

Complicaciones neurológicas de la terapia CAR-T

Roser Velasco Fargas

Resumen

La terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) es un tipo de inmunoterapia que implica la manipulación genética de células T autólogas, que tras ser reprogramadas y reinfundirse al paciente reconocen las células que expresan el antígeno correspondiente. La terapia CAR-T ha demostrado eficacia contra las neoplasias malignas hematológicas de células B, consiguiendo una potencial curación en pacientes previamente incurables. Sin embargo, la terapia CAR-T puede desarrollar complicaciones neurológicas en más de un tercio de los pacientes, con manifestaciones que van desde encefalopatía leve hasta edema cerebral mortal. Esta revisión analiza las manifestaciones clínicas y los mecanismos biológicos, centrándose especialmente en las estrategias para identificar precozmente, graduar, monitorizar y manejar la neurotoxicidad relacionada con las células CAR-T.

Palabras clave: Terapia de células T con CAR. Neurotoxicidad. Inmunoterapia. ICANS.

Abstract

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a revolutionary new form of adoptive cellular immunotherapy involving ex vivo genetic manipulation of autologous T cells. These reprogrammed CAR-T cells are infused into the patient, where they initiate targeted immune responses against cells expressing the corresponding antigen. CAR-T cells have shown excellent efficacy against B-cell malignancies, resulting in potential cure in previously hopeless patients. However, neurotoxicity occurs in one third of patients, with manifestations ranging from mild delirium to fatal cerebral edema. This review discusses the clinical manifestations of ICANS, and biologic mechanisms leading to neurotoxicity, specially focusing on the current strategies for grading, monitoring and management of CAR-T cell related neurotoxicity.

Key words: Chimeric antigen receptor T cell. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Neurotoxicity. Immunotherapy.

TERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T)

Introducción

En los últimos años ha crecido enormemente el interés por aprovecharnos del sistema inmunitario

como arma terapéutica para tratar el cáncer. La inmunoterapia puede ser activa, induciendo *in vivo* una respuesta inmunitaria, mediante vacunas o virus oncolíticos; o pasiva, en la que transferimos células o anticuerpos que irán dirigidos contra el tumor o actuarán modulando la respuesta inmunitaria natural existente del propio paciente.

Servicio de Neurología
Unidad Funcional de Neuro-Oncología
Hospital Universitari de Bellvitge
Institut Català d'Oncologia
L'Hospitalet, Barcelona
Departamento de Biología celular,
Fisiología e Inmunología
Instituto de Neurociencias
Universitat Autònoma de Barcelona
Bellaterra, Barcelona

Dirección para correspondencia:
Roser Velasco Fargas
E-mail: rvelascof@bellvitgehospital.cat

La terapia celular con linfocitos T que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR, del inglés *chimeric antigen receptor*) es un tipo de inmunoterapia celular que se basa en la «reprogramación» de los linfocitos T del paciente para expresar un receptor que reconozca un antígeno específico de las células tumorales. El proceso de fabricación de las células CAR-T es complejo. Inicialmente, se extraen los leucocitos del paciente mediante una aféresis y se remiten a un laboratorio de procesamiento celular, habitualmente externo, donde se activan los linfocitos T para que proliferen activamente y se expandan en grandes cantidades. Estos linfocitos T se purifican y, mediante transducción viral, un gen que codifica para un receptor específico, por ejemplo, anti-CD19, se incorpora a las células T, que lo expresarán en su superficie. Este receptor es el CAR. Paralelamente, el paciente se somete a una quimioterapia de linfodepleción y posteriormente se le administran sus propias células CAR-T, que reconocerán y destruirán las células tumorales, a la vez que proliferan y pueden activar otros componentes del sistema inmunitario amplificando su efecto antineoplásico¹. La duración del proceso de fabricación de un medicamento CAR-T es de aproximadamente 20-30 días. Estos tratamientos se administran en las unidades de trasplante-terapia celular de los servicios de hematología.

La terapia con células CAR-T ha traído resultados muy esperanzadores en el tratamiento de enfermedades hematológicas como la leucémica aguda linfoblástica (LAL) o el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) sistémico¹⁻³. En los primeros ensayos clínicos se puso de manifiesto que hasta el 80% de los pacientes estaban libres de enfermedad un año después de someterse a la terapia CAR-T. Es importante destacar que estos pacientes eran mayoritariamente niños o jóvenes que no habían respondido a ninguno de los tratamientos previos, incluidos trasplantes de médula ósea. Actualmente, hay dos CAR-T anti-CD19 aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos: Kymriah® (tisagenlecleucel)³, en LAL pediátrica y del adulto joven, y también en LBDCG en recaída o refractario; y Yescarta® (axicabtagén ciloleucel)², que tiene la indicación para LBDCG refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico. En abril del 2019, el Ministerio de Sanidad de España, en colaboración con las comunidades autónomas, sociedades científicas y asociaciones de pacientes, acordó un plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud⁴, y presentó la lista de los centros españoles que actualmente tienen autorización para administrar terapias CAR-T asistenciales, que incluye a 12 centros (9 de adultos y 3 pediátricos), aunque se trata de una lista previsiblemente ampliable en un futuro muy próximo. Y es que la terapia CAR-T ha llegado a nuestros hospitales acompaña-

