

N.º 27S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

- La terapia autóloga de células T con receptor de antígeno quimérico (células CAR-T) utiliza el propio sistema inmunitario de la persona para identificar y atacar las células cancerosas.
- En la terapia de células CAR-T, se extraen células T de la sangre del paciente y estas se envían a un laboratorio. Allí se emplean procedimientos técnicos para modificar por ingeniería genética las células T de manera que expresen un determinado receptor de antígeno quimérico, lo cual les permite identificar, atacar y matar las células cancerosas. En el laboratorio, se cultivan estas células modificadas (las “células CAR-T”) para que se multipliquen, y luego se congelan y envían al centro de tratamiento. Allí las mismas se infunden al torrente sanguíneo del paciente, donde pueden buscar las células cancerosas y matarlas.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha aprobado los siguientes tratamientos CAR-T: axicabtagén ciloleucl (Yescarta®), brexucabtagén autoleucl (Tecartus®), ciltacabtagén autoleucl (Carvykti™), idecabtagén vicleucl (Abecma®), lisocabtagén maraleucl (Breyanzi®) y tisagenlecleucl (Kymriah®). Para consultar la información de prescripción, vea la página 4.
- La terapia de células CAR-T está asociada a efectos secundarios serios, algunos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Tras la infusión intravenosa de células CAR-T, es crucial realizar un seguimiento activo del estado del paciente para reducir al mínimo el riesgo de que estos se presenten. La mayoría de los efectos secundarios asociados a esta terapia pueden manejarse con atención de apoyo (paliativa) y medicamentos.
- Los factores asociados a una remisión duradera tras la terapia de células CAR-T incluyen una respuesta inicial profunda, una menor extensión de la enfermedad, la ausencia de enfermedad fuera de la médula ósea y un nivel mayor de células CAR-T circulantes luego de la infusión intravenosa.

- Las investigaciones en curso se centran en mejorar la durabilidad de la respuesta tras la terapia y en crear diseños terapéuticos novedosos, incluyendo células CAR-T alogénicas o “listas para su uso”.

Introducción

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son los tratamientos tradicionales contra el cáncer. No obstante, durante los últimos 30 años se ha desarrollado un nuevo método de tratamiento denominado inmunoterapia. Existen varios tipos de inmunoterapias, pero la idea básica es utilizar el sistema inmunitario para identificar y destruir las células cancerosas.

La inmunología es la rama de la ciencia que estudia todos los aspectos del sistema inmunitario del cuerpo. Los avances en este campo han llevado a un mayor entendimiento de las maneras en las que se pueden utilizar las defensas inmunitarias del propio cuerpo para combatir diversas enfermedades, incluyendo tipos de cáncer de la sangre. Los investigadores del cáncer han estudiado el sistema inmunitario a fondo para saber cómo puede emplearse para destruir las células cancerosas. La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, en inglés) se designa como “inmunoterapia” porque en ella se emplean las células T (una parte del sistema inmunitario) del propio paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas.

Esta publicación ofrece un breve resumen del sistema inmunitario y de la inmunoterapia, así como información sobre la forma en que funciona la terapia de células CAR-T y su función en el tratamiento de algunos tipos de cáncer de la sangre. También incluye información importante sobre sus posibles efectos secundarios.

El sistema inmunitario natural y la inmunoterapia

El sistema inmunitario es la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer. Es una red de células y órganos que defienden al cuerpo de las sustancias extrañas. Un antígeno es un marcador (por lo general una proteína o un azúcar) que le indica al sistema inmunitario si algo es nocivo (extraño) o no. Los antígenos se hallan en los virus, las bacterias, los tumores y las células normales

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

del cuerpo. Estimulan al sistema inmunitario para que produzca anticuerpos que se dirijan a los agentes nocivos (extraños) y los destruyan. Es lo que se denomina “respuesta inmunitaria” del cuerpo contra los antígenos.

Los linfocitos son un tipo de glóbulo blanco. Al igual que otros tipos de glóbulos blancos, ayudan al cuerpo a combatir infecciones. Los linfocitos se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, el timo y otras partes del sistema linfático. Algunos linfocitos entran al torrente sanguíneo.

Hay tres tipos principales de linfocitos: linfocitos T (células T), linfocitos B (células B) y células asesinas naturales (NK, en inglés). Los linfocitos B producen anticuerpos que reconocen y se dirigen a los antígenos. Los mismos se encuentran en la médula ósea y en otras partes del sistema linfático. Los linfocitos T maduran en el timo y cumplen varias funciones, entre ellas ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos contra microorganismos invasores y matan las células infectadas presentes en el cuerpo. Las células NK también pueden atacar las células cancerosas y eliminar los virus.

Los linfomas y las leucemias de células B se originan cuando las células B normales mutan (cambian) y se vuelven cancerosas. El cambio hace que se multipliquen sin control. Las células B normales también pueden convertirse en células plasmáticas. Cuando las células plasmáticas normales mutan, pueden volverse cancerosas. Así es como se origina el mieloma.

Las inmunoterapias mejoran la capacidad del cuerpo para detectar y atacar las células cancerosas. Esta es un área activa de investigación clínica, y hay tratamientos de inmunoterapia comprobados para su uso en personas con ciertos tipos de cáncer. Muchas formas de inmunoterapia ya están aprobadas para su uso, o están en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Entre los otros tipos de inmunoterapia, además de la terapia de células CAR-T, se incluyen terapia con anticuerpos monoclonales, radioinmunoterapia, conjugados anticuerpo-fármaco y vacunas terapéuticas contra el cáncer.

Visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *Inmunoterapia a fin de obtener más información sobre estos tratamientos*.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

La terapia autóloga de células CAR-T consiste en la modificación por ingeniería genética de las células T del propio paciente de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas. La palabra “autóloga” se refiere al uso de células o tejidos del propio paciente en esta terapia.

En el caso de la leucemia y el linfoma, el objetivo más frecuente de esta inmunoterapia es el antígeno denominado CD19 (CD es la sigla de “cúmulo de diferenciación”). El antígeno CD19 se expresa en la superficie de casi todas las células B cancerosas. También está presente en las células B sanas (que no son cancerosas), pero no se encuentra en otros tipos de células. Ya que el cuerpo humano puede tolerar períodos prolongados con una menor cantidad (agotamiento) de células B, se considera que CD19 es un antígeno objetivo ideal para la inmunoterapia de células CAR-T (vea la sección sobre aplasia de células B en la página 8). También hay ensayos clínicos en curso para evaluar tratamientos con células CAR-T dirigidas a otros antígenos que se expresan en varios tipos de cáncer relacionados con la sangre (vea la **Tabla 1** en la página 5). Desde el 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha aprobado seis terapias de células CAR-T. Estas terapias están aprobadas para el tratamiento de varios cánceres de la sangre, entre ellos algunos tipos de linfoma, la leucemia linfocítica aguda de células B y el mieloma múltiple.

Proceso de la terapia de células CAR-T

Se extraen células T del paciente. Mediante un procedimiento denominado “aféresis”, se extrae temporalmente sangre de las venas del paciente, la cual pasa por una máquina de aféresis que la separa en cuatro componentes: glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma. Entonces se extraen los glóbulos blancos, de los que se extraen a su vez las células T. El resto de la sangre se vuelve a infundir en el cuerpo del paciente. Vea la **Figura 1** en la página 3.

Las células T que han sido modificadas por ingeniería genética en un laboratorio pueden reconocer ciertos antígenos de la superficie de las células tumorales.

Las células T del paciente se envían a un laboratorio o a un centro de producción de medicamentos para su modificación por ingeniería genética. Se introduce ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células para producir receptores de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) en la superficie de las mismas. Estos son receptores artificiales que permiten a las células T reconocer a los antígenos en las células objetivo (cancerosas). **Las células T genéticamente modificadas se conocen como “células T con receptor de antígeno quimérico” (CAR T, en inglés).**

Luego las células T son cultivadas para que se multipliquen. Se “amplía” la cantidad de células T genéticamente modificadas del paciente cultivándolas en el laboratorio. Cuando se cuenta con una cantidad suficiente de ellas, las células CAR-T se congelan y se

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

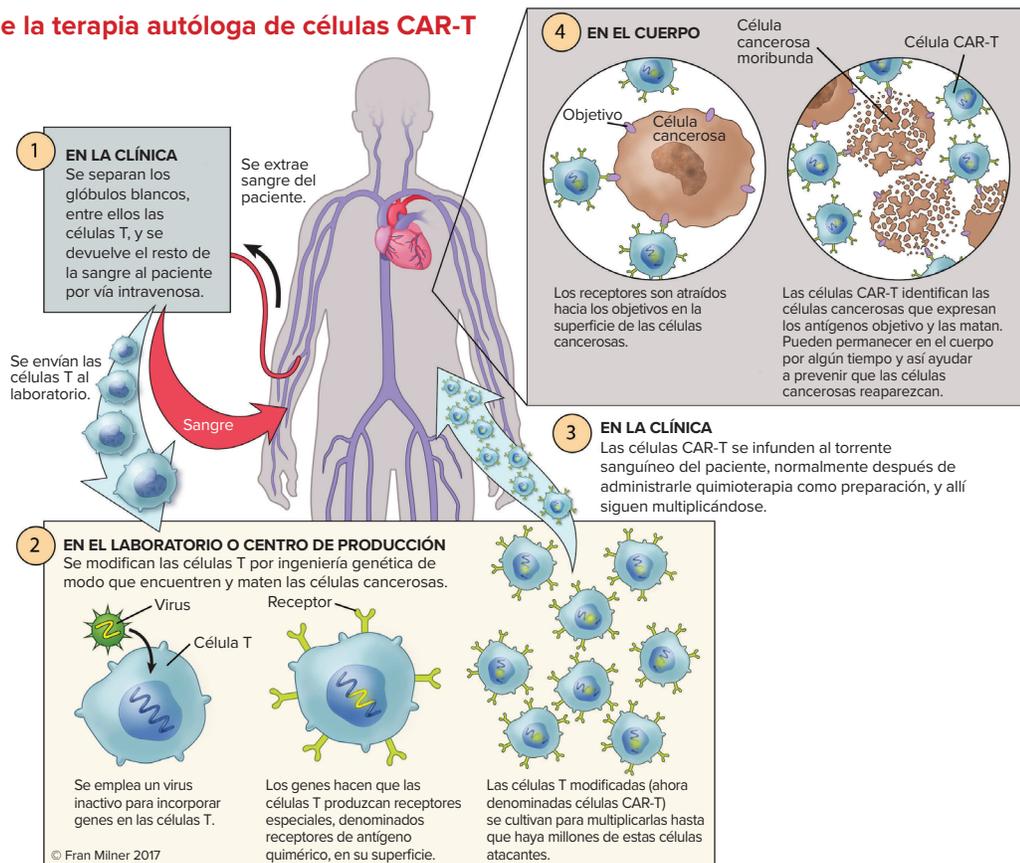
envían al hospital o al centro de tratamiento donde se atiende al paciente. El método empleado para extraer las células y completar este “proceso de producción” toma de 3 a 4 semanas.

En el hospital o centro de tratamiento, las células CAR-T se descongelan y luego se infunden al paciente. Muchos pacientes reciben un ciclo breve de quimioterapia con uno o más fármacos a fin de reducir la cantidad de células T normales presentes en el cuerpo. Esto se denomina “linfodepleción”. Este proceso es importante porque crea el espacio necesario para las células T en el paciente que recibirá la infusión intravenosa. Luego se infunden las células CAR-T en el torrente sanguíneo del paciente por vía intravenosa (IV) o mediante una vía central previamente colocada. Este proceso suele tomar menos de 30 minutos. En el

cuerpo, las células CAR-T buscan las células cancerosas que expresan el antígeno objetivo al cual han sido “adiestradas” para dirigirse. Estas células “atacantes” reconocen y destruyen las células que tienen el antígeno objetivo en su superficie. Las células CAR-T se activan cuando encuentran el antígeno. Luego atacan y matan las células cancerosas. Estas células T empiezan a copiarse y su cantidad aumenta por todo el cuerpo.

Las células CAR-T podrían ayudar a proteger contra la recurrencia del cáncer. Puede que las células CAR-T no solo eliminen todas las células cancerosas presentes en el cuerpo, sino que permanezcan en él durante meses una vez finalizada la infusión intravenosa. Esta terapia ha producido remisiones a largo plazo en algunos pacientes con ciertos tipos de cáncer de la sangre.

Figura 1. Proceso de la terapia autóloga de células CAR-T



Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Actualmente, hay **seis** terapias CAR-T que han sido aprobadas para su uso. El prospecto del envase y/o la información completa de prescripción de cada medicamento está disponible en Internet.

El **axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)** ha sido aprobado por la FDA desde el 2017 para el tratamiento de los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes adultos con linfomas de células B grandes que son refractarios a la quimioinmunoterapia de primera línea o que reaparecen en los 12 meses posteriores a dicha terapia
- Pacientes adultos con linfomas de células B grandes en recaída o refractarios tras dos o más líneas de terapia sistémica, entre los que se incluyen linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación (DLBCL-NOS, en inglés), linfoma mediastínico primario de células B grandes, linfomas de células B de alto grado y linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular (FL, en inglés)
- Pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica

El axicabtagén ciloleucel es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19. Este medicamento no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

El **brexucabtagén autoleucel (Tecartus®)** ha sido aprobado por la FDA desde el 2020 para el tratamiento de pacientes adultos con las siguientes afecciones:

- Linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario
- Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (B-ALL, en inglés) en recaída o refractaria

El brexucabtagén autoleucel es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19.

El **ciltacabtagén autoleucel (Carvykti™)** ha sido aprobado por la FDA desde el 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos una línea previa de terapia, incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, y que presentan resistencia a la lenalidomida. El ciltacabtagén autoleucel es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida al antígeno de maduración de células B (BCMA, en inglés).

El **idecabtagén vicleucel (Abecma®)** ha sido aprobado por la FDA desde el 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario tras dos o más líneas previas de terapia, entre ellas un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

El idecabtagén vicleucel es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a BCMA.

El **lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®)** ha sido aprobado por la FDA desde el 2021. Está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con linfomas de células B grandes — entre ellos linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación (incluyendo los casos en que surge de un linfoma indolente), linfomas de células B de alto grado, linfoma mediastínico primario de células B grandes y linfoma folicular de grado 3B— cuya enfermedad:
 - o Es refractaria a la quimioinmunoterapia de primera línea o reaparece en los 12 meses posteriores a dicha terapia; o bien
 - o Es refractaria a la quimioinmunoterapia de primera línea o reaparece luego de dicha terapia, pero los criterios para un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) no se cumplen debido a enfermedades concomitantes; o bien
 - o Es refractaria o reaparece tras dos o más líneas de terapia sistémica
- Pacientes adultos con casos de recaída o refractarios de leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL y SLL, por sus siglas en inglés) que han recibido al menos 2 líneas previas de terapia, entre ellas un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, en inglés) y un inhibidor de la proteína 2 del linfoma de células B (BCL-2, en inglés)
- Pacientes adultos con casos de recaída o refractarios de linfoma folicular (FL, en inglés) que han recibido 2 o más líneas previas de terapia sistémica
- Pacientes adultos con casos de recaída o refractarios de linfoma de células del manto (MCL, en inglés) que han recibido al menos 2 líneas previas de terapia sistémica, entre ellas un inhibidor de BTK

El lisocabtagén maraleucel es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19. Este medicamento no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

El **tisagenlecleucel (Kymriah®)** ha sido aprobado por la FDA desde el 2017 para el tratamiento de los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B que es refractaria o bien que se encuentra en una segunda o posterior recaída
- Pacientes adultos con linfomas de células B grandes en recaída o refractarios que hayan recibido dos o más líneas de terapia sistémica; este grupo incluye a personas con linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación, linfomas de células B de alto grado y linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

- Pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica

El tisagenlecleucel es una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida a CD19. Este medicamento no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. Los pacientes tratados con tisagenlecleucel que necesitan recibir más tratamiento tras la terapia CAR-T se someten a una prueba de detección del VIH (virus de inmunodeficiencia humana). Estos pacientes podrían dar un resultado positivo falso a dicha prueba debido al virus que se emplea en la producción de las células CAR-T. Les conviene hablar con el equipo de profesionales médicos encargados de su atención sobre cualquier inquietud que tengan y hacerles preguntas según sea necesario.

