



**PROTOCOLO CLÍNICO PARA EL MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS  
GRAVES EN PACIENTES TRATADOS CON MEDICAMENTOS QUE  
CONTIENEN CÉLULAS T CAR (CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR)  
ANTI-CD 19 (CART-19)**

*Desarrollado por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR  
del “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos  
CAR”*

*Remitido a la Comisión Permanente de Farmacia y a la Comisión de  
Prestaciones, Aseguramiento y Financiación para aportaciones*

*Validado por el grupo de trabajo institucional*

*Aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (8 de  
mayo de 2019)*



**Componentes del grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del  
“Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR”**

(ordenados alfabéticamente por primer apellido):

M<sup>a</sup> Antonia Agustí Escasany. Representante de Cataluña

Marta Alcaraz Borrajo. Representante de la Comunidad de Madrid

José Luís Bello López. Representante de Galicia

Gonzalo Calvo Rojas. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Jorge Camarero Jiménez. Representante de de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Rafael F. Duarte. Representante del Comité de Expertos de Trasplante Progenitores hematopoyéticos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

Jorge Gayoso Cruz. Representante de la ONT

Manuel Juan Otero. Representante de la Sociedad Española de Inmunología

Ana Lozano Blázquez. Representante de Asturias

Joaquin Martínez López. Representante de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

José Antonio Pérez Simón. Representante de Andalucía

José Luis Poveda. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Mariano Provencio Pulla. Representante de la Sociedad Española de Oncología

Fermín Sánchez-Guijo Martín. Representante de Castilla y León

Susana Rives Solá. Representante de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

Carlos Solano Vercet. Representante del Comité de Expertos de Trasplante Progenitores hematopoyéticos de ONT

Coordinador por: Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora de Calidad y Medicamentos. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.



## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.CONSIDERACIONES INICIALES</b>   | <b>4</b>  |
| <b>2.SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE SE DEBERÍA<br/>CONSIDERAR UN RETRASO EN LA INFUSIÓN DE CART-<br/>19</b>               | <b>5</b>  |
| <b>3.REACCIONES ADVERSAS DE ESPECIAL<br/>CONSIDERACIÓN</b>   | <b>5</b>  |
| 3.1. Síndrome de liberación de citocinas (SLC)   | 5         |
| 3.2. Síndrome neurológico asociado al tratamiento con células<br>inmunoefectoras (ICANS)                                   | 8         |
| 3.3. Linfohistiocitosis hemofagocítica (HHL) - Síndrome<br>Activación macrofágica (MAS) asociado a tratamiento con<br>CART | 8         |
| 3.4. Neutropenia febril e infecciones  | 12        |
| 3.5. Citopenias prolongadas (excepto linfopenia B)   | 12        |
| 3.6. Hipogammaglobulinemia   | 13        |
| 3.7. Síndrome de lisis tumoral (SLT)   | 14        |
| <b>4.BIBLIOGRAFÍA</b>  | <b>15</b> |



## 1. CONSIDERACIONES INICIALES

- La detección precoz y el manejo de las reacciones adversas a la terapia con CART-19 han de realizarse en el contexto de la unidad multidisciplinar requerida en el Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CART-19. Además, tras la fase inicial en el centro en el que se administre el tratamiento CART-19, el seguimiento de la seguridad de los pacientes deberá continuar a largo plazo en su hospital de referencia, caso de que no sea éste el mismo centro en el que se haya administrado la terapia CART-19.
- Las recomendaciones contenidas en este documento hacen referencia a las reacciones adversas más específicas y/o graves asociadas al tratamiento con CART-19. No pretende ser una recomendación exhaustiva.
- A pesar de los aspectos comunes en el perfil de toxicidad, cada CART-19 (tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel son los disponibles comercialmente en el momento actual) pueden presentar una mayor propensión a uno u otro tipo de toxicidad, que depende de el constructo CART, de la calidad de los linfocitos del paciente, de la indicación clínica en la que se utilicen, y de otros factores aun no del todo conocidos. Por tanto, las recomendaciones que se ofrecen en este documento habrán de adaptarse al estado del conocimiento que en cada momento se disponga sobre cada uno de ellos
- Estas recomendaciones toman como referencia documentos de consenso sobre la clasificación y el tratamiento de las toxicidades asociadas al tratamiento con CART-19. Asimismo se ha contado con la opinión de expertos en medicina intensiva de pacientes adultos y pediátricos. Dada la limitada experiencia en el manejo de estas situaciones clínicas, las recomendaciones ofrecidas deben entenderse como orientativas, y habrán de adaptarse a la situación clínica de cada paciente individual y ajustarse a los protocolos específicos de cada centro y la experiencia clínica de los profesionales responsables de los pacientes.
- En algún caso, las recomendaciones pueden no estar contempladas en las fichas técnicas de los medicamentos citados.
- Los documentos de referencia utilizados para elaborar este documento están recogidos en el apartado de referencias bibliográficas al final del mismo.



## 2. SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE SE DEBERÍA CONSIDERAR UN RETRASO EN LA INFUSIÓN DE CART-19

Debido a los riesgos asociados con el tratamiento con CART-19, la perfusión se debe retrasar si el paciente presentara alguna de las siguientes condiciones.

- Reacciones adversas de quimioterapias anteriores sin resolver (en particular, reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión).
- Infección no controlada activa.
- Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) activa.
- Empeoramiento clínico significativo de la carga leucémica o del linfoma tras la quimioterapia de linfodepleción.

## 3. REACCIONES ADVERSAS DE ESPECIAL CONSIDERACIÓN

### 3.1. Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Tras la perfusión de CART-19 se ha observado de forma frecuente el SLC, que puede presentar formas graves que requieran ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e, incluso, tener un desenlace fatal.

En la mayoría de los casos, el SLC aparece entre el día 1 y 10 (mediana de inicio de 3 días) después de la perfusión de CART-19. La mediana de tiempo de resolución del SLC, según lo observado en los ensayos clínicos, suele ser de alrededor de 7 días. Se debe controlar a los pacientes diariamente durante al menos los 10 primeros días tras la perfusión para detectar posibles signos y síntomas de un SLC.

#### Factores de riesgo para la presentación del SLC grave

Factores de riesgo que favorecen la presentación del SLC en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) son:

- Alta carga tumoral previa a la perfusión
- Carga tumoral no controlada tras la quimioterapia de linfodepleción
- Infección activa
- Fiebre al inicio de la infusión
- Aparición temprana del SLC
- Dosis y forma de administración

No se conocen los factores de riesgo del SLC en pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG).



Los síntomas del SLC podrían ser taquicardia, escalofríos, fiebre alta, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, prurito, anorexia, fatiga, cefalea, hipotensión, encefalopatía, disnea, taquipnea e hipoxia. También pueden producirse citopenias hematopoyéticas >28 días. **Los factores de crecimiento mieloide, en particular los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, pueden empeorar los síntomas del SLC por lo que no están recomendados durante las tres primeras semanas tras la perfusión de CART-19 o hasta que no se haya resuelto el SLC.**

En algunos casos el SLC puede progresar a un síndrome de activación macrofágica (SAM) / linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), con alteración de la función de órganos, como la hepática con hiperbilirrubinemia, y trastornos de la coagulación con hipofibrinogenemia. Se asocia además a elevaciones muy importantes de ferritina >10.000 ng/ml,. Este síndrome en un pequeño porcentaje de pacientes puede ser fulminante y fatal. Cuando el SAM o la LHH se produce como consecuencia de CART-19 se trata de igual forma que el SLC.

En la tabla 1 se recoge el consenso de la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) sobre la gradación del SLC y en la tabla 2 las recomendaciones para el manejo del paciente con SLC adaptado de la bibliografía disponible (5-7) y la opinión de expertos en medicina intensiva con experiencia en el tratamiento de las complicaciones asociadas al tratamiento con CAR

| Tabla 1. Consenso de la ASBMT sobre la gradación del SLC |                  |  |   |  |
|--|------------------|--|---|--|
| Parámetro  | Grado 1          | Grado 2                                    | Grado 3   | Grado 4  |
| Fiebre*<br>Con/Sin<br>Hipotensión                        | ≥ 38°C<br><br>No | ≥ 38°C<br><br>Sí. No requiere vasopresores | ≥ 38°C<br><br>Sí. Requiere vasopresor con o sin vasopresina   | ≥ 38°C<br><br>Sí. Requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina)     |
| Y/O hipoxia  | No               | Requiere cánula nasal de bajo flujo        | Requiere cánula nasal con alto flujo, mascarilla reservorio, o máscara venturi con fracción inspiratoria de oxígeno elevada | Requiere presión positiva (ej: CPAP, BiPAP, intubación o ventilación mecánica) |

La toxicidad orgánica asociada con el SLC puede ser categorizada de acuerdo con el CTCAE v5.0, pero no influencia la clasificación. \*Temperatura ≥ 38°C no atribuible a ninguna otra causa. En el SLC, la gradación obedece a la presencia de hipotensión e hipoxia. El grado viene determinado por cuál de los 2 hallazgos clínicos presenta mayor gravedad.



