

No. 27-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

- La inmunoterapia autóloga de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, en inglés) emplea las propias células inmunitarias (células T) del paciente para identificar y atacar las células cancerosas.
- En la terapia CAR-T, se extraen células T de la sangre del paciente y estas se envían a un laboratorio. Allí, se emplean procedimientos técnicos para cambiar la composición genética de las células. Las células T genéticamente modificadas expresan el receptor de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés), lo que les permite identificar y atacar las células cancerosas. En el laboratorio, se cultivan estas células CAR-T, genéticamente modificadas, para que se multipliquen. Luego, las mismas vuelven a infundirse al torrente sanguíneo del paciente, donde pueden buscar células cancerosas y matarlas.
- Los siguientes tratamientos CAR-T han sido aprobados por la FDA: el tisagenlecleucel (Kymriah®), el axicabtagén ciloleucel (Yescarta®), el brexucabtagén autoleucel (Tecartus®), el lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®), el idecabtagén vicleucel (Abecma®) y el ciltacabtagén autoleucel (Carvykti™). Para consultar la información de prescripción de estos medicamentos, vea las páginas 3 y 4.
- La terapia CAR-T está asociada a efectos secundarios serios, algunos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Después de la infusión intravenosa de las células CAR-T, es crucial realizar un seguimiento activo del estado del paciente para reducir al mínimo el riesgo de que se presenten efectos secundarios serios. La mayoría de los efectos secundarios asociados a esta terapia pueden manejarse con atención de apoyo (paliativa) y medicamentos.

Introducción

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son los tratamientos tradicionales contra el cáncer. 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 que se pueden utilizar las propias defensas inmunitarias del cuerpo para tratar tipos de cáncer de la sangre. Los investigadores del cáncer siguen evaluando en qué forma el sistema inmunitario puede ayudar a destruir las células cancerosas. A la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, en inglés) se le denomina “inmunoterapia”. Esto se debe a que en ella se emplean las propias células T del paciente —una parte del sistema inmunitario— de modo que reconozcan y ataquen las células cancerosas.

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

El sistema inmunitario natural y la inmunoterapia

El sistema inmunitario es la defensa del cuerpo contra las infecciones y enfermedades, incluyendo el cáncer. Se trata de una red de células y órganos que defienden al cuerpo de las sustancias extrañas denominadas “antígenos”. Los antígenos son sustancias, tales como los compuestos químicos, las bacterias y los virus, que provocan una respuesta inmunitaria del cuerpo contra ellas. Los antígenos que entran en el cuerpo estimulan una respuesta del sistema inmunitario que se dirige a su material tóxico y mata a todas las células que hayan infectado.

Los linfocitos, que son un tipo de glóbulo blanco, forman parte del complejo sistema inmunitario del cuerpo. Estas células responden a la presencia de organismos extraños y ayudan a combatir el cáncer. Los linfocitos se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos y

Esta publicación fue apoyada por:



Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

el bazo, en otros órganos linfáticos (entre ellos, la médula ósea y el timo) y en los conductos linfáticos. Algunos linfocitos entran en el 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 los 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, ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos contra microorganismos invasores y matar a las células infectadas presentes en el cuerpo. Las células NK también pueden atacar las células cancerosas y eliminar los virus.

Los linfomas y leucemias de células B se presentan cuando las células B normales mutan (cambian) y se vuelven cancerosas. Luego, estas células B cancerosas se multiplican y desplazan a las células B normales.

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 que pueden beneficiar a las personas con ciertos tipos de cáncer. Muchas formas de inmunoterapia están aprobadas para su uso o se encuentran en fase de estudio en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Hay otros tipos de inmunoterapia, además de la terapia CAR-T. Entre ellos se incluyen la terapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia, los conjugados de anticuerpo y medicamento y las vacunas terapéuticas contra el cáncer.

Visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación gratuita de LLS titulada *Inmunoterapia* si desea obtener más información al respecto.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

La forma autóloga de la terapia CAR-T consiste en la modificación por ingeniería genética de las propias células T del 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 la terapia CAR-T, se extraen glóbulos blancos del paciente mediante un procedimiento denominado “aféresis” o “leucocitaféresis” y estos se envían a un laboratorio o centro de producción. Allí, se separan y modifican las células T de modo que expresen receptores artificiales en su superficie, denominados “receptores de

antígenos quiméricos”. Dichos receptores dirigen a las células T modificadas para que encuentren y ataquen las células cancerosas. Las células CAR-T, genéticamente modificadas, se cultivan en el laboratorio o centro de producción a fin de que se multipliquen. Cuando hay una cantidad suficiente, las células se congelan y se envían al centro donde el paciente recibe tratamiento. Una vez que el paciente esté listo para empezar el tratamiento, se descongelan y se devuelven las células CAR-T al torrente sanguíneo del paciente por medio de una infusión intravenosa (IV).

En el caso de la leucemia y el linfoma, el objetivo más frecuente de esta inmunoterapia es el antígeno denominado “cúmulo de diferenciación 19” (CD19). 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 en otros tipos de células. Debido a que el cuerpo humano puede tolerar períodos prolongados con una reducción de la cantidad (o “agotamiento”) de células B, se considera que CD19 es un antígeno objetivo ideal para la inmunoterapia de tipo CAR-T (vea la sección sobre la aplasia de células B en la página 8). También hay ensayos clínicos en curso con células CAR-T dirigidas a otros antígenos que se expresan en las células cancerosas de varios tipos de cáncer relacionados con la sangre (vea la **Tabla 1** en la página 4).

Proceso de la terapia CAR-T

Se extraen células T del paciente. Mediante el procedimiento denominado “aféresis”, se extrae temporalmente cierta cantidad de sangre de una vena del paciente, la cual pasa por una máquina de aféresis. Dicha máquina la separa en cuatro componentes: glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma. Se extraen entonces las células T, que se encuentran entre los glóbulos blancos extraídos. El resto de la sangre se vuelve a infundir en el cuerpo del paciente.

Las células modificadas por ingeniería genética en un laboratorio pueden reconocer ciertas proteínas (o 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 antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) en la superficie de las mismas. Estos son receptores artificiales que permiten a las células T reconocer antígenos en las células objetivo (cancerosas).

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

Las células T modificadas se conocen como células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, en inglés).

Luego, se cultivan las células CAR-T para que se multipliquen. Mediante la multiplicación de las células en el laboratorio, se “amplía” la cantidad de células T genéticamente modificadas del paciente. Cuando se cuenta con una cantidad suficiente de ellas, las células CAR-T se congelan y se envían al hospital o al centro en el cual el paciente recibe tratamiento. Con este método, toma de 3 a 4 semanas extraer las células y completar el proceso de producción.

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 “espacio” para las células CAR-T en el paciente que recibirá la infusión. Luego, se infunden las células CAR-T en el torrente sanguíneo del paciente por medio de una vía central o intravenosa previamente colocada. Esto suele tomar menos de 30 minutos. En el cuerpo, las células CAR-T buscan y se dirigen a las células cancerosas que expresan el antígeno objetivo, de la manera en que han sido “capacitadas”. Estas células “atacantes” reconocen y destruyen a las células que tienen el antígeno objetivo en su superficie. Las células CAR-T se activan y se multiplican a medida que atacan a las células tumorales.

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

Hay **seis** terapias de tipo CAR-T que han sido aprobadas. El prospecto del envase y/o la información completa de prescripción de cada medicamento está disponible en Internet.

El **tisagenlecleucel (Kymriah®)** ha estado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos desde el 2017 para el tratamiento de:

- Pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (B-ALL, por sus siglas en inglés) 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 —tras dos o más líneas de terapia

sistémica—, entre ellos: el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación (DLBCL-NOS, por sus siglas en inglés), los linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular

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

El **axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)** ha estado aprobado por la FDA desde el 2017 para el tratamiento de 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
- Linfomas de células B grandes en recaída o refractarios —tras dos o más líneas de terapia sistémica—, entre ellos: el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación, el linfoma mediastínico primario de células B grandes, los linfomas de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge de un linfoma folicular
- Linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica

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

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

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

El brexucabtagén autoleucel es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige a CD19.

Desde el 2021, el **lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®)** cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés)

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de células B grandes, entre ellos, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) sin otra especificación (incluyendo los casos en que surge de un linfoma indolente), los linfomas de células B de alto grado, el linfoma mediastínico primario de células B grandes y el linfoma folicular de grado 3B, que presentan:

- Enfermedad refractaria a la quimioinmunoterapia de primera línea o que reaparece en los 12 meses posteriores a dicha terapia
- Enfermedad refractaria a la quimioinmunoterapia de primera línea o que reaparece tras dicha terapia, sin ser candidato a un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) debido a enfermedades concomitantes o a su edad
- Enfermedad en recaída o refractaria tras dos o más líneas de terapia sistémica

Limitaciones de uso: el lisocabtagén maraleucel no está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

Este medicamento es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige a CD19.

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

El idecabtagén vicleucel es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige al antígeno de maduración de células B (BCMA, por sus siglas en inglés).

El **ciltacabtagén autoleucel (Carvykti™)** ha estado aprobado por la FDA desde el 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario tras cuatro o más líneas previas de terapia, entre las que se incluyó un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

El ciltacabtagén autoleucel es una inmunoterapia autóloga de células T genéticamente modificadas que se dirige al antígeno de maduración de células B.