En la **Tabla 1** a la derecha se enumeran algunos de los antígenos objetivo de las terapias de células CAR-T que están aprobadas por la FDA para su uso o bien en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas. También se enumeran sus posibles objetivos no tumorales (tejidos normales que posiblemente estén afectados).

Ensayos clínicos. La terapia de células CAR-T ha mostrado diversos grados de eficacia en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia, el linfoma y el mieloma. Aunque la FDA ha aprobado esta terapia para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, su uso se sigue evaluando en ensayos clínicos para determinar si puede producir respuestas contra otras enfermedades y mejorar los desenlaces clínicos. Los protocolos de los ensayos clínicos varían. Según el ensayo clínico, la atención podría brindarse en un hospital o en un centro de tratamiento ambulatorio que cuente con profesionales médicos que tienen experiencia en la administración de inmunoterapias celulares.

Puede ser requisito que los pacientes se internen en el centro o que deban planear alojarse cerca de él antes, durante o después del tratamiento. Los protocolos de algunos ensayos requieren que los pacientes confirmen la disponibilidad de un cuidador antes de que puedan inscribirse en el ensayo. Si le preocupa al paciente conseguir a un cuidador, los profesionales médicos encargados de su atención pueden ayudarlo a identificar a cuidadores adecuados de entre los miembros de su red de apoyo.

La relación entre el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia de células CAR-T. El alotrasplante y el autotrasplante de células madre y la terapia CAR-T son enfoques de tratamiento que tienen el potencial de inducir remisiones profundas a largo plazo en muchos pacientes con cáncer de la sangre. Cada uno presenta sus propias ventajas y posibles desventajas.

El autotrasplante permite rescatar la producción de células madre tras la administración de quimioterapia

Tabla 1. Algunos antígenos objetivo en ensayos clínicos de la terapia CAR-T para neoplasias hematológicas y posibles objetivos no tumorales

Antígeno	Neoplasia hematológica	Tejido normal que posiblemente esté afectado (objetivo no tumoral)
CD5	T-ALL, linfoma de células T	Células T normales
CD7	T-ALL, linfoma de células T	Células T normales
CD19	ALL, CLL, NHL	Células B normales
CD20	ALL, CLL, NHL	Células B normales
CD22	Leucemias y linfomas de células B	Células B normales
Igκ	CLL, NHL, mieloma	Células B normales
ROR1	CLL, NHL	Páncreas, glándula paratiroidea, tejido adiposo (graso)
CD30	NHL, HL	Células T CD8 ⁺ en reposo
CD33	AML	Células precursoras mieloides multipotentes, células unipotentes formadoras de colonias y granulocitos, y monocitos en proceso de maduración
CLL-1	AML	Leucocitos en la sangre periférica y el bazo
CD138	Mieloma	Células B precursoras y plasmáticas, epitelios
CD123	AML	Células progenitoras mieloides de la médula ósea, células B, mastocitos, monocitos, macrófagos, células endoteliales
BCMA	Mieloma	Células B

Siglas: ALL = leucemia linfoblástica aguda; AML = leucemia mieloide aguda; BCMA = antígeno de maduración de células B (también denominado "receptor del factor de necrosis tumoral"); CD = cúmulo de diferenciación; CLL = leucemia linfocítica crónica; CLL-1 = molécula 1 similar a lectina de tipo C; HL = linfoma de Hodgkin; Igκ = cadena ligera kappa de las inmunoglobulinas; NHL = linfoma no Hodgkin; ROR = receptor huérfano de tipo tirosina quinasa; T-ALL = leucemia linfoblástica aguda de células T.

Fuente: Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Front Immunol.* 2022;13:927153. Publicado en 10 jun. 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.927153

de dosis altas a personas con mieloma múltiple, linfoma recurrente y algunas otras afecciones. A diferencia de él, en el alotrasplante de células madre no solo se emplea una quimioterapia de dosis altas, sino además el efecto injerto contra tumor que surge de la transferencia de células inmunitarias del donante. Dicho enfoque ha dado buenos resultados en el tratamiento de la leucemia

linfoblástica aguda, algunos tipos de linfoma no Hodgkin y otros tipos de cáncer de la sangre, como la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos. El desarrollo y el éxito de la terapia CAR-T en estudios clínicos cuestionan el estándar de atención, basado en trasplantes, en casos de recaída y refractarios de linfoma no Hodgkin de células B y mieloma múltiple.

En ensayos clínicos recientes y en curso se examina la relación entre el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia de células CAR-T. La determinación de si estos enfoques se complementan o compiten entre sí depende de las características de la enfermedad y del paciente, y requiere un enfoque individualizado por parte de los profesionales.

Hay ensayos clínicos en curso para investigar cómo se puede emplear la terapia de células CAR-T como una o más de estas opciones de tratamiento:

- Como punto de llegada o “puente” para el alotrasplante de células madre a fin de inducir una remisión profunda en los pacientes y posiblemente aumentar la probabilidad del éxito del trasplante, por ejemplo, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída o refractaria
- Como posible tratamiento alternativo al alotrasplante de células madre en pacientes con enfermedad activa, progresiva o refractaria, por ejemplo, mieloma múltiple en recaída o refractario
- Como enfoque de tratamiento para un cáncer de células B en recaída cuando el alotrasplante de células madre no da resultado, por ejemplo, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída

Para obtener más información, consulte la publicación de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de la médula ósea*.

Posibles efectos secundarios de la terapia de células CAR-T

Si bien muchos pacientes han informado que solo presentaron efectos secundarios de leves a moderados debidos a esta terapia, en algunos casos la misma ha estado asociada a efectos secundarios serios. Antes de empezar cualquier tipo de tratamiento, es importante que hable con su médico sobre sus posibles efectos secundarios.

La mayoría de los efectos secundarios ocasionados por la terapia de células CAR-T se resuelven solos o pueden manejarse con tratamiento adecuado. Entre los posibles efectos secundarios más comunes se incluyen síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés), toxicidades neurológicas (síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras o ICANS, por sus siglas en inglés), síndrome de lisis tumoral, anafilaxia

y —cuando el objetivo es CD19— aplasia de células B. Todos los centros de tratamiento con certificación para infundir células CAR-T emplean estrategias basadas en la evidencia para reducir al mínimo y tratar estos efectos secundarios. En las siguientes secciones se describe en detalle cada uno de ellos.

Síndrome de liberación de citocinas. Este efecto secundario posiblemente serio se asocia frecuentemente a la terapia de células CAR-T. Las citocinas (mensajeros químicos que ayudan a las células T a llevar a cabo sus funciones) se producen cuando las células CAR-T se multiplican y matan las células cancerosas. Cuando las células CAR-T encuentran al antígeno objetivo, se activan rápidamente. En ese momento, se liberan varias citocinas inflamatorias, entre ellas la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ). La presencia de grandes cantidades de citocinas, que el sistema inmunitario activado produce y luego libera en el cuerpo, provoca un grupo de signos y síntomas de leves a potencialmente mortales. Es lo que se conoce como “síndrome de liberación de citocinas” (CRS, por sus siglas en inglés).

Entre los signos y síntomas comunes de este síndrome pueden incluirse:

- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Hipotensión (presión arterial baja)
- Hipoxia (disminución de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos)
- Taquicardia (frecuencia cardíaca anormalmente rápida)
- Escalofríos

Entre los síntomas más serios del síndrome de liberación de citocinas se incluyen:

- Extravasación capilar (cuando líquido y proteínas se escapan de los vasos sanguíneos pequeños y fluyen a los tejidos circundantes, lo que ocasiona una presión arterial peligrosamente baja y dificultad para respirar)
- Paro cardíaco (cuando el corazón deja de funcionar)
- Arritmia cardíaca (latido anormal del corazón)
- Insuficiencia cardíaca
- Encefalopatía (presencia de daño o enfermedad que altera el funcionamiento o la estructura del cerebro)
- Linfocitosis hemofagocítica (afección potencialmente mortal del sistema inmunitario en la cual las células T y NK se vuelven hiperactivas, lo cual provoca una inflamación excesiva) y síndrome de activación macrofágica (que provoca inflamación a causa del funcionamiento descontrolado y excesivo del sistema inmunitario); estas afecciones se denominan

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

HLH y MAS, por sus siglas en inglés

- Insuficiencia renal (funcionamiento deficiente de los riñones)
- Escasa oxigenación de los pulmones
- Insuficiencia multiorgánica

Los profesionales médicos encargados de la atención de los pacientes que reciben terapia de células CAR-T han sido capacitados para reconocer y tratar los signos y síntomas de este síndrome.

Los pacientes con casos graves del síndrome de liberación de citocinas podrían necesitar tratamiento intensivo. Aunque la mayoría de los signos y síntomas son reversibles, los riesgos potencialmente mortales de este efecto secundario de la terapia de células CAR-T no deberían subestimarse. Se han registrado muertes tras la infusión de células CAR-T, tanto en ensayos clínicos como con los productos que ya están aprobados por la FDA.

Los médicos usan un sistema de clasificación para asignar al síndrome un nivel de 1 (el más leve) al 4 (el más grave). Esto sirve para que los profesionales médicos tomen decisiones sobre el tratamiento del paciente con conocimiento de causa. Según la gravedad del síndrome, es posible que el paciente solo necesite atención de apoyo (paliativa), que incluye la administración de medicamentos para disminuir la fiebre y de líquidos intravenosos (IV). Ello dependerá de las decisiones que tomen los médicos, así como de su respuesta al tratamiento. En ciertos casos, podría necesitar una intervención rápida con una terapia inmunodepresora dirigida a citocinas y/o con corticoesteroides para reducir los síntomas del síndrome. Los investigadores han descubierto que se expresan niveles elevados de IL-6 (y otras citocinas) en los pacientes que presentan las reacciones más intensas. Estas sustancias son segregadas por las células T y otras células inmunitarias que son activadas en respuesta a la inflamación.

El desafío para los investigadores ha sido encontrar una terapia adecuada que alivie los síntomas de la inflamación descontrolada sin disminuir la eficacia antitumoral de las células T genéticamente modificadas. Afortunadamente, en investigaciones recientes se ha demostrado que los efectos del síndrome de liberación de citocinas pueden aliviarse por medio de la infusión intravenosa del anticuerpo monoclonal **tocilizumab (Actemra®)**, que inhibe al receptor de IL-6 y disminuye la inflamación sin afectar la eficacia de los productos CAR-T aprobados por la FDA. El tocilizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad en adelante que presentan casos graves o potencialmente mortales del síndrome de liberación de citocinas inducido por células CAR-T.

Si los signos y/o síntomas de un caso grave del síndrome de liberación de citocinas no mejoran con

el tocilizumab solo, o si empeoran, generalmente se emplean corticoesteroides intravenosos (como dexametasona y metilprednisolona) junto con el tocilizumab para contrarrestarlo. No se sabe si las dosis altas de corticoesteroides afectan la capacidad de las células CAR-T de destruir las células cancerosas, pero se han logrado remisiones duraderas en pacientes que han recibido corticoesteroides. Cuando este síndrome amenaza la vida, puede que el uso de corticoesteroides sea la única manera de evitar el empeoramiento de los síntomas.

En ensayos clínicos se están evaluando otros métodos que tienen como objetivo reducir el riesgo de presentar un caso grave del síndrome de liberación de citocinas. Entre ellos se incluyen los siguientes:

- Administrar varias infusiones de células CAR-T terapéuticas de dosis bajas (en lugar de una sola infusión de dosis más alta)
- Administrar el tratamiento a los pacientes en una etapa más temprana del curso de la enfermedad
- Disminuir la carga de la enfermedad antes de la infusión de células CAR-T administrando terapias “puente”, tales como quimioterapia, terapia dirigida o radioterapia

El síndrome de liberación de citocinas puede presentarse en un plazo de 1 a 21 días después de la infusión de células CAR-T, según el estado del paciente y el producto empleado. La duración de este síndrome varía y depende de varios factores, entre ellos el tipo de intervención que se emplea para manejarlo.

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés). No se entiende plenamente la relación entre el síndrome de liberación de citocinas y los eventos adversos neurológicos. La frecuencia, gravedad y naturaleza de la toxicidad neurológica varían entre los productos de células CAR-T. Esto podría deberse a diferencias en los productos o a la cantidad relativamente pequeña de pacientes evaluados, o bien a ambos factores. Los efectos de este síndrome neurológico se han observado en pacientes sometidos a tratamientos con células CAR-T para diversos tipos de cáncer de la sangre: leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de células B grandes, linfoma no Hodgkin de células B y mieloma múltiple. Entre sus signos y síntomas comunes se incluyen trastornos del lenguaje (afasia), confusión, delirio, fasciculaciones musculares involuntarias, alucinaciones o estupor. También se han registrado casos de convulsiones. No queda claro cuál es la causa subyacente del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. Tampoco se sabe si la presencia de células CAR-T en el sistema nervioso central guarda relación ya sea con la aparición o la gravedad de la neurotoxicidad. La causa de la neurotoxicidad es objeto de intensa investigación.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

La neurotoxicidad es reversible en la mayoría de los casos, y los signos y/o síntomas suelen resolverse en el transcurso de varios días sin intervención alguna ni efectos evidentes a largo plazo. No obstante, las complicaciones neurológicas de la terapia CAR-T pueden ser potencialmente mortales. Se han registrado eventos neurológicos nocivos. El más común es el edema cerebral (hinchazón del cerebro); sin embargo, también puede haber varias otras complicaciones neurológicas. Además ha habido muertes. Algunos síntomas de toxicidad neurológica pueden tratarse con medicamentos antiepilépticos y/o corticoesteroides. Algunos pacientes pueden recibir medicamentos antiepilépticos, tal como el **levetiracetam (Keppra®)**, **Keppra® XR y Spritam®**), como medida profiláctica (preventiva) antes de la terapia de células CAR-T. A veces se puede hacer una punción lumbar a fin de aliviar la presión de la hinchazón cerebral causada por el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (un procedimiento que suele servir para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo para pruebas). La terapia de células CAR-T es nueva y se necesitan muchas más investigaciones para comprender los mecanismos de acción, el manejo de los síntomas y los factores de riesgo correspondientes al síndrome.

Los signos y síntomas de este síndrome a veces pueden ser sutiles. Por consiguiente, con frecuencia se les pide a los pacientes que completen una serie de evaluaciones durante su tratamiento para comprobar que no presentan ninguna toxicidad neurológica. Esto podría consistir en pedir que escriban una oración, decir la fecha o realizar otras tareas simples para demostrar que no padecen de ningún síntoma neurológico.

En pacientes con síndrome de liberación de citocinas y síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras cuyo estado sigue empeorando durante el tratamiento con tocilizumab y corticosteroides, se puede emplear siltuximab (otro anticuerpo monoclonal que se une a IL-6). Una segunda alternativa es la anakinra, un medicamento que bloquea los receptores de interleucina IL-1 y sirve para el tratamiento de muchas afecciones inflamatorias. Este medicamento ha demostrado resultados prometedores en estudios para el tratamiento de dichos síndromes cuando no responden a los corticosteroides ni al tocilizumab.

Síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés).

Este síndrome es otro efecto secundario conocido de la terapia de células CAR-T. Es un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden presentarse debido a la descomposición de las células cancerosas. Generalmente se presenta al inicio de algunos tipos de tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, el síndrome de lisis tumoral puede aparecer en cualquier momento, hasta un mes o más después de iniciada la terapia de células CAR-T. Puede causar daño a ciertos órganos, tales como los riñones, y puede ser una complicación potencialmente mortal de

cualquier tratamiento que implique la descomposición de las células cancerosas. La terapia de apoyo estándar que sirve para manejarlo incluye la hidratación (con agua y otros líquidos) y el uso de los medicamentos **alopurinol (Zyloprim®, Aloprim®)** y **rasburicasa (Elitek®)**. Estos dos medicamentos controlan los niveles elevados de ácido úrico en el cuerpo.

Anafilaxia (reacción alérgica potencialmente mortal).

Existe la posibilidad de que la terapia de células CAR-T provoque en el paciente una intensa respuesta inmunitaria, denominada reacción anafiláctica, contra el receptor de antígeno quimérico (CAR) en sí. Entre los signos y síntomas asociados a la anafilaxia se incluyen urticaria, hinchazón facial, presión arterial baja y disnea (dificultad respiratoria). Se han registrado casos de anafilaxia aguda relacionadas con la infusión de células CAR-T. Es crucial que los pacientes que presentan este efecto secundario potencialmente mortal reciban tratamiento inmediato y seguimiento minucioso.

Aplasia de células B. Las terapias CAR-T que se dirigen a los antígenos de la superficie de las células B destruyen no solo las células B cancerosas, sino también las normales. Por eso, la aplasia de células B (una deficiencia o ausencia de células B sanas) es un resultado previsto del tratamiento exitoso con una terapia CAR-T dirigida a CD19 y ha servido como indicador útil de la actividad continua de las células CAR-T. Este efecto adverso también disminuye la capacidad del organismo de producir anticuerpos que lo protejan contra las infecciones. Se puede administrar una terapia de reemplazo de inmunoglobulinas por vía intravenosa o subcutánea para prevenir las infecciones, especialmente en pacientes que presentan infecciones recurrentes o graves. Se ha observado el agotamiento (reducción de la cantidad) de las células B en casi todos los pacientes tratados con una terapia CAR-T dirigida a CD19. Según la configuración de las células CAR-T, este efecto secundario puede durar de meses a años. Es necesario realizar un análisis de los datos de un seguimiento a largo plazo de los pacientes para evaluar los efectos tardíos de la aplasia de células B.

Infecciones. Además de la deficiencia (aplasia) de células B sanas, algunos pacientes que reciben una terapia de células CAR-T pueden presentar citopenias durante períodos prolongados (se observan en del 20% al 40% de los casos). Estos pacientes tienen un nivel bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas. Una citopenia puede ocasionar infecciones graves por bacterias, virus u hongos. Además, pueden presentarse infecciones oportunistas (infecciones que suceden debido a una circunstancia única, tal como el debilitamiento del sistema inmunitario). Las infecciones más comunes que se producen dentro de los tres meses posteriores a la infusión de células CAR-T son las de las vías respiratorias superiores e inferiores.

Como medida de precaución tras la terapia CAR-T, en función de si se recuperan las cantidades de células sanguíneas, la mayoría de los pacientes seguirán recibiendo una terapia antimicrobiana profiláctica (tratamiento que tiene el objetivo de prevenir las infecciones).

Inmunizaciones

Ya que la terapia de células CAR-T es un enfoque de tratamiento relativamente nuevo, todavía queda mucho por aprender sobre la aplicación de vacunas en pacientes que la reciben. Los expertos consideran que la vacunación es una parte importante del plan de seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

En general, se debe vacunar a los pacientes que están en remisión y que no requieren más quimioterapia ni un trasplante de células madre. Se debe considerar la posibilidad de aplicarles vacunas muertas (inactivadas) a los seis meses después de la infusión de células CAR-T, y las vivas, a un año.

Los pacientes deben consultar con sus médicos y seguir el esquema de vacunación que les indiquen. Se recomienda también la aplicación de las vacunas actuales contra la COVID-19 y la gripe. Convendría que los pacientes consulten con sus médicos para obtener más información al respecto.

Terapia de células CAR-T en pacientes pediátricos y adolescentes

El **tisagenlecleucel (Kymriah®)** está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (B-ALL, en inglés). La decisión de la FDA se basó en el extraordinario éxito de este medicamento en los ensayos clínicos iniciales.

La distribución de la enfermedad y los regímenes de tratamiento empleados antes de la terapia CAR-T son distintos en esta población de pacientes que en el caso de los adultos. Estos pueden ser factores importantes que hay que tener en cuenta cuando se evalúen las posibles diferencias en cuanto a las tasas de respuesta y el perfil de toxicidad del tratamiento. Es importante que hable sobre tales cuestiones con los miembros del equipo médico para saber cómo el enfoque de tratamiento para una terapia CAR-T puede ser diferente en niños que es en adultos.

El proceso de inscripción en un ensayo clínico suele ser mucho más lento para pacientes pediátricos y adultos jóvenes, aunque cumplan los criterios para participar. Esto se debe a la necesidad de demostrar que el medicamento es seguro y tolerable en adultos antes de que pueda evaluarse en pacientes más jóvenes.

Asuntos financieros

La terapia de células CAR-T es un tratamiento costoso que tal vez no esté totalmente cubierto por el seguro médico. Medicare la cubre en pacientes que reúnen los requisitos, y Medicaid también (pero solo en ciertos estados). Aun cuando los planes de salud cubran el tratamiento, los pacientes podrían tener gastos considerables de su bolsillo por licencias del trabajo, transporte, alojamiento, cuidadores, comidas y cuidado infantil.

Los pacientes pueden hablar con el equipo de profesionales médicos si tienen alguna inquietud acerca de su capacidad para costear la terapia de células CAR-T. Algún miembro del equipo podría brindarle información y sugerir recursos que le sean de ayuda. Puede que los planes de seguro médico no cubran todos los costos correspondientes a esta atención, pero los pacientes pueden pedir que los remitan a organizaciones que los ayuden a buscar asistencia.

Puede comunicarse con un Especialista en Información de LLS al (800) 955-4572 para obtener información acerca de nuestro Programa de Asistencia para Copagos y otros programas de asistencia económica. Si desea obtener más información y recursos para afrontar los aspectos económicos de la atención médica para el cáncer, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *El cáncer y sus finanzas*.

Atención de seguimiento

Algunos pacientes reciben la terapia CAR-T en un centro distinto de aquel en el que reciben su tratamiento inicial contra el cáncer. En este caso, es importante que el oncólogo encargado de la terapia de células CAR-T se comunique y se mantenga en contacto con el hematólogo-oncólogo principal del paciente, a fin de que haya una coordinación adecuada de la atención. Las citas de seguimiento tras la terapia CAR-T incluyen análisis de laboratorio, atención de apoyo y posiblemente pruebas de imagenología, tales como radiografías, estudios de tomografía computarizada y resonancias magnéticas (CT y MRI scans, en inglés), etc. El hematólogo-oncólogo local que atiende al paciente debería seguir realizándole chequeos del cáncer. Al paciente le conviene pedir a sus cuidadores que lo acompañen a estas citas médicas. Ya que son quienes han estado a su lado a lo largo del proceso del tratamiento, tal vez sean las primeras personas en notar cualquier cambio o efecto secundario que pudiera presentar.

La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con células CAR-T han sido seguidos por un período relativamente corto. Sin embargo, los datos sobre las respuestas a la terapia (incluyendo la duración de la respuesta) se están informando a un ritmo rápido. Una vez que se cuenten con datos de un seguimiento a

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

más largo plazo de los pacientes, los investigadores podrán predecir mejor la duración de las respuestas al tratamiento. Los pacientes que han recibido tratamiento con células CAR-T se enfrentan a la posibilidad de padecer efectos a largo plazo y tardíos parecidos a los de las terapias tradicionales para el cáncer. Es de especial importancia recibir seguimiento ante los posibles efectos tardíos relacionados con la fertilidad y el sistema endocrino.

