

CON EL PATROCINIO DE



DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, ABRIL 2022

**LAS PROFESIONALES
QUE MIMAN A LOS
PACIENTES CAR-T**

ATENCIÓN ENFERMERA

El plan de cuidados en estas terapias avanzadas está enfocado a paliar los síntomas producidos por el tratamiento con linfocitos CAR-T, vigilar la aparición de efectos secundarios y prevenir posibles complicaciones. La enfermera de práctica avanzada es, además, el nexo de unión entre pacientes, cuidadores y el centro sanitario

POR ALICIA SERRANO
FOTOS JAUME COSIALLS
Y LUIS CAMACHO

LA APLICACIÓN Y EL ÉXITO de la terapia celular CAR-T requiere de un trabajo multidisciplinar para avanzar en equipo por el bien del paciente. En esta estrecha colaboración, las enfermeras juegan un papel fundamental para liderar y facilitar la coordinación, educación, continuidad de cuidados y seguridad en la atención a los pacientes beneficiarios de esta inmunoterapia personalizada de última generación.

Estas profesionales son el nexo entre pacientes, cuidadores y el centro sanitario, y entre sus funciones destaca la acogida y valoración del paciente, leucoaféresis, producción celu-



LOS CUIDADOS ENFERMEROS QUE

lar y terapia puente, tratamiento linfodeplectivo, infusión de linfocitos T modificados, seguimiento y vigilancia activa.

“Durante las diferentes etapas que conforman la terapia CAR-T intervienen enfermeras con distintos perfiles de actuación: enfermeras asistenciales (en la aféresis, hospital de día, hospitalización e intensivista) y la enfermera de práctica avanzada (EPA) de Hematología en terapia CAR-T. Estas profesionales son fundamentales para lograr una atención segura y eficaz, así como para proporcionar -de forma precoz y rápida- la evaluación y manejo de las posibles to-

HUMANIZAN



“La EPA fomenta el autocuidado, la autogestión, la independencia y el empoderamiento de l paciente”

MERCEDES MONTO-RO-LORITE, EPA EN TERAPIA CAR-T EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

xicidades, fomentando intervenciones tempranas”, explica a este periódico Mercedes Montoro-Lorite, EPA en terapia CAR-T en el Hospital Clínic de Barcelona y responsable del eje de Enfermería de Terapia Celular en el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH).

El papel de la enfermera experta en estas terapias avanzadas está centrado en valorar, detectar, planificar y ejecutar los cuidados enfermeros integrales necesarios en la atención al paciente oncohematológico duran-

te todo el proceso.

“Para ello, lidera los diferentes procesos asistenciales en los que está implicada y difunde su experiencia en los cuidados integrales al paciente dentro de sus procesos. También fomenta su autocuidado, autogestión, independencia y empoderamiento; coordina los cuidados con los diferentes profesionales y/o servicios del equipo multidisciplinar; recoge e interpreta la información de la evaluación clínica con el fin de desarrollar un plan de acción; realiza el control y prevención de complica-

ciones derivadas de la adherencia al tratamiento, así como de la fragilidad del paciente, y resuelve las necesidades de este relacionadas con su proceso”, señala Mercedes Valentín Rodríguez, enfermera supervisora de la Unidad Funcional de Hematología en el Área de Conocimiento Oncohematológico del Hospital Vall d’Hebron.

PLAN DE CUIDADOS. El plan de cuidados enfermeros para un paciente en tratamiento con linfocitos CAR-T se encuentra enfocado a suavizar los síntomas producidos por la terapia, vigilar la aparición de los efectos secundarios y prevenir las posibles complicaciones. Debe estar centrado en el paciente y en el cuidador en todo el proceso de la enfermedad, incluyendo la educación para la salud y la prevención.

Para Valentín Rodríguez -cuya

trayectoria como responsable de los cuidados de enfermería relacionados con la terapia CAR-T en adultos parte de 2018-, el cuidado experto ha de responder a las necesidades de salud de los pacientes, mediante la planificación de unas curas enfermeras específicas y personalizadas. También recuerda que los resultados de salud no solo dependen de variables clínicas.

“Precisamente por ello es necesario un enfoque multimodal e interdisciplinar que explore aspectos multidimensionales del paciente, como las emociones, patrones mentales, creencias, valores, familia, cultura, experiencias previas, antecedentes familiares, etcétera. Con este objetivo, la enfermera identifica, planifica e inicia las intervenciones para la atención integral del paciente, basándose en su experiencia y evidencia en los cuidados. Entre otras actuacio-

d’Hebron.

En este hospital, de hecho, se ha diseñado un programa de educación sanitaria específico que se inicia en la consulta de la EPA y que es transversal en todo el proceso. Incluye aspectos como la higiene y cuidado de la piel, la alimentación, la actividad y el ejercicio, el ocio, los viajes, los animales de compañía, el seguimiento y el control. También incorpora el manejo y cura del catéter venoso central de inserción periférica.

Un ejemplo del plan de cuidados llevado con éxito en Vall d’Hebron es el caso de una paciente a la que se le realizó la terapia CAR-T y que acudió a la consulta de la EPA para el seguimiento posinfusión. “Su inapetencia era importante y tenía diarreas muy frecuentes. Presentaba neurotoxicidad grado 1, por lo que tenía cierta dependencia para realizar algunas de

LA TERAPIA CAR-T

sus actividades de la vida diaria, concretamente la preparación de la ingesta. A partir de aquí, la EPA realizó un control presencial y también telefónico cada dos días sobre el porcentaje de ingesta y calorías diario, así como del tipo de alimentos que tomaba, y controló el número y aspecto de las deposiciones. El control y vigilancia se realizaba a través de los hijos, ya que la paciente no era consciente del grado de importancia del cuadro clínico. Gracias al vínculo establecido con la familia y el cuidador principal, la paciente evolucionó favorablemente sin requerir ingreso hospitalario ni actuación de carácter urgente”.

¿Varía el plan de cuidados en el paciente pediátrico? “Aunque de forma general es similar, hay aspectos fundamentales que difieren, como la valoración de las necesidades del paciente, la adaptación de las intervenciones -por ejemplo, en el proceso de linfoaféresis- y el uso de escalas específicas -como la del dolor y la de detección de toxicidad neurológica, entre otras- adaptadas a la edad”, explica Julia Ruiz Pato, supervisora del Servicio de Oncohematología y Trasplante del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid, y coordinadora del Grupo de Enfermería del Grupo de Trasplante de Progenitores y Terapia Celular del GETH.

Explica que al paciente pediátrico y adolescente, que está acompañado por sus padres, también se le hace partícipe del proceso, explicándole las etapas y las intervenciones que se van a realizar con un lenguaje adaptado y comprensible para su edad. “Un profesional del equipo les enseña las zonas del hospital donde tendrán lugar las distintas partes del tratamiento, creando así un clima de confianza. De hecho, se emplea el juego como herramienta para explicar y conseguir la colaboración de los más pequeños, al igual que la escucha activa en los adolescentes”.

Ruiz Pato también recuerda que la humanización es uno de los valores del Hospital Niño Jesús (que está avanzando en implantar la figura de la EPA) y asegura que, siempre que sea posible, “procuramos normalizar la vida durante la estancia de los pacientes mediante la participación en el colegio integrado en el centro”.

CUIDADO DEL PACIENTE Y DEL CUIDADOR. El abordaje del paciente que se somete a la terapia CAR-T es complejo, de manera que la actividad de estas enfermeras altamente especializadas engloba el cuidado

del tándem paciente/cuidador, desde que reciben el informe del enfermo como posible candidato del tratamiento, hasta que se le deriva definitivamente a su centro hospitalario a los dos años tras la infusión, “acompañando y facilitando todo el proceso”, indica Marta García Blázquez, enfermera coordinadora de terapia CAR-T del Hospital Universitario de Salamanca y miembro del eje de Enfermería de estas terapias avan-

zadas del GETH.

Expone que, en el día a día, se dedica una especial atención al aspecto emocional y psicológico de ambos, resolviendo dudas del tratamiento, ayudándoles con las gestiones de la estancia cuando el paciente no es de la ciudad y poniéndoles en contacto con las trabajadoras sociales o con las asociaciones de pacientes.

“Durante todos los momentos del proceso, la EPA desarrolla la

coordinadora de terapia CAR-T del Hospital Universitario de Salamanca.

Por su parte, Montoro-Lorite reconoce que el día a día de una EPA es muy intenso. “Los candidatos a esta terapia suelen ser pacientes con enfermedad refractaria, progresiva y urgente, por lo que nuestras actuaciones no se pueden dilatar en el tiempo. Uno de nuestros objetivos es asegurar un adecuado estado de salud y empoderar al paciente y

ordinamos el plan de cuidados interdisciplinar. De hecho, es muy importante transmitir seguridad al paciente y a su cuidador sin generar falsas expectativas, y por ello realizamos un seguimiento estrecho durante todas las etapas de la terapia, mediante visitas presenciales y telemáticas”, explica.

UN DÍA CUALQUIERA. El día a día de la EPA transcurre en la consulta de enfermería y sus tareas se dividen en dos bloques fundamentales: la preinfusión CAR-T y la posinfusión.

“En la primera visita, el objetivo es establecer un plan de curas individualizado y centrado en la persona con capacidad de resolución de problemas previos al inicio del tratamiento de manera ambulatoria o mediante el ingreso hospitalario. También se establece un vínculo con el paciente y su cuidador. Para ello, la EPA recoge datos familiares, sociales y teléfonos de referencia; comprueba el grado de información y conocimiento que tienen ambos sobre la enfermedad y el tratamiento, e informa de los circuitos establecidos antes del ingreso hospitalario (pruebas complementarias, inserción de catéter venoso central de inserción periférica...). Con toda esta información, valora la capacidad de afrontar el proceso que presentan ambos, el grado de dependencia del paciente, su estado nutricional, emocional y socioeconómico”, señala Valentín Rodríguez.

Tras la infusión CAR-T, la EPA tiene autonomía para planificar visitas en función de las necesidades detectadas en el paciente o cuidador. “La primera visita se realizará a las 48-72 horas después del alta hospitalaria y de forma presencial. Transcurridos 30 días, la enfermera programará visitas telefónicas por un periodo de 15 años aproximadamente. Su objetivo es controlar el estado hemodinámico del paciente, así como sus valores antropométricos. También revisará la aparición de sintomatología secundaria al tratamiento o a la propia enfermedad”, añade.

Entre sus funciones, además, está la supervisión de la administración y adherencia al tratamiento, y repasar la comprensión del régimen terapéutico y su cumplimiento.

COORDINACION ENTRE PROFESIONALES. La terapia CAR-T es un proceso complejo con complicaciones graves en la fase precoz, de manera que son muchos los especialistas que participan con el objetivo común



“La EPA valora el grado de dependencia del paciente, su estado nutricional y económico”

MERCEDES VALENTÍN RODRÍGUEZ, EPA CAR-T DEL HOSPITAL VALL D' HEBRON

importante labor de educación terapéutica individualizada. Además, dedica mucho tiempo a la atención telefónica cuando los pacientes llaman para resolver cualquier duda o para comunicar algún problema que les surja. A partir de ahí se inicia el protocolo de atención urgente por parte del especialista que corresponda”, señala García Blázquez.

La EPA es también la encargada de la comunicación con el centro de origen del paciente para así evitar posibles fragmentaciones y duplicidades, asegurando que este navegue seguro por todas las etapas. “Se trata de la persona del sistema sanitario que logra humanizar en lo posible los cuidados y asegurar una respuesta adecuada y rápida a los problemas que se presenten, buscando la eficiencia de los procesos dentro del sistema de salud”, destaca la

a su cuidador en la identificación y manejo de las toxicidades relacionadas con el tratamiento o signos y síntomas relacionados con la progresión de su enfermedad”.

Otras actuaciones de estas enfermeras altamente especializadas -continúa- es colaborar con otros servicios para mejorar el estado de salud del paciente, optimizar los cuidados a las necesidades y diagnósticos de enfermería detectados, así como desempeñar funciones de consultor/asesor en la mejora de atención al paciente y la práctica de enfermería fundamentada en la evidencia, la investigación y la experiencia.

“Facilitamos el movimiento eficiente del paciente a través de los distintos servicios que le atienden (Aféresis, Inmunología, Hospitalización, Farmacia, Nutrición, Psicología, Pruebas Diagnósticas e Intensivos) y co-



UNA GUÍA PARA HOMOGENEIZAR CRITERIOS

La *Guía de Enfermería para Pacientes que reciben terapia CAR-T* proporciona un plan de cuidados estandarizado que garantiza una asistencia integral, de calidad y coordinada, unificando criterios y asegurando la continuidad de los cuidados en el proceso. Se trata de una guía de práctica clínica que cuenta con el aval científico del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC) y que ha sido elaborada por varias enfermeras expertas en Hematología que se han basado en la última evidencia disponible, las mejores prácticas clínicas y el consenso.

“Es necesaria porque la terapia CAR-T es un tratamiento nuevo, muy específico y en continuo desarrollo, de manera que el conocimiento todavía es limitado y requiere de una formación específica y continuada”, explica Mercedes Montoro-Lorite, enfermera de práctica avanzada (EPA) en terapia CAR-T del Hospital Clínic de Barcelona y una de las coordinadoras de la guía.

El documento también pone negro sobre blanco lo que hay que tener en cuenta para diseñar un plan de cuidados. “Debe estar centrado en el paciente y el familiar cuidador en todo el proceso de la enfermedad, incluyendo la educación para la salud y la prevención, asegurando la continuidad asistencial y

haciéndoles partícipes de los planes de cuidados. Para ello, es necesario realizar una valoración individualizada de ambos y así conocer las necesidades en las etapas del proceso: acogida, valoración inicial, recolección de células, acondicionamiento, infusión, manejo y detección precoz de eventos adversos, seguimiento a corto y largo plazo, y aspectos psicosociales”, indica Julia Ruiz Pato, supervisora del Servicio de Oncohematología del Hospital Niño Jesús y coordinadora de la guía.

Esta terapia incluye una serie de etapas que se encadenan de forma sucesiva y en las que participan distintos profesionales de la salud. Debido a la complejidad del proceso y del propio paciente, el manejo y cuidado debe ser multidisciplinar, como se explica en la guía. “El perfil de enfermera que debe hacerse cargo de estos pacientes es la EPA o coordinadora CAR-T, siendo responsable de planificar, organizar y crear entornos que fomenten el trabajo en equipo y asegurando la continuidad de los cuidados en todo el proceso”, añade Ruiz.

Estas profesionales también son fundamentales en la evaluación, identificación y manejo de las toxicidades, como recoge este documento. “La rápida proliferación *in vivo* de las células CAR-T presenta efectos adversos importantes. Por su frecuencia y su urgencia en el manejo destacan el síndrome de liberación de citoquinas y el de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras. Estos efectos aparecen en las horas o días posteriores a la infusión”, alerta Montoro-Lorite.

Destaca, además, que en la guía se dan las pautas para que las enfermeras sepan cómo reconocer la posible afectación psicosocial y económica del paciente y los cuidadores.

de ofrecer la mejor atención al paciente.