da de grandes esperanzas y a la vez numerosos e importantes desafíos, que incluyen su alto coste económico y las complicaciones médicas asociadas, entre los más relevantes. El síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la neurotoxicidad (NTx) son las complicaciones médicas más frecuentes, siendo ambas potencialmente graves y letales.

NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A LA TERAPIA CAR-T

Frecuencia y forma de presentación

La NTx ha emergido como uno de los grandes retos asociados a la terapia con células CAR-T debido a su alta incidencia y potencial severidad. Se trata de una complicación frecuente y esperable, que ocurre aproximadamente en más de un tercio de los pacientes tratados con CAR-T anti-CD19, siendo la complicación más común después del SLC¹. La incidencia reportada es del 30-40%¹, llegando a alcanzar tasas del 65% en algunos estudios^{2,5,6}. La NTx ocurre tanto en población adulta como pediátrica, con formas de presentación grave o muy grave en el 12-40% de los pacientes (Tabla 1). Se ha reportado una tasa mayor de NTx asociada a axicabtagén ciloleucel (55%) que con tisagenlecleucel (15%)⁶. Ensayos clínicos de células CAR-T dirigidas contra otros antígenos, como anti-CD22 y anti-CD30, reportan tasas inferiores de NTx (25%)⁷. La NTx puede comprometer la supervivencia del paciente, habiéndose descrito casos fatales⁸ y el cierre prematuro de un ensayo clínico por NTx⁹, lo que sin duda ha contribuido a despertar las alarmas sobre este problema.

La NTx asociada a la terapia CAR-T es una complicación precoz, con una mediana de aparición de 5-7 días, habiéndose reportado casos en el mismo día de la infusión, y suele progresar de forma rápida, con un empeoramiento habitualmente en las primeras 24-48 horas (Tabla 1). La NTx aparece durante el SLC o poco después de la resolución de este, pero se han descrito formas diferidas sin SLC asociado entre la tercera y la cuarta semana postinfusión, por lo que algunos autores describen una presentación bifásica: una muy precoz y otra más tardía⁹.

En un mismo paciente, la NTx suele fluctuar, con periodos asintomáticos o con NTx leve que pueden alternarse con periodos con NTx severa^{5,10,11}. Y aunque lo habitual es que haya un empeoramiento de los síntomas neurológicos, algunos pacientes debutan con NTx grave o muy grave, con cuadros de afasia brusca o coma que han motivado la activación de un código ictus.

TABLA 1. Resumen de los principales ensayos clínicos y estudios académicos

	Gust, et al., 2017 ¹¹ Seattle	Neelapu, et al., 2017 ² ZUMA-1	Santomasso, et al., 2018 ⁵ MSKCC	Karschnia, et al., 2019 ¹⁰ MGH	Rubin, et al., 2019 ²⁴ Boston	Schuster 2019 ³⁶ JULIET	Maude, et al., 2018 ³ ELIANA	Gofshiteyn, et al., 2018 ¹⁸ Phil	Gust, et al., 2019 ¹⁵ Seattle
Población	Adultos	Adultos	Adultos	Adultos	Adultos	Adultos	Niños Jóvenes	Niños Jóvenes	Niños Jóvenes
N.º pacientes	133	101	53	25*	100	93	75	51	43
CAR-T	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19		CD19	CD19	CD194-1BB
Enfermedad hematológica	LAL-B (47) LNH (62) LLC (24)	LBDCG (81)	LAL-B	LH LAL (24)	74% linfoma	LBDCG	B-ALL		LAL-B
NTx (todos los grados)	39,8%	65%	62,3%	100%*	48%	21%	40%	45%	44%
NTx (grados 3-4)	21%	31%	41,5%	52% 1-2 48% 2-3	20%	12%	13%		21%
Inicio (mediana días [d])	4	5 (1-17)	5 (2-11)	5 (1-20)	6 (1-34)	6 (1-17)		6	7 (0-13)
Inicio NTx grave (d)			9 (2-11)	7 (3-30)					
Progresión síntomas (d)	1 [0-19]				2				1 (0-8)
Duración (d)	13 [1-191]		10 (1-14)	5 (1-25)	8,5	14		4 (3-9,5)	5 (1-30)
Duración NTx grave (d)			11 [2-92]				10 (50%) 18 (75%)		
Epilepsia	3%	1%	30%		1%	2%	1%	7,8%	10%

*Solo incluye pacientes con NTx.

