

Guía para profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento con ▼Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Enero-2026

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es
Versión RMP 6.1

Índice

Tratamiento con linfocitos CAR-T	2
Su función en el equipo multidisciplinar de CAR-T	3
El proceso de la terapia con linfocitos CAR-T	4
Evaluación clínica previa a la perfusión y prevención de acontecimientos adversos	6
Perfusión de linfocitos T-CAR	7
Síndrome de liberación de citoquinas	8
Toxicidades neurológicas	14
Información para el paciente	22
Otra información de seguridad	23
Recursos disponibles	24
Glosario	25
Notificación de sospechas de reacciones adversas	26
Apéndice	27
Bibliografía	29
Notas	30

Las secciones con fondo gris claro forman parte del Risk Management Plan (RMP) obligatorio para ciltacabtagene autoleucel.

Tratamiento con linfocitos CAR-T

Esta guía tiene como objetivo formar a los profesionales sanitarios de los centros CAR-T sobre el abordaje adecuado de importantes riesgos asociados con ciltacabtagén autoleucel.

Para más información sobre Carvykti®, consulte su ficha técnica, disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221648001/FT_1221648001.html

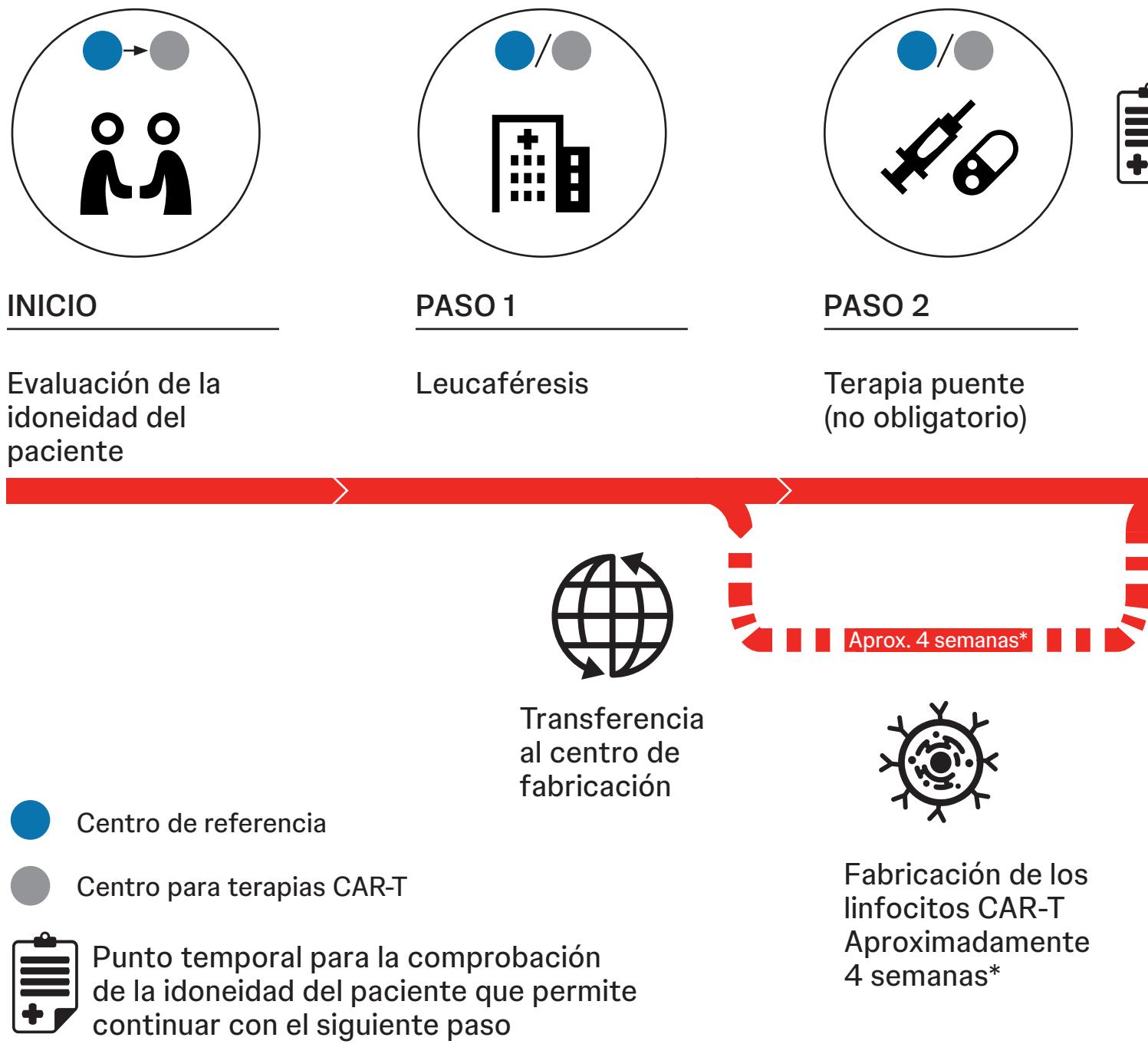
Su función en el equipo multidisciplinar de CAR-T

Esta guía está dirigida a todos los profesionales sanitarios (p. ej., médicos, enfermeros, farmacéuticos y personal de planta) que prescriban, dispensen o administren ciltacabtagén autoleucel y en ella se proporcionará una breve introducción sobre:

- Orientación para la identificación, monitorización y tratamiento de acontecimientos adversos asociados con la terapia con linfocitos CAR-T. Consulte la ficha técnica (FT) de ciltacabtagén autoleucel, las directrices locales o protocolos específicos del centro para obtener más información.
- Necesidad de explicar al paciente cada aspecto del proceso del tratamiento con células CAR-T, incluidos los riesgos asociados, para que sean capaces de identificar sus signos y síntomas, y puedan acudir inmediatamente a un profesional sanitario. Adicionalmente, al paciente se le proporcionarán la Guía para pacientes y la Tarjeta para pacientes, que deberán llevar en todo momento. En la guía podrán encontrar esta información.