“Para coordinar todo esto, existe un comité de terapia CAR-T que es multidisciplinar, donde asistimos los distintos profesionales implicados. Las decisiones que se consensúan son gestionadas por la enfermera de práctica avanzada, que sirve de nexo de unión entre todos los especialistas”, dice García Blázquez.

El Servicio de Hematología del paciente adulto en Vall d’Hebron, por ejemplo, se fundamenta en una organización multidisciplinar para proporcionar una atención integral centrada en la persona. Ello implica la coordinación y trabajo en equipo de diferentes especialistas, asegurando la continuidad asistencial entre los diferentes niveles sanitarios (atención primaria y el hospital de referencia), así como la transición del paciente pediátrico. “El equipo multidisciplinar está formado por facultativos especialistas en diferentes patologías y la coordinación entre todos los miembros del equipo asistencial se realiza a través de una reunión semanal de análisis individualizado del paciente y con una comunicación continuada con los diferentes servicios cada vez que se precise”, indica Valentín Rodríguez.

Para asegurar la continuidad de los cuidados, desde el Clínic de Barcelona explican que es fundamental la coordinación entre los profesionales implicados en el centro de referencia del paciente, de manera que también celebran reuniones semanales con los diferentes miembros del equipo y con los profesionales de referencia.

“En ellas se discuten de forma individualizada los pacientes presentados y se consensúa el plan terapéutico a seguir. Se realizan dos sesiones semanales con los miembros de la unidad CAR-T para el manejo estrecho de los pacientes en seguimiento y los nuevos candidatos al programa. También celebramos una reunión semanal con la Unidad de Atención Domiciliaria para planificar el manejo conjunto de todos los candidatos que pueden beneficiarse del tratamiento linfodeplectivo como el alta precoz posinfusión CAR-T en el domicilio. Cada día participamos de forma activa en la reunión o pase de visita de los pacientes ingresados en la Unidad de Hematología Intensiva”, dice Montoro-Lorite.

COMO EN CASA. Para un paciente que se va a someter a una terapia CAR-T es importante sentirse apoyado y acompañado. Precisamente por ello, a Montoro-Lorite se le ocurrió en el año 2020 poner en marcha en el Clínic de Barcelona el *Programa de acogida a la unidad de terapia CAR-T*, que ofrece a todos los pacientes candidatos a la terapia. “Consta de un programa formativo presencial para los voluntarios de la acogida del paciente/cuidador candidato a la terapia, así como la acogida del paciente y su cuidador cuando acuden por primera vez a nuestro centro por parte de un voluntario, previamente formado, de la Asociación contra el cáncer de Barcelona”.

Entre sus beneficios, esta enfermera explica que ayuda a reforzar el vínculo con el equipo asistencial y que, además, es fácilmente replicable a otros cen-

“El juego es una de las herramientas fundamentales para lograr la colaboración de los niños”

JULIA RUIZ PATO,
SUPERVISORA DEL
SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL NIÑO JESÚS

tros. “Al mismo tiempo, tiene un importante coste-beneficio, ya que asegura que los pacientes acuden a realizar todas las pruebas y citas a tiempo, disminuyendo el número de anulaciones. En el futuro esperamos evaluar la satisfacción de los voluntarios que participan en el programa y extenderlo a las visitas de seguimiento del proceso CAR-T y a otros programas”, dice.

TRAS EL ALTA. Una vez que al paciente se le da el alta hospitalaria, le atiende la enfermera de práctica avanzada de forma ambulatoria, “confirmando una adecuada adherencia al tratamiento, control y prevención de posibles complicaciones por

parte del cuidador e insistiendo en la educación sanitaria”, asegura la enfermera García Blázquez.

Añade que en el momento del alta se explican los cuidados y las recomendaciones higiénico-sanitarias que se deben tener en cuenta a largo plazo y también se contacta con el centro de referencia del paciente para decidir el seguimiento coordinado entre ambos hospitales.

En estos momentos, de hecho, se está iniciando la implementación de la atención domiciliaria en aquellos pacientes que han recibido un alta precoz en distintos centros hospitalarios de España.

“Las ventajas esperadas del

alta precoz y la atención domiciliaria incluyen mejorar la calidad de vida y la satisfacción percibida por el paciente, así como la reducción del riesgo iatrogénico, menores tasas de infección, mayor calidad de vida, reducción del coste del procedimiento, mejora en la ingesta oral y la actividad física, y disminución de la fiebre neutropénica”, concluye la enfermera de práctica avanzada en terapia CAR-T del Hospital Clínic de Barcelona, no sin antes afirmar que las enfermeras son esenciales para brindar una educación terapéutica que capacite, empodere y promueva autonomía en sus cuidados al paciente y su cuidador.

ENTREVISTA

POR SONIA MORENO

POR PRIMERA VEZ, UN estudio clínico explora la posibilidad de adelantar el tratamiento con CAR-T a la primera línea terapéutica. El ensayo, que se ha publicado en *Nature Medicine*, abre la puerta a un uso más precoz de estas terapias avanzadas, que precisamente acaban de recibir la aprobación por parte de la agencia estadounidense FDA como segunda línea en el tratamiento de ciertos linfomas agresivos. Sattva S. Neelapu, subdirector del Departamento de Linfoma y Mieloma del Centro del Cáncer M.D. Anderson de la Universidad de Texas, y autor principal del estudio que indaga en una potencial indicación de las CAR-T como tratamiento de entrada, explica a DIANA los principales hallazgos del estudio, y plantea un futuro en el que la quimioterapia no tendrá que ser una opción obligada para determinados pacientes oncohematológicos.

PREGUNTA. ¿Qué conclusiones se desprenden de este ensayo?

RESPUESTA. Los pacientes con [linfoma B difuso de célula grande] LBDCG de alto riesgo incluyen a aquellos con un índice de pronóstico internacional (IPI) alto, intermedio o alto, y a aquellos con ciertos subtipos moleculares como el linfoma de doble o triple golpe. Estos pacientes tienen tasas de respuesta más bajas y una supervivencia general y libre de progresión más baja con la quimioterapia estándar. Los intentos anteriores de intensificar la quimioterapia no mejoraron significativamente los resultados en estos pacientes. El estudio *ZUMA-12* es el primero que evalúa la terapia de células T con CAR dirigida a CD19 como parte del tratamiento de primera línea para el LBDCG que se enfoca específicamente en pacientes que padecen LBDCG de alto riesgo que tienen una necesidad médica significativa no satisfecha.

P. ¿Cuáles son los principales resultados del ensayo?

R. Los resultados indican que axi-cel [axicabtagén ciloleuce] es muy eficaz en estos pacientes con LBDCG de alto riesgo con una tasa de respuesta general del 89% y una tasa de respuesta completa del 78%. Después de una mediana de seguimiento de unos 16 meses, el 73% de los pacientes seguía respondiendo. Esto es bastante notable de dos maneras: uno, porque la durabilidad de >70% es mucho más

“EXISTE LA POSIBILIDAD DE QUE ALGUNOS PACIENTES CON LINFOMA AGRESIVO EVITEN LA QUIMIOTERAPIA EN UN FUTURO”

SATTVA NEELAPU
Subdirector del
Departamento de
Linfoma y Mieloma
del Centro del
Cáncer M.D.
Anderson de la
Universidad de
Texas



alta de lo que se esperaría con la quimioterapia estándar en estos pacientes (expectativa de <40 % de durabilidad con la quimioterapia estándar) y dos, porque axi-cel induce respuestas duraderas en aproximadamente el 40% de los pacientes en el entorno de segunda y tercera línea. Sin embargo, cuando se usó como parte de la terapia de primera línea en este estudio, se observaron respuestas duraderas en >70 % de los pacientes, lo que sugiere que la eficacia de axi-cel puede ser mucho mayor cuando se usa como primera línea. Aunque el seguimiento es corto, es muy probable que la mayoría de los pacientes con una respuesta continua más allá de un año se curen del linfoma.

P. ¿En qué pacientes con LBDCG podría ser beneficioso recibir tratamiento CAR-T de primera línea?

R. En este punto, solo evaluamos a pacientes con linfoma de células B grandes de alto riesgo en el estudio *ZUMA-12*. La quimioterapia estándar cura cierta proporción de estos pacientes de alto riesgo. Sin embargo, las tasas de curación son mucho más bajas en comparación con los pacientes de riesgo estándar. Los resultados del estudio *ZUMA-12* indican que el tratamiento de pacientes de alto riesgo con axi-cel puede mejorar sustancialmente la tasa de curación, pero debe confirmarse en un ensayo aleatorizado de fase III.

P. ¿Han observado si la terapia CAR-T que obtienen a partir de los linfocitos de pacientes menos tratados es más efectiva?

R. Sí. Esperábamos que las células T fueran probablemente menos disfuncionales en pacientes

en primera línea en comparación con la tercera línea y más allá. En consecuencia, observamos que la frecuencia de células T CCR7+CD45RA+ en el producto axi-cel, que se asocia con una mayor expansión y eficacia de las células T CAR, fue mayor en el estudio *ZUMA-12* en la configuración de primera línea en comparación con el estudio *ZUMA-1* en la tercera línea. Ajuste de línea que sugiere una mejor aptitud de las células T en el tratamiento de primera línea. Axi-cel induce respuestas duraderas en aproximadamente el 40% de los pacientes en la configuración de segunda y tercera línea. Sin embargo, cuando se usó como parte del tratamiento de primera línea en este

“La duración de la respuesta a CAR-T en primera línea fue mayor que en segunda y más”

“Observamos factores que sugieren una mayor aptitud de las células T”

estudio, se observaron respuestas duraderas en >70 % de los pacientes, lo que sugiere que la eficacia de axi-cel puede ser mucho mayor cuando se usa como tratamiento de primera línea en pacientes que no han estado expuestos a varias rondas de quimioterapia.

P. Con esta investigación, ¿existe la posibilidad de que algunos pacientes diagnosticados de linfoma de alto riesgo eviten la quimioterapia en el futuro?

R. Sí, creemos que los resultados del estudio indican que algunos pacientes pueden evitar la quimioterapia por completo en el futuro, pero esto es algo que debe confirmarse en un ensayo aleatorizado.

NK PARA LINFOMAS

CD30



Los pacientes con linfoma CD30+ en recaída o refractarios al tratamiento convencional podrían tener una nueva oportunidad terapéutica

POR SONIA MORENO

LA ADMINISTRACIÓN DE CÉLULAS asesinas naturales (NK) junto a un anticuerpo biespecífico -AFM13, diseñado para unirse a CD16A en las células NK y a CD30 en las células tumorales- puede convertirse en un tratamiento útil en pacientes con linfoma T CD30+ en recaída, una enfermedad para la que no hay muchas opciones terapéuticas. Un equipo del Centro del Cáncer M. D. Anderson de la Universidad de Texas ha presentado en la reciente reunión de la Asociación Estadounidense para la

Investigación del Cáncer (AACR) resultados positivos de un estudio piloto con esta estrategia. El investigador principal del ensayo, Yago Nieto, profesor en el Departamento de Trasplante de Células Madre y Terapia Celular del citado centro estadounidense, detalla a este medio que el tratamiento se ha ensayado en "linfomas CD30+ (Hodgkin y linfomas T) refractarios a brentuximab vedotin". Según ha expuesto Nieto, los pacientes, de edades entre 15 y 75 años, estaban muy pre-

tratados y contaban con un número mediano de siete líneas de tratamiento previas. "Dos tercios de ellos habían ya recibido un trasplante de células *stem*. Todos los pacientes se encontraban en progresión tumoral al reclutamiento". El tratamiento obtuvo un 83% de respuesta global en el conjunto del estudio y el 100% en la cohorte tratada a la dosis recomendada para fase II; la tasa de respuestas completas fue del 53% en el global del estudio y del 62% en la cohorte que recibió la dosis recomendada. Dos pacientes se mantienen en respuesta completa sin tratamiento posterior 11 meses después. El especialista destaca la excelente tolerancia del tratamiento. "No vimos ningún caso de síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad o enfermedad

injerto contra hospedador (EICH). La incidencia de reacciones infecciosas fue baja (5%). La mielotoxicidad que vimos (neutropenia y trombopenia) era la esperable con la combinación de fludarabina y ciclofosfamida necesaria para supresión inmunitaria (linfodeplección) del paciente, pero no hallamos ningún caso de fiebre neutropénica ni hemorragia. Hemos tratado a 22 pacientes con dos ciclos de AFM13-NK. Hasta ahora hemos intentado consolidar las respuestas completas con un trasplante cuando era posible. Ahora vamos a empezar a usar cuatro ciclos para explorar el potencial curativo del tratamiento por sí solo", anuncia.

El anticuerpo AFM13 tiene especificidad por CD30 en las células tumorales y por CD16A en las células NK. Es tetravalente, lo que le confiere alta afinidad por ambos antígenos. Las NK se obtuvieron de sangre de cordón puesto que aquí están más presentes (30%) que en sangre periférica (10%). "La sangre de cordón es rápidamente accesible, a diferencia de la sangre periférica de donante. Tras elegir una unidad de sangre de cordón de nuestro banco (sin considerar la compatibilidad HLA con el paciente, que en el caso de las NK no importa), las fabricamos en nuestro laboratorio GMP, empezando por la separación inmunomagnética de las NK, seguido de la preactivación de las

NK en presencia de citocinas (IL-12, IL-15 e IL-18), su expansión en presencia de células *feeder* (que resulta en un número final de NK más de 2.500 veces mayor al inicial) y finalmente, de la incubación con AFM13 durante una hora. Todo el proceso lleva 14 días. Es decir, en solo dos semanas pasamos de elegir un cordón a infundir AFM-NK al paciente", describe. "Además, las NK de cordón son más estimulables para su proliferación y persisten más tiempo en el paciente que las de sangre periférica. En cambio, presentan un fenotipo menos activo (menos citotóxico), pero esto se compensa mediante la preactivación con citocinas que induce en ellas un estado activado de memoria", continúa.

La gran ventaja de las células NK frente a las células T es su uso alogénico "sin riesgo de EICH, ni necesidad de intervenciones genéticas laboriosas para neutralizar los receptores que median en esta enfermedad (como es necesario hacer con las CAR-T alogénicas). La incubación con AFM13 confiere a las NK una especificidad y una activación muy similar a la que experimentan cuando se les implanta un receptor quimérico artificial (CAR), pero el proceso es bastante más rápido y a mucho menor coste. Por otra parte, el perfil de efectos secundarios de las células NK es claramente mejor que el de las CAR-T".

TERAPIA

CELULAR

PARA LAS LESIONES MEDULARES

La terapia avanzada NC1 ya se ha administrado a una veintena de pacientes en el Hospital Puerta de Hierro. Esta terapia celular, pionera en Europa e indicada en el tratamiento de ciertas lesiones medulares crónicas, obtuvo la autorización para uso hospitalario por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) en 2019, tras completar un desarrollo íntegro en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid). Para esta terapia avanzada -la primera obtenida en un entorno público, antes que las llamadas terapias CAR-T académicas- la Comisión de Farmacia del Consejo