En la Tabla 1, a la derecha, se enumeran algunos de los antígenos objetivo de la terapia CAR-T que actualmente están aprobados por la FDA para su uso o que están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas. También se enumeran los tejidos normales que pueden verse afectados (los posibles objetivos no tumorales).

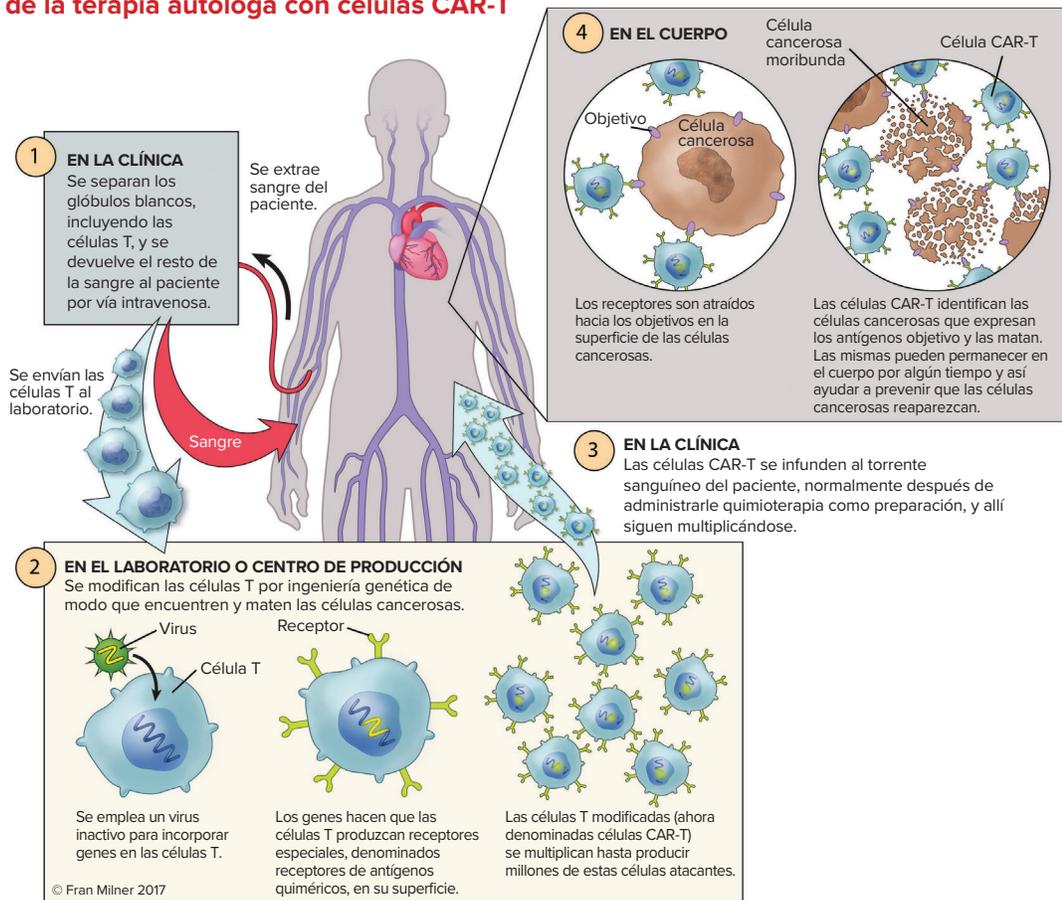
Ensayos clínicos. La terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos ha mostrado diversos grados de eficacia en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y el mieloma en ensayos clínicos. A pesar de que la terapia CAR-T está aprobada por la FDA para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, este tratamiento sigue siendo objetivo de ensayos clínicos para determinar si podría producir respuestas en personas con otras enfermedades. 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. Podría exigirse que los pacientes permanezcan

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

Antígeno	Neoplasia hematológica	Tejido normal posiblemente afectado
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
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

Significado de las siglas en inglés: 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; ROR1 = receptor huérfano 1 similar a tirosina quinasa; T-ALL = leucemia linfoblástica aguda de células T.

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



internados en el centro de tratamiento, o tal vez deban planear alojarse cerca del centro antes, durante o después del tratamiento. Los protocolos de algunos ensayos requieren que los pacientes confirmen la disponibilidad de un cuidador (una persona encargada de cuidar de ellos) antes de que puedan inscribirse en el ensayo.

Posibles efectos secundarios de la terapia CAR-T

Si bien muchos pacientes solo han informado la presencia de efectos secundarios de leves a moderados debidos a la terapia CAR-T, este tratamiento ha estado asociado, en algunos casos, a efectos secundarios considerablemente serios. Antes de empezar cualquier tratamiento, es importante que hable con su médico sobre los posibles efectos secundarios.