**TABLA 2. Recomendaciones para el manejo del paciente con SLC**

| Grado 1   | Grado 2   | Grado 3   | Grado 4  |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracetamol a demanda</li> <li>- Evaluación de posible etiología infecciosa (hemo-y urocultivos y Rx tórax)</li> <li>- Considerar antibioterapia de amplio espectro en pacientes neutropénicos</li> <li>- Hidratación adecuada</li> <li>- Considerar terapia con anti-IL-6 (tocilizumab) en caso de fiebre persistente y refractaria</li> <li>- Tratamiento sintomático del cuadro constitucional y las lesiones orgánicas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratar de acuerdo a las recomendaciones para SLC Grado 1, cuando sean aplicables</li> <li>- Fluidoterapia con suero salino para mantener la TAS</li> <li>- En caso de hipotensión refractaria a fluidoterapia, o hipoxia, considerar tratamiento con anti-IL6 IV (tocilizumab 12 mg/kg en pacientes &lt;30 kg o 8 mg/kg en pacientes ≥30 kg, hasta un máximo de 800 mg por dosis); repetir la dosis según necesidad con un intervalo mínimo de 8h en caso de que no hubiera mejoría clínica hasta un máximo de 3 dosis en 24h. Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab siempre administrado por perfusión intravenosa. Titular la dosis en función de la respuesta</li> <li>- Transferir al paciente a una UCI si persiste el cuadro clínico y se anticipa la necesidad de iniciar tratamiento con vasopresores.</li> <li>- Ecocardiograma</li> <li>- Oxigenoterapia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratar de acuerdo a las recomendaciones para SLC Grado 1 y 2</li> <li>- Transferir al paciente a la UCI si no ha sido transferido antes y practicar ecocardiograma</li> <li>- Si la hipotensión persiste a pesar de fluidoterapia, iniciar tratamiento vasopresor. (noradrenalina)**</li> <li>- Administrar** dexametasona IV 0.5 mg/kg (máximo 10 mg por dosis) cada 6 h; Si el paciente es refractario, puede aumentar la dosis a 20 mg cada 6 h. En paciente pediátrico la dosis máxima habitual suele situarse en 6 mg cada 6 h. (alternativa, Metilprednisolona 1–2 mg/kg al día dividida en dosis cada 6–12 h). En pediatría la dosis máxima suele situarse en 60-80 mg día.</li> <li>- Monitorización hemodinámica</li> <li>- Oxigenoterapia, incluyendo alto flujo y ventilación mecánica no invasiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratar de acuerdo a las recomendaciones para SLC Grado 1, 2 y 3</li> <li>- Administrar fluidoterapia IV y tratamiento con anti-IL6, corticosteroides y vasopresores si no se ha hecho todavía</li> <li>- Considerar corticoterapia** a altas dosis (ej. metilprednisolona 1 g día durante 3 días (15-30 mg/Kg/día en paciente pediátrico) con retirada rápida progresiva en función de respuesta)</li> <li>- Considerar ventilación mecánica invasiva si hipoxemia grave refractaria</li> </ul> |
| <p>BiPAP, Sistema de bi-presión positiva; FiO2, fracción de O<sub>2</sub> inspirada; IV intravenoso; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; TAS, tensión arterial sistólica; SpO<sub>2</sub>, saturación capilar de O<sub>2</sub>; LSN, límite superior de la normalidad.</p> <p><sup>a</sup> Gradación de las Guías sobre Criterios Terminológicos Comunes para la Acontecimientos Adversos; version 5.0</p> <p>** La elección de los principios activos concretos y las pautas de dosificación podrán variar según la disponibilidad y la práctica clínica habitual en cada centro.</p> <p>El tratamiento con tocilizumab y con corticoides a dosis altas puede afectar a la supervivencia del CAR y a su eficacia. Sin embargo, ante una situación clínica que comprometa el pronóstico del paciente, la intervención terapéutica de primar la recuperación de las complicaciones que amenazan su vida por encima de la supervivencia del CAR.</p> <p>En algunos casos, los expertos recomiendan el uso de siltuximab para pacientes refractarios al tratamiento estándar. No hay experiencia publicada y el SLC es una contraindicación formal de siltuximab, por lo que de momento no puede establecerse como una recomendación.</p> <p>En algunos casos los expertos también recomiendan el uso de inmunosupresores para eliminar el CAR, en situaciones en las que su persistencia pueda comprometer la seguridad del paciente. No hay evidencia publicada al respecto.</p> |   |   |  |



### **3.2. Síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (ICANS)**

Los efectos neurológicos, en particular la encefalopatía, el síndrome confusional o el *delirium* pueden aparecer con CART-19 y pueden ser graves o potencialmente mortales. Otras manifestaciones incluyen temblor (particularmente en pacientes pediátricos), convulsiones, afasia y alteraciones del habla. La mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de los eventos neurológicos en los estudios realizados fue de 7 días tanto en LLA de células B como en LBDCG. Y la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución fue de 7 días en la LLA de células B y de 12 días en el LBDCG. Los eventos neurológicos pueden aparecer concomitantemente con el SLC, tras la resolución del SLC o en su ausencia. En los ensayos clínicos con CART-19 no se han descrito casos de neurotoxicidad que se hayan asociado a edema cerebral e hipertensión endocraneal. Sin embargo, esta complicación sí se ha descrito con otros constructos de CAR-T y debe vigilarse esta posibilidad. En la tabla 3 se recoge la gradación del ICANS en niños y en la 4 la gradación en adultos, de acuerdo con los criterios propuestos por la ASBMT. En las tablas 5, 6 y 7 están recogidas las recomendaciones para el manejo del ICANS (5-7). Cabe comentar que en caso de que el paciente presente de forma concomitante SLC y neurotoxicidad puede estar indicado el tratamiento con antagonistas del receptor de la IL-6. **Sin embargo, si la neurotoxicidad cursa sin SLC no se administrará dicho tratamiento, pues se han descrito incluso empeoramientos clínicos asociados.**





**Tabla 3. Gradación del síndrome de neurotoxicidad asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (Niños)**

| Dominio afectado   | Grado 1                   | Grado 2                          | Grado 3  | Grado 4  |
|--|---------------------------|----------------------------------|--|--|
| <b>Puntuación ICE (niños &gt; 12 años)</b>                 | 7-9                       | 3-6                              | 0-2  | 0 (el paciente no está consciente y no se puede realizar el ICE o el CAPD)   |
| <b>Puntuación CAPD (niños ≤ 12 años)</b>                   | <9                        | <9                               | ≥ 9  |  |
| <b>Nivel de conciencia</b>                                 | Despierta espontáneamente | Despierta tras estímulo auditivo | Despierta sólo tras estímulo táctil  | Inconsciente o bien necesita estímulos repetidos táctiles para despertar.  |
| <b>Crisis comicial (cualquier edad)</b>                    | N/A                       | N/A                              | Crisis comicial, focalizada o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsiva detectable en el EEG que se resuelve sin intervención. | Crisis comicial prolongada (> 5 min) o crisis repetitivas (clínicas y/o EEG) sin recuperación de la normalidad entre ellas                         |
| <b>Debilidad muscular (cualquier edad)</b>                 | N/A                       | N/A                              | N/A  | Debilidad muscular focal pronunciada, como hemiparesia o paraparesia   |
| <b>Elevación de la PIC/Edema cerebral (cualquier edad)</b> |                           |                                  | Edema focal en prueba de neuroimagen   | Postura de descerebración o decorticación. Parálisis del VI par. Papiledema. Triada de Cushing o signos de edema cerebral difuso en la neuroimagen |

**Observaciones:**

- El grado de ICANS viene determinado por el hallazgo de mayor gravedad entre los siguientes: ICE-ICAD, nivel de conciencia, crisis comiciales clínicas o EEG, debilidad motora, incremento de la presión intracraneal (PIC)/Edema, siempre que se descarte que estos hallazgos sean atribuibles a otras causas.
- Un paciente con ICE 0 puede ser considerado como grado 3 si está despierto y presenta una afasia global. Sin embargo, si el paciente está inconsciente, será considerado como grado 4.
- El grado de conciencia deprimido debe descartarse que se deba a otra causa plausible.
- Los temblores y las mioclonias asociadas al tratamiento con terapias inmunoefectoras pueden categorizarse de acuerdo al CTCAEv5.0, pero su clasificación no influye en la gradación del ICANS.
- La hipertensión intracraneal (HIC), con o sin edema, no se considera un hallazgo asociado a ICANS.

**ICE**

|   |          |
|---|----------|
| Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital:                                  | 4 puntos |
| Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (ej: reloj, bolígrafo, botón) | 3 puntos |
| Obedecer órdenes sencillas: ej: mostrar 2 dedos; cerrar los ojos y sacar la lengua;       | 1 punto  |
| Capacidad para escribir una frase sencilla: en el mar hay olas                            | 1 punto  |
| Atención: capacidad para contar atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80 ...)            | 1 punto  |

**CAPD: Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)**

Si puntuación RASS -4 o -5 no procede realizar la CAP

Responder a las siguientes preguntas basándose en su interacción con el paciente

|   | Nunca | Raramente | A veces | A menudo | Siempre |   | Nunca | Raramente | A veces | A menudo | Siempre |
|---|-------|-----------|---------|----------|---------|---|-------|-----------|---------|----------|---------|
| 1.- Mantiene el paciente contacto visual con el cuidador? | 4     | 3         | 2       | 1        | 0       | 5.- Está el niño inquieto?  | 4     | 3         | 2       | 1        | 0       |
| 2.- Tienen las acciones del niño algún propósito          |       |           |         |          |         | 6.- Está el niño inconsolable?  |       |           |         |          |         |
| 3.- Es el niño consciente de su entorno?                  |       |           |         |          |         | 7.- Está el niño hipoactivo y con poca movilidad mientras está despierto? |       |           |         |          |         |
| 4.- Comunica el niño sus necesidades y deseos?            |       |           |         |          |         | 8.- Tarda mucho el niño en responder a las interacciones?                 |       |           |         |          |         |

**Richmon Agitation Sedation Scale (RASS)**

**+4: combativo:** abiertamente combativo, violento, peligro inmediato para el personal

**+3: muy agitado:** tira y se quita las vías o tubos

**+2: agitado:** movimientos sin propósito frecuentes

**+1: inquieto:** ansiosos, pero sin movimientos agresivos o violentos

**0: Alerta y calmado**

**-1: somnoliento:** no está completamente alerta, pero responde con apertura de ojos y contacto visual sostenido (más de 10 seg) a la voz

**-2: sedación ligera:** despertar tras segundos con estímulos auditivos. Mantiene el contacto visual menos de 10 segundos

**-3: sedación moderada:** movimiento

**-4: sedación profunda:** no responde a la voz, pero se mueve o abre los ojos con estimulación física

Para pacientes de 1-2 años, los equivalentes a los 8 ítems pueden ser:

1.- Sostiene la mirada. Prefiere la de los padres. Mira al interlocutor

2.- Alcanza y manipula objetos. Intenta cambiar de posición. Puede intentar levantarse