Interterritorial llegó a fijar un precio de 21.577 euros por paciente (se administran dos dosis a cada enfermo). Sin embargo, no ha sido hasta junio de 2021 cuando se ha iniciado su administración de forma regular en los enfermos, por diversas razones, entre ellas, por desgracia, la enfermedad y fatal desenlace del principal artífice de este medicamento, el neurocirujano Jesús Vaquero (fallecido en 2020), y las dificultades planteadas por la pandemia de covid-19. También explica el retraso el reacondicionamiento de la sala blanca del hospital, la sala de producción celular donde se fabrica el medicamento, gracias a la cual ahora cuenta con una mayor capacidad productiva. Finalmente, el pasado junio

se empezaron a tratar a pacientes en los que se indica la terapia. El jefe de Servicio de Neurocirugía del Puerta de Hierro, Gregorio Rodríguez-Boto, expone a este medio que el medicamento se autoriza en pacientes con lesión medular traumática en la región dorsal o lumbar de la columna, y que está clínicamente incompleta. "Han de tener entre 18 y 65 años, y ha debido transcurrir al menos seis meses desde la lesión medular traumática". El tratamiento consiste en la extracción de células madre mesenquimales de la cresta iliaca del paciente. "Las células se tratan y transforman en neuronas en la sala de producción celular, donde se cultivan y expanden" hasta obtener la dosis necesaria, un proceso que dura en total entre uno y dos meses. "Una vez obtenidas las neuronas con todos los controles de calidad necesarios se introducen en la médula ósea mediante una punción lumbar", en el lugar de la lesión; consiste en dos dosis, administradas con tres meses de intervalo.

UN NUEVO ALIADO DE LAS CAR-T: VIRUS

ONCOLÍTICOS

La combinación de células CAR-T con virus oncolíticos podría ser la respuesta para abordar determinados tumores sólidos de difícil tratamiento como son los gliomas. Así lo sugiere un nuevo estudio publicado en *Science Translational Medicine* que se ha dirigido desde la Clínica Mayo, con Laura Evgin como primera autora. Los hallazgos de este equipo subrayan la promesa clínica de los virus oncolíticos y sugieren que podrían ayudar a superar varios obstáculos que han frenado el uso de la terapia con linfocitos CAR-T en pacientes con tumores sólidos. Aunque las células CAR-T han demostrado ampliamente su eficacia para eliminar las células tumorales de los cánceres de la sangre, aún

está por ver resultados exitosos frente a las células de tumores sólidos. El principal obstáculo es que los tumores sólidos carecen de antígenos que puedan estimular los receptores en las células CAR-T, lo que interfiere con la expansión de las células, acorta su persistencia y dificulta que penetren en el sitio del tumor sólido. En este estudio reciente se muestra que los virus oncolíticos pueden ayudar a expandir las células CAR-T transfundidas y potenciar también sus capacidades antitumorales al estimular sus receptores. La investigación se llevó a cabo en ratones con melanoma y glioma. En este modelo experimental, los científicos descubrieron que la infección por el virus

de la estomatitis vesicular oncolítica o el reovirus antes de la infusión de linfocitos con CAR-T aumentaba la proliferación de estas células, mejorando su capacidad para atacar las células tumorales. Como resultado, los ratones que recibieron el tratamiento combinado sobrevivieron durante más tiempo que los animales que recibieron solo las células CAR-T. Los autores de la investigación destacan que aunque la traslación a un tratamiento dual de este tipo tendría que superar ciertas barreras reguladoras, los virus oncolíticos ya están aprobados por la agencia del medicamento en Estados Unidos, y muchos pacientes con cáncer ya han recibido tanto la *viroterapia* como las células CAR-T por separado.

**EQUIPO DE ENFERMERÍA DE AFÉRESIS
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO GRAN CANARIA DOCTOR
NEGRÍN**

EL CUIDADO DESDE LA VISION DE LA ENFERMERIA

de progenitores hematopoyéticos emparentados y no emparentados.

En la unidad de extracción y procesamiento estamos acostumbrados a tratar a pacientes de otras islas, a lidiar con ese desarraigo, a sufrir con los pacientes la dificultad de vivir una enfermedad tan dura fuera de casa. Antes era peor, cuando para recibir tratamiento en fases avanzadas de su enfermedad tenían que desplazarse a la península. Por todo ello, el sentimiento de felicidad que acompañó al logro de administrar esta nueva terapia en nuestro centro fue exponencial, habíamos ganado como equipo, pero también y sobre todo, como sociedad.

Posteriormente vinieron tiempos de formación, de estudio, de reuniones de trabajo, de configuración de equipos multidisciplinares específicamente orientados a dar respuesta a las particularidades de este nuevo escenario... Siempre nos hemos esmerado en que en nuestra práctica diaria estén presentes el buen hacer y la calidad asistencial, es imposible lo contrario, pero nos enfrentábamos a un nuevo reto. Algunos meses después llegó la pandemia de covid-19; había que extremar precauciones, nuevos protocolos y nuevas exigencias. Pero todo ha sido superado con gran ilusión por el equipo de terapia celular. Nos guiaba una gran líder, la doctora Luisa Guerra.

El día de la extracción de linfocitos lo vivimos siempre como algo muy nuestro, muy importante. Días antes, el engranaje para que todo salga bien se pone en marcha, pues no son pocos los obstáculos que tenemos que salvar, algunos de ellos inherentes al hecho de ser región ultraperiférica. Las aféresis de pacientes que van a recibir terapia CAR-T las vivimos como algo diferente. Son pacientes que llevan un largo recorrido en su enfermedad y se enfrentan, por fin, a una oportunidad de curación.