La mayoría de los efectos secundarios ocasionados por esta terapia se resuelven solos o pueden manejarse con un tratamiento adecuado. Algunos de sus posibles efectos secundarios más comunes son: el síndrome de

liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés); las toxicidades neurológicas o síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés); el síndrome de lisis tumoral; la anafilaxia; y la aplasia de células B (en los casos en que la terapia se dirige a CD19). Todos los centros de tratamiento certificados para infundir células CAR-T emplean estrategias basadas en la evidencia para reducir al mínimo o contrarrestar estos efectos secundarios. Cada uno de estos efectos secundarios se describen en detalle en las secciones que aparecen a continuación.

Síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés). Este efecto secundario potencialmente serio se asocia frecuentemente a la terapia 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 a las células cancerosas. Cuando dichas células 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

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

sistema inmunitario activado produce y luego libera en el cuerpo, provoca un grupo de signos y síntomas de leves a potencialmente mortales que se conocen como “síndrome de liberación de citocinas” (o CRS, en inglés).

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

- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Hipoxia (disminución de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos)
- Taquicardia (ritmo cardíaco anormalmente rápido)
- Escalofríos

Entre sus signos y síntomas más serios se incluyen:

- Extravasación capilar (cuando los líquidos y las proteínas 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 (latidos anormales)
- Insuficiencia cardíaca
- Encefalopatía (presencia de daño o enfermedad que altera el funcionamiento o la estructura del cerebro)
- Linfocitosis hemofagocítica (una 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 macrófaga (en el cual el sistema inmunitario no está controlado y trabaja más de lo debido, por lo que se produce una inflamación excesiva); estas afecciones se denominan 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 que cuidan a los pacientes que reciben células CAR-T han sido capacitados para reconocer y tratar los signos y síntomas del síndrome de liberación de citocinas.

Los casos graves de este síndrome podrían exigir un tratamiento intensivo. Aunque la mayoría de los síntomas

son reversibles, los riesgos potencialmente mortales de la terapia CAR-T no deberían subestimarse. Se han registrado muertes de pacientes tanto en ensayos clínicos de dicha terapia como después de la infusión de los productos de células CAR-T que ya están aprobados por la FDA.

Según su gravedad, los pacientes podrían necesitar solo atención de apoyo (paliativa), que incluye la administración de medicamentos para disminuir la fiebre y de líquidos intravenosos (IV) bajo la dirección del médico. O bien, podrían necesitar una intervención rápida con una terapia inmunosupresora anticitocina y/o corticoesteroides. Los investigadores descubrieron que, en los casos de reacciones más intensas, los pacientes tenían niveles elevados de IL-6 y otras citocinas 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 modificadas. Afortunadamente, en investigaciones recientes se ha demostrado que el síndrome de liberación de citocinas puede aliviarse por medio de la infusión intravenosa del anticuerpo monoclonal **tocilizumab (Actemra®)**, que inhibe al receptor de la IL-6 y disminuye la inflamación sin afectar la eficacia de los productos de células 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 un síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal provocado por las células CAR-T.

En casos graves del síndrome de liberación de citocinas, si los signos y síntomas no mejoran con el tocilizumab, o si empeoran, generalmente se emplean corticoesteroides para contrarrestarlo. No se sabe si las dosis altas de corticoesteroides afectan la capacidad de las células CAR-T de destruir por completo las células cancerosas, pero los pacientes que han recibido corticoesteroides han logrado remisiones duraderas. Cuando el síndrome de liberación de citocinas amenaza la vida, puede que el uso de corticoesteroides sea la única manera de evitar el empeoramiento de los síntomas. Es posible que el médico también le recete **siltuximab (Sylvant®)**, otra opción de anticuerpo monoclonal que inhibe a la IL-6 o alguna otra terapia anticitocina como tratamiento para este síndrome.

Hay ensayos clínicos en curso para evaluar otros métodos que tienen como objetivo reducir el riesgo de que se presenten casos graves de este síndrome. Entre los métodos se incluyen:

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

- 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 las 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 las células CAR-T, en función de los factores particulares del paciente y de las células infundidas. La duración de este síndrome varía y asimismo 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).

Aún no se comprende 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, a la cantidad relativamente pequeña de pacientes evaluados o a ambos factores. Los efectos secundarios del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras se han observado con el uso de tratamientos CAR-T para la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma no Hodgkin de células B y el mieloma múltiple (ALL, CLL, DLBCL, NHL y MM, por sus siglas en inglés). Entre los signos y síntomas frecuentes de dicho síndrome 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. 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.

La neurotoxicidad es reversible en la mayoría de los casos, y los síntomas suelen resolverse en el transcurso de varios días sin intervención alguna ni efectos secundarios evidentes a largo plazo. No obstante, las complicaciones neurológicas de la terapia CAR-T pueden ser potencialmente mortales. Se han registrado eventos neurológicos nocivos (especialmente edema cerebral, es decir, hinchazón del cerebro) en los pacientes, y ha habido muertes. A pesar de que este síndrome se ha asociado en algunos casos a la presencia del síndrome de liberación

de citocinas, los medicamentos inhibidores de la IL-6 no suelen prevenir ni atenuar sus síntomas debido a que la IL-6 no atraviesa la barrera hematoencefálica. Algunos síntomas de toxicidad neurológica pueden tratarse con medicamentos antiepilépticos y/o corticoesteroides. Algunos pacientes podrían recibir medicamentos antiepilépticos profilácticos (preventivos) antes de la terapia CAR-T, tales como el **levetiracetam (Keppra®)**, **Keppra® XR** y **Spritam®**). Será necesario realizar más estudios para entender mejor el mecanismo de acción del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras, así como los factores de riesgo asociados y la mejor manera de manejar este efecto secundario.

Los síntomas del mismo 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. Entre ellas pueden incluirse hacer que el paciente escriba una oración, confirme la fecha o realice otras tareas simples para demostrar que no padece de ningún síntoma neurológico en proceso de desarrollo.

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

Este síndrome es otro efecto secundario conocido de la terapia CAR-T. Se trata de un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden presentarse debido a la descomposición de las células muertas, generalmente al inicio de tratamientos tóxicos contra el cáncer. Sin embargo, podría aparecer de forma retrasada y ocurrir un mes o más después de la terapia. El síndrome de lisis tumoral puede causar daño a ciertos órganos, tales como los riñones, y puede ser una complicación potencialmente mortal de cualquier tratamiento que ocasione la descomposición de las células cancerosas. El mismo se maneja con una terapia de apoyo estándar, que incluye la hidratación (agua y otros líquidos) y el uso de los medicamentos **alopurinol (Zyloprim®, Alopurin®)** y **rasburicasa (Elitek®)** con el objetivo de controlar los niveles elevados de ácido úrico.

Anafilaxia (reacción alérgica potencialmente mortal).

Existe la posibilidad de que la terapia CAR-T provoque en el paciente una intensa respuesta inmunitaria (una 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. El tratamiento inmediato y el seguimiento minucioso de este efecto secundario potencialmente mortal son

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

cruciales en el caso de los pacientes que reciben una terapia CAR-T.

Aplasia de células B. La terapia CAR-T que se dirige a los antígenos localizados en la superficie de las células B destruye no solo las células B cancerosas, sino también las normales. Por lo tanto, la aplasia de células B (una deficiencia o ausencia de células B sanas) es un resultado previsto cuando el tratamiento CAR-T específico del CD19 resulta exitoso. Además, la misma ha servido como un indicador útil de la actividad continua de las células CAR-T. Sin embargo, este efecto adverso también ocasiona una disminución de la capacidad del organismo de producir anticuerpos que lo protejan contra las infecciones. Especialmente en el caso de los pacientes que presentan infecciones recurrentes o graves, se puede administrar una terapia de reemplazo de inmunoglobulinas por vía intravenosa o subcutánea para prevenir las infecciones. Se ha informado el agotamiento (reducción de la cantidad) de las células B en casi todos los pacientes que recibieron tratamiento con células CAR-T dirigidas a CD19. Según la configuración de las células CAR-T, este efecto secundario puede durar de meses a años. Será 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 de células B sanas (aplasia), en una cantidad considerable (del 20% al 40%) de los pacientes que reciben una terapia CAR-T pueden presentarse citopenias durante períodos prolongados. Estas son deficiencias de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas. Este problema 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). Por consiguiente, la mayoría de los pacientes reciben una terapia profiláctica (tratamiento que tiene el objetivo de prevenir las infecciones) como mantenimiento después de la terapia CAR-T. La decisión sobre la terapia profiláctica se toma según el caso de cada paciente y depende de lo que se observe en cuanto a la recuperación de las cantidades de células sanguíneas.

Inmunizaciones. Como la terapia CAR-T es un enfoque relativamente nuevo de tratamiento, todavía queda mucho por aprender sobre el uso de vacunas en los pacientes que la reciben. Los expertos consideran que la vacunación tras la terapia CAR-T es una parte importante del plan de seguimiento a largo plazo de los

pacientes. Los médicos que han empezado a evaluar la vacunación en el ámbito de la terapia CAR-T clasifican a los pacientes en dos categorías: aquellos que se han sometido a un trasplante de células madre anteriormente y los que no lo han hecho. Los pacientes deben consultar con el médico y seguir el esquema de vacunación que recomiende. Además, cabe notar que las vacunas contra la COVID-19 y la gripe también se recomiendan. Para obtener más información al respecto, los pacientes deberían consultar con sus médicos.