3.- Prefiere estar con los padres. Se enfada cuando no está su cuidador/a favorito/a. Le reconfortan los objetos familiares (peluche, manta, etc)

4.- Utiliza palabras sencillas o signos

5.- No presenta un estado de calma sostenido

6.- No se calma con acciones que normalmente le tranquilizan (canto, dar la mano, voz familiar)

7.- Juega poco o nada. No realiza intentos de sentarse, moverse o caminar

8.- No sigue instrucciones simples. No establece contacto verbal o con juegos

**Tabla 4. Gradación del síndrome de neurotoxicidad asociado al tratamiento con células inmunoefectoras**



| <b>(Adultos)</b>  |                           |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
|---|---------------------------|----------------------------------|--|--|------------|--|--|----------|---|----------|---|---------|--|---------|--|---------|
| <b>Dominio afectado</b>   | <b>Grado 1</b>            | <b>Grado 2</b>                   | <b>Grado 3</b>   | <b>Grado 4</b>   |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <b>Puntuación ICE</b>   | 7-9                       | 3-6                              | 0-2  | 0 (el paciente no está consciente y no se puede realizar el ICE o el CAPD)   |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <b>Nivel de conciencia</b>  | Despierta espontáneamente | Despierta tras estímulo auditivo | Despierta sólo tras estímulo táctil  | Inconsciente o bien necesita estímulos repetidos táctiles para despertar.  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <b>Crisis comicial</b>  | N/A                       | N/A                              | Crisis comicial, focalizada o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsiva detectable en el EEG que se resuelve sin intervención. | Crisis comicial prolongada (> 5 min) o crisis repetitivas (clínicas y/o EEG) sin recuperación de la normalidad entre ellas                         |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <b>Debilidad muscular</b>   | N/A                       | N/A                              | N/A  | Debilidad muscular focal pronunciada, como hemiparesia o paraparesia   |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <b>Elevación de la PIC/Edema cerebral</b>   |                           |                                  | Edema focal en prueba de neuroimagen   | Postura de descerebración o decorticación. Parálisis del VI par. Papiledema. Triada de Cushing o signos de edema cerebral difuso en la neuroimagen |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <b>Observaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El grado de ICANS viene determinado por el hallazgo de mayor gravedad entre los siguientes: ICE-ICAD, nivel de conciencia, crisis comiciales clínicas o EEG, debilidad motora, incremento de la PIC/Edema, siempre que se descarte que estos hallazgos sean atribuibles a otras causas.</li> <li>Un paciente con ICE 0 puede ser considerado como grado 3 si está despierto y presenta una afasia global. Sin embargo, si el paciente está inconsciente, será considerado como grado 4.</li> <li>El grado de conciencia deprimido debe descartarse que se deba a otra causa plausible.</li> <li>Los temblores y las mioclonias asociadas al tratamiento con terapias inmunofectoras pueden categorizarse de acuerdo al CTCAEv5.0, pero su clasificación no influye en la gradación del ICANS.</li> <li>La HIC (con o sin edema) no se considera un hallazgo asociado a ICANS.</li> </ul> |                           |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"><b>ICE</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital:</td> <td>4 puntos</td> </tr> <tr> <td>Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (ej: reloj, bolígrafo, botón)</td> <td>3 puntos</td> </tr> <tr> <td>Obedecer órdenes sencillas: ej: mostrar 2 dedos; cerrar los ojos y sacar la lengua;</td> <td>1 punto</td> </tr> <tr> <td>Capacidad para escribir una frase sencilla: en el mar hay olas</td> <td>1 punto</td> </tr> <tr> <td>Atención: capacidad para contar atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80 ...)</td> <td>1 punto</td> </tr> </tbody> </table>  |                           |                                  |  |  | <b>ICE</b> |  | Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital: | 4 puntos | Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (ej: reloj, bolígrafo, botón) | 3 puntos | Obedecer órdenes sencillas: ej: mostrar 2 dedos; cerrar los ojos y sacar la lengua; | 1 punto | Capacidad para escribir una frase sencilla: en el mar hay olas | 1 punto | Atención: capacidad para contar atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80 ...) | 1 punto |
| <b>ICE</b>  |                           |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital:  | 4 puntos                  |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (ej: reloj, bolígrafo, botón)   | 3 puntos                  |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| Obedecer órdenes sencillas: ej: mostrar 2 dedos; cerrar los ojos y sacar la lengua;   | 1 punto                   |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| Capacidad para escribir una frase sencilla: en el mar hay olas  | 1 punto                   |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |
| Atención: capacidad para contar atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80 ...)  | 1 punto                   |                                  |  |  |            |  |  |          |   |          |   |         |  |         |  |         |