El proceso de la terapia con linfocitos CAR-T

La terapia con linfocitos T-CAR se divide en cinco pasos:¹

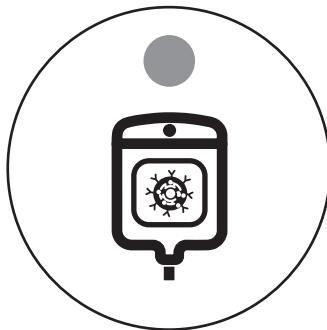


*En los estudios MMY2001 y MMY3002, la mediana del tiempo transcurrido desde la recepción del material de leucaféresis en la planta de fabricación hasta la liberación del medicamento para perfusión fue de **29 días** (intervalo: **23-64 días**) y **44 días** (intervalo: **25-127 días**), respectivamente. La mediana del tiempo desde el inicio de la leucaféresis hasta la perfusión de ciltacabtagén autoleucel fue de **47 días** (intervalo: **47-167 días**) y **79 días** (intervalo: **45-246 días**), respectivamente.



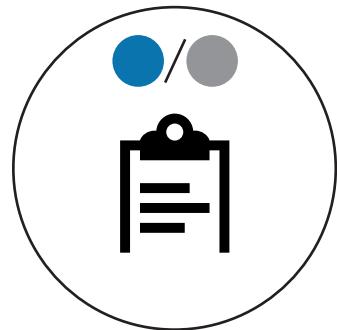
PASO 3

Pretratamiento
(pauta de
linfodepleción)



PASO 4

Perfusión de
linfocitos CAR-T



PASO 5

Monitorización a
corto y largo plazo



Transferencia
al centro para
terapias CAR-T

El proceso de la terapia con linfocitos CAR-T

Evaluación clínica previa a la perfusión y prevención de acontecimientos adversos

- Debe evitarse el uso preventivo de corticosteroides sistémicos, ya que podría interferir en la actividad de ciltacabtagén autoleucel¹.
- Deben realizarse evaluaciones neurológicas iniciales (según los procedimientos normalizados de trabajo locales) para detectar cualquier cambio en la función conductual o cognitiva, o cualquier otra aparición de un nuevo signo neurológico, después de la perfusión de linfocitos CAR-T. El neurólogo deberá determinar estas evaluaciones y adaptarlas al paciente.
- Entre ellas se incluyen:
 - Pruebas de cribado para la disfunción cognitiva (p. ej., evaluación cognitiva de Montreal [Montreal Cognitive Assessment, MOCA], miniexamen del estado mental [Mini-Mental State Examination, MMSE] o encefalopatía asociada a células inmunoefectoras [ICE]).
 - Imágenes por resonancia magnética (RM).
 - Exploración por tomografía computarizada (TAC).
 - Electroencefalograma (EEG).
- Además de las evaluaciones neurológicas, también pueden ser útiles los criterios de valoración notificados por el paciente/cuidador sobre calidad de vida.
- Es probable que los pacientes con antecedentes o actividad de enfermedad significativa del SNC o insuficiencia renal, hepática, pulmonar o cardiaca sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas y requieran una atención especial. No existen datos sobre el uso de ciltacabtagén autoleucel en pacientes con afectación del SNC debido a mieloma u otras enfermedades del SNC preexistentes clínicamente relevantes¹.

Se debe proporcionar un tratamiento preventivo y terapéutico adecuado para las infecciones, y garantizar la resolución completa de cualquier infección activa antes de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel. Las infecciones también pueden producirse de forma simultánea al SLC lo que puede aumentar el riesgo de un acontecimiento mortal¹.

- La perfusión de ciltacabtagén autoleucel debe retrasarse si el paciente presenta alguna de las siguientes afecciones:
 - Infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios¹.
 - Toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 debido a la pauta de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3. La perfusión de ciltacabtagén autoleucel debe retrasarse hasta la resolución de estas reacciones a grado ≤ 1 ¹.
 - Enfermedad de injerto contra huésped activa¹.
- Se debe considerar la reducción de la carga inicial de la enfermedad con terapia puente antes de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel en pacientes con una carga tumoral alta, lo que puede mitigar el riesgo de desarrollar toxicidad neurológica¹.

Perfusión de linfocitos T-CAR

- Los siguientes medicamentos preperfusión deben administrarse a todos los pacientes entre 30 y 60 minutos antes de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel:
 - Antipirético (paracetamol por vía oral o i.v. de 650 a 1000 mg)¹.
 - Antihistamínicos (difenhidramina por vía oral o i.v. de 25 a 50 mg o equivalente)¹.
- El medicamento no debe descongelarse hasta que esté listo para su uso. Debe coordinarse el momento de la descongelación y la perfusión de ciltacabtagén autoleucel; la hora de la perfusión deberá confirmarse con antelación y se ajustará la hora de inicio de la descongelación para que el medicamento esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo. El medicamento debe administrarse inmediatamente después de su descongelación y la perfusión debe completarse en las 2,5 horas siguientes a la descongelación¹.
- Ciltacabtagén autoleucel es solo para uso i.v.¹. (consulte la ficha técnica o la guía de manipulación de ciltacabtagén autoleucel para obtener la información completa sobre la manipulación y preparación de la perfusión y el proceso de administración).

Síndrome de liberación de citoquinas

- Se ha identificado el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) como posible reacción adversa asociado al tratamiento con Carvykti.
- Se monitorizará a los pacientes ante la posible aparición de signos y síntomas del SLC, eventos neurológicos y otras toxicidades diariamente durante 14 días después de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel en un centro médico cualificado y, a continuación, periódicamente durante 2 semanas más después de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel¹.
- Se debe indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro médico cualificado durante al menos 4 semanas después de la perfusión¹.
- Se aconsejará a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de que se presenten signos o síntomas del SLC en cualquier momento¹.