Es de suma importancia que los pacientes pediátricos, adultos jóvenes y adultos se inscriban en ensayos clínicos de la terapia CAR-T. Realizar estudios más grandes, que se evalúen durante mayores períodos, ayudará a que los investigadores entiendan mejor los resultados de este tipo de terapia. También les servirán para mejorar los tratamientos y aprender cómo prevenir y manejar mejor los efectos secundarios.

Resultados, limitaciones y futuro de la terapia de células CAR-T

Resultados y evaluación a largo plazo. Los ensayos clínicos de la terapia CAR-T han dado resultados impresionantes en cuanto a los desenlaces clínicos iniciales de los pacientes con cáncer de la sangre. Tras la aprobación de **axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)**, **brexucabtagén autoleucel (Tecartus®)**, **ciltacabtagén autoleucel (Carvykti™)**, **idecabtagén vicleucel (Abecma®)**, **lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®)** y **tisagenlecleucel (Kymriah®)** por parte de la FDA, esta terapia es una opción para ciertos tipos de leucemia, linfoma y mieloma en pacientes cuya enfermedad ha reaparecido o es refractaria a tratamiento previo.

En algunos estudios, hasta el 90 por ciento de los niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B que habían sufrido varias recaídas, o bien que no presentaron una respuesta a las opciones de terapia estándar, lograron una remisión después de recibir una terapia de células CAR-T. Si bien la FDA aprobó algunas de estas terapias hace poco, las mismas se estudiaron desde hace muchos años en ensayos clínicos antes de su aprobación. Los datos provenientes de investigaciones de resultados a largo plazo tras la terapia de células CAR-T indican que las dirigidas a CD19 pueden inducir remisiones prolongadas en pacientes con neoplasias malignas de células B, a diferencia de las remisiones que inducen las dirigidas a BCMA, que suelen ser breves. Además, ciertos factores correspondientes a los pacientes y a las enfermedades se asocian a lograr remisiones duraderas luego de recibir esta terapia. Estos factores se enumeran en el recuadro que aparece en la columna derecha de esta página.

Factores asociados a remisiones duraderas tras la terapia de células CAR-T

• Profundidad de la respuesta

- Los pacientes con remisiones iniciales más profundas tienen más probabilidades de lograr respuestas a largo plazo; sin embargo, puede haber una recaída de la enfermedad incluso después de remisiones con estado negativo de enfermedad residual mínima.

• Tipo de cáncer de la sangre

- Los pacientes con linfomas de células B tienen menos probabilidades de lograr una respuesta completa, pero más probabilidades de lograr una remisión sostenida una vez alcanzada la respuesta.
- Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o mieloma múltiple tienen más probabilidades de lograr una respuesta completa, si bien tienen menos probabilidades de lograr una remisión sostenida.

• Carga tumoral/extensión de la enfermedad y su ubicación

- Los pacientes con una menor extensión de la enfermedad o carga tumoral tienen más probabilidades de lograr una respuesta profunda.
- La enfermedad extramedular (fuera de la médula ósea) está asociada a una tasa de respuesta reducida.

• Quimioterapia de linfodepleción*

- Los pacientes que reciben una quimioterapia de linfodepleción tienen mejores respuestas.
- Hay estudios en curso para determinar el régimen quimioterapéutico y la estrategia de dosificación más efectivos, pero el régimen de mayor uso es la fludarabina con ciclofosfamida.

• Niveles de células CAR-T tras la infusión intravenosa

- Los niveles mayores de células CAR-T en la sangre suelen estar asociados a una respuesta inicial mejor y a remisiones duraderas.

*La quimioterapia de linfodepleción sirve para reducir el número de linfocitos circulantes del paciente a fin de crear espacio para las células CAR-T.

Fuente: adaptada de Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(6):359-371. doi:10.1038/s41571-023-00754-1

Limitaciones de la terapia de células CAR-T. Si bien este tipo de terapia ha dado excelentes resultados clínicos, presenta algunas desventajas. Los productos se generan a partir de las células T del propio paciente (autólogas), proceso que requiere una amplia y costosa labor de extracción y producción. El tiempo transcurrido entre la aféresis (cuando se extraen las células T del paciente) y la infusión intravenosa de las células modificadas al paciente es lo que se llama “vein-to-vein time”, en inglés. En la actualidad, la producción y el control de calidad de todo producto CAR-T aprobado por la FDA requieren entre tres y cinco semanas a fin de ponerlo a disponibilidad de los pacientes. Esta demora puede ser problemática en el caso de pacientes con ciertas enfermedades, como la leucemia aguda, que pueden progresar antes de que el tratamiento autólogo de células CAR-T esté listo para su administración.

El futuro de la terapia de células CAR-T. En aras de resolver algunas de las limitaciones actuales de esta terapia, los investigadores han empezado a buscar otras fuentes de células inmunitarias para las terapias de células CAR-T. Pueden emplearse células T extraídas de donantes sanos o de unidades de sangre de cordón umbilical para producir **células CAR-T alogénicas** “listas para su uso”.

El enfoque alogénico tiene muchas posibles ventajas, entre ellas, menores costos. La reducción de costos se debe a la implementación de procesos industriales, mediante los cuales se produce un gran número de células CAR-T a partir de un solo donante, las que luego están inmediatamente disponibles para el tratamiento de pacientes con cáncer. Este enfoque lo procuran varias empresas productoras y está en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas, entre ellas la leucemia linfoblástica aguda de células B, la leucemia mieloide aguda, el linfoma no Hodgkin y el mieloma.

Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con **Enfermeros Orientadores para Ensayos Clínicos** que los ayudarán a buscar uno según sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo.

Llame a un Especialista en Información de LLS al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre los ensayos clínicos y el Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos de LLS.

Ensayos clínicos para pacientes con cáncer de la sangre

Cada nuevo medicamento para el cáncer pasa por una serie de estudios de investigación cuidadosamente controlados antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar del cáncer. Estos estudios de investigación, denominados “ensayos clínicos”, sirven para buscar mejores maneras de atender y tratar a las personas que tienen cáncer. En los Estados Unidos, la FDA exige que todos los medicamentos y demás tratamientos nuevos sean probados en ensayos clínicos antes de que se aprueben para su uso. En cualquier momento dado, hay miles de ensayos clínicos en curso sobre el cáncer. Los médicos e investigadores siempre están buscando nuevas y mejores formas de tratar el cáncer.

Los investigadores utilizan los ensayos clínicos sobre el cáncer con el fin de estudiar nuevas formas de:

- Tratar un cáncer con
 - o Un medicamento nuevo
 - o Un medicamento que ya ha sido aprobado, pero para tratar un tipo distinto de cáncer
 - o Una nueva combinación de medicamentos
 - o Una nueva manera de administrar un medicamento (por vía oral, por vía intravenosa, etc.)
- Prevenir y/o manejar las complicaciones del tratamiento
- Manejar los signos y/o síntomas del cáncer y aliviar los efectos secundarios del tratamiento
- Detectar y diagnosticar el cáncer
- Evitar que el cáncer reaparezca (recurra) después del tratamiento
- Manejar los efectos secundarios a largo plazo

Al participar en un ensayo clínico, los pacientes pueden acudir a médicos expertos en la enfermedad que padecen, tener acceso a terapias nuevas e innovadoras, así como brindar información que sea de ayuda para futuros pacientes. Los tratamientos y la información con que contamos hoy en día se deben, en gran medida, a los pacientes que están dispuestos a participar en ensayos clínicos. Cualquier persona con cáncer de la sangre que esté interesada en participar en un ensayo clínico debería consultar con su hematólogo-oncólogo para averiguar si esta sería una opción adecuada. Durante esta conversación podría ser útil:

- Tener una lista de preguntas que puede hacer sobre los riesgos y beneficios de cada ensayo clínico que le corresponda (visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías con listas de preguntas sugeridas)

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

- Pedir a un familiar o amigo que lo acompañe a su consulta con el médico para brindarle apoyo y tomar notas

Puede ser difícil entender los ensayos clínicos y orientarse en ellos, pero la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma está aquí para ayudarlo. Los pacientes pediátricos y adultos y los cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores especializados que los ayudarán a buscar posibles opciones de ensayos clínicos, superar las barreras a la inscripción y brindarles asistencia durante todo el proceso de un ensayo clínico. Nuestros **Enfermeros Orientadores para Ensayos Clínicos** son enfermeros titulados, con licencia del estado, que son expertos en los distintos tipos de cáncer de la sangre en pacientes adultos y pediátricos, así como en los ensayos clínicos. El enfermero orientador con quien consulta:

- Hablará con usted sobre sus metas de tratamiento
- Lo ayudará a entender el proceso del ensayo clínico, incluyendo sus derechos como paciente
- Le pedirá que ofrezca detalles correspondientes a su diagnóstico (tales como sus tratamientos previos, las respuestas que presentó a los mismos y el perfil genético del cáncer en su caso), su estado de salud actual y sus antecedentes médicos, ya que estos factores podrían afectar si le es posible participar en ciertos ensayos clínicos
- Lo ayudará a entender cómo ciertos factores podrían afectar sus opciones de ensayos clínicos (por ejemplo, su situación económica, la cobertura de su seguro médico, su red de apoyo y sus posibilidades y predisposición para viajar largas distancias)
- Lo guiará y ayudará en cuanto a sus esfuerzos por buscar e inscribirse en un ensayo clínico, lo que incluye facilitarle la comunicación con los centros de estudio
- Lo ayudará a enfrentar cualquier problema que pudiera surgir cuando se inscriba en un ensayo clínico
- Le brindará apoyo durante todo el proceso del ensayo clínico

Llame a un Especialista en Información de LLS al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre los ensayos clínicos y el Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos de LLS.

Además, visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*.

Comentarios. Para ofrecer sugerencias sobre esta publicación, visite www.LLS.org/comentarios.

Agradecimientos

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece la revisión de la versión en inglés de este material realizada por:

Keren Osman, MD

Profesora adjunta
Directora del Servicio de Terapia Celular
Trasplantes de médula ósea y de células madre
Tisch Cancer Institute
Facultad de medicina de Mount Sinai
New York, NY

Estamos aquí para ayudar

LLS es la mayor organización voluntaria de salud del mundo dedicada a financiar investigaciones, educación y servicios al paciente en el ámbito del cáncer de la sangre. LLS tiene regiones en todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la región más cercana, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/LocalPrograms (en inglés) o comuníquese con un Especialista en Información al (800) 955-4572.

LLS ofrece información y servicios de forma gratuita para los pacientes y familias afectados por los distintos tipos de cáncer de la sangre. En esta sección se enumeran diversos recursos que le podrían resultar de ayuda.

Para obtener información y ayuda

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS pueden asistirlo durante el tratamiento del cáncer y con los desafíos económicos y sociales correspondientes, y asimismo brindarle información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo. Nuestros Especialistas en Información son trabajadores sociales y enfermeros altamente capacitados y especializados en oncología. Se ofrecen servicios lingüísticos (interpretación y traducción). Comuníquese con ellos o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Correo electrónico y servicio de chat en vivo: www.LLS.org/especialistas

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes y cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. Los pacientes pediátricos y adultos y sus cuidadores pueden consultar con nuestros enfermeros orientadores especializados que los ayudarán a buscar opciones de ensayos clínicos y les brindarán

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

apoyo personalizado durante todo el proceso de un ensayo clínico. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Consultas sobre la nutrición. Programe una consulta individual gratuita con uno de nuestros dietistas registrados, quienes cuentan con experiencia en nutrición oncológica. Las consultas están disponibles para los pacientes con cualquier tipo de cáncer y sus cuidadores. Los dietistas pueden asistirlo brindándole información sobre las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y más. Visite www.LLS.org/nutricion para obtener más información.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas con fines de educación y apoyo. Visite www.LLS.org/materiales para consultar estas publicaciones por Internet, o para pedir copias impresas que se envían por correo.

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos de forma gratuita por teléfono/Internet y video para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos de los programas y materiales están disponibles en español. Visite www.LLS.org/programs (en inglés) para obtener más información.

Asistencia económica. A las personas con cáncer de la sangre que reúnen los requisitos, LLS les ofrece apoyo económico para pagar las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos, así como gastos que no sean de tipo médico, por ejemplo, costos de viaje relacionados con el tratamiento, comida, servicios públicos, vivienda, etc. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (877) 557-2672
- Visite: www.LLS.org/asuntos-financieros

Recursos para las familias. El cáncer de la sangre se presenta en una pequeña cantidad de niños. Las familias se enfrentan a nuevos desafíos y el niño, los padres y los hermanos pueden necesitar apoyo. LLS dispone de muchos materiales para las familias, entre ellos, un manual del cuidador, una serie de libros infantiles, un libro de animación para la evaluación de emociones, un calendario de borrado en seco, libros para colorear y una aplicación para colorear, un programa para la reintegración escolar y otros recursos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/manual-para-las-familias

Podcast. La serie de podcasts llamada *The Bloodline with LLS* se ofrece para recordarle que, luego del diagnóstico, surge la esperanza. Escuche a pacientes, cuidadores,

defensores, médicos y otros profesionales de la salud que hablan sobre los diagnósticos, opciones de tratamiento, asuntos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, comunicación entre pacientes y sus médicos y otros temas importantes relacionados con la supervivencia. Visite www.TheBloodline.org/TBL/espanol para obtener más información y suscribirse para tener acceso a contenido exclusivo, enviar ideas y sugerencias de temas, y conectarse con otros oyentes.

Modelos en 3D. LLS ofrece imágenes interactivas en 3D como ayuda para que se visualice y entienda mejor el desarrollo de las células sanguíneas, la terapia intratecal, la leucemia, el linfoma, el mieloma, los síndromes mielodisplásicos, los trastornos mieloproliferativos y las pruebas de imagenología. Visite www.LLS.org/3D (en inglés) para obtener más información.

Aplicaciones móviles gratuitas.

- LLS Coloring for Kids™ permite a los niños (y adultos) expresar su creatividad y también ofrece actividades para ayudarlos a aprender acerca del cáncer de la sangre y su tratamiento. Visite www.LLS.org/ColoringApp para descargarla gratuitamente. La página web y la aplicación están en inglés.
- LLS Health Manager™ lo ayuda a manejar las necesidades de salud al llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos, hidratación, preguntas para el médico y más. La versión en español se llama Aplicación de Salud de LLS. Visite www.LLS.org/AplicacionSalud para descargarla gratuitamente.

Lecturas sugeridas. LLS ofrece una lista de publicaciones seleccionadas que se recomiendan para los pacientes, cuidadores, niños y adolescentes. Visite www.LLS.org/SuggestedReading (en inglés) para informarse.

Servicios lingüísticos. Informe al médico si necesita servicios de interpretación o traducción porque el inglés no es su idioma principal, o si necesita otro tipo de asistencia, tal como un intérprete del lenguaje de señas. Estos servicios suelen estar disponibles sin costo para los pacientes y sus familiares y cuidadores durante las citas médicas y emergencias.

Conexión con pacientes, cuidadores y recursos de la comunidad

Comunidad de LLS. Este sitio de reunión virtual es la ventanilla única para comunicarse con otros pacientes y recibir los recursos y la información más recientes en relación con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Visite www.LLS.org/community (en inglés) para unirse.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Sesiones semanales de chat por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes y sus cuidadores a conectarse y compartir información. Visite www.LLS.org/chat (en inglés) para obtener más información.