| <b>TABLA 5. Recomendaciones para el manejo del paciente con ICANS. Medidas generales</b>   |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Grado 1</b>   | <b>Grado 2</b>  | <b>Grado 3</b>   | <b>Grado 4</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Vigilar posible aspiración</li> <li>Hidratación IV</li> <li>Retirada de la alimentación y farmacoterapia oral si es necesario</li> <li>Evitar fármacos depresores del SNC</li> <li>Si necesario: diazepam** a bajas dosis (Ej.: 0.15-0.25 mg/kg en adultos y 0,1 mg/kg en niños)</li> <li>o Haloperidol** (0.05 mg/kg - máximo 1 mg por dosis) IV cada 6 h).</li> <li>En niños es más común el uso de levomepromacina sublingual/oral (dosis 0,3-1 mg/Kg, máx 20 mg a partir de los 50 Kg) o clorpromacina iv a 0,3-0,5 mg/Kg, máx 20 mg a partir de los 50 Kg</li> <li>Examen de fondo de ojo para valorar papiledema</li> <li>RMN craneal con y sin contraste. Valorar RMN medular en función de síntomas.</li> <li>Punción lumbar para valorar presión de apertura del LCR</li> <li>EEG: tratamiento según TABLA 6</li> <li>Considerar anti-IL6 si SLC concomitante</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas de soporte similares a Grado 1</li> <li>Administrar anti-IL-6 si SLC concurrente</li> <li>Dexametasona** 0.5 mg/kg (máximo 10 mg por dosis) IV cada 6 h o metilprednisolona** 1-2 mg/kg por día dividida en dosis cada 6-12h si ICANS no se asocia a SLC o éste es refractario a tratamiento con anti-IL-6</li> <li>Considerar traslado a UCI</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trasladar a UCI</li> <li>Administrar anti-IL6 SÓLO si SLC y no se ha tratado antes</li> <li>Dexametasona** 0.5 mg/kg (máximo 10 mg por dosis) IV cada 6 h (En paciente pediátrico la dosis máxima habitual suele situarse en 6 mg cada 6 h.)</li> <li>o metilprednisolona** 1-2 mg/kg por día dividida en dosis cada 6-12h (En pediatría la dosis máxima suele situarse en 60-80 mg día.) si ICANS no se asocia a SLC o éste es refractario a tratamiento con anti-IL-6.</li> <li>Continuar tratamiento corticosteroide hasta la mejoría a Grado 1 y luego disminuir progresivamente</li> <li>Repetir pruebas de neuroimagen cada 3 días si persiste ICANS grado 3</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas de soporte similares a Grado 1</li> <li>Considerar ventilación mecánica para protección de la vía aérea</li> <li>Evaluación por neuroimagen (cada 3d) y analítica (cada 8h) repetidas</li> <li>Osmoterapia para prevenir edema cerebral, fallo renal, hipovolemia, hipotensión y alteraciones hidroelectrolíticas</li> <li>Anti-IL6 si SLC concurrente</li> <li>Considerar altas dosis de corticosteroides (metilprednisolona** 1 g/d IV durante 3 d con reducción rápida progresiva), (15-30 mg/Kg/día en paciente pediátrico)</li> <li>Continuar corticosteroides hasta conseguir retornar a grado 1 y retirada progresiva posterior</li> <li>En pacientes con estatus epiléptico tratar de acuerdo al algoritmo B de la TABLA 6</li> <li>En pacientes con papiledema estadios 3-5 o presión de apertura de LCR ≥20 mmHg, o edema cerebral tratar de acuerdo a algoritmo B de TABLA 7</li> </ul> |
| <p>** La elección de los principios activos concretos y las pautas de dosificación podrán variar según la disponibilidad y la práctica clínica habitual en cada centro.</p>  |   |  |   |



**TABLA 6. Recomendaciones para el manejo del paciente con ICANS. Tratamiento del estatus epiléptico\*\***

**Algoritmo A: estatus epiléptico no convulsivo**

- Valorar hemodinámica y vía aérea, aplicando medidas de protección de la vía aérea en caso necesario. Oxigenoterapia y compruebe niveles de glucemia.
- Diazepam 0,15-0,25 mg/kg IV repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario, o en perfusión continua. (Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas).
- Levetiracetam\* 40 mg/kg (máximo 2,500 mg) IV bolus. En niños: niños 30mg/Kg/dosis/12 horas; máx 1,5 gramos.
- Si persiste la crisis transferir a UCI y administrar fenobarbital IV con una dosis de carga de 10–20 mg/kg (máximo 1,000 mg)
- Administrar corticosteroides (Tabla 5)
- Dosis de mantenimiento de anticonvulsivantes hasta resolver el estatus epiléptico:
- -- Diazepam 0.1-0,25 mg/kg IV repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario, o en perfusión continua. (Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas). La pauta ha de ajustarse según la edad del paciente
- -- Levetiracetam 15 mg/kg (máximo 1,500 mg) IV dividida en dosis cada 12 h
- -- Fenobarbital 1–3 mg/kg IV dividida en dosis cada 12 h. En niños puede ser de 1-6 mg/kg (Máx. 10 mg/kg)