Terapia CAR-T en niños y adolescentes

La FDA ha aprobado el uso del **tisagenlecleucel (Kymriah®)** para el tratamiento de los pacientes pediátricos y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda de células B, con base en el extraordinario éxito de este medicamento en ensayos clínicos previos. Sin embargo, el proceso de inscripción en los ensayos clínicos es mucho más lento para los pacientes pediátricos y adultos jóvenes que es para los pacientes adultos. Esto se debe a la necesidad de demostrar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento en los adultos antes de poder estudiar sus efectos en esta población de pacientes.

La distribución de la enfermedad y los regímenes de tratamiento empleados antes de la terapia CAR-T son distintos a los de la población de adultos. Puede ser importante tener en cuenta estos factores cuando se evalúen las posibles diferencias en cuanto a las tasas de respuesta y el perfil de toxicidad de los tratamientos. Es importante que hable con el equipo de profesionales médicos sobre cómo el tratamiento de los niños con la terapia CAR-T podría ser diferente al de los adultos.

Atención de seguimiento

Algunos pacientes recibirán la terapia CAR-T en un centro distinto de aquel en el que recibieron su tratamiento contra el cáncer. En el caso de estos pacientes, es importante que el oncólogo encargado de la terapia CAR-T se comunique y se mantenga en contacto con el hematólogo-oncólogo principal a fin de mantener una gestión adecuada de la atención. Las citas de seguimiento tras la terapia CAR-T incluirán análisis de laboratorio, atención de apoyo y posiblemente pruebas de imagenología (tales como radiografías, estudios de tomografía computarizada, resonancias magnéticas, etc.). El hematólogo-oncólogo local del paciente

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

debería seguir realizando los chequeos médicos para el cáncer. Se recomienda además que los pacientes sigan incluyendo a sus cuidadores en estas citas médicas, ya que ellos los han acompañado a lo largo del proceso del tratamiento y tal vez sean los primeros en notar cualquier cambio o efecto secundario en los pacientes.

La mayoría de los pacientes que participan en ensayos clínicos de la terapia CAR-T solamente han recibido seguimiento por un período relativamente corto. Sin embargo, los datos sobre las respuestas que presentan los pacientes a la terapia (incluyendo la duración de la respuesta) están emergiendo rápidamente. Una vez que se cuenten con datos de un seguimiento a más largo plazo de los participantes de los ensayos clínicos, 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 efectos a largo plazo y tardíos parecidos a los de otros pacientes con cáncer. Los efectos tardíos relacionados con la fertilidad y el funcionamiento de las glándulas endocrinas son, por esa razón, de especial importancia para estos pacientes también.

Es importante que más pacientes pediátricos y adultos se inscriban en los ensayos clínicos. La disponibilidad de muestras más grandes de estudio, evaluadas durante períodos más largos, ayudará a los investigadores a comprender mejor las repercusiones de esta clase de terapia, así como las maneras de reducir su toxicidad y mejorar el manejo de los efectos secundarios adversos.

Resultados, limitaciones y futuro de la terapia CAR-T

Los ensayos clínicos de la terapia CAR-T han producido resultados impresionantes en cuanto a los desenlaces clínicos iniciales de los pacientes con cáncer de la sangre. Tras la aprobación del **tisagenlecleucel (Kymriah®)**, **axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)**, **idecabtagén vicleucel (Abecma®)**, **brexucabtagén autoleucel (Tecartus®)**, **lisocabtagén maraleucel (Breyanzi®)** y **ciltacabtagén autoleucel (Carvykti™)** por parte de la FDA, la terapia CAR-T es una posible opción de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda de células B, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular, el linfoma de células del manto (B-ALL, DLBCL, FL y MCL, por sus siglas en inglés), los linfomas de células B grandes y el mieloma, en el caso de los pacientes que han presentado una recaída o cuya enfermedad es refractaria al 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 CAR-T.

Los pacientes tratados con tisagenlecleucel y que necesitan recibir más tratamiento tras esta terapia CAR-T tendrán que someterse 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. Se recomienda que los pacientes comuniquen sus inquietudes al respecto al equipo de profesionales médicos y que les hagan las preguntas correspondientes.

Los estudios de la terapia CAR-T en otros tipos de cáncer de la sangre, entre ellos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide aguda, el linfoma de Hodgkin (CLL, AML y HL, por sus siglas en inglés) y las neoplasias malignas de células T, también son prometedores. Además, hay investigaciones en curso para evaluar la utilidad de esta terapia, y de otras inmunoterapias celulares, en el tratamiento de los tumores sólidos y cerebrales.

A pesar de sus actuales limitaciones, se ha demostrado que la terapia CAR-T puede marcar una nueva era en el tratamiento del cáncer y en el desarrollo de inmunoterapias personalizadas.

