



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 7

Toxicidad Inmunorelacionada

Material
Formativo

Toxicidad en terapia
celular adoptiva

Toxicidad en terapia celular adoptiva: CAR-T. Síndrome de Liberación de Citoquinas

Un 47% de los pacientes tratados con CAR-t presentan un síndrome de liberación masiva de citoquinas (CRS). El CRS puede ser una complicación letal que se manifiesta con fiebre, hipotensión, elevación sérica de la IL-6, hipoxia y síntomas neurológicos graves. Otro de las complicaciones potenciales derivadas de un tratamiento con CAR-t son las que pueden derivarse de la aplasia medular secundaria al tratamiento linfodeplectivo previo a la infusión celular. Por este motivo, los pacientes que reciben un CAR-t deben ser tratados en una unidad de Trasplante hematológico o de terapia celular.

Síndrome Liberación de Citoquinas

El síndrome de liberación de citoquinas es el conjunto de síntomas que pueden aparecer tras el tratamiento con algún tipo de inmunoterapia, como los anticuerpos biespecíficos y las células CAR T. Está causada por una liberación rápida y grande de citoquinas en sangre (IL-6). Su manifestación puede ser potencialmente muy grave por lo que es necesario anticipar el diagnóstico e iniciar de manera inmediata su manejo, activando siempre el circuito de enfermo crítico. El papel de la enfermería es clave en la detección precoz de los síntomas y su manejo, por ello, es clave conocer los diferentes síntomas en los que puede manifestarse y los grados en función de la gravedad.

El tratamiento de los casos graves se basa en administración de Tocilizumab (anti IL-6) o altas dosis de glucocorticoides en casos muy severos.

Tocilizumab

El tocilizumab (anticuerpo anti-IL6) se ha convertido en el fármaco de elección para el manejo de SLC moderados y graves. Tocilizumab está aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide, sin embargo, se ha utilizado fuera de la etiqueta para la gestión de SLC e inducir una rápida inversión de los síntomas de SLC en la mayoría de los pacientes.

SLC CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN DE SINDROME LIBERACIÓN CITOQUINICA (SLC)

(ASBMT Consensus Grading)

Parámetro	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre ⁺	TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$	TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$	TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$	TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Asociado con				
Hipotensión	-	Sin necesidad de vasopresores	Necesidad de 1 vasopresor	Necesidad de múltiples vasopresores
Con/sin				
Hipoxia	-	Necesidad de oxígeno a bajo flujo (<6L/min)	Necesidad de oxígeno a alto flujo (>6L/min)	Necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva
Toxicidad orgánica [#]	Toxicidad orgánica Grado 1	Toxicidad orgánica Grado 2	Toxicidad orgánica Grado 3 o transaminitis grado 4	Toxicidad orgánica Grado 4 excluyendo transaminitis

⁺ Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no atribuible a otras causas. Pacientes con SLC que han recibido antipiréticos y/o terapia anti-citoquinas, la fiebre no se utiliza para clasificar la SLC.

[#] toxicidades órgano específicas se pueden clasificar según CTCAE v5.0 pero no influyen sobre la clasificación de SLC

SLC TERAPIA

Grado CLS	Signos/síntomas	Manejo
I	Fiebre o toxicidad de órgano grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol, ibuprofeno (si no respuesta a paracetamol) • Excluir cuadros infecciosos (RX. de tórax, cultivo esputo, hemocultivos, cultivo urinario) • Considerar antibióticos si paciente neutropénico. • No se sugiere utilización de G-CSF salvo casos particulares (infección grave en paciente neutropénico). • Hidratación e.v. • Considerar tocilizumab si fiebre persistente (>3 días) o refractaria.
II	Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus e.v. de 500-1000 ml S.F. 0.9%. Se puede repetir si necesario para mantener tensión arterial sistólica > 90 mmHg • Si hipotensión refractaria a líquidos (>2 sobrecargas) contactar UCI* y considerar tocilizumab# de forma precoz ± vasopresores • Si hipotensión refractaria después de 2 bolus e.v. y 1 dosis de tocilizumab#, empezar vasopresores y transferir paciente a la UCI • Considerar uso de dexametasona# si SLC alto riesgo⁺ refractario a hidratación y tocilizumab#. • Seguir con terapia sintomática por fiebre como Grado I
	Hipoxia	<ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapia según necesidad clínica (máximo 6lpm) • Tocilizumab# si necesidad de > 6lpm oxígeno. • Considerar uso de corticoides si no mejoría. • Seguir con terapia sintomática por fiebre como Grado I
	Toxicidad de órgano grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Seguir pautas estándar para toxicidad órgano específica

SLC TERAPIA

III	Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo de paciente en UCI • Líquidos e.v. Según necesidad clínica (como por Grado 2) • Tocilizumab# si no se ha administrado previamente • Vasopresores según necesidad clínica • Iniciar Dexametasona #10 mg e.v. Cada 6 horas; subir a 20mg e.v. Cada 6 horas si refractario. • Seguir con terapia sintomática por fiebre como Grado I
	Hipoxia	<ul style="list-style-type: none"> • Usar oxígeno (>6lpm). • Usar tocilizumab# y corticoides como en hipotensión
	Toxicidad de órgano grado 3 o transaminitis grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Usar tocilizumab# y cortisona como en hipotensión • Seguir pautas estándar para toxicidad órgano específica • Seguir con terapia sintomática por fiebre como Grado I
IV	Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo de paciente en UCI • Hidratación e.v.+ tocilizumab# + vasopresores como por grado 3 • Metilprednisolona altas dosis# • Seguir con terapia sintomática por fiebre como Grado I
	Hipoxia	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación mecánica no invasiva o invasiva • Tocilizumab#, metilprednisolona altas dosis#
	Toxicidad de órgano grado 4 (excluyendo transaminitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Usar tocilizumab# y metilprednisolona altas dosis# como por hipotensión • Seguir pautas estándar para toxicidad órgano específica • Seguir con terapia sintomática por fiebre como Grado I

Bibliografía

Daniel W. Lee, Bianca D. Santomaso. ASBMT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 62563

Neurotoxicidad por CAR-T. ICANS

La neurotoxicidad por CART (ICANS: Symptoms of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) es uno de los efectos adversos más graves que se pueden derivar del tratamiento con CART cell. Su aparición puede ser de manera súbita y la evolución del cuadro puede ser muy rápida.

Las manifestaciones más tempranas pueden ser:

- Temblores
- Disgrafía
- Leve dificultad en el habla a la hora de expresarse, especialmente para nombrar objetos
- Alteración de la atención
- Apraxia
- Leve letargo

La cefalea es un síntoma inespecífico que ocurre con frecuencia en el contexto de fiebre o después de la quimioterapia linfodeplectiva en pacientes sin otra disfunción neurológica. Por lo tanto, la cefalea por sí sola no es un marcador útil de ICANS.

Por otro lado, la afasia de expresión parece ser un síntoma muy específico de ICANS.

Por lo general se asocia con miositis.

Los primeros estudios en animales han demostrado que la eliminación de CTLA-4 y PD-1 puede causar miocarditis autoinmune

En los casos más graves de ICANS, los pacientes pueden presentar:

- Encefalopatía
- Trastorno cognitivo
- Estado confusional
- Nivel de conciencia deprimido
- Alteración de la atención
- Letargo
- Somnolencia
- Delirio
- Automatismo
- Agitación
- Alucinaciones
- Irritabilidad e inquietud
- Trastornos del sueño, insomnio y pesadillas
- Coma

Daniel W Lee , Bianca D Santomasso , Frederick L Locke , Armin Ghobadi , Cameron J Turtle , Jennifer N. Brudno , Marcela V Maus , Jae H. Park , Elena Mead , Steven Pavletic , William Y Go , Lamis Eldjerou , Rebecca A. Gardner , Noelle Frey , Kevin J Curran , Karl Peggs , Marcelo Pasquini , John F DiPersio , Marcel R M van den Brink , Krishna V Komanduri , Stephan A Grupp , Sattva S Neelapu. ASBMT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicity Associated with Immune Effector Cells

ESCALA ICANS DE VALORACIÓN DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA RELACIONADA CON CAR-T

AREA DE NEUROTOXICITAT	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
PUNTUACIÓN ICE	7-9	3-6	0-2	0 (el paciente no es capaz de hacer el ICE)
NIVEL DE CONCIENCIA	Reacciona o se despierta espontaneamente	Reacciona o se despierta con órdenes verbales	Reacciona o es se despierta solo con estímulos táctiles	El paciente solo Reacciona o es se despierta solo con estímulos táctiles intesivos o repetitivos. Estupor o coma.
CONVULSIONES	N A	N A	Cualquier signo clínico de convulsión focalizada o generalizada que se resuelve, rápidamente. O crisis eléctricas en el EEG sin traducción clínica que se resuelven con intervención médica.	Convulsión prolongada (>5 min) que amenaza la vida; o convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al estado basal entre una y otra.
SISTEMA MOTOR	N A	N A	NA	Debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia.
Hipertensión Intracraneal/EDEMA CEREBRAL	NA	NA	Presencia de edema focal /local en TC/RMN	Edema cerebral difuso en TC/RMN. Descerebración o Postura de decorticación; o parálisi de VI nervio craneal; o Papilledema; o triada de Cushing

Bibliografía:

Daniel W. Lee, Bianca D. Santomaso. *ASBMT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicity Associated with Immune Effector Cells*. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 62563