Acontecimientos adversos: SLC

Síntomas ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (con o sin tiritona), escalofríos, hipotensión, hipoxia y enzimas hepáticas elevadas. Entre las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluirse disfunción cardíaca, toxicidad neurológica y linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). Los pacientes que desarrollan LHH pueden tener un mayor riesgo de hemorragia grave. Debe considerarse la evaluación de la LHH en pacientes con SLC grave o que no respondan al tratamiento.
Factores de riesgo de SLC grave ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Carga tumoral elevada previa a la perfusión, infección activa y aparición temprana de fiebre o fiebre persistente tras 24 horas de tratamiento sintomático.
Incidencia ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> • Se notificó SLC en el 83% de los pacientes (n = 330); el 79% (n = 314) de estos presentó acontecimientos de SLC de grado 1 o grado 2, el 4% (n = 15) presentó acontecimientos de SLC de grado 3 o grado 4 y <1% (n = 1) presentó un acontecimiento de SLC de grado 5. El 98% de los pacientes (n = 324) se recuperó del SLC.
Tiempo hasta la aparición ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> • El tiempo hasta la aparición del SLC puede variar entre las terapias con linfocitos CAR-T. En los estudios clínicos, la mediana del tiempo transcurrido desde la perfusión de ciltacabtagén autoleucel (día 1) hasta la aparición del SLC fue de 7 días (intervalo: 1-23 días). Aproximadamente el 83% de los pacientes experimentó inicio de SLC después del día 3 de haber recibido la perfusión de ciltacabtagén autoleucel.
Duración ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> • La mediana de la duración del SLC fue de 4 días (intervalo: 1-18 días) para todos los pacientes excepto uno, en el que el SLC tuvo una duración de 97 días, que se complicó con una LHH secundaria que tuvo un resultado final de muerte. El ochenta y nueve por ciento de los pacientes presentó una duración del SLC de ≤ 7 días.

*Datos de estudios agrupados (N = 396): estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó a pacientes de la cohorte principal en fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9) del estudio en fase II MMY2003 (N = 94) y el estudio en fase III MMY3002 (N = 196).

SLC

Monitorización	<ul style="list-style-type: none"> Se monitorizará a los pacientes ante la posible aparición de signos y síntomas de SLC durante 14 días después de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel en un centro médico cualificado y, a continuación, periódicamente durante dos semanas más después de la perfusión del medicamento¹. Entre los parámetros de monitorización se incluyen temperatura, presión arterial y saturación de oxígeno². Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de que se presenten signos o síntomas de SLC en cualquier momento¹.
Clasificación	<ul style="list-style-type: none"> Consulte el procedimiento normalizado de trabajo o las directrices sobre linfocitos CAR-T de su centro para determinar el grado de SLC. El sistema de clasificación más reciente para el SLC ha sido desarrollado por la ASTCT; este se proporciona en el Apéndice.
Manejo y tratamiento ¹	<ul style="list-style-type: none"> Antes de la perfusión, el centro de tratamiento cualificado deberá disponer de al menos una dosis de tocilizumab disponible para su uso en caso de SLC, con acceso a una dosis adicional en las 8 horas siguientes a cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un problema de abastecimiento según se indica en el catálogo de escasez de la Agencia Europea de Medicamentos, deberá disponerse de medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión. Al primer signo de SLC, se debe evaluar inmediatamente al paciente para su hospitalización y el tratamiento sintomático, tocilizumab o tocilizumab y corticosteroides, tal como se indica en la tabla 1 a continuación. Si se sospecha de toxicidad neurológica concurrente durante el SLC, administrar: <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides según la intervención más agresiva basada en el SLC y los grados de toxicidad neurológica de las tablas 1 y 2. Tocilizumab según el grado de SLC de la tabla 1. Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.

Tabla 1: Clasificación del SLC y orientación sobre el tratamiento¹

Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grado 1 Temperatura ≥38 °C ^d	Se puede considerar la administración de 8 mg/kg de tocilizumab i.v. durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	n/p

^aSegún el sistema de clasificación de la ASTCT 2019 (Lee et al. 2019), modificado para incluir la toxicidad orgánica; ^bConsulte la ficha técnica de tocilizumab para obtener más información. Considerar medidas alternativas; ^cContinuar con el uso de corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticosteroides es superior a 3 días.

^dAtribuible al SLC. Puede que no siempre aparezca fiebre de forma simultánea a la hipotensión o hipoxia, ya que puede verse enmascarada por intervenciones como administración de antipiréticos o tratamiento anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no afecta a la decisión sobre el tratamiento del SLC. En este caso, el tratamiento del SLC viene determinado por la hipotensión y/o la hipoxia y el síntoma más grave no atribuible a ninguna otra causa¹.

Manejo y tratamiento (continuación) ¹	Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grado 2 Los síntomas requieren una intervención moderada a la que responden. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: hipotensión que no requiere vasopresores, y/o Hipoxia que requiere oxígeno mediante cánula ^e o soplidos, o Toxicidad orgánica de grado 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab a 8 mg/kg i.v. durante 1 hora (sin superar los 800 mg). • Repetir la dosis de tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a líquidos i.v. hasta 1 litro o al aumento de oxígeno suplementario. • Si no se observa mejora en un plazo de 24 horas o hay progresión rápida, repetir el tratamiento con tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg i.v. cada 6 a 12 horas). • Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar el uso de fármacos anticitocinas alternativos.^f • No superar las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni 4 dosis en total. 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar el tratamiento con metilprednisolona 1 mg/kg i.v. dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg i.v. cada 6 horas). 	

^aSegún el sistema de clasificación de la ASTCT 2019 (Lee et al. 2019), modificado para incluir la toxicidad orgánica; ^bConsulte la ficha técnica de tocilizumab para obtener más información. Considerar medidas alternativas; ^cContinuar con el uso de corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticosteroides es superior a 3 días. ^dAtribuible al SLC. Puede que no siempre aparezca fiebre de forma simultánea a la hipotensión o hipoxia, ya que puede verse enmascarada por intervenciones como administración de antipiréticos o tratamiento anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no afecta a la decisión sobre el tratamiento del SLC. En este caso, el tratamiento del SLC está determinado por la hipotensión y/o la hipoxia y por el síntoma más grave no atribuible a ninguna otra causa; ^eLa cánula nasal de flujo bajo es ≤ 6 l/min y la cánula nasal de flujo alto es >6 l/min; ^fPuede considerarse el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a citocinas (p. ej., anti-IL1 como anakinra) basándose en la práctica in situ para el SLC que no responde al tratamiento¹.

