



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería de Valladolid

Grado en Enfermería

Curso 2018/19

INTERVENCIÓN ENFERMERA EN LAS NUEVAS TERAPIAS CELULARES ANTITUMORALES

Alumna: Noemí San José Pérez

Tutora: María Simarro Grande

Cotutora: Julia Serna Pérez

RESUMEN

El cáncer es la segunda causa principal de mortalidad en el mundo. Debido a esto la investigación oncológica se centra en buscar nuevas opciones de tratamiento. Las terapias con linfocitos CAR-T son terapias emergentes y novedosas. Se basan en la obtención y reinfusión de linfocitos T del propio paciente modificados por ingeniería genética para que identifiquen y eliminen las células cancerígenas que expresen el antígeno para el cual han sido codificadas. Su importancia radica en que ofrecen tratamiento a pacientes que no tienen opciones curativas con los tratamientos convencionales (quimioterapia y trasplante).

Las terapias con células CAR-T prometen revolucionar el ámbito de la oncología, sin embargo, existe gran desinformación sobre el funcionamiento y manejo de estas terapias. Por ello cabe la necesidad de seguir formando al personal sanitario y de crear un equipo multidisciplinar para el cuidado de los pacientes que se sometan a las terapias con células CAR-T.

La presente revisión pretende profundizar en el conocimiento sobre las terapias con linfocitos CAR-T y elaborar un plan de cuidados de enfermería estandarizado aplicable a pacientes en tratamiento con linfocitos CAR-T basado en las 14 necesidades de Virginia Henderson y el Plan de Atención de Enfermería.

Palabras clave: terapias CAR-T, inmunoterapia, cáncer, enfermería

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death in the world. Due to this fact, oncological research is focused on finding new treatment options. CAR-T lymphocytes therapies are new emerging therapies based on the obtention and reinfusion of genetically modified T lymphocytes from the patient. This modification enables T lymphocytes identify and remove cancer cells who express the antigen for which they were codified. Its importance consists in offering alternatives to patients who does not have curable options with conventional treatments (chemotherapy and transplantation).

CAR-T therapies will revolutionize the oncology field, nevertheless, there is a huge lack of information about the proper functioning and management of these therapies. Therefore, it is evident the importance of training health professionals and creating multidisciplinary teams for taking care of patients under treatment with CAR-T cells.

The aim of this review is to deepen in the knowledge about CAR-T lymphocytes therapies and develop an standardized care plan applicable to patients under treatment with CAR-T lymphocytes based on the 14 basic human needs of Virginia Henderson and the nursing attention plan.

Key words: CAR-T therapies, immunotherapy, cancer, nursing.

CONTENIDO

1	Introducción.....	1
2	Objetivos:	6
3	Metodología	7
4	Terapias CAR-T	8
4.1	Fabricación de células CAR-T.....	8
4.1.1	Protocolo de leucoaféresis y obtención de linfocitos T	9
4.1.2	Modificación de células T	10
4.1.3	Formulación y liberación del producto final.....	10
4.2	Protocolo de infusión de células CAR-T.....	11
4.3	Efectos secundarios de las terapias car-T	12
5	Cuidados de enfermería en un paciente en administración con CAR-T....	14
5.1	Valoración integral según las 14 necesidades de Virginia Henderson	14
5.2	Plan de cuidados de enfermería ⁽²⁴⁾	17
6.	Discusión.....	24
7.	Conclusiones.....	27
8.	Bibliografía	28

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración- 1: Estructura de un CAR-T. Fuente: Elaboración propia.....	4
Ilustración- 2: Funcionamiento de linfocito CAR-T. Fuente: Elaboración propia.	5
Ilustración- 3 Esquema general del mecanismo de las células CAR-T. Fuente: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/terapia-de-celulas-t-con-car	8
Ilustración- 4: Fabricación de células CAR-T. Fuente: Hartmann, J., et al. (2017). EMBO Molecular Medicine, e201607485.	8
Ilustración-5: Máquina de aféresis Máquina de aféresis. Fuente: http://pharmacur.com.mx/banco_de_sangre/maquina-de-aferesis-61000	9
Ilustración- 6: Inserción de antígenos quimericos mediante transducción viral. Fuente: www.nature.com/nprot/posters/cart/index.html (16)	10
Ilustración- 7: Bolsa de cultivo estática. Fuente: (18)	11
Ilustración- 8: Biorreactor. Fuente: (18).....	11

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Precio de venta libre de Kymriah® comunicado por el laboratorio a fecha 05/09/2018 Fuente:Elaboración propia	25
--	----

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa principal de mortalidad en el mundo⁽¹⁾, es un trastorno, en esencia genético, caracterizado por un desequilibrio entre la proliferación celular y los mecanismos normales de muerte celular lo que conduce al desarrollo de clonas capaces de invadir y destruir los tejidos adyacentes, así como de diseminarse hacia órganos distantes deteriorando su función y conduciendo a la muerte⁽²⁾. No obstante, los recursos terapéuticos convencionales como quimioterapia o radioterapia no permiten curar algunos tipos de cáncer⁽³⁾. Por esta razón, ha surgido la necesidad de buscar nuevas formas de tratamiento.

Una de las estrategias más prometedoras de la terapia moderna contra el cáncer es la inmunoterapia, que consiste en utilizar el sistema inmunitario frente al cáncer, esto se debe a las propiedades que presenta este sistema: supervivencia y capacidad proliferativa de las células que lo componen y la capacidad de responder frente a la aparición de células tumorales produciendo su lisis celular⁽³⁾. Además de esto puede proteger al organismo de recidivas gracias a la generación de células memoria. Existen distintos tipos de inmunoterapia con diferentes mecanismos de acción. Estos tratamientos pueden actuar directamente ayudando al sistema inmune a atacar las células tumorales o estimulando sus componentes de una manera más general.

Tipos de inmunoterapia

Terapia de puntos de control inmunitario: ayuda a las células inmunitarias que combaten el cáncer (células T) a desarrollar una respuesta más duradera contra el cáncer.

Terapia celular adoptiva: aumenta el número o la efectividad de las células inmunitarias, normalmente células T, lo que mejora la respuesta inmune contra el cáncer. Estos son los tres tipos más importantes de terapia celular adoptiva:

- **Terapia de células T con receptores de antígeno quiméricos (CAR-T del inglés *Chimeric Antigen Receptor*):** consiste en infundir a los

pacientes células T modificadas genéticamente que localizan y combaten el cáncer.

- **Terapia con linfocitos infiltrantes de tumor:** utiliza células T del paciente seleccionadas de una parte del tumor retirado quirúrgicamente. Estas células reconocerán el tumor, pero no son suficientes, por lo tanto, en el laboratorio se aumenta el número y se infundirá al paciente.
- **Terapia endógena de células T:** utiliza células T del paciente capaces de reconocer el tumor, estas células se seleccionan en el laboratorio y se aumenta su número para ser de nuevo infundidas al paciente.

Anticuerpos monoclonales: estos se unen a proteínas específicas en la superficie de las células cancerígenas o inmunes⁽⁴⁾.

Las ventajas de la inmunoterapia frente a las terapias convencionales se basan en su menor cantidad de efectos secundarios y menor toxicidad. La quimioterapia destruye rápidamente células en fase de división celular sin distinguir si son células sanas (células sanguíneas o mucosas, que están en continua división) o células cancerígenas. Esto es lo que provoca sus efectos secundarios como alopecia, náuseas, vómitos, diarrea y un menor recuento celular sanguíneo⁽⁵⁾. Una de las mayores ventajas de la inmunoterapia es que permite tratar a pacientes que no han respondido a las terapias convencionales.

En este trabajo nos vamos a centrar en las **terapias de tipo CAR-T**, ya que tal está siendo la efectividad de estas terapias que el Ministerio de Sanidad ha aprobado la financiación de la terapia CAR-T tisagenlecleucel (Kymriah®) de Novartis dentro del Sistema Nacional de Salud^(5,6), esta terapia ya fue aprobada en junio de 2018 por la Agencia Europea del Medicamento ⁽⁷⁾ y en agosto de 2017 fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*)⁽⁸⁾.

La terapia CAR-T de Novartis está indicada en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B en fase de recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico⁽⁹⁾.

La **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** se caracteriza por la proliferación neoplásica de células de la estirpe linfoide inmaduras (linfoblastos de células B en el caso de LLA de células B) que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal⁽⁹⁾. Es una enfermedad muy grave que puede ocasionar la muerte por fracaso orgánico en un lapso corto de tiempo, si no se trata de manera adecuada. Es la enfermedad más importante en la hematología pediátrica, dado que es la leucemia más frecuente en niños menores de 15 años y el segundo cáncer más común en la infancia⁽¹⁰⁾.

El **linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)** constituye el tipo más frecuente de linfoma no-Hodgkin en países occidentales. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo la edad mediana superior a los 60 años⁽¹¹⁾. En la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin la causa es desconocida, aunque existen algunos factores de riesgo como la inmunosupresión crónica, exposición a radiación o a ciertos químicos e infección por VIH, entre otros⁽⁹⁾.

El tratamiento habitual de la **LLA** se divide en tres fases: **inducción**, que consiste en el uso de quimioterapia, **consolidación**, que incluye fármacos como la citarabina, metotrexato, antraciclinas y agentes aquilantes, y **mantenimiento**, donde reciben quimioterapia de mantenimiento. Otro de los posibles tratamientos es el trasplante alogénico de médula ósea.

El tratamiento estándar del **LDCGB** consiste en una combinación de rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, seguida o no de radioterapia focal. En ambos tipos en caso de recaída el tratamiento consistirá en quimioterapia de rescate.

Ambas enfermedades tienen un pronóstico desfavorable en caso de recaída/recidiva, en el caso de encontrarse en esta fase de la enfermedad los pacientes serán candidatos a someterse a terapia con linfocitos CAR-T⁽⁹⁾.

La terapia CAR-T **tisagenlecleucel (Kymriah®)** es una terapia autóloga, es decir, personalizada para cada paciente. Para aplicarla, se deben extraer los linfocitos del paciente que posteriormente se modificarán genéticamente en el laboratorio para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR) en su

membrana. El CAR permitirá al linfocito detectar y atacar las células cancerígenas ya que está diseñado para reconocer al antígeno CD19. El CD19 es una proteína de membrana que está presente únicamente en las células B cancerígenas. Por ello el linfocito CAR-T es capaz de distinguir y atacar únicamente a las células tumorales sin afectar a las sanas^(9,12,13).

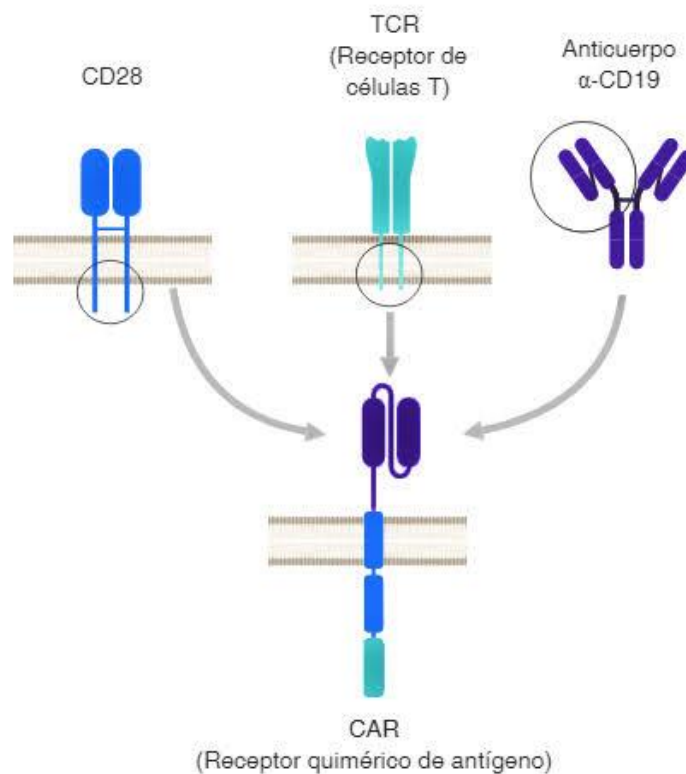


Ilustración- 1: Estructura de un CAR-T. Fuente: Elaboración propia

El CAR es una proteína quimérica que está formada por la unión de dominios de otras proteínas (Ilustración 1). La proteína CAR contiene un dominio extracelular que reconoce el antígeno CD19 presente en las células leucémicas de tipo B, un dominio transmembrana que pertenece a la proteína CD28 que le permitirá anclarse a la membrana plasmática. Por último, un dominio intracelular, perteneciente a la proteína CD3 que, tras el reconocimiento de la célula tumoral por el receptor, transducirá la señal de activación al interior celular para provocar la activación del linfocito contra la célula tumoral (Ilustración 2).

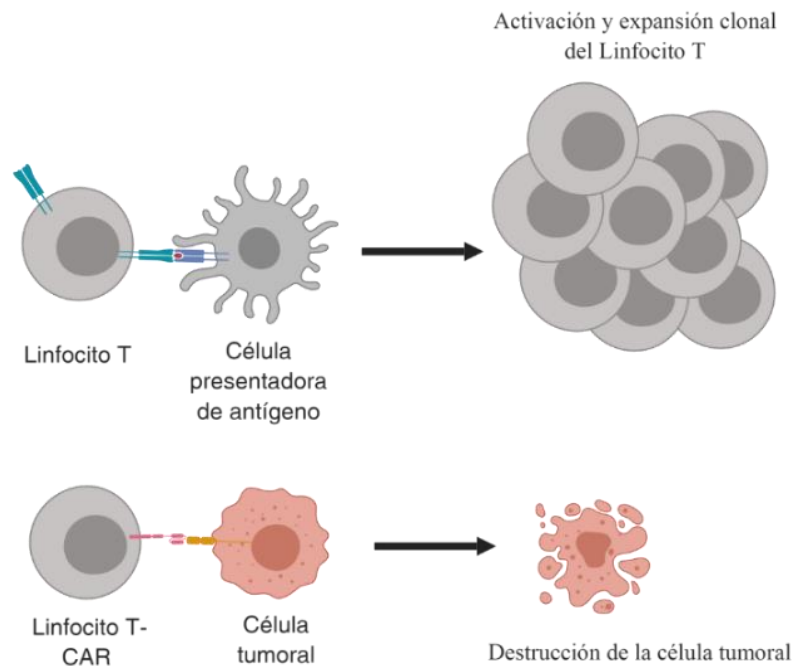


Ilustración- 2: Funcionamiento de linfocito CAR-T. Fuente: Elaboración propia.

Las terapias con linfocitos CAR-T son terapias novedosas y emergentes, de las que aún existe mucha desinformación, por ello, el presente trabajo está elaborado con el objetivo de profundizar en todo el proceso que conllevan, desde su fabricación hasta su infusión y realizar un plan de cuidados de enfermería estandarizado para pacientes que se sometan a este tratamiento. La función de la enfermera en estas terapias es fundamental para que el tratamiento sea llevado a cabo adecuadamente.

Durante la realización de este trabajo, he podido apreciar que no hay documentos específicos para enfermería sobre los linfocitos CAR-T o que se centren en la actuación enfermera en las terapias con linfocitos CAR-T, a pesar de que gran parte del procedimiento es llevado a cabo por personal de enfermería. Con este trabajo pretendo plasmar la intervención enfermera en las terapias de tipo CAR-T.

2 OBJETIVOS:

General: Análisis de las funciones de la enfermería en el manejo de pacientes oncológicos sometidos a inmunoterapia de tipo CAR-T.

Específicos:

1. Definir el mecanismo de acción de las terapias CAR-T.
2. Describir el proceso de producción, administración y efectos adversos de la inmunoterapia tipo CAR-T.
3. Elaborar un plan de cuidados de enfermería adaptado a un paciente sometido a inmunoterapia de tipo CAR-T.

3 METODOLOGÍA

El presente trabajo consta de dos partes. La primera parte consta de una revisión bibliográfica sobre la bibliografía existente en las terapias con células CAR-T. La segunda parte consta de un Plan de Cuidados de Enfermería. Toda la información se recopiló a través de fuentes científicas fiables de acuerdo a la normativa de la Facultad de Enfermería de Valladolid.

La búsqueda ha sido realizada en el periodo comprendido entre enero de 2019 y junio de 2019, mediante el uso de distintas bases de datos, libros y protocolos sobre el manejo de terapias CAR-T. Las bases de datos empleadas han sido Pubmed, Scielo, Mendeley y Google Académico. La búsqueda se ha realizado mayoritariamente en inglés, aunque también en castellano. En inglés, las palabras utilizadas en la búsqueda han sido immunotherapy, immunotherapy AND definition, toxicity AND CAR-T, CAR-T cells, CAR-T AND efficacy, immunotherapy AND nursing, CAR-T AND infusion, CAR-T AND solid tumours. Las palabras utilizadas en castellano son inmunoterapia, inmunoterapia basada en CAR-T, cáncer, leucemia, linfoma de células B, Kymriah, leucoaféresis, terapias CAR-T en España, terapias CAR-T en Europa. En PubMed se utilizó el operador booleano "AND" para unificar términos.

Los criterios de inclusión se han basado en la revisión de publicaciones de los últimos ocho años. Se han descartado las fuentes que carecían de rigor científico e información anterior al intervalo temporal establecido. Se recopilaron todos los artículos que cumplían los criterios de inclusión y se descartaron todos aquellos que no contenían información relevante para cumplir los objetivos del trabajo.

El trabajo incluye un plan de cuidados de enfermería estandarizado basado en el modelo de las 14 necesidades humanas propuesto por Virginia Henderson. Para ello se ha seguido el proceso de atención de enfermería (PAE). A partir de los datos observados en pacientes en tratamiento con células CAR-T se han valorado las necesidades alteradas, se han formulado diagnósticos de enfermería y finalmente se ha elaborado el plan de cuidados que se ha realizado utilizando la taxonomía NANDA usando la herramienta online www.nnnconsult.com.

4 TERAPIAS CAR-T

Como se ha descrito en la introducción, las terapias con linfocitos CAR-T se basan en la obtención y reinfusión de linfocitos T modificados por ingeniería genética para tratar a pacientes con cáncer.

Los linfocitos del propio paciente se modifican genéticamente utilizando un vector viral. Este vector introducirá un transgén que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), que reconoce un antígeno diana presente en la célula tumoral⁽⁹⁾.

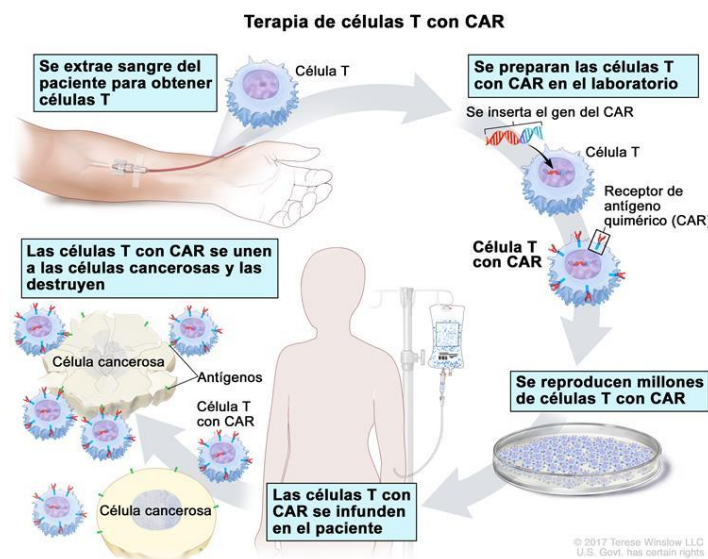


Ilustración- 3 Esquema general del mecanismo de las células CAR-T. Fuente: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/terapia-de-celulas-t-con-car>

A continuación, se describe detalladamente el proceso completo de preparación e infusión de las células CAR-T, el cual se muestra esquemáticamente en la ilustración 3.

4.1 FABRICACIÓN DE CÉLULAS CAR-T



Ilustración- 4: Fabricación de células CAR-T. Fuente: Hartmann, J., et al. (2017). EMBO Molecular Medicine, e201607485.

4.1.1 Protocolo de leucoaféresis y obtención de linfocitos T

La leucoaféresis es un procedimiento llevado a cabo por personal de enfermería que dura entre tres y seis horas, debe realizarse una venopunción en cada brazo, preferiblemente en la vena mediana cefálica por su calibre (en caso de difícil acceso periférico la técnica también puede realizarse por vía central). Se va extrayendo la sangre y mediante mecanismos de centrifugación o separación, que realiza la máquina de leucoaféresis, (ilustración 5) se separan los componentes sanguíneos, glóbulos blancos, glóbulos rojos y plasma. Mientras se separan sus componentes la sangre debe estar anticoagulada con citrato o heparina sódica. El anticoagulante citrato puede producir hipocalcemia, por lo tanto, ésta se prevendrá con gluconato cálcico ⁽¹⁴⁾. Una vez separados los componentes, los glóbulos rojos y el plasma vuelven a transfundirse al paciente mediante la segunda punción⁽¹⁵⁾. Para separar los linfocitos T del resto de glóbulos blancos se realiza un proceso de enriquecimiento que puede realizarse mediante gradiente de densidad con Ficoll (esto separará los linfocitos de eritrocitos y demás componentes sanguíneos) o mediante campos magnéticos que detectaran partículas paramagnéticas acopladas a anticuerpos, donde se realizará una separación específica de subpoblaciones concretas⁽¹⁶⁾. Estos glóbulos blancos se mantendrán con criopreservación⁽¹⁷⁾. Este proceso de leucoaféresis puede realizarse con el paciente en ingreso hospitalario o no, dependiendo del criterio médico. Después de la leucoaféresis, los leucocitos serán criopreservados y enviados al laboratorio para su modificación⁽¹⁷⁾.



Ilustración- 5: Máquina de aféresis. Fuente: http://pharmacur.com.mx/banco_de_sangre/maquina-de-aféresis-61000

Una vez en el laboratorio, debe estimularse la proliferación y la diferenciación de los linfocitos. Existen distintos métodos para realizar este proceso: anticuerpos monoclonales e interleucinas, partículas magnéticas activadoras y células artificiales presentadoras de antígeno.

4.1.2 Modificación de células T

Los linfocitos se modificarán en el laboratorio mediante transducción viral (Ilustración 6) (esto se realiza con lentivirus o retrovirus) ⁽¹⁸⁾:

- Es eficaz pero costoso
- El vector debe introducirse en una sala blanca independiente
- Debe llevar un control mayor ya que se realiza con virus

Debe tenerse en cuenta que todos los métodos de modificación genética están asociados con algún grado de citotoxicidad *ex vivo* que puede llevar a una pérdida sustancial de células durante el proceso ⁽¹⁶⁾.

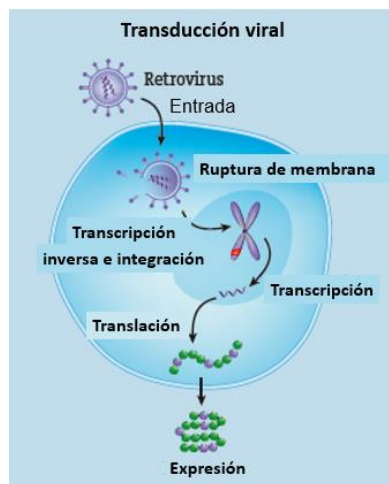


Ilustración- 6: Inserción de antígenos quiméricos mediante transducción viral. Fuente: www.nature.com/nprot/posters/cart/index.html(16)

4.1.3 Formulación y liberación del producto final

La expansión celular puede realizarse de diversas formas, en placas o frascos con medios de cultivo con suplementos de activación, en bolsas de cultivo estáticas o en biorreactores.

Las bolsas de cultivo estáticas estarán conectadas de forma estéril con un sistema semi-cerrado lo que conlleva menor riesgo de contaminación en la producción. En los biorreactores se establecerá el régimen de perfusión para ello se necesitan volúmenes más pequeños y se reduce el consumo del medio de cultivo.

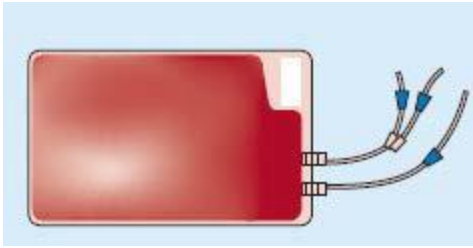


Ilustración- 7: Bolsa de cultivo estática. Fuente: (18)

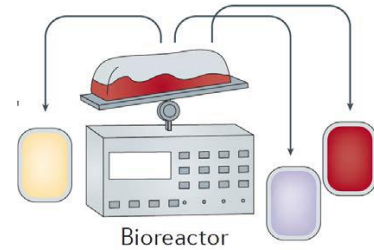


Ilustración- 8: Biorreactor. Fuente: (18)

Una vez obtenido el producto debe criopreservarse y transportarse a una temperatura de -120°C para su conservación.

Para poder ser administrado debe comprobarse que el producto es seguro, estéril y debe medirse el nivel de endotoxinas y virus competentes. Además, debe comprobarse que la solución inyectable no contiene células contaminantes o partículas magnéticas usadas en la fase de activación. Asimismo debe valorarse la potencia del producto, midiendo la eficiencia de la transducción viral, comprobando el inmunofenotipo y con ensayos de citotoxicidad *in vitro*^(16,19).

4.2 PROTOCOLO DE INFUSIÓN DE CÉLULAS CAR-T

Antes de la infusión de las células CAR-T el paciente debe someterse a linfodeplección quimioterápica cuando el recuento leucocitario sea superior a 1×10^9 células/L. Esto es necesario para facilitar la expansión celular de las células CAR-T^(9,13,20). La administración de los linfocitos CAR-T se hará entre 2 y 14 días después del tratamiento inmunosupresor.

La dosis recomendada para los pacientes con **LLA** en fase de recaída/recidiva es:

- Pacientes $\leq 50\text{kg}$: $0,2-5 \times 10^6$ células CAR⁺/kg.
- Pacientes $> 50\text{ kg}$: $0,1-2,5 \times 10^8$ células CAR⁺, independientemente del peso.

En el caso de los pacientes adultos con **LDCGB** en fase de recaída/recidiva, la dosis recomendada es $0,6-6 \times 10^8$ células CAR⁺, sin ajuste por peso⁽⁹⁾.

La administración de linfocitos CAR-T debe realizarse en un centro de tratamiento cualificado en régimen hospitalario, bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario experimentado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y en la administración y manejo de pacientes tratados con

tisagenlecleucel (Kymriah®). Es importante coordinar el tiempo de descongelación con la perfusión ya que el fármaco debe encontrarse a una temperatura ambiente de 20-25°C a la hora de su infusión.

Previa a la administración de linfocitos CAR-T debe premedicarse a los pacientes para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas, esta premedicación se realizará con paracetamol y difenhidramina (u otro antihistamínico anti-H1). El paracetamol servirá para evitar que el paciente desencadene una hipertermia y la difenhidramina para evitar una reacción alérgica a los componentes que se están infundiendo⁽⁹⁾. Estos pacientes deben estar monitorizados, sobre todo si aparece fiebre^(13,20). Debemos utilizar guantes y gafas a la hora de realizar la infusión para evitar la transmisión de posibles enfermedades infecciosas.

La administración de linfocitos CAR-T se realizará de manera intravenosa con un sistema de infusión libre de látex. La terapia debe infundirse individualmente (no es compatible la administración en Y con ningún otro medicamento) y hay que asegurarse de que se tiene una vía aneja permeable por si es necesario actuar rápidamente en caso de reacción adversa. Debe administrarse en 30 minutos para asegurar la máxima viabilidad del producto, y se realizará a una velocidad de 10-20mL por minuto⁽²⁰⁾. Se debe utilizar una solución de cloruro sódico al 0'9% para inyectables para cebar el sistema antes de la perfusión y enjuagarlo después de la perfusión. Una vez infundido todo el contenido de la bolsa debe enjuagarse ésta con 10-30 ml de solución de cloruro sódico al 0'9% para asegurar la perfusión del mayor número de células posible.

4.3 EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS TERAPIAS CAR-T

Debe monitorizarse al paciente durante los primeros 10 días tras la perfusión, para observar si existen posibles efectos secundarios.

Alguno de los efectos secundarios descritos tras la infusión de la terapia CAR-T tisagenlecleucel (Kymriah®) son los siguientes:

- ❖ **Toxicidad neurológica:** se han descrito los siguientes síntomas, confusión, delirio, obnubilación, afasia expresiva, mioclonías y desvanecimiento. No se conoce exactamente la causa de esta

sintomatología neurológica, aunque también se han dado episodios similares con la administración de anticuerpos monoclonales^(13,21,22).

- ❖ **Efectos sobre células no tumorales:** los linfocitos CAR-T actúan sobre células sanas del organismo, dando lugar a colitis y aplasia de células B⁽²¹⁾.
- ❖ **Síndrome de liberación de citoquinas:** es una activación inmune que resulta en una elevada cantidad de citoquinas inflamatorias, que da lugar a la aparición de síntomas como fiebre, malestar general, fatiga, mialgia, náusea, anorexia, taquicardia e hipotensión. Pueden aparecer complicaciones más graves como disfunción cardíaca, fallo hepático e insuficiencia renal^(13,21-23). Debido a la gravedad de este síndrome es necesario que en los centros donde se lleven a cabo estas terapias haya disponible un mínimo de cuatro dosis de tocilizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que se une y bloquea la interleucina 6) y un equipo de emergencias⁽²²⁾.
- ❖ **Síndrome de lisis del tumor:** da lugar a hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Esto es debido a que los restos del tumor se acumulan en el torrente sanguíneo de manera que bloquean los túbulos renales y pueden provocar fallo renal agudo. Las medidas preventivas de su aparición son la correcta hidratación, administración de electrolitos y el uso de alopurinol^(13,22).

5 CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN UN PACIENTE EN ADMINISTRACIÓN CON CAR-T

5.1 VALORACIÓN INTEGRAL SEGÚN LAS 14 NECESIDADES DE VIRGINIA HENDERSON

La correcta valoración del paciente nos permitirá conocer sus necesidades y por lo tanto establecer los diagnósticos de enfermería que se ajusten a las mismas. La siguiente valoración se refiere a un paciente que se encuentra en el proceso de administración de terapias con células CAR-T. Se trata de un paciente con probable inmunodepresión en tratamiento con hemoderivados modificados genéticamente, y que por lo tanto requiere hospitalización y cuidados continuos de enfermería. La siguiente valoración ha servido de base para la realización de un plan de cuidados de enfermería estandarizado que incluye posibles diagnósticos de enfermería (NANDA), objetivos a lograr (NOC) y las posibles intervenciones (NIC) a llevar a cabo durante la administración de las terapias CAR-T. Su función es la de servir de base para la elaboración de planes de cuidados individualizados en pacientes sometidos a este tipo de terapia.

1. Respirar normalmente: puede estar alterada

Los pacientes en tratamiento con CAR-T no deberían tener alterado el intercambio gaseoso ni la función pulmonar, aunque es posible que debido al tratamiento con quimioterapia previo a las CAR-T se pueda producir anemia en estos pacientes. Con lo cual pueden sentir sensación de falta de aire ante pequeños esfuerzos, aumento de la frecuencia cardíaca y palidez de piel y mucosas.

2. Comer y beber: puede estar alterada

Estamos tratando con pacientes que se encuentran en una situación de inmunosupresión, no tendrán alteradas sus funciones corporales a la hora de comer y beber, pero sí que es importante prestar atención a la procedencia y manipulación de los alimentos, se debe pelar la fruta y la verdura, y conservarse de forma adecuada y no comer pescado crudo o ahumado, así como estar pendientes de la falta de apetito que puede producir este tratamiento.

La alimentación debe ser variada y adecuada, además de tener en cuenta una correcta ingesta de proteínas y calorías. Debe adecuarse la dieta, ya que en

ocasiones debido a la falta de apetito y las náuseas es muy complicado ingerir alimentos sólidos. Debe beberse abundante líquido.

En caso de que no se tolere la dieta de manera oral puede que sea necesaria la administración de nutrición enteral o en casos más graves nutrición parenteral.

3. Eliminación: puede estar alterada

Los pacientes con este tipo de tratamiento suelen tener problemas de diarrea o estreñimiento. En el caso de diarrea se producirá una pérdida importante de líquidos y electrolitos que si no está compensado puede provocarse algún desajuste metabólico.

4. Moverse: no alterada

Puede que el paciente se encuentre más débil debido a la quimioterapia previa, sobre todo si cursa con anemia. Pero el paciente es totalmente capaz de moverse por sí mismo, no se requiere que esté en situación de paciente encamado.

5. Reposo/ sueño: no alterada

El tiempo de reposo/sueño del paciente no estará alterado, aun así, en la planta de hospitalización se tratará de respetar al máximo posible las horas de sueño y descanso.

6. Vestirse: parcialmente alterada

La alteración de esta necesidad dependerá de la tolerancia del paciente al tratamiento y si se encuentra más débil o menos débil, en principio no debería estar alterada, pero puede ser que lo esté.

7. Temperatura: alterada

Es probable que se produzca fiebre después del tratamiento a pesar de la administración de antitérmicos.

8. Higiene/piel: alterada

Debe tenerse especial cuidado con las mucosas ya que se alteran debido a la quimioterapia previa y con la piel ya que esta se debilita.

9. Evitar peligros/ seguridad: alterada

El riesgo de infección en estos pacientes es elevado por lo tanto habría que tomar medidas para evitarlo. Además del riesgo de infección, también existe un elevado riesgo de sufrir efectos secundarios a la terapia.

10. Comunicación: no alterada

La capacidad de comunicación del paciente no estará alterada.

11. Creencias/valores: alterada

La valoración del paciente debe ser integral, por eso no solo debe tenerse en cuenta el cansancio y el sufrimiento físico, sino que también, debe tenerse en cuenta la carga psicológica del paciente. Estos presentarán sentimientos de temor, ansiedad, miedo, por lo tanto, el apoyo emocional es una parte más del cuidado de enfermería. Esta enfermedad conlleva un largo proceso, y el encontrarse en este punto del tratamiento se debe a que ninguno de los otros tratamientos habrá funcionado, con lo cual el paciente sentirá mucha incertidumbre por miedo a lo que pueda ocurrir.

12. Trabajar/ realizarse; 13. Recrearse

No valorables.

14. Aprender

Se procurará enseñar a estos pacientes y sus familiares en su autocuidado, por ejemplo, a mejorar el estado de sus mucosas o a identificar los efectos secundarios para que puedan avisar al personal sanitario lo más rápido posible.

5.2 PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA ⁽²⁴⁾

La intervención de enfermería en la inmunoterapia está basada en conocer el procedimiento, efectos secundarios del tratamiento para notificarlos y remediarlos lo más rápido posible y debe controlar la monitorización del paciente para paliar cualquier efecto adverso.

Necesidad 1: Respirar normalmente	
Diagnósticos (NANDA)	
[0030] Deterioro del intercambio de gases: Exceso o déficit en la oxigenación y/o eliminación de dióxido de carbono en la membrana alveolo-capilar.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia • Taquicardia • Color de piel anormal 	
Objetivos (NOC)	
[0402] Estado respiratorio: intercambio gaseoso	
Indicadores	
Disnea de esfuerzo Disnea en reposo Saturación de oxígeno	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[3350] Monitorización respiratoria	Vigilar la frecuencia, ritmo y profundidad de las respiraciones
[3320] Oxigenoterapia	Controlar la eficacia de la oxigenoterapia
[0180] Manejo de la energía	Corregir los déficits del estado fisiológico (ej: anemia inducida por quimioterapia) como elementos prioritarios.

Necesidad 2: Comer y beber	
Diagnósticos (NANDA)	
[00134] Náuseas: Fenómeno subjetivo desagradable en la parte posterior de la garganta y el estómago que puede o no dar lugar a vómitos.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aversión hacia alimentos ▪ Sensación de náuseas ▪ Ansiedad ▪ Temor 	
Objetivos (NOC)	
[1014] Apetito	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deseo de comer ▪ Energía para comer ▪ Disfrute con la comida 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[1220] Terapia nutricional	Proporcionar al paciente alimentos nutritivos, ricos en calorías y proteínas y bebidas que puedan consumirse fácilmente, según corresponda.

[1803] Ayuda con el autocuidado: alimentación	Crear un ambiente agradable durante la hora de la comida.
[1710] Mantenimiento de la salud bucal	Establecer una rutina de cuidados bucales.
Diagnósticos (NANDA)	
[00028] Riesgo de déficit de volumen de líquidos: Vulnerable a sufrir una disminución del volumen de líquidos intravascular, intersticial, y/o intracelular, que puede comprometer la salud.	
Características y factores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agentes farmacológicos ▪ Alteraciones que afectan la absorción de líquidos 	
Objetivos (NOC)	
[0602] Hidratación	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuresis ▪ Sed ▪ Ingesta de líquidos 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[5246] Asesoramiento nutricional	Comentar los gustos y aversiones alimentarias del paciente.
[460] Manejo de la diarrea	Observar si hay signos y síntomas de diarrea.
[4120] Manejo de líquidos	Vigilar el estado de hidratación.
Diagnósticos (NANDA)	
[00002] Desequilibrio nutricional: inferior a las necesidades corporales. Consumo de nutrientes insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aversión a los alimentos ▪ Temor 	
Objetivos (NOC)	
[2109] Nivel de malestar	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolor ▪ Miedo ▪ Pérdida de apetito 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[5270] Apoyo emocional	Permanecer con el paciente y proporcionar sentimientos de seguridad durante los periodos de más ansiedad.
[1400] Manejo del dolor	Determinar el impacto de la experiencia del dolor sobre la calidad de vida (sueño, apetito, actividad, función cognitiva, estado de ánimo, relaciones, trabajo y responsabilidad de roles).

Necesidad 3: Eliminación	
Diagnósticos (NANDA)	
[00013] Diarrea: Eliminación de heces líquidas, no formadas.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pérdida de heces líquidas >3 en 24 horas. ▪ Dolor abdominal. 	
Objetivos (NOC)	
[0501] Eliminación intestinal	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patrón de eliminación ▪ Diarrea 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[430] Control intestinal	Monitorizar las defecaciones, incluyendo la frecuencia, consistencia, forma, volumen y color, según corresponda.
Diagnósticos (NANDA)	
[00015] Riesgo de estreñimiento: Vulnerable a sufrir una disminución en la frecuencia normal de defecación acompañada de eliminación dificultosa o incompleta de heces, que puede comprometer la salud.	
Características y factores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agentes farmacológicos ▪ Disminución de la motilidad intestinal 	
Objetivos (NOC)	
[0501] Eliminación intestinal	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patrón de eliminación ▪ Control de movimientos intestinales ▪ Estreñimiento 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[450] Manejo del estreñimiento/impactación fecal	Vigilar la aparición de signos y síntomas de estreñimiento.

Necesidad 6: Vestirse	
Diagnósticos (NANDA)	
[00109] Déficit de autocuidado: vestido Deterioro de la capacidad para realizar o completar por uno mismo las actividades de vestirse.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deterioro de la habilidad para abrocharse la ropa. 	
Objetivos (NOC)	
[0302] Autocuidados: vestir	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se abotona la ropa ▪ Se abrocha la ropa 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[1802] Ayuda con el autocuidado: vestirse/arreglo personal	Estar disponible para ayudar a vestir, si es necesario.

Necesidad 7: Temperatura	
[00007] Hipertermia: Temperatura corporal central superior al rango normal diurno a causa del fallo de la termorregulación.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piel caliente al tacto. ▪ Piel ruborizada. ▪ Taquicardia. 	
Objetivos (NOC)	
[0800] Termorregulación.	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperatura cutánea aumentada. ▪ Cambios de coloración cutánea 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[3900] Regulación de la temperatura	Observar el color y la temperatura de la piel. Controlar la presión arterial, el pulso y la respiración según corresponda.
[3740] Tratamiento de la fiebre	Controlar la temperatura y otros signos vitales. Administrar medicamentos o líquidos i.v. Fomentar el consumo de líquidos.
Diagnósticos (NANDA)	
[00005] Riesgo de desequilibrio de la temperatura corporal: Vulnerable a sufrir un fallo en el mantenimiento de la temperatura corporal dentro de los límites normales, que puede comprometer la salud.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agentes farmacológicos 	
Objetivos (NOC)	
[1922] Control del riesgo: hipertermia	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifica signos y síntomas de hipertermia. ▪ Reconoce los factores de riesgo personales de la hipertermia. 	

Necesidad 8: Higiene/piel	
Diagnósticos (NANDA)	
[00045] Deterioro de la mucosa oral: Lesión de los labios, los tejidos blandos de la cavidad bucal y/o la orofaringe.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descamación de la mucosa. ▪ Dificultad para comer. ▪ Disminución del sentido del gusto. 	
Objetivos (NOC)	
[1100] Salud oral.	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Integridad de la mucosa oral. ▪ Integridad de las encías. ▪ Lesiones en la mucosa oral. 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[1730] Restablecimiento de la salud bucal.	Monitorizar el estado de la boca del paciente, incluidas las características de las anomalías. Administrar colutorios al paciente.

	Indicar al paciente que utilice un cepillo de cerdas suaves o una esponja bucal desechable.
[6540] Control de infecciones.	Enseñar al paciente y a la familia a evitar infecciones.
Diagnósticos (NANDA)	
[00046] Deterioro de la integridad cutánea: Alteración de la epidermis y/o de la dermis.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración de la integridad de la piel ▪ Agentes farmacológicos 	
Objetivos (NOC)	
[1101] Integridad tisular: piel y membranas mucosas.	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperatura de la piel. ▪ Sensibilidad. ▪ Lesiones de la mucosa. 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[3590] Vigilancia de la piel	Observar si hay enrojecimiento, calor extremo, edema o drenaje en la piel y las mucosas.

Necesidad 9: Evitar peligros/ seguridad	
Diagnósticos (NANDA)	
[00004] Riesgo de infección: Vulnerable a una invasión y multiplicación de organismos patógenos, que puede comprometer la salud.	
Características y factores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmunosupresión ▪ Leucopenia 	
Objetivos (NOC)	
[0702] Estado inmune	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Integridad mucosa ▪ Recuento absoluto leucocitario 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[6550] Protección contra las infecciones	Observar los signos y síntomas de infección sistémica y localizada. Observar la vulnerabilidad del paciente a las infecciones. Vigilar el recuento absoluto de granulocitos, de leucocitos y la fórmula leucocitaria.
[6540] Control de infecciones	Aplicar las precauciones de aislamiento designada que sean apropiadas. Ordenar a las visitas que se laven las manos al entrar y salir de la habitación del paciente.
Diagnósticos (NANDA)	
[00173] Riesgo de confusión aguda: Vulnerable a la aparición de alteraciones reversibles de la conciencia, la atención, la cognición y la percepción que se desarrollan en un corto período de tiempo, que pueden comprometer la salud.	

Características y factores	
<ul style="list-style-type: none"> Agentes farmacológicos 	
Objetivos (NOC)	
[1902] Control del riesgo	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> Controla los factores de riesgo ambientales Reconoce cambios en el estado general de salud 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[6486] Manejo ambiental: seguridad	Identificar los riesgos de seguridad en el ambiente. Modificar el ambiente para minimizar los peligros y riesgos.

Necesidad 11: Creencias/valores	
Diagnósticos (NANDA)	
[00153] Riesgo de baja autoestima situacional:	
Vulnerable al desarrollo de una percepción negativa de la propia valía en respuesta a una situación concreta que puede comprometer la salud.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> Alteración de la imagen corporal Patrón de fracasos 	
Objetivos (NOC)	
[1205] Autoestima.	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> Descripción del yo Mantenimiento del contacto ocular 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[5270] Apoyo emocional.	Comentar la experiencia emocional con el paciente. Permanecer con el paciente y proporcionar sentimientos de seguridad durante los períodos de más ansiedad
[5330] Control del estado de ánimo	Controlar y regular el nivel de actividad y estimulación del ambiente de acuerdo con las necesidades del paciente.
Diagnósticos (NANDA)	
[00124] Desesperanza:	
Estado subjetivo en que la persona percibe pocas o ninguna alternativa o elecciones personales y es incapaz de movilizar la energía en su propio provecho.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> Clases verbales pesimistas Disminución del apetito 	
Objetivos (NOC)	
[1201] Esperanza	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> Expresión de una orientación futura positiva. Expresión de optimismo. 	
Intervenciones (NIC)	

Intervenciones	Actividades
[5310] Dar esperanza	Ayudar al paciente/ familia a identificar las áreas de esperanza en la vida.
[4680] Biblioterapia	Seleccionar historias, poemas, ensayos, artículos, libros de autoayuda o novelas que reflejen la situación o sentimientos que está experimentando el paciente.

Necesidad 14: Aprender	
Diagnósticos (NANDA)	
[00182] Disposición para mejorar el autocuidado: Patrón de realización de actividades por parte de la persona que ayuda a alcanzar los objetivos relacionados con la salud, que puede ser reforzado.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expresa deseo de mejorar el autocuidado. ▪ Expresa deseo de mejorar el conocimiento de las estrategias de autocuidado. 	
Objetivos (NOC)	
[0308] Autocuidados: Higiene oral.	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se lava la boca, las encías y la lengua. 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[1720] Fomentar la salud bucal	Monitorizar el estado de la boca del paciente.
Diagnósticos (NANDA)	
[00161] Disposición para mejorar los conocimientos Patrón de información cognitiva relacionada con un tema específico o su adquisición que puede ser reforzado.	
Características definitorias	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expresa deseo de mejorar el aprendizaje 	
Objetivos (NOC)	
[1808] Medicación	
Indicadores	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos secundarios de la medicación ▪ Efectos adversos de la medicación 	
Intervenciones (NIC)	
Intervenciones	Actividades
[5616] Enseñanza: medicamentos prescritos	Instruir al paciente sobre las acciones correctas que debe tomar si se producen efectos secundarios. Instruir al paciente acerca de los posibles efectos adversos.

6. DISCUSIÓN

Es evidente que el paso de los años ha llevado a la investigación oncológica a buscar nuevas líneas de tratamiento para la cura del cáncer ya que los pacientes no siempre responden a los tratamientos convencionales. La importancia de las terapias con linfocitos CAR-T radica en que ofrece esperanza a pacientes que no han respondido al resto de tratamientos.

En el año 2015 Novartis comenzó un ensayo clínico con linfocitos CAR-T anti CD-19 en distintos países europeos, Austria⁽²⁵⁾, Alemania⁽²⁶⁾, España⁽²⁷⁾, Noruega⁽²⁸⁾, Bélgica⁽²⁹⁾, Holanda⁽³⁰⁾ y Dinamarca⁽³¹⁾. En España se escogió el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona para llevar a cabo el primer ensayo clínico. Se realizó en 23 pacientes, de los cuales respondieron al tratamiento más del 80% y el 50% siguió libre de la enfermedad un año y medio después del tratamiento⁽³²⁾. Otros países de la UE también realizan ensayos clínicos fuera del programa de ensayo clínico europeo de Novartis sin haber obtenido aun un resultado concluyente, como Suecia⁽³³⁾.

Debido a la efectividad del ensayo clínico realizado con los linfocitos CAR-T de Novartis, el Ