
quimiocinas	Un grupo de citocinas producidas por diversas células (como en sitios de inflamación) que estimulan la quimiotaxis en los glóbulos blancos (como los neutrófilos y las células T).
Respuesta clínica/ remisión completa	Un indicador importante del efecto del tratamiento; a menudo utilizado en ensayos clínicos para medir la eficacia antitumoral de nuevos medicamentos; de valor limitado para la estimación de la supervivencia.
Factores estimulantes de colonias (CSF)	Cualquiera de ciertas glicoproteínas que promueven la diferenciación de células madre, especialmente en granulocitos y macrófagos sanguíneos, estimulando su proliferación en colonias en cultivos celulares.
Respuesta completa (RC)	La desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se denomina remisión completa.
Supervivencia libre de enfermedades	Un concepto que describe el período posterior al tratamiento exitoso en el que el paciente no muestra signos ni síntomas de la enfermedad.
Genotóxico	Nocivo para el material genético
Antígeno leucocitario humano (HLA):	Molécula altamente polimórfica necesaria para la presentación de antígenos codificada en el complejo mayor de histocompatibilidad humano.
Células efectoras inmunitarias	Una célula que ha cambiado a una forma que puede regular o desencadenar una respuesta inmune específica.
Interferones	Una gama considerable de proteínas antivirales producidas por células que previamente fueron infectadas por virus.
interleucinas	Espectro de citocinas secretadas por los glóbulos blancos del sistema inmunitario. Las células efectoras poseen receptores de superficie para las diversas interleucinas.
macrófago	Todas las células grandes, mononucleares y altamente fagocíticas que se originan a partir de los monocitos y se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos y en el tejido conectivo; originalmente provienen de la médula ósea.
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)	Las proteínas que controlan la respuesta inmune están codificadas por un locus genético que comprende una familia de genes altamente polimórficos.
Neoantígenos (o antígenos tumorales)	Proteínas antigénicas producidas por vías metabólicas (por ejemplo, metabolismo de fármacos)
En el objetivo fuera del tumor	Esto ocurre cuando las células CAR-T atacan células no tumorales que expresan el antígeno diana. Por ejemplo, el tratamiento con células CAR-T dirigido al CD19, presente en la superficie de las células cancerosas, tanto normales como de células B.
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	Proporción de pacientes que muestran una respuesta parcial o completa al tratamiento; no se incluye la estabilización de la enfermedad y es una medida directa del efecto tumoricida del fármaco.
Supervivencia global (SG)	El período de tiempo, ya sea desde la fecha del diagnóstico o desde el inicio del tratamiento, durante el cual el paciente diagnosticado con esta enfermedad todavía está vivo; utilizado en ensayos clínicos para medir la efectividad de un tratamiento.
Supervivencia libre de progresión	El tiempo transcurrido desde la asignación aleatoria en un ensayo clínico hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa.
Protooncogenes	Cualquier gen que pueda convertirse en un gen productor de cáncer (un oncogén)
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Una proteína producida principalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a endotoxinas en particular, mediando la inflamación, causando la destrucción de algunas células tumorales y activando los glóbulos blancos.
Transducción viral:	la transferencia de material genético a una célula a través de un vector viral.

Recursos

Recursos informativos para pacientes/cuidadores

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)	Guía rápida para pacientes sobre células T CAR. Disponible en: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nccnquickguide-immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf
Efectos secundarios de la inmunoterapia: Terapia con células T CAR	Guía para pacientes sobre células T CAR. Disponible en: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf
Pediatría	Guías de seguimiento a largo plazo para sobrevivientes de cáncer infantil y cáncer en la adolescencia y la adultez temprana, versión 5.0 (octubre de 2018). Disponible en: Grupo de Oncología Infantil (survivorshipguidelines.org)
Comunidad de apoyo al cáncer	Inmunoterapia contra el cáncer: ¿Es adecuada para usted? https://www.cancersupportcommunity.org/car-t-cell-therapy?msclkid=6272f0722c3b1fc6f653924a436cf8b8
Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering	Terapia con células T CAR: Guía para pacientes adultos y cuidadores https://www.mskcc.org/pdf/cancer-care/patient-education/car-cell-therapy-guide-adult-patients-caregivers

Recursos de educación continua para profesionales de la salud

Educación en enfermería	Introducción a la inmunoterapia: Lo que las enfermeras deben saber sobre los tratamientos emergentes (myamericannurse.com)
formación de enfermería	Terapia con células T CAR: Una visión general para el personal de enfermería oncológica. https://www.medscape.org/sites/townhall/public/2018-nurse-cart#:~:text=Overview%20Chimeric%20antigen%20receptor%20%28CAR%29%20T-cell%20therapy%20is,therapy%20involves%20and%20its%20potential%20benefits%20and%20risks.
Terapia con células T en Europa	El proceso de la terapia con células CAR-T en Europa: Directrices de la EHA https://journals.lww.com/hemasphere/Documents/EHA%20Guidance%20Document%20CAR-T%20Cell%20Therapy.pdf
Instituto Nacional del Cáncer	Células T CAR: Diseño de células inmunitarias propias de los pacientes para tratar sus cánceres https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells
Red Nacional Integral del Cáncer	Terapia con células T CAR: últimos avances y perspectivas de futuro https://education.nccn.org/car-t
Organizaciones profesionales	Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT)



Este folleto ha sido financiado por Bristol Myers Squibb, Gilead Kite y Janssen-Cilag AG, una empresa de Johnson & Johnson.



Fecha de elaboración: 11,2025.

Derechos de autor® 2025

The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Todos los derechos reservados