Manejo y tratamiento (continuación) ¹	Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
<p>Grado 3</p> <p>Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva.</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, y/o</p> <p>Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula nasal de flujo alto^e, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi, o</p> <p>o toxicidad orgánica de grado 3 o transaminitis de grado 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> En caso de grado 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrar metilprednisolona 1 mg/kg i.v. dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg i.v. cada 6 horas). Si no se observa mejora en un plazo de 24 horas o hay progresión rápida, repetir el tratamiento con tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg i.v. cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejora en un plazo de 24 horas o se continúa con una progresión rápida, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg i.v. cada 12 horas. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar el uso de fármacos anticitocinas alternativos.^f No superar las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni 4 dosis en total. 	

^aSegún el sistema de clasificación de la ASTCT 2019 (Lee et al. 2019), modificado para incluir la toxicidad orgánica; ^bConsulte la ficha técnica de tocilizumab para obtener más información. Considerar medidas alternativas; ^cContinuar con el uso de corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticosteroides es superior a 3 días.

^dAtribuible al SLC. Puede que no siempre aparezca fiebre de forma simultánea a la hipotensión o hipoxia, ya que puede verse enmascarada por intervenciones como administración de antipiréticos o tratamiento anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no afecta a la decisión sobre el tratamiento del SLC. En este caso, el tratamiento del SLC está determinado por la hipotensión y/o la hipoxia y por el síntoma más grave no atribuible a ninguna otra causa; ^eLa cánula nasal de flujo bajo es ≤ 6 l/min y la cánula nasal de flujo alto es >6 l/min;

^fPuede considerarse el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a citocinas (p. ej., anti-IL1 como anakinra) basándose en la práctica *in situ* para el SLC que no responde al tratamiento¹.

Manejo y tratamiento (continuación) ¹	Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
	Grado 4 <p>Síntomas potencialmente mortales.</p> <p>Necesidades de soporte respiratorio, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: Hipotensión que requiere varios vasopresores (excepto vasopresina), y/o</p> <p>Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica), o</p> <p>Toxicidad orgánica de grado 4 (excepto transaminitis).</p>	<ul style="list-style-type: none"> En caso de grado 2 <ul style="list-style-type: none"> Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar el uso de fármacos anticitocinas alternativos^e. No superar las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni 4 dosis en total. Si no se observa mejora en el plazo de 24 horas, considerar la posibilidad de administrar metilprednisolona (1-2 g i.v., repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis según esté clínicamente indicado) u otros inmunodepresores (p. ej., otras terapias con linfocitos T). 	<ul style="list-style-type: none"> Administrar dexametasona 20 mg i.v. cada 6 horas

^aSegún el sistema de clasificación de la ASTCT 2019 (Lee et al. 2019), modificado para incluir la toxicidad orgánica; ^bConsulte la ficha técnica de tocilizumab para obtener más información. Considerar medidas alternativas; ^cContinuar con el uso de corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticosteroides es superior a 3 días;

^dAtribuible al SLC. Puede que no siempre aparezca fiebre de forma simultánea a la hipotensión o hipoxia, ya que puede verse enmascarada por intervenciones como administración de antipiréticos o tratamiento anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no afecta a la decisión sobre el tratamiento del SLC. En este caso, el tratamiento del SLC está determinado por la hipotensión y/o la hipoxia y por el síntoma más grave no atribuible a ninguna otra causa; ^ePuede considerarse el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a citocinas (p. ej., anti-IL1 como anakinra) basándose en la práctica in situ para el SLC que no responde al tratamiento¹.

- Se podrán considerar otros anticuerpos monoclonales dirigidos a citocinas (p. ej., anti-IL1 y/o anti-TNF- α) o tratamiento dirigido a la reducción y eliminación de linfocitos CAR-T en pacientes que desarrollen SLC y linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) de alto grado que sigan siendo graves o potencialmente mortales tras la administración previa de tocilizumab y corticosteroides¹.
- En el caso de pacientes con una carga tumoral elevada previa a la perfusión, inicio temprano de la fiebre o fiebre persistente después de 24 horas, se debe considerar la administración temprana de tocilizumab¹.
- Durante el SLC, debe evitarse el uso de factores de crecimiento mieloide, especialmente el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)¹.
- Debe administrarse tratamiento sintomático para el SLC (incluidos, entre otros, fármacos antipiréticos, administración de líquidos por vía i.v., vasopresores, oxígeno suplementario, etc.) según corresponda. Debe considerarse la realización de pruebas analíticas para controlar la coagulación intravascular diseminada, los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardiaca, renal y hepática¹.

Toxicidades neurológicas

- Las toxicidades neurológicas se producen con frecuencia después del tratamiento con ciltacabtagén autoleucel y pueden ser mortales o potencialmente mortales¹.
- Entre las toxicidades neurológicas se incluyeron síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunofectoras (ICANS), toxicidad motora y neurocognitiva (TMN) con signos y síntomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuropatías periféricas y parálisis de los nervios craneales¹.
- Se produjo toxicidad neurológica en el 23% de los pacientes (n = 90); el 6% (n = 22) de estos presentó toxicidad neurológica de grado 3 o grado 4 y el 1% (n = 3) presentó toxicidad neurológica de grado 5 (uno debido a ICANS, otro a toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso y el último a encefalopatía). Además, en 11 pacientes se observaron desenlaces mortales con toxicidad neurológica en curso en el momento de la muerte; 8 muertes se debieron a infección (incluidas dos muertes en pacientes con signos y síntomas en curso de parkinsonismo) y una muerte por cada acontecimiento de insuficiencia respiratoria, parada cardiorrespiratoria y hemorragia intraparenquimatosas¹.
- Es conveniente conocer las características neurológicas iniciales (p. ej., conductuales, cognitivas, EEG, TAC/RM) de los pacientes antes de la perfusión de linfocitos CAR-T, ya que esto ayudará en la detección de toxicidades neurológicas tras el tratamiento.
- Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas toxicidades neurológicas, y sobre la aparición tardía de algunas de ellas¹.
- Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata para una evaluación y tratamiento adicionales si se producen signos o síntomas de cualquiera de estas toxicidades neurológicas en cualquier momento¹.