Programas locales. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios en los Estados Unidos y Canadá, entre los que se incluye el *Programa Primera Conexión® de Patti Robinson Kaufmann* (un programa de apoyo mutuo entre pares), grupos de apoyo locales y otros recursos valiosos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información sobre estos programas, o para comunicarse con el personal de LLS en su región.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/LocalPrograms (en inglés)

Defensa y política pública. En estrecha colaboración con dedicados defensores voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS eleva la voz de los pacientes ante los funcionarios electos estatales y federales, la Casa Blanca, los gobernadores estatales e incluso los tribunales. Juntos, abogamos por tratamientos seguros y eficaces. Luchamos por políticas que faciliten a todos los pacientes el acceso a la atención médica. Y, sobre todo, abogamos por la esperanza de una cura. ¿Desea unirse a nuestros esfuerzos? Visite www.LLS.org/advocacy (en inglés) para obtener más información.

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familias. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, la orientación psicológica, el transporte y la atención del paciente, entre otras necesidades. Visite www.LLS.org/ResourceDirectory para consultar el directorio (en inglés).

Ayuda adicional para poblaciones específicas

Información para los veteranos. Los veteranos que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Llame o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 749-8387
- Visite: www.publichealth.va.gov/exposures/AgentOrange (en inglés)

Información para los bomberos. Los bomberos corren un riesgo mayor de presentar cáncer. Hay medidas que pueden tomar para reducir este riesgo. Visite www.LLS.org/FireFighters (en inglés) para obtener información y recursos.

Sobrevivientes del World Trade Center. Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, que posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos se incluyen:

- El personal de emergencia que acudió al área del World Trade Center
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York
- Los sobrevivientes que estuvieron —o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela— en el área del desastre en la ciudad de Nueva York
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Llame al Programa de Salud del World Trade Center o visite la página web para obtener más información.

- Llame al: (888) 982-4748
- Visite: www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés; hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html)

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Busque asesoramiento médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (866) 615-6464
- Visite: www.nimh.nih.gov (escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento)

Recursos

Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute o NCI)

www.cancer.gov/espanol
(800) 422-6237

El NCI, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todos los tipos de cáncer y sus tratamientos, entre ellos, la terapia de células CAR-T.

Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network® o NCCN)
www.nccn.org

La NCCN es una alianza sin fines de lucro de 33 centros oncológicos destacados del mundo que se dedica a la atención del paciente, a la investigación y a la educación. Se esfuerza por mejorar la calidad, eficacia y eficiencia de la atención médica para el cáncer, de manera que los pacientes tengan la mejor calidad de vida posible. Por medio del liderazgo y los conocimientos de profesionales clínicos en sus instituciones miembro, NCCN desarrolla guías de práctica clínica adecuadas para el uso de pacientes, profesionales clínicos y otras personas encargadas de tomar decisiones en el ámbito de la atención médica. El sitio web está en inglés; se ofrecen versiones de las guías en español y otros idiomas en www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx.

Referencias bibliográficas

- Aparicio C, Acebal C, González-Vallinas M. Current approaches to develop “off-the-shelf” chimeric antigen receptor (CAR)-T cells for cancer treatment: a systematic review. *Experimental Hematology & Oncology*. 2023;12(1):73. doi:10.1186/s40164-023-00435-w
- Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20(6):359-371. doi:10.1038/s41571-023-00754-1
- Dana Farber Cancer Institute. Stem cell transplant and CAR T-cell therapy: when are they used for lymphoma and multiple myeloma? (en Internet) 1 mar. 2023. Disponible en <https://blog.dana-farber.org/insight/2023/03/stem-cell-transplant-and-car-t-cell-therapy-when-are-they-used-for-lymphoma-and-multiple-myeloma/b> Consultada el 15 ago. 2023.
- Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(3):185-199. doi:10.1038/s41573-019-0051-2
- Gajra A, Zalenski A, Sannareddy A, et al. Barriers to chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapies in clinical practice. *Pharmaceutical Medicine*. 2022;36(3):163-171. doi:10.1007/s40290-022-00428-w
- Geethakumari PR, Ramasamy DP, Dholaria B, et al. Balancing quality, cost, and access during delivery of newer cellular and immunotherapy treatments. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2021;16(4):345-356. doi:10.1007/s11899-021-00635-3
- Goldsmith SR, Ghobadi A, DiPersio JF. Hematopoietic cell transplantation and CAR T-cell therapy: complements or competitors? *Frontiers in Oncology*. 2020;10:608916. doi:10.3389/fonc.2020.608916
- Goldsmith SR, Ghobadi A, DiPersio JF, Hill B, Shadman M, Jain T. Chimeric antigen receptor T-cell therapy versus hematopoietic stem cell transplantation: an evolving perspective. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022;28(11):727-736. doi:10.1016/j.jtct.2022.07.015
- Hauser JR, Hong H, Babady NE, et al. False-positive results for human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid amplification testing in chimeric antigen receptor T cell therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;58(1):e01420-19. doi:10.1128/JCM.01420-19
- Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925-935. doi:10.1182/blood.2019004000
- Kanate AS, Majhail N, DeFilipp Z, et al. Updated indications for immune effector cell therapy: 2023 guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy [publicación en Internet previa a la imprea, 6 jul. 2023]. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023;S2666-6367(23)01386-6. doi:10.1016/j.jtct.2023.07.002
- Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017 feb;23(2):235-246. doi:10.1016/j.bbmt.2016.09.002
- Lamprecht M, Dansereau C. CAR T-cell therapy: update on the state of the science. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019;23(2):6-12. doi:10.1188/19.CJON.S1.6-12
- Martino M, Canale FA, Naso V, Porto G, Gerace D, Allegra A. Do CAR-T and allogeneic stem cell transplant both have a place in lymphoid neoplasms? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1045. Publicado el 5 ene. 2023. doi:10.3390/ijms24021045
- Mayer Robinson K. Navigating the financial aspects of CAR T-cell therapy. (en Internet) 24 ene. 2023. Disponible en <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/features/navigate-finances-car-t-cell-therapy> Consultada el 20 ago. 2023.
- Morgan KK. Taking stock of CAR T-cell therapy. *Cancer Today*. (en Internet) 14 sep. 2022. Disponible en <https://www.cancertodaymag.org/fall-2022/taking-stock-of-car-t-cell-therapy/>. Consultada el 13 ago. 2023.
- National Cancer Institute. *CAR T Cells: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancers*. 10 mar. 2022. Disponible en <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>. Consultada el 13 ago. 2023.

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. 2022. immunotherapy side effects: CAR T cell therapy. Disponible en www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/immunotherapy-se-car-t-cell-patient.pdf Consultada el 20 ago. 2023.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 9 may. 2023. Management of immunotherapy-related toxicities. Versión 2.2023. Disponible en www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Consultada el 20 ago. 2023.

Perez C, Gruber I, Arber C. Off-the-shelf allogeneic T cell therapies for cancer: opportunities and challenges using naturally occurring “universal” donor T cells. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11:583716. Publicado el 11 nov. 2020. doi:10.3389/fimmu.2020.583716

Rubin R. Medicare to cover CAR T-cell therapies. *Journal of the American Medical Association*. 2019;322(12):1133. doi:10.1001/jama.2019.14752.

Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):69. doi:10.1038/s41408-021-00459-7

Yáñez L, Alarcón A, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *European Society for Medical Oncology Open*. 2020;4(Suppl 4):e000746. doi:10.1136/esmoopen-2020-000746.

Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:927153

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales. El personal de LLS revisa cuidadosamente el contenido para comprobar su exactitud y confirma que todas las opciones diagnósticas y terapéuticas se presentan de una manera razonable y balanceada, sin tendencia particular a favor de cualquier opción.

Esta publicación fue apoyada por: Bristol Myers Squibb; Johnson & Johnson y Legend Biotech; Kite, una empresa de Gilead.



Especialistas en Información: **800.955.4572**

La misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma, y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Para obtener más información, visite www.LLS.org/espanol.