CAR-T: receptor de antígeno quimérico de linfocitos T; NTx: neurotoxicidad; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAL-B: leucemia aguda linfoblástica de células B; LH: linfoma Hodking; LNH: linfoma no Hodking; LLC: leucemia linfocítica crónica; LBDCG: linfoma B difuso de células grandes.

Fisiopatología y factores de riesgo

Los mecanismos subyacentes son parcialmente conocidos. Inicialmente, los modelos experimentales no predijeron o mimetizaron la toxicidad neurológica que se ha observado en estos pacientes, de modo que la información de la que disponemos procede mayoritariamente de necropsias y de modelos animales recientes¹²⁻¹⁴. La relación temporal con el SLC y los hallazgos patológicos sugieren que la respuesta inflamatoria sistémica actuaría a nivel de la barrera hematoencefálica (BHE). Los estudios de autopsia han revelado hallazgos variables que incluyen linfocitos CAR-T y no CAR en el parénquima cerebral y el líquido cefalorraquídeo (LCR), lesión de la sustancia blanca con infiltración de macrófagos y activación microglial¹⁵, y activación endotelial con microangiopatía trombótica y disrupción vascular multifocal. La hipótesis actual es que las células CAR-T activadas liberarían citocinas que

activarían las células endoteliales y las células presentadoras de antígeno y macrófagos, y estas a su vez liberarían interleucina 6 (IL-6), entre otras interleucinas. Esta activación endotelial mediada por citocinas produciría la disrupción de la BHE, lo que permitiría el tránsito de citocinas, CAR-T y fluidos a través de la BHE al parénquima cerebral, con el consecuente edema cerebral^{16,17}. El mayor riesgo de SLC y NTx ocurre durante el periodo de expansión rápida de las células CAR-T.

El predictor de riesgo de NTx más firmemente establecido es la presencia y severidad del SLC. La NTx típicamente se relaciona con el SLC que presenta o ha presentado en los días previos el paciente, y que se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, hipotensión, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, coagulopatía y/o disfunción orgánica. La fiebre es un signo clínico presente o que precede al cuadro neurológico en la mayoría de los pacientes, y la

aparición precoz de fiebre muy alta se asocia a riesgo de NTx más severa^{5,10,11}. Sin embargo, hay descritos casos de NTx severa que han ocurrido tras un episodio de SLC leve^{3,5,11}.

Entre los factores que se han identificado potencialmente relacionados con el riesgo de NTx estarían la carga de enfermedad^{5,9,10}, el volumen y expansión de las células CAR-T^{5,9,11,15} y la presencia de citopenias¹¹, en concreto de trombocitopenia¹⁰, en el momento de la infusión. La presencia de antecedentes neurológicos o déficits previos se había identificado como factor de riesgo^{11,15,18}, y en un estudio prospectivo con 43 niños-adultos jóvenes, la NTx severa fue significativamente mayor en los individuos con anomalías en la resonancia magnética (RM) craneal pretratamiento¹⁵. Sin embargo, un trabajo reciente contradice estos datos en niños con secuelas neurológicas sometidos a terapia CAR-T¹⁹. En los CAR-T anti-CD19 no parece que haya diferencias en función de la enfermedad hematológica del paciente (leucemia vs. linfoma). En pacientes con mieloma se han descrito cuadros de toxicidad neurológica más leves^{20,21}. Recientemente, la utilización de células *natural killer* con CAR no se ha asociado ni a SLC ni a NTx²².

Evaluación clínica

Cuadro clínico

Las complicaciones neurológicas están relacionadas con el sistema nervioso central (SNC). El síndrome principal es una encefalopatía que presentará un amplio espectro de severidad, pudiendo variar desde una muy leve inatención a coma en el contexto de un edema cerebral severo que puede desarrollarse en pocas horas⁸. La encefalopatía debida a células CAR-T tiene características que se superponen con otras encefalopatías, como la hepática o la urémica. Sin embargo, es llamativa la presencia de mutismo en un paciente despierto que no responde verbal o físicamente al examinador. De hecho, el trastorno del lenguaje en forma de afasia de expresión es uno de los síntomas más precoces y más característico de NTx severa: ocurrió en 21 de 22 pacientes, y fue el primer síntoma neurológico en 19 de 22 pacientes con NTx severa en la serie del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) y es un marcador de gravedad⁵. Típicamente empieza como una alteración de la denominación de los objetos o tartamudeo²³ que puede evolucionar a una afasia global en pocas horas. Se ha descrito con una incidencia variable (12-39%)^{5,15,24} en los diferentes estudios.

Entre otros síntomas y signos neurológicos más frecuentemente asociados están: cefalea (21-42%)^{5,15,24}, temblor (19-38%)^{15,24}, somno-

lencia o disminución del nivel de consciencia (16-37%)^{5,15,24}, ataxia (5%)¹⁵, mioclonías negativas o asterixis (8-18,5%)^{5,24}, apraxia (3-5,5%)^{5,24}, alucinaciones (2-11,6%)^{5,15}, disartria (9%)⁵, reflejos de línea media exaltados (5,5%)⁵ y automatismos orofaciales (3%)⁵.

Las crisis epilépticas se han descrito con frecuencia variable en los diversos estudios, con incidencias del 1-30%^{5,15,24,25}. Gust, et al. reportan una incidencia del 8%, siendo la mayoría de las crisis clínicas con un inicio focal, seguidas de generalización secundaria. En la serie del MSKCC, de los 22 pacientes que desarrollaron NTx severa, 16 (72%) presentaron al menos una crisis epiléptica. Aunque en la mayoría de los pacientes las crisis fueron generalizadas tónico-clónicas, en 2 de los 16 pacientes el diagnóstico fue de estatus no convulsivo, precedido por una crisis clínica en ambos casos⁵. Sin embargo, el estatus epiléptico no convulsivo también se ha visto en pacientes sin crisis clínicas previas²⁵. La incidencia de estatus no convulsivo se ha reportado hasta del 10%. Se ha sugerido un posible mayor riesgo de crisis en los pacientes con historia previa de epilepsia^{11,26}.

Es importante recordar que los pacientes sometidos a tratamiento con células CAR-T no están exentos de poder presentar otras complicaciones neurológicas, como ictus (2%)²⁴, hematomas intracraneales (2%)^{15,24} o infecciones del SNC en el contexto de la inmunosupresión y toxicidades hematológicas asociadas al tratamiento o a la enfermedad de base²⁷.

Examen del fondo de ojo

Es obligatorio realizar un examen del fondo de ojo en todos aquellos pacientes con sospecha de NTx para descartar papiledema, y es que su detección implica que estaríamos ante un cuadro de NTx severa, tal y como se verá más adelante. Inicialmente se propuso utilizar la clasificación de Frisén²⁸ para graduar la severidad del papiledema, aunque las últimas recomendaciones aceptan simplemente definir su ausencia o presencia²⁹.

Neuroimagen

La realización de una tomografía axial computarizada craneal urgente será necesaria en casi todos los pacientes como prueba inicial para descartar complicaciones hemorrágicas o detectar signos incipientes de edema cerebral. Cuando la situación clínica del paciente lo permita, la RM craneal será la técnica de elección. Sin embargo, aun en casos de NTx grave o con signos focales, la RM craneal puede ser normal. En algunos pacientes con NTx

moderada-severa se han descrito alteraciones como realce leptomenígeo, microhemorragias multifocales y restricción de la difusión cortical o en el espleno del cuerpo calloso. La hiperintensidad en T2 en la sustancia blanca con extensión al tálamo y a la parte posterior de la protuberancia se considera un hallazgo característico^{5,11}. En la serie del MSKCC, todos los pacientes con NTx leve y 9 de los 14 pacientes con NTx severa no tuvieron alteraciones en la RM, que sí se observaron en un tercio de los pacientes con NTx severa⁵. La presencia de alteraciones en la RM craneal se ha asociado a un peor pronóstico¹¹. Habitualmente, los hallazgos en la RM craneal son reversibles, en consonancia con la favorable evolución clínica de los pacientes. Se recomienda disponer de una RM basal y que los estudios incluyan gadolinio para poder realizar el correcto diagnóstico diferencial de otras posibles complicaciones infecciosas o infiltrativas³⁰.

Punción lumbar

Si no hay contraindicaciones, la punción lumbar será necesaria para descartar infección, permitiendo la medición directa de la presión intracraneal. En el LCR se analizará el contenido de glucosa, células y proteínas. Se realizarán también estudios de microbiología y citometría de flujo para descartar diseminación de la enfermedad hematológica en el SNC. La hiperproteínorraquia se ha correlacionado con la gravedad de la NTx⁵. Los pacientes con NTx pueden presentar pleocitosis leve. La presencia de células CAR-T en el LCR es un hecho habitual en los pacientes con NTx, pero también se han observado en pacientes sin NTx⁵. Se ha demostrado un incremento del nivel de citocinas en el LCR, aunque se desconoce si se debe a la mayor permeabilidad de la BHE y la disfunción de las células endoteliales o a una producción local en el SNC. También se han identificado niveles elevados de agonistas endógenos excitatorios de los receptores NMDA (de ácido *N*-metil-D-aspartico) en el LCR, lo que se ha relacionado con un posible papel patogénico de las crisis y las mioclonías en estos pacientes⁵.

Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) suele ser anormal o patológico en la mayoría de los pacientes con NTx, y las alteraciones se han correlacionado con la severidad del cuadro clínico²⁵, haciendo del EEG una herramienta útil para monitorizar la NTx. El patrón más frecuentemente observado es el de enlentecimiento difuso^{5,10,15}, que puede variar desde patrones reactivos con predominio delta hasta patrones arreactivos o severamente suprimidos. Karschnia, et al. encontraron una alta incidencia de

descargas periódicas en el espectro ictal-interictal, presentes en el 78% de los pacientes que tenían EEG¹⁰. Recientemente, un trabajo que describe la experiencia de los 100 primeros pacientes tratados con CAR-T en dos hospitales oncológicos de Boston observó que, en pacientes con NTx severa, el EEG mostraba patrones rítmicos o periódicos aunque no críticos o comiciales, y que en algunos pacientes con síntomas focales se objetivó un enlentecimiento de la actividad cerebral en el EEG que se correspondía con un área de hipometabolismo en la tomografía por emisión de positrones cerebral, lo que contrasta con lo que se espera ver si el paciente estuviera en estatus epiléptico, donde suele observarse hipermetabolismo²⁴. Un estudio en población pediátrica sugiere que el EEG podría ser más sensible que las escalas neurológicas para detectar casos sutiles de NTx²⁵. Se recomienda la realización de EEG incluso en los pacientes con NTx de grado leve.

Biomarcadores séricos

Los pacientes que desarrollan NTx grave después de la infusión de células CAR-T muestran una concentración pico significativamente más alta de proteína C reactiva, niveles de ferritina tempranos más altos, así como de algunas citocinas, lo que es indicativo de una inflamación sistémica. Sin embargo, aún no se dispone de biomarcadores establecidos que identifiquen o correlacionen con la NTx que presenta el paciente^{2,5,10,11,29}.

Escalas de valoración

Los eventos adversos neurológicos debidos a la terapia con CAR-T requieren de un reconocimiento rápido y una intervención terapéutica precoz para prevenir un desenlace fatal. La severidad de la NTx se clasifica en cuatro grados en orden creciente: de grado 1, el más leve, a grado 4, muy severa. Inicialmente conocida con las siglas CRES (*CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome*), actualmente, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, la NTx asociada a este tipo de terapias se denomina con el acrónimo ICANS (del inglés, *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*)^{6,29}. Para evaluar el ICANS se requiere la valoración de cinco dominios neurológicos, que incluyen: puntuación en la escala ICE (del inglés, *Immune Effector Cells*), nivel de consciencia, crisis epilépticas, déficit motor e hipertensión intracraneal (Tabla 2). La escala ICE es la herramienta recomendada para la evaluación neurológica continua de los pacientes adultos o niños mayores de 12 años durante la hospitalización. Al explorar la orientación, la nominación, la respues-

TABLA 2. Escalas ICE e ICANS de valoración y gradación de la severidad de la neurotoxicidad asociada a la terapia con células CAR-T en adultos*

Gradación del síndrome de neurotoxicidad asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (niños)					
Dominio afectado	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Puntuación ICE (niños > 12 años)	7-9	3-6	0-2	0 (el paciente no está consciente y no se puede realizar el ICE o el CAPD)	
Puntuación CAPD (niños ≤ 12 años)	< 9	< 9	≥ 9		
Nivel de consciencia	Despierta espontáneamente	Despierta tras estímulo auditivo	Despierta solo tras estímulo táctil	Inconsciente o bien necesita estímulos repetidos táctiles para despertar	
Crisis comicial (cualquier edad)	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	
Debilidad muscular (cualquier edad)	N/A	N/A	N/A	Debilidad muscular focal pronunciada, como hemiparesia o paraparesia	
Elevación de la PIC/edema cerebral (cualquier edad)			Edema focal en prueba de neuroimagen	Postura de descerebración o decorticación. Parálisis del VI par. Papiledema. Tríada de Cushing o signos de edema cerebral difuso en la neuroimagen	
Observaciones					
<p>El grado de ICANS viene determinado por el hallazgo de mayor gravedad entre los siguientes: ICE-ICAD, nivel de consciencia, crisis comiciales clínicas o EEG, debilidad motora, incremento de la PIC/edema, siempre que se descarte que estos hallazgos sean atribuibles a otras causas.</p> <p>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.</p> <p>El grado de consciencia deprimido debe descartarse que se deba a otra causa plausible.</p> <p>Los temblores y las mioclonías asociadas al tratamiento con terapias inmunoefectoras pueden categorizarse de acuerdo con el CTCAE v5.0, pero su clasificación no influye en la gradación del ICANS.</p> <p>La hipertensión intracraneal, con o sin edema, no se considera un hallazgo asociado a ICANS.</p>					
ICE					
Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital			4 puntos		
Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (p. ej., reloj, bolígrafo, botón)			3 puntos		
Obedecer órdenes sencillas, por ejemplo: 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 hacia atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80, etc.)			1 punto		
CAPD					
Si puntuación RASS –4 o –5 no procede realizar la CAPD					
1. ¿Mantiene el paciente contacto visual con el cuidador?	Nunca 4	Raramente 3	A veces 2	A menudo 1	Siempre 0
2. ¿Tienen las acciones del niño algún propósito?					
3. ¿Es el niño consciente de su entorno?					
4. ¿Comunica el niño sus necesidades y deseos?					
5. ¿Está el niño inquieto?					

(Continúa)

TABLA 2. Escalas ICE e ICANS de valoración y gradación de la severidad de la neurotoxicidad asociada a la terapia con células CAR-T en adultos* (continuación)

Gradación del síndrome de neurotoxicidad asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (niños)					
CAPD					
Si puntuación RASS –4 o –5 no procede realizar la CAPD					
Responder a las siguientes preguntas basándose en su interacción con el paciente					
6. ¿Está el niño inconsolable?	Nunca 4	Raramente 3	A veces 2	A menudo 1	Siempre 0
7. ¿Está el niño hipoactivo y con poca movilidad mientras está despierto?					
8. ¿Tarda mucho el niño en responder a las interacciones?					
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: ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos					
0 Alerta y calmado					
–1 Somnoliento: no está completamente en alerta, pero responde con apertura de ojos y contacto visual sostenido (más de 10 s) a la voz					
–2 Sedación ligera: despertar breve con estímulos auditivos. Mantiene el contacto visual menos de 10 s					
–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					

ICE: Immune Effector Cells; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; CAPD: Cornell Assessment of Pediatric Delirium; PIC: presión intracraneal; N/A: no aplicable; EEG: electroencefalograma; CTCAE v5.0: Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 5.0; RASS: Richmon Agitation Sedation Scale.

Adaptada de Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España, Grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR", 2019³¹.

ta a órdenes y la capacidad de escritura, uno podría detectar cualquier trastorno mayor del lenguaje. El grado de NTx está determinado por el evento más grave y no secundario a ninguna otra causa (Tabla 2). En los niños menores de 12 años, la calificación es la misma, excepto por la evaluación de las funciones superiores, que se realiza mediante la escala CAPD (*Cornell Assessment of Pediatric Delirium*) en lugar de la escala ICE⁴.

Estos pacientes pueden presentar otros síntomas (cefalea, temblor, mioclonías, asterixis, alucinaciones, etc.) que están excluidos de la definición de ICANS por considerarse poco específicos. Su manejo debe ser sintomático, sin motivar tratamiento específico y debiendo graduarse de acuerdo con las escalas oncológicas *Common Terminology Criteria for Adverse Events*²⁹. Se recomienda realizar una evaluación neurológica previa para poder identificar mejor los cambios que puedan presentarse después de la infusión, y es muy útil obtener una muestra basal de escritura que luego

ayude a identificar precozmente el temblor y el trastorno del lenguaje.

Tratamiento y evolución

Actualmente, el manejo de la NTx es empírico y se fundamenta en las recomendaciones de un consenso de expertos. El reconocimiento precoz de la NTx es clave, y aunque la NTx grado 1 no necesita tratamiento, puede progresar muy rápidamente. Se requiere, por tanto, un seguimiento cercano y, potencialmente, una intervención rápida por parte del neurólogo. En la tabla 3 se recogen las recomendaciones generales para el manejo del ICANS del Ministerio de Sanidad³¹. Los corticosteroides se consideran la terapia de primera línea. Los pacientes con ICANS de grado 3-4 precisan atención en la unidad de cuidados intensivos, así como valoración de otras medidas para reducir la presión intracraneal. Una de las potenciales limitaciones del tratamiento de la NTx es que el tratamiento con corticosteroides podría com-

TABLA 3. Recomendaciones para el manejo del paciente con ICANS. Medidas generales

Recomendaciones para el manejo del paciente con SLC			
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Paracetamol a demanda Evaluación de posible etiología infecciosa (hemocultivos, urocultivos y Rx tórax) Considerar antibioterapia de amplio espectro en pacientes neutropénicos Hidratación adecuada Considerar terapia con anti-IL-6 (tocilizumab) en caso de fiebre persistente y refractaria Tratamiento sintomático del cuadro constitucional y las lesiones orgánicas	Tratar de acuerdo con las recomendaciones para SLC grado 1, cuando sean aplicables Fluidoterapia con suero salino para mantener la TAS En caso de hipotensión refractaria a fluidoterapia, o hipoxia, considerar tratamiento con anti-IL-6 IV (tocilizumab 12 mg/kg en pacientes < 30 kg u 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 8 h en caso de que no hubiera mejoría clínica hasta un máximo de 3 dosis en 24 h. Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab siempre administrado por perfusión intravenosa. Titular la dosis en función de la respuesta Transferir al paciente a una UCI si persiste el cuadro clínico y se anticipa la necesidad de iniciar tratamiento con vasopresores Ecocardiograma Oxigenoterapia	Tratar de acuerdo con las recomendaciones para SLC grado 1 y 2 Transferir al paciente a la UCI si no ha sido transferido antes y practicar ecocardiograma Si la hipotensión persiste a pesar de fluidoterapia, iniciar tratamiento vasopresor (noradrenalina) [†] 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 Monitorización hemodinámica Oxigenoterapia, incluyendo alto flujo y ventilación mecánica no invasiva	Tratar de acuerdo con las recomendaciones para SLC grado 1, 2 y 3 Administrar fluidoterapia IV y tratamiento con anti-IL-6, corticosteroides y vasopresores si no se ha hecho todavía Considerar corticoterapia** a altas dosis (p. ej., metilprednisolona 1 g día durante 3 días [15-30 mg/kg/día en paciente pediátrico] con retirada rápida progresiva en función de respuesta) Considerar ventilación mecánica invasiva si hipoxemia grave refractaria

El tratamiento con tocilizumab y con corticosteroides 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 debe primar la recuperación de las complicaciones que amenazan su vida por encima de la supervivencia del CAR.

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 del siltuximab, por lo que de momento no puede establecerse como una recomendación.

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.

*Gradación de las Guías sobre Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 5.0.

[†]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.

ICE: *Immune Effector Cells*; ICANS: *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*; SLC: síndrome de liberación de citocinas; CAR: receptor de antígeno quimérico; CAR-T: receptor de antígeno quimérico de linfocitos T; Rx: radiografía; IL-6: interleucina 6; IV: intravenoso; UCI: unidad de cuidados intensivos; TAS: tensión arterial sistólica.

Adaptada de Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España, Grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR", 2019³¹.

prometer la eficacia de los CAR-T¹⁰, aunque datos recientes sugieren la seguridad de administrarlos precozmente sin compromiso en la respuesta al tratamiento oncológico^{32,33}.

Cuando el paciente presente de forma concurrente SLC y NTx, estaría indicado tratamiento con antagonistas del receptor de la IL-6 (tocilizumab). Sin embargo, si la NTx cursa sin SLC, dicho tratamiento no se administrará, pues se han descrito empeoramientos clínicos asociados a la administración de tocilizumab, aumentando la incidencia y severidad del ICANS⁴. En casos extremos, en pacientes refractarios al tratamiento estándar, los ex-

pertos recomiendan el uso de siltuximab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-6³¹, o anakinra, un anticuerpo anti-IL-1 con datos experimentales positivos. No hay experiencia publicada y el SLC es una contraindicación formal del siltuximab, por lo que de momento no puede establecerse como una recomendación³¹. Se ha reportado eficacia de la hemofiltración como tratamiento del SLC³⁴, y en nuestra experiencia ha resultado útil para el tratamiento de ICANS severo sin SLC asociado.

Los fármacos antiepilépticos se administran de forma profiláctica en la mayoría de ensayos clínicos para prevenir las crisis, aunque no de forma univer-

sal, siendo el fármaco de elección el levetiracetam. Mientras que la mayoría de los centros lo inician a partir del mismo día de la infusión, especialmente para CAR-T asociados con una alta incidencia de ICANS, otros centros lo inician cuando hay cualquier grado de ICANS o de SLC grave²⁵. Las benzodiacepinas pueden usarse para el control agudo de las convulsiones. En la mayoría de los trabajos, los fármacos antiepilépticos se suspenden en los seis primeros meses después de la infusión, sin riesgo de recurrencia de crisis²⁵.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes que desarrollan NTx se recuperan, siendo una complicación habitualmente reversible en 1-2 semanas de media, también en aquellos que desarrollan NTx grave (Tabla 1). Sin embargo, entre un 3-10% de los eventos neurológicos en los ensayos clínicos no estaban resueltos cuando se reportaron los resultados³⁵. Aunque algunos trabajos reportan la aparición de clínica neurológica después del mes de la infusión, contamos con muy pocos datos sobre los efectos a largo plazo, si bien la evidencia disponible sugiere que no debemos esperar muchas complicaciones. Existen datos contradictorios respecto al papel pronóstico de la NTx en los pacientes tratados con células CAR-T^{10,25}.