ICANS

Síntomas ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> Entre los síntomas se incluyeron afasia, habla lenta, disgrafía, encefalopatía, disminución del nivel de conciencia y estado de confusión.
Incidencia ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> En los estudios agrupados (N = 396), se produjo ICANS en el 11% de los pacientes (n = 45), el 2% (n = 8) experimentó ICANS de grado 3 o 4 y <1% (n = 1) ICANS de grado 5.
Tiempo hasta la aparición ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes tratados con ciltacabtagén autoleucel pueden experimentar ICANS mortales o potencialmente mortales después del tratamiento con este medicamento, incluso antes del inicio del SLC, de forma simultánea, tras su resolución o en ausencia de SLC. La mediana del tiempo transcurrido desde la perfusión de ciltacabtagén autoleucel hasta la primera aparición de ICANS fue de 8 días (intervalo: 2-15 días), excepto en 1 paciente en el que se inició a los 26 días.
Duración ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> La mediana de la duración del ICANS fue de 3 días (intervalo: 1-29 días), excepto en 1 paciente que tuvo un resultado final de muerte a los 40 días).
Monitorización	<ul style="list-style-type: none"> Se debe monitorizar a los pacientes ante la posibilidad de desarrollar signos o síntomas de ICANS durante las cuatro semanas posteriores a la perfusión. Siga monitorizando a los pacientes ante posibles signos y síntomas de toxicidad neurológica tras la recuperación del SLC y/o el ICANS. Ante los primeros signos de toxicidad neurológica, incluido ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Descarte otras causas de síntomas neurológicos.
Clasificación	<ul style="list-style-type: none"> Consulte el procedimiento normalizado de trabajo o las directrices sobre linfocitos CAR-T de su centro para determinar el grado de toxicidad neurológica. El sistema de clasificación más reciente para ICANS ha sido desarrollado por la ASTCT. La clasificación de consenso para el ICANS para adultos de la ASTCT incorpora la puntuación ICE. Consulte el apéndice sobre el sistema de clasificación de consenso del ICANS para adultos y la puntuación ICE de la ASTCT.
Manejo y tratamiento ¹	<ul style="list-style-type: none"> Al primer signo de ICANS, se debe evaluar de inmediato al paciente para determinar si ha de ser hospitalizado y se debe establecer un tratamiento sintomático, tal como se indica en la tabla 2 en la siguiente página.

*Datos de estudios agrupados (N = 396): Estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó a pacientes de la cohorte principal en fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9) del estudio en fase II MMY2003 (N = 94) y el estudio en fase III MMY3002 (N = 96). Nota: el grado y el tratamiento del ICANS se determinan en función del acontecimiento más grave (puntuación de la escala ICE, nivel de conciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa.

Manejo y
tratamiento
(continuación)¹

Tabla 2: Directrices para el tratamiento del ICANS

Grado del ICANS^a	Corticosteroides
Grado 1 Puntuación ICE 7-9 ^b o nivel de conciencia reducido: se despierta espontáneamente	<ul style="list-style-type: none"> Considerar el tratamiento con dexametasona^c 10 mg i.v. cada 6-12 horas durante 2-3 días. Considerar el tratamiento con medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para el tratamiento preventivo de las convulsiones.
Grado 2 Puntuación ICE 3-6 ^b o nivel de conciencia reducido: se despierta al oír una voz	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 10 mg de dexametasona i.v. cada 6 horas durante 2-3 días, o más tiempo para los síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de los esteroides si la exposición total a corticosteroides es mayor de 3 días. Considerar el tratamiento con medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para el tratamiento preventivo de las convulsiones..

Nota: El grado y el tratamiento del ICANS se determinan en función del acontecimiento más grave (puntuación de la escala ICE, nivel de conciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.

^aCriterios ASTCT 2019 para la clasificación de la toxicidad neurológica (Lee et al. 2019); ^bSi el paciente está consciente y puede realizar la evaluación ICE, evalúe: **Orientación** (orientación en cuando a año, mes, ciudad, hospital) = 4 puntos; **Nominación**: nombrar 3 objetos (p. ej. "señale el reloj, bolígrafo, botón") = 3 puntos; **Respuesta a órdenes** (p. ej., "muestre 2 dedos" o "cierra los ojos y saque la lengua") = 1 punto; **Escritura** (capacidad para escribir una frase sencilla) = 1 punto y **Atención** (cuento hacia atrás desde 100 de 10 en 10) = 1 punto. Si el paciente no puede despertarse y no puede realizar las evaluaciones de la ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos; ^cTodas las referencias a la administración de dexametasona se refiere a la dexametasona o un fármaco equivalente¹.

Manejo y tratamiento (continuación) ¹	Grado del ICANS ^a	Corticosteroides
	Grado 3 Puntuación de ICE 0-2 ^b (Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente se puede despertar (p. ej., está consciente con afasia global) y es capaz de realizar la evaluación) o nivel de conciencia reducido: se despierta solo con un estímulo táctil, o crisis epilépticas, ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • cualquier tipo de crisis epiléptica clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente, o • o crisis epilépticas no convulsivas en el EEG que se resuelven con intervención, o aumento de la presión intracraneal (PIC): edema focal/local en estudio por neuroimagen ^d .	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar dexametasona^c 10-20 mg i.v. cada 6 horas. • Si no se observa mejoría después de 48 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis de dexametasona^c a al menos 20 mg i.v. cada 6 horas; disminuir gradualmente en un plazo de 7 días, • O BIEN aumentar a dosis altas de metilprednisolona (1 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente según esté clínicamente indicado). • Considerar el tratamiento con medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para el tratamiento preventivo de las convulsiones.

Nota: El grado y el tratamiento del ICANS se determinan en función del acontecimiento más grave (puntuación de la escala ICE, nivel de conciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.

^aCriterios ASTCT 2019 para la clasificación de la toxicidad neurológica (Lee et al. 2019); ^bSi el paciente está consciente y puede realizar la evaluación ICE, evalúe: **Orientación** (orientación en cuando a año, mes, ciudad, hospital) = 4 puntos; **Nominación**: nombrar 3 objetos (p. ej., "señale el reloj, bolígrafo, botón") = 3 puntos; **Respuesta a órdenes** (p. ej., "muestre 2 dedos" o "cierra los ojos y saque la lengua") = 1 punto; **Escritura** (capacidad para escribir una frase sencilla) = 1 punto y **Atención** (cuente hacia atrás desde 100 de 10 en 10) = 1 punto. Si el paciente no puede despertarse y no puede realizar las evaluaciones de la ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos; ^cTodas las referencias a la administración de dexametasona se refiere a la dexametasona o un fármaco equivalente¹. ^dLa hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad por lo que se excluye de la clasificación del ICANS. Puede clasificarse de acuerdo con los criterios CTCAE v5.0¹.