Ensayos clínicos para pacientes con cáncer de la sangre

Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar de una enfermedad. Los ensayos clínicos de medicamentos y tratamientos nuevos para el cáncer son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados que tienen como objetivo mejorar la atención médica y el tratamiento de los pacientes con cáncer. En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) exige que todos los medicamentos y demás tratamientos nuevos sean probados en ensayos clínicos antes de ponerlos a disposición del público. En cualquier momento dado, hay miles de ensayos clínicos en curso sobre el cáncer, ya que los médicos e investigadores siempre están buscando tratamientos nuevos y mejores para los pacientes.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

Muchos ensayos clínicos para el cáncer se realizan para buscar una cura. Esto implica concebir tratamientos más seguros y eficaces que destruyan las células cancerosas y eviten que reaparezcan. Otros ensayos clínicos se realizan para buscar nuevas formas de mejorar los tratamientos ya existentes y la calidad de vida de los pacientes. Hay ensayos clínicos para pacientes en todas las etapas del tratamiento, así como para aquellos cuya enfermedad está en remisión. Los investigadores diseñan los ensayos clínicos sobre el cáncer con el fin de estudiar nuevas formas de:

- Tratar un cáncer con
 - o Un medicamento nuevo
 - o Una terapia que ya está aprobada para tratar un tipo distinto de cáncer
 - o Una nueva combinación de medicamentos
 - o Una nueva manera de administrar un medicamento (por ejemplo, en forma de pastilla, por vía intravenosa, etc.)
- Manejar los síntomas del cáncer y aliviar los efectos secundarios del tratamiento
- Detectar y diagnosticar el cáncer
- Prevenir que el cáncer reaparezca
- Manejar los efectos secundarios a largo plazo

La participación en un ensayo clínico que se realiza de forma cuidadosa tal vez ofrezca la mejor opción de tratamiento disponible y debería considerarse cada vez que se hable sobre el tratamiento con el médico. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día. Los pacientes que estén interesados en participar en un ensayo clínico deberían hablar con el hematólogo-oncólogo para determinar si esta sería una opción adecuada en su caso.

Durante esta conversación podría ser útil:

- Tener una lista de preguntas sobre los riesgos en comparación con los beneficios de cada ensayo clínico que sea una opción en su caso (visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías con listas de preguntas sugeridas)
- Pedir a un familiar, amigo u otra persona que lo acompañe a su consulta con el médico, tanto para brindarle apoyo como para tomar notas

Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con **enfermeros orientadores especializados** que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Nuestros enfermeros orientadores para ensayos clínicos son enfermeros titulados, con licencia del estado, que cuentan con experiencia en los distintos tipos de cáncer de la sangre y en los ensayos clínicos. El enfermero orientador con quien consulta:

- Hablará con usted para entender sus metas y lo ayudará a decidir si participar en un ensayo clínico es una opción adecuada para usted
- Lo ayudará a entender el proceso del ensayo clínico, incluyendo sus derechos y obligaciones como paciente
- Le pedirá que ofrezca detalles correspondientes a su diagnóstico, sus tratamientos previos y las respuestas que presentó a los mismos, su estado físico actual, sus antecedentes médicos y su perfil genético, ya que todos esos factores podrían afectar su elegibilidad para 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, que incluye facilitarle la comunicación con los centros de estudio
- Lo ayudará a hacer frente y superar los obstáculos que dificultan la inscripción
- Estará disponible para apoyarlo a lo largo de sus experiencias en cuanto al 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:

Jonathon B. Cohen, MD, MS

Profesor adjunto del departamento de hematología y oncología médica
Facultad de medicina de la Universidad Emory
Codirector del programa de linfoma y presidente del comité de vigilancia de datos y seguridad
Instituto oncológico Winship de la Universidad Emory
Atlanta, GA

Rayne H. Rouce, MD

Profesora adjunta del departamento de pediatría, sección de hematología y oncología
Facultad de medicina Baylor
Directora adjunta de participación comunitaria de la oficina de diversidad
Centro de terapia celular y génica de la facultad de medicina Baylor
Facultad de medicina Baylor, Houston, TX

Lauren D. Scherer, MD

Instructora del departamento de pediatría, sección de hematología y oncología
Centro de terapia celular y génica de la facultad de medicina Baylor
Facultad de medicina Baylor
Houston, TX

Estamos aquí para ayudar

LLS es la mayor organización voluntaria de salud del mundo dedicada a financiar investigaciones, educación y servicios en el ámbito del cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas regionales por todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina más cercana, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/ChapterFind (en inglés) o comuníquese con:

The Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573
Teléfono: (800) 955-4572
Correo electrónico: infocenter@LLS.org

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita para los pacientes y familias afectados por los distintos tipos de cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use estos recursos para informarse, preparar y hacer preguntas y para aprovechar al máximo la atención del equipo de profesionales médicos.