Con la satisfacción de saber que nuestros pacientes hoy tienen más oportunidades, y mucho más accesibles, de controlar definitivamente su enfermedad hematológica, compartimos esta responsabilidad, con exigencia, compromiso e ilusión.

CUIDAR Y TRATAR A UN PACIENTE afecto de cáncer hematológico en un momento tan crítico como es el avance de su enfermedad, cuando lo que se le ofrece es casi su única esperanza de curación, cuando se enfrenta a un momento tan decisivo como es la extracción de linfocitos para terapia CAR-T, ha sido una de las experiencias más enriquecedoras que hemos tenido la oportunidad de vivir en el área de Banco de Sangre del Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín.

No ha sido fácil el camino. Allá por finales del año 2019, y después de un intenso trabajo y mucha incertidumbre, recibimos la alegre noticia de que habíamos sido designados como centro para la administración de las innovadoras terapias CAR-T en Canarias. Nuestro centro ya cumplía criterios de excelencia, como centro de referencia de Canarias para el trasplante alogénico

ACOMPañAR A UN PACIENTE EN LA EXTRACCIÓN DE LINFOCITOS PARA TERAPIA CAR-T ES MUY ENRIQUECEDOR

NUESTROS PACIENTES HOY TIENEN MÁS OPCIONES DE CONTROLAR SU ENFERMEDAD HEMATOLOGICA

EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) supuso para mí un gran cambio en todo. Desde entonces, la enfermedad ha condicionado mi vida, no solo en el día a día por las limitaciones derivadas de ella, sino también añadiéndole un sentido diferente al que tenía previamente. Conforme iba recibiendo información, se reforzaba mi interés y determinación porque a nadie más le pase lo que me ocurrió a mí al recibir el diagnóstico, enfrentándome a una enfermedad que desconocía por completo.

Al principio, siendo aún entrenador del Girona, le pregunté al doctor si podría seguir entrenando, y me confirmó que así sería durante un tiempo, atendiendo a mi capacidad cognitiva, mi estado en ese momento y los informes disponibles. Eso me dio ánimos para seguir trabajando durante 4 meses más, hasta que me cesaron en el club. Llegó entonces el momento de centrarme en la enfermedad, pedir una segunda opinión, recabar información y afrontar la nueva etapa. Decidí aprovechar el altavoz que supone ser una persona pública para dar visibilidad a la enfermedad; que la gente conozca lo que es, las limitaciones que conlleva y las experiencias directas de pacientes, tanto mías como de otros *compañeros de equipo*. Desde el principio ese ha sido, y es, mi objetivo prioritario.

Según me han ido escuchando en diferentes foros, muchos del entorno del deporte, la experiencia se ha traducido en la mayoría de los casos en aprendizajes de vida. Busco contar lo que me ha pasado y hacer reflexionar acerca de ello, y también destinar a la investigación y al apoyo a la enfermedad todos los ingresos que en estos foros o eventos se generen. A ellos se acerca todo tipo de gente; compañeros, otros enfermos y gente que no conozco y que ha visto o leído algo y que quiere mostrarme su apoyo o darme las gracias porque mi testimonio ha aportado motivación a personas con dificultades; me siento abrumado.

En este tiempo, más allá de la solución que yo buscaba al inicio, como cualquiera que acude a un médico o a un hospital, he podido comprobar que tenemos unos profesionales sanitarios e investigadores de altísimo nivel en nuestro país, aunque lo que marca la diferencia entre unos y otros profesionales -ya sean médicos, personal de enfermería o cualesquiera en contacto con los enfermos- es su capacidad de empatizar con lo que está pasando cada paciente.

Entre toda la información recibida he sabido, en parte a través de la Dra. Mónica Povedano, que cada vez se investiga más en ELA, pero necesitamos que se traigan más ensayos clínicos a España, en general, y en particular a distintas ciudades para facilitar la participación de pacientes con dificultades de movilidad. También que se investigue más: solo el 20% de la inversión española en I+D en ELA es pública, y ante una enfermedad neurodegenerativa, cuyos enfermos requieren más atención a medida que avanza y para la que es tan difícil encontrar una solución, habría que invertir más.

En adelante, el futuro se contempla a corto plazo. La enfermedad ayuda a valorar más y a aprovechar el presente. Pienso que hoy me he despertado con limitaciones que me impiden hacer ciertas cosas, pero me permiten otras que quizá en el futuro no podré hacer, así que las limitaciones de hoy no me pararán en lo que, de momento, sí puedo hacer.

JUAN CARLOS UNZUÉ
EXFUTBOLISTA Y
EXENTRENADOR
DE FÚTBOL

UN SENTIDO DIFERENTE DE LA VIDA DESDE LA ELA



NECESITAMOS ENSAYOS EN DISTINTAS CIUDADES PARA FACILITAR LA PARTICIPACIÓN DE PACIENTES CON DIFICULTADES

LO QUE MARCA LA DIFERENCIA ENTRE UNOS Y OTROS PROFESIONALES SANITARIOS ES SU CAPACIDAD DE EMPATIZAR