**Algoritmo B: estatus epiléptico convulsivo**

- Valorar hemodinámica y vía aérea, aplicando medidas de protección de la misma. Oxigenoterapia y compruebe niveles de glucemia.
- Traslado a UCI
- Diazepam 0.1-0,25 mg/kg IV repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario, o en perfusión continua. (Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas). La pauta ha de ajustarse según la edad del paciente
- Levetiracetam 40 mg/kg (máximo 2,500 mg) IV bolus (en niños 30 mg/kg -máximo 1500 mg)
- Si persiste el cuadro comicial, fenobarbital IV con una dosis de carga de 10–20 mg/kg (máximo 1,000 mg). Puede repetirse en 30-60 min si no hay respuesta.
- Administrar corticosteroides
- Dosis de mantenimiento de anticonvulsivantes hasta resolver el estatus epiléptico: Igual que en algoritmo A
- En caso de cuadro refractario hay que hacer sedación farmacológica con intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Los sedantes recomendados son:
  - Midazolam 0,2 mg/Kg en bolo; 0,1-0,4 mg/kg/h mantenimiento
  - Propofol 3-5 mg/kg en bolo; 4 mg/kg/h mantenimiento
  - Tiopental 2-3 mg/kg en bolo; 3-5 mg/kg/h mantenimiento

La monitorización EEG ha de ser continua en caso de cuadro refractario

\* Algunas de las recomendaciones y pautas de dosificación propuesta pueden no estar contempladas en la ficha técnica de los medicamentos recomendados, pero están recogidos en los protocolos de tratamiento consensuados (5-7).

\*\* La elección de los principios activos concretos y las pautas de dosificación podrán variar según la disponibilidad y la práctica clínica habitual en cada centro.

**TABLA 7. Tratamiento de la HIC asociada a la terapia con CART**

**Algoritmo A: papiledema estadio 1–2 con presión de LCR <20 mmHg, sin evidencia de edema cerebral**

- Tratamiento según las recomendaciones generales del grado 3 de ICANS.

**Algoritmo B: papiledema estadio 3–5 o evidencia de edema cerebral en pruebas de neuroimagen o presión de LCR ≥ 20 mmHg**

- Corticosteroides a dosis altas (recomendaciones ICANS grados 3 y 4)
- Elevar cabecero de la cama 30 grados
- Hiperventilación para alcanzar una PaCO<sub>2</sub> de 30–40 mm Hg durante el tratamiento agudo de la HIC
- Tratamiento hiperosmolar con manitol 20% o suero salino hipertónico (3%)
  - Manitol: dosis inicial de 0.5–1 g/kg; dosis de mantenimiento: de 0.25–1 g/kg cada 6 h (comprobar el perfil metabólico y la osmolalidad sérica cada 6h). Mantener manitol si la osmolalidad sérica es ≥320 mOsm/kg o el gap de osmolalidad es ≥40)
  - Suero hipertónico salino 3%: dosis inicial 5 ml/kg IV durante 15 min; dosis de mantenimiento de 1 ml/kg por hora IV hasta alcanzar un sodio sérico de 150–155 mEq/l (comprobar electrolitos cada 4 h, y mantenga la infusión si el nivel de sodio es >155 mEq/l)
- Considerar consulta a neurocirugía y administración de anestésicos IV para el control de patrones de brote-supresión EEG
- Si el paciente dispone un reservorio de Ommaya, drenar LCR hasta obtener una presión de LCR <20 mmHg
- Determinación de perfil metabólico cada 6 h, TAC craneal diario
- Ajustar la medicación para prevenir rebote del edema cerebral, fallo renal, anomalías electrolíticas, hipovolemia e hipertensión arterial



### **3.3. Linfohistiocitosis hemofagocítica (HHL) - Síndrome Activación macrofágica (MAS) asociado a tratamiento con CART**

Es una reacción adversa grave que debe sospecharse en pacientes con un cuadro clínico similar al SLC y que presentan niveles de ferritina sérica  $>10.000$  ng/ml, y alteración de la coagulación con hipofibrinogenemia, asociado con toxicidad orgánica de grado  $\geq 3$  (hepática, renal o pulmonar).

Debe tratarse como un SLC grado 3.

### **3.4. Neutropenia febril e infecciones**

Los pacientes, con una infección activa, incontrolada, no deben iniciar el tratamiento con CART-19 hasta que no se haya resuelto la infección. Antes de la perfusión de CART-19, se debe seguir un tratamiento profiláctico de infecciones de acuerdo a las pautas estándar según el grado de inmunosupresión precedente.

Las infecciones pueden complicar el curso y el manejo de un SLC concomitante.

Se ha observado neutropenia febril (de grado 3 o 4) en el 36% de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B y en el 15% de los pacientes de LBDCG. Dado que en los ensayos clínicos estos eventos adversos podrían haber quedado englobados dentro de un SLC, estos porcentajes podrían ser mayores en la práctica clínica.

En los pacientes con LLA de células B las infecciones graves (de grado 3 y mayores), ocurrieron en el 44% de los pacientes tras la perfusión de CART-19. La incidencia global (todos los grados) fue del 65% (49% inespecífico, 32% vírico, 24% bacteriana, y 15% fúngica). El 43% de los pacientes tuvo alguna infección en las 8 semanas tras la perfusión de CART-19.