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud altamente capacitados y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo. Se disponen de servicios lingüísticos (interpretación y traducción). Comuníquese con nuestros Especialistas en Información 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

También puede encontrar más información en www.LLS.org/espanol.

Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos (CTSC, por sus siglas en inglés). 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 y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Consultas individuales sobre la nutrición. Aproveche el servicio gratuito de consultas individuales brindado por un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. Los dietistas ofrecen asistencia a las personas que llaman con información sobre las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También ofrecen otros recursos de nutrición. Visite www.LLS.org/nutricion para programar una consulta u obtener más información.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español 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.

LLS Health Manager™ de LLS. Esta aplicación móvil gratuita lo ayuda a manejar los asuntos relacionados con la salud al llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos, hidratación, preguntas que quiere hacerle al médico y más. Puede exportar los datos registrados en formato de calendario que puede compartir con su médico. También puede programar

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

recordatorios para tomar medicamentos, beber líquidos y comer. Visite www.LLS.org/HealthManager (en inglés) para descargarla gratuitamente.

LLS Coloring for Kids™ de LLS. Esta aplicación gratuita para colorear permite a los niños (y adultos) expresar su creatividad y ofrece actividades para ayudarlos a aprender acerca del cáncer de la sangre y su tratamiento. Incluye páginas en blanco, páginas con dibujos generales para colorear y páginas de los libros para colorear publicados por LLS. La aplicación puede emplearse en cualquier lugar y puede ayudar a pasar el rato en las salas de espera o durante los tratamientos. Visite www.LLS.org/ColoringApp (en inglés) para informarse más y descargar la aplicación.

Asistencia económica. LLS ofrece apoyo económico, que incluye asistencia para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos, así como para los gastos de viajes relacionados con el tratamiento y otras necesidades a las personas con cáncer de la sangre que reúnen los requisitos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

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

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

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir la información y los recursos 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.

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

Pódcast. La serie de pódcast 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.LLS.org/TheBloodline (en inglés) para obtener más información y suscribirse.

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá, entre ellos, el programa *Patti Robinson Kaufmann First Connection®* (que facilita la comunicación y el apoyo mutuo entre pacientes), grupos de apoyo locales y otros recursos valiosos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana.

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

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 (en inglés) para consultar el directorio.

Apoyo y defensa. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

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

Información para los veteranos. Los veteranos que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos (VA, por sus siglas en inglés) 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)

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

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

- 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 en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área
- 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 periodo de dos semanas. Lame 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 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 26 de los principales centros oncológicos del mundo que se concentra en la atención del paciente, la investigación y

la educación. Se dedica a mejorar la calidad, eficacia y eficiencia de la atención médica para el cáncer, de manera que los pacientes puedan tener la mejor calidad de vida. Por medio del liderazgo y los conocimientos especializados de profesionales clínicos en sus instituciones miembro, NCCN desarrolla guías de práctica clínica adecuadas para el uso de pacientes, profesionales clínicos y otras personas que toman decisiones sobre 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

Bakker ABH, van den Oudenrijn S, Bakker AQ, et al. C-type lectin-like molecule-1: a novel myeloid cell surface marker associated with acute myeloid leukemia. *Cancer Research*. 2004;65:8443-8450.

Brodsky AN. The promise of CAR T cell therapy in 2019 and beyond. Cancer Research Institute [sitio web]. <https://www.cancerresearch.org/blog/september-2019/promise-car-t-cell-therapy-2019-beyond>. Consultada el 15 de octubre del 2021.

Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*. 2019;34:45-55. doi:10.1016/j.blre.2018.11.002

Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Reviews*. 2016;30:157-167.

Hauser JR, Hong H, Babady NE, Papanicolaou GA, Tang Y-W. 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

Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2019;20(12):1710-1718. doi:10.1016/S1470-2045(19)30493-0

Laszlo GS, Estey EH, Walter RB. The past and future of CD33 as a therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Blood Reviews*. 2014;28:143-153. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X14000320?via%3Dihub>

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

National Cancer Institute. CAR T cells: engineering patient's immune cells to treat their cancers. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>. Actualizada el 30 de julio del 2019. Consultada el 20 de octubre del 2021.

Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):48-52. doi: 10.1002/hon.2595

Shi H, Sun M, Wang Z. Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. *Molecular Cancer*. 2014;13:219. www.molecular-cancer.com/content/13/1/219. Consultada el 14 de octubre del 2021.

The Leukemia & Lymphoma Society. *Immunotherapy Facts*. <https://www.lls.org/booklet/immunotherapy>. Revisada en diciembre del 2019. Consultada el 19 de octubre del 2021.

Yanez L, Sanchez-Escamilla M, Perales MA. Car T cell toxicity: current management and future directions. *HemaSphere*. 2019;3(2);e186. doi: 10.1097/HS9.0000000000000186

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.



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.