En conclusión, la terapia CAR-T es una terapia joven, y por tanto, la experiencia de que disponemos es limitada y reciente, aunque creciente. La NTx asociada a células CAR-T es una complicación esperable, pero hoy en día no prevenible, por lo que es importante un seguimiento estrecho de los pacientes por parte de neurología para un reconocimiento muy precoz. Se necesita un mayor conocimiento de la naturaleza de la NTx asociada a células CAR-T para mejorar la predicción, la detección y el tratamiento óptimo de estos pacientes. La formación e integración del neurólogo en el equipo multidisciplinar que trata a los pacientes con CAR-T es fundamental para un adecuado manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, Montroy J, Atkins H, Seftel MD, et al. Risks and benefits of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) therapy in cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2019;33(2):98-110.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett LK, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48.
- Procedimientos técnicos para la obtención de la muestra para la fabricación de medicamentos que contienen células T CAR (chimeric antigen receptor) anti-CD 19 (CAR-T19) y para su utilización [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España, Grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR"; mayo de 2019 [fecha de acceso: 5 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.msccs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190926_Proced_obt_muestra_utilizacion_CAR_T.pdf
- Santomasso BD, Park JH, Salloom D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov*. 2018;8(8):958-71.
- Pennisi M, Jain T, Santomasso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv*. 2020;4(4):676-86.
- Rice J, Nagle S, Randall J, Hinson HE. Chimeric antigen receptor T cell-related neurotoxicity: mechanisms, clinical presentation, and approach to treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(8):40.
- Torre M, Solomon IH, Sutherland CL, Nikiforow S, DeAngelo DJ, Stone RM, et al. Neuropathology of a case with fatal CAR T-cell-associated cerebral edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(10):877-82.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62.
- Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, Arrillaga-Romany IC, Batchelor TT, Baehring JM, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. *Blood*. 2019;133(20):2212-21.
- Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1404-19.
- Morelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018;24(6):739-48.
- Taraseviciute A, Tkachev V, Ponce R, Turtle CJ, Snyder JM, Liggitt HD, et al. Chimeric Antigen Receptor T cell-mediated neurotoxicity in nonhuman primates. *Cancer Discov*. 2018;8(6):750-63.
- Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24(6):731-8.
- Gust J, Finney OC, Li D, Brakke HM, Hicks RM, Futrell RB, et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy. *Ann Neurol*. 2019;86(1):42-54.
- Titov A, Petukhov A, Staliarova A, Motorin D, Bulatov E, Shuvalov O, et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis*. 2018;9(9):897.
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs*. 2018;32(12):1091-101.
- Gofshetein JS, Shaw PA, Teachey DT, Grupp SA, Maude S, Banwell B, et al. Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort. *Ann Neurol*. 2018;84(4):537-46.
- Rubinstein JD, Nelson AS, Krupski C, O'Brien W, Taylor JM, Badgett TC, et al. Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy in patients with neurologic comorbidities. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28199.
- Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726-37.
- Sidana S, Shah N. CAR T-cell therapy: is it prime time in myeloma? *Blood Adv*. 2019;3(21):3473-80.
- Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-transduced Natural Killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med*. 2020;382(6):545-53.
- Gonzalez Castro LN, Dietrich J, Forst DA. Stuttering as the first sign of CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome (CRES). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(7):1917-8.
- Rubin DB, Danish HH, Ali AB, Li K, LaRose S, Monk AD, et al. Neurological toxicities associated with Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy. *Brain*. 2019;142(5):1334-48.
- Gust J, Annesley CE, Gardner RA, Bozarth X. EEG Correlates of delirium in children and young adults with CD19-directed CAR T cell treatment-related neurotoxicity. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Dec 13. doi: 10.1097/WNP.0000000000000669. [Epub ahead of print]
- Chou CK, Turtle CJ. Insight into mechanisms associated with cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(Suppl 2):780-4.
- Kersten MJ, van Etteken CN, Heijink DM. Unexpected neurologic complications following a novel lymphoma treatment 'expected' to give rise to neurologic toxicity. *BMJ Case Rep*. 2019;12(11).
- Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:13-8.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38.
- Valand HA, Huda F, Tu RK. Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy: what the neuroradiologist needs to know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):766-8.
- 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) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España, Grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR"; mayo de 2019 [fecha de acceso: 5 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.msccs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf
- Gardner RA, Ceppe F, Rivers J, Annesley C, Summers C, Taraseviciute A, et al. Pre-emptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood*. 2019;134(24):2149-58.
- Topp S, van Meerten T, Houot R, Minnema M, Milpied N, Lugtenburg PJ, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:S96-S255.
- Liu Y, Chen X, Wang D, Li H, Huang J, Zhang Z, et al. Hemofiltration successfully eliminates severe cytokine release syndrome following CD19 CAR-T-cell therapy. *J Immunother*. 2018;41(9):406-10.
- Hunter BD, Jacobson CA. CAR T-cell associated neurotoxicity: Mechanisms, clinicopathologic correlates, and future directions. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Feb 11. doi: 10.1093/jnci/djz017. [Epub ahead of print]
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.