En los pacientes con LBDCG las infecciones graves (de grado 3 y mayores), que podrían ser potencialmente mortales, ocurrieron en el 32% de los pacientes. La incidencia global (todos los grados) fue del 54% (44% inespecífica, 10% bacteriana, 10% fúngica y 8% viral). El 34% de los pacientes tuvo alguna infección en las 8 semanas desde la perfusión de CART-19.



El tratamiento y profilaxis de las infecciones en pacientes tratados con CART-19 deben individualizarse según las complicaciones y tratamientos previos que haya recibido el paciente, de acuerdo con los protocolos establecidos en cada centro.

### **3.5. Citopenias prolongadas (excepto linfopenia B)**

Los pacientes pueden continuar mostrando citopenias a lo largo de varias semanas después de la perfusión CART-19, que deben tratarse de acuerdo a las pautas estándar. La mayoría de los pacientes que presentaron citopenias el día 28 tras el tratamiento con CART-19 se resolvieron en los tres meses posteriores al tratamiento. En alguna ocasión, en especial en pacientes refractarios y con aplasias prolongadas previas al tratamiento, las citopenias pueden ser muy graves (grado 4) y persistir >6 semanas con médula con aplasia severa.

Algunas consideraciones importantes respecto a las citopenias en pacientes que han recibido CART-19:

- La aplasia de linfocitos B es una consecuencia normal del tratamiento con CART-19. No debe por tanto considerarse como un efecto adverso como tal.
- En este tipo de pacientes es difícil saber la responsabilidad del CAR-T o de la propia enfermedad de base (u otros tratamientos) en las citopenias que el paciente pueda presentar. Por tanto habrá de tenerse muy en cuenta el curso temporal y el patrón de recuperación.

Citopenias como efectos adversos:

- Es particularmente relevante recoger información sobre las citopenias grado  $\geq 3$ , dado que en grados menores, la responsabilidad atribuible al CAR-T puede ser muy discutible.
- Durante las primeras 3-4 semanas desde la perfusión de CART-19 o hasta que se haya resuelto el SLC **no** se recomienda utilizar los factores de crecimiento mielóide, en particular, el factor estimulante de granulocitos, ya que puede empeorar el cuadro clínico de SLC.

### **3.6. Hipogammaglobulinemia**

En pacientes en remisión completa después de la perfusión de CART-19 pueden aparecer hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia. Se han de controlar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con CART-19. En pacientes con



bajos niveles de inmunoglobulina, se deben tomar medidas preventivas para evitar infecciones utilizando antibióticos profilácticos y sustitución de inmunoglobulinas según edad y pautas estándar. En niños con LLA, se recomienda la sustitución de inmunoglobulinas preventiva de forma crónica mientras dure la aplasia de linfocitos B. La pauta recomendada de inicio es de 0,5 g/kg intravenosa cada 4 semanas con el fin de mantener niveles de gammaglobulinas y ajustar la dosis para que se alcance un nivel de IgG séricas pre-dosis por encima del nivel normal para la edad.

### **3.7. Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

Ocasionalmente se ha observado SLT, que podría ser grave. Para minimizar el SLT, los pacientes con niveles elevados de ácido úrico o con una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol, o un tratamiento profiláctico alternativo, antes de la perfusión de CART-19. Se deben controlar los signos y síntomas del SLT y manejar sus efectos de acuerdo a las pautas estándar.



#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR Aprobado por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf)
2. Ficha Técnica de Kymriah  $1,2 \times 10^6$  a  $6,0 \times 10^8$  células dispersión para perfusión (tisagenlecleucel). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181297001/FT\\_1181297001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181297001/FT_1181297001.html.pdf)
3. Ficha técnica de Yescarta  $0,4 - 2 \times 10^8$  células dispersión para perfusión (axicabtagén ciloleucel). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT\\_1181299001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181299001/FT_1181299001.pdf)
4. 28 June 2018 EMA/485563/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Kymriah (tisagenlecleucel). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf)
5. 22 June 2018 EMA/481168/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Yescarta (axicabtagen ciloleucel). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf)
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de CART-19 (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. IPT, 7/2019. V1 Fecha de publicación: 25 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-CART-19-kymriah-LAL-LCGB.pdf> [acceso: 3/03/2019]



7. DW. Lee, BD. Santomasso, FL Locke, A Ghobadi, CJ Turtle, JN Brudno, MV Maus, et al. ASBMT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. . Biol Blood Marrow Transplant. 2018: S1083-879. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
8. KM. Mahadeo, SJ Khazal, HA Azim<sup>2</sup>, JC. Fitzgerald, A Taraseviciute, CM Bollard, P Tewari, et al for Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:45-63. doi: 10.1038/s41571-018-0075-2.
9. Chimeric Antigen Receptor (CAR) Cell Therapy Toxicity Assessment and Management – Adult. <https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-cytokine-release-web-algorithm.pdf>
10. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Verision 5.0. November 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
11. A. Doan, MA Pulsipher. Hypogammaglobulinemia due to CAR T-cell therapy. Pediatr Blood Can. 2018;65:e26914
12. CAR T-cell therapy Registries Workshop. Appendix 1: Proposed data elements relating to Efficacy and to Safety. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2018/05/WC500249248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249248.pdf)