Manejo y tratamiento (continuación) ¹	Grado del ICANS ^a	Corticosteroides
	<p>Grado 4</p> <p>Puntuación de ICE 0^b (El paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación de la escala ICE)</p> <p>o nivel de consciencia reducido ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para ello, o bien • estupor o coma, <p>o crisis epilépticas, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsiones prolongadas potencialmente mortales (>5 min), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin vuelta a los valores iniciales entre medias, <p>o hallazgos motores^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, <p>o aumento de la PIC/edema cerebral, con signos/síntomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en estudio por neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, o • tríada de Cushing. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar dexametasona^c 10-20 mg i.v. cada 6 horas. • Si no se observa mejora después de 24 horas o empeora la toxicidad neurológica, pasar al tratamiento con metilprednisolona a dosis altas (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual de la dosis según esté clínicamente indicado). • Considerar el tratamiento con medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para el tratamiento preventivo de las convulsiones. • Si se sospecha de PIC elevada/edema cerebral, considerar hiperventilación y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis según esté clínicamente indicado) y considerar consulta con neurología y/o neurocirugía.

Nota: El grado y el tratamiento del ICANS se determinan en función del acontecimiento más grave (puntuación de la escala ICE, nivel de consciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.

^aCriterios ASTCT 2019 para la clasificación de la toxicidad neurológica (Lee et al. 2019); ^bSi el paciente está consciente y puede realizar la evaluación ICE, evalúe: **Orientación** (orientación en cuanto a año, mes, ciudad, hospital) = 4 puntos; **Nominación**: nombrar 3 objetos (p. ej., “señale el reloj, bolígrafo, botón”) = 3 puntos; **Respuesta a órdenes** (p. ej., “muestre 2 dedos” o “cierra los ojos y saque la lengua”) = 1 punto; **Escritura** (capacidad para escribir una frase sencilla) = 1 punto y **Atención** (cuente hacia atrás desde 100 de 10 en 10) = 1 punto. Si el paciente no puede despertarse y no puede realizar las evaluaciones de la ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos; ^cTodas las referencias a la administración de dexametasona se refiere a la dexametasona o un fármaco equivalente¹. ^dLos temblores y la mioclonía asociados a los tratamientos con células inmunoefectoras pueden clasificarse según los criterios CTCAE v5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS¹.

Toxicidad motora y neurocognitiva (TMN) con signos y síntomas de parkinsonismo

- Síntomas^{1,*}
 - Se observó un grupo de síntomas con inicio variable que abarcaba más de un dominio de síntomas, incluidos el movimiento (p. ej., micrografía, temblor, bradicinesia, rigidez, postura encorvada, marcha arrastrando los pies), cognitivos (p. ej., pérdida de memoria, alteración de la atención, confusión) y cambio de personalidad (p. ej., expresión facial reducida, afecto plano, facies parkinsoniana, apatía), a menudo con inicio sutil (p. ej., micrografía, afecto plano), que en algunos pacientes progresaba a una incapacidad para trabajar o cuidar de sí mismos.
- Incidencia^{1,*}
 - Entre los 90 pacientes de los estudios agrupados (N = 396) que experimentaron neurotoxicidad, nueve pacientes de sexo masculino presentaron toxicidad neurológica con distintos signos y síntomas de parkinsonismo, distintos del ICANS. Los grados máximos de toxicidad del parkinsonismo fueron: grado 1 (n = 1), grado 2 (n = 2), grado 3 (n = 6).
- Tiempo hasta la aparición^{1,*}
 - La mediana hasta la aparición del parkinsonismo fue de **38,0 días (intervalo: 14-914 días)** a partir de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel.
- Duración^{1,*}
 - Un paciente (grado 3) murió debido a toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso 247 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel.
 - Dos pacientes (grado 2 y grado 3) con parkinsonismo en curso murieron debido a infecciones 162 y 119 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel.
 - Un paciente se recuperó (grado 3).
 - En los 5 pacientes restantes, los síntomas de parkinsonismo se mantuvieron hasta 996 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel.
- Factores de riesgo^{1,*}
 - Los 9 pacientes tenían antecedentes de SLC previo (n = 1 de grado 1; n = 6 de grado 2; n = 1 de grado 3; n = 1 de grado 4), mientras que 6 de los 9 pacientes presentaron ICANS previo (n = 5 de grado 1; n = 1 de grado 3).
- Monitorización y tratamiento¹
 - Se monitorizará a los pacientes ante la posibilidad de desarrollar signos y síntomas de parkinsonismo que puedan aparecer más tarde y estos se tratarán con medidas de tratamiento sintomático.

*Datos de estudios agrupados (N = 396): Estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó a pacientes de la cohorte principal en fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9) del estudio en fase II MMY2003 (N = 94) y el estudio en fase III MMY3002 (N = 196).

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Síntomas ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> Entre los síntomas notificados se incluyen aquellos compatibles con la variante de Miller-Fisher del SGB, debilidad motora, trastornos del habla y polirradiculoneuritis.
Incidencia ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> En los estudios agrupados (N = 396), se notificó que un paciente padecía SGB tras el tratamiento con ciltacabtagén autoleucel.
Duración ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> Aunque los síntomas del SGB mejoraban después de recibir tratamiento con esteroides e inmunoglobulina i.v. (IgIV), el paciente murió 139 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel debido a encefalopatía posterior a gastroenteritis con síntomas de SGB en curso.
Monitorización ¹	<ul style="list-style-type: none"> Se realizará un seguimiento de los pacientes ante la posibilidad de desarrollar SGB. Se evaluará a los pacientes que presenten neuropatía periférica ante la posibilidad de desarrollar SGB.
Tratamiento ¹	<ul style="list-style-type: none"> Se debe considerar el tratamiento con IgIV y pasar a la plasmaféresis, dependiendo de la gravedad de la toxicidad.

Neuropatías periféricas

Síntomas ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> En los estudios agrupados (N = 396), 28 pacientes desarrollaron neuropatía periférica, que se presentó como neuropatías sensitivas, motoras o sensitivomotoras.
Incidencia ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> La mediana del tiempo de aparición de los síntomas fue de 58 días (intervalo: 1-914 días).
Duración ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> La mediana de la duración de las neuropatías periféricas fue de 142 días (intervalo: 1-1062 días), incluidos aquellos con neuropatía en curso.
Monitorización ¹	<ul style="list-style-type: none"> Se realizará una monitorización de los pacientes ante la posibilidad de aparición de signos y síntomas de neuropatías periféricas.
Tratamiento ¹	<ul style="list-style-type: none"> Debe considerarse el tratamiento con corticosteroides sistémicos de corta duración, dependiendo de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas.

*Datos de estudios agrupados (N = 396): Estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó a pacientes de la cohorte principal en fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9) del estudio en fase II MMY2003 (N = 94) y el estudio en fase III MMY3002 (N = 196).

Parálisis de los nervios craneales

Síntomas ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none">En los estudios agrupados (N = 396), 27 pacientes experimentaron parálisis de los pares craneales.En ensayos de ciltacabtagén autoleucel, se ha notificado la aparición de parálisis de los pares de nervios craneales VII, III, V y VI, algunas de los cuales fueron bilaterales, empeoramiento de la parálisis de nervios craneales tras la mejora y aparición de neuropatía periférica en pacientes con este tipo de parálisis.
Incidencia ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none">La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 22 días (intervalo: 17-101 días) después de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel.
Duración ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none">La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 61 días (intervalo: 1-443 días) después de la aparición de los síntomas.
Monitorización ¹	<ul style="list-style-type: none">Se realizará una monitorización de los pacientes ante la posibilidad de aparición de signos y síntomas de parálisis de los nervios craneales.
Tratamiento ¹	<ul style="list-style-type: none">Debe considerarse el tratamiento con corticosteroides sistémicos de corta duración, dependiendo de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas.

- Debe considerarse una reducción de la carga inicial de la enfermedad con terapia puente antes de la perfusión con ciltacabtagén autoleucel en pacientes con una carga tumoral elevada, lo que podría mitigar el riesgo de desarrollar toxicidad neurológica. La detección precoz y el tratamiento agresivo del SLC o el ICANS pueden ser importantes para evitar que se produzca toxicidad neurológica o que esta empeore¹.
- Proporcione cuidados intensivos y tratamiento sintomático para las toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales¹.
- Es aconsejable que los pacientes ambulatorios que presenten toxicidades neurológicas sean transferidos a su centro para terapias CAR-T. Es importante que los canales de comunicación entre el hospital local del paciente y el centro para terapias CAR-T estén abiertos, ya que el retraso en el ingreso (cuando las toxicidades neurológicas del paciente sean de grado 3 o superior) podría asociarse a peores resultados pronósticos.

*Datos de estudios agrupados (N = 396): Estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó a pacientes de la cohorte principal en fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9) del estudio en fase II MMY2003 (N = 94) y el estudio en fase III MMY3002 (N = 196).

Información para el paciente

Es muy importante indicar a los pacientes y a sus cuidadores que deben permanecer cerca del centro médico cualificado durante al menos 4 semanas después de la perfusión y buscar atención médica inmediata si se producen signos o síntomas de SLC o toxicidades neurológicas en cualquier momento.

Síntomas que debe tener en cuenta:

- Escalofríos, fiebre (superior o igual a 38 °C), taquicardia, disnea, hipotensión que puede hacer que el paciente se sienta mareado o aturdido. Estos pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave conocida como “síndrome de liberación de citocinas” (SLC)¹.
- Efectos sobre el sistema nervioso, cuyos síntomas pueden aparecer días o semanas después de la administración de la perfusión, y pueden ser inicialmente discretos:
 - Confusión, disminución nivel consciencia, desorientación, ansiedad o pérdida de memoria
 - Dificultad para hablar o habla arrastrada
 - Movimientos más lentos, cambios en la escritura manual
 - Pérdida de coordinación, que afecta al movimiento y al equilibrio
 - Dificultad para leer, escribir y comprender palabras
 - Cambios de personalidad que pueden incluir ser menos hablador, falta de interés en las actividades y una menor expresión facial

Algunos de estos síntomas pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave denominada “síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras” (ICANS) o pueden ser signos y síntomas de parkinsonismo¹.

Si el paciente o su cuidador aprecian algún síntoma de SLC o toxicidad neurológica en cualquier momento, deberán ponerse en contacto inmediatamente con el centro para terapias CAR-T.

- A los pacientes se les debe proporcionar la ‘Guía para pacientes en tratamiento con Carvykti’, en la que se explicará qué puede esperar en todas las etapas del proceso de terapia CAR-T.
- Asimismo, se les deberá proporcionar la Tarjeta de información, que deberán llevar consigo en todo momento y en la que se recuerdan los signos y síntomas del SLC y las toxicidades neurológicas que requieren atención inmediata. Recuerde al paciente mostrarla a cualquier profesional sanitario que le atienda, incluyendo en situaciones en las que pudiera acudir a las Urgencias hospitalarias.

Otra información de seguridad

Riesgo de desarrollo de neoplasias malignas secundarias de origen T

- Se han notificado neoplasias malignas secundarias de linfocitos T después de la administración de tratamientos con terapias de linfocitos CAR-T dirigidos a antígenos BCMA o CD19, incluido ciltacabtagén autoleucel. Estas neoplasias, algunas de ellas positivas para CAR, han sido notificadas en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración del tratamiento, y en algunos casos han tenido un desenlace mortal. Por lo tanto, se debe vigilar al paciente de por vida.
- En caso de que se produzca una neoplasia maligna secundaria, se deberá contactar con la empresa responsable de esta terapia, para obtener instrucciones sobre las muestras del paciente que deben obtenerse para realizar las pruebas de neoplasias secundarias de linfocitos T. En pacientes con infección de VIH, se deberá contactar con la empresa responsable de la terapia para obtener instrucciones sobre las pruebas de neoplasias secundarias, incluyendo aquellas que no tengan origen en linfocitos T.

*Datos de estudios agrupados (N = 396): Estudio MMY2001 (n = 106), que incluyó a pacientes de la cohorte principal en fase Ib/II (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9) del estudio en fase II MMY2003 (N = 94) y el estudio en fase III MMY3002 (N = 196).

Recursos disponibles

<https://cima.aemps.es>

<https://www.jnjmedicalcloud.es/es-es>

Glosario

ASTCT	• Sociedad Americana de Trasplantes y Terapias Celulares (American Society for Transplantation and Cellular Therapies)
BCMA	• Antígeno de maduración de linfocitos B (B-cell maturation antigen)
BiPAP	• Presión positiva con dos niveles en las vías respiratorias (Bilevel positive airway pressure)
CAR-T	• Células T con receptores antigenicos quiméricos (chimeric antigen receptor)
CD	• Grupo de diferenciación
SNC	• Sistema nervioso central
CPAP	• Presión positiva continua en las vías respiratorias (Continuous positive airway pressure)
SLC	• Síndrome de liberación de citocinas
CTCAE	• Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos
EBMT-JACIE	• Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y de Médula ósea: Comité de Acreditación Conjunto ISCT-Europa y EBMT (European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation-Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT)
GM-CSF	• Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
i.v.	• Por vía intravenosa
MMSE	• Miniexamen del estado mental (Mini Mental State Examination)
MNT	• Toxicidad motora y neurocognitiva
MOCA	• Evaluación cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Apéndice

Clasificación de consenso para el SLC de la ASTCT³

Parámetro del SLC	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre*	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
con				
Hipotensión	Nula	No requiere vasopresores	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
y/o[†]				
Hipoxia	Nula	Requiere cánula nasal de flujo bajo [‡] o soplidos	Requiere cánula nasal de flujo alto, [‡] mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi	Requiere presión positiva (p. ej., presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva con dos niveles en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)

La ASTCT era conocida previamente como la Sociedad Americana de Hematología y Trasplante de Médula Ósea (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT). Las toxicidades orgánicas asociadas al SLC pueden clasificarse de acuerdo con los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), versión 5.0, pero no influyen en la clasificación del SLC.

*La fiebre se define como una temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no atribuible a ninguna otra causa. En los pacientes que presentaron SLC, por lo que fueron tratados con antipiréticos o anticitocinas, como tocilizumab o esteroides, ya no será necesario considerar la fiebre para determinar la gravedad del SLC posterior. En este caso, la clasificación del SLC se basará en la hipotensión y/o la hipoxia. [†]El grado del SLC se determina en función del acontecimiento más grave: hipotensión o hipoxia no atribuible a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con una temperatura corporal de 39,5 °C, hipotensión que requiera un vasopresor e hipoxia que requiere cánula nasal de flujo bajo se clasifica como con SLC de grado 3. [‡]La cánula nasal de flujo bajo se define como el oxígeno administrado a $<6 \text{ l/min}$. El flujo bajo también incluye la administración de oxígeno con soplidos utilizada en ocasiones en pediatría. La cánula nasal de flujo alto se define como el oxígeno administrado a $>6 \text{ l/min}$.

Reimpreso a partir de Biol Blood Bone Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells, 625-638, Copyright (2022), con permiso de Elsevier.

Clasificación de consenso del ICANS para adultos de la ASTCT³

Neurotoxicidad Dominio	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Puntuación ICE*	7–9	3–6	0–2	0 (el paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación de la ICE)
Nivel de consciencia reducido†	Se despierta espontáneamente	Se despierta al oír una voz	Se despierta con un estímulo táctil	El paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para ello. Estupor o coma
Crisis epilépticas	n/p	n/p	Cualquier tipo de crisis epiléptica clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente; o crisis no convulsivas en el EEG que se resuelvan con intervención	Crisis epilépticas prolongadas potencialmente mortales (>5 min); o crisis clínicas o eléctricas repetitivas sin vuelta a los valores iniciales entre ellas
Hallazgos motores‡	n/p	n/p	n/p	Debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia
Elevación de la PIC/edema cerebral	n/p	n/p	Edema focal/local en estudio de neuroimagen [§]	Edema cerebral difuso en estudios de neuroimagen; postura descerebrada o decorticada; parálisis del VI par de nervios craneales; papiledema o tríada de Cushing

El grado del ICANS se determina en función del acontecimiento más grave (puntuación de la escala ICE, nivel de conciencia, crisis epilépticas, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con una puntuación ICE de 3 que presenta crisis epilépticas generalizadas se clasifica como paciente con ICANS de grado 3.

*Un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como paciente con ICANS de grado 3 si está consciente con afasia global. Sin embargo, un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como paciente con ICANS de grado 4 si está inconsciente. †La disminución del nivel de conciencia no debe ser atribuible a ninguna otra causa (p. ej., no está recibiendo medicación sedante). ‡La mioclonía y los temblores asociados a los tratamientos con células inmunoefectoras pueden clasificarse de acuerdo con los criterios CTCAE, versión 5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS. §La hemorragia intracranal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y está excluida de la clasificación del ICANS. Puede clasificarse de acuerdo con los criterios CTCAE versión 5.0.

Reimpreso a partir de Biol Blood Bone Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells, 625–638, Copyright (2022), con permiso de Elsevier.

Puntuación ICE³

ICANS		
Orientación	• Orientación en cuanto a año, mes, ciudad, hospital	• 4 puntos
Nominación	• Capacidad para nombrar 3 objetos (p. ej., “señale el reloj, bolígrafo, botón”)	• 3 puntos
Respuesta a órdenes	• Capacidad para seguir órdenes sencillas (p. ej., “muéstreme 2 dedos” o “cierra los ojos y saque la lengua”)	• 1 punto
Escritura	• Capacidad para escribir una frase sencilla (p. ej., “el ave nacional es el águila calva”)	• 1 punto
Atención	• Capacidad para contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10	• 1 punto

Reimpreso a partir de Biol Blood Bone Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells, 625–638, Copyright (2022), con permiso de Elsevier.

Bibliografía

1. Carvykti® 3,2 x 10⁶-1,0 x 10⁸ células en dispersión para infusión. Ficha técnica EMA, enero 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ carvykti-epar-product-information_en.pdf.
2. Neelapu SS, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47-62.
3. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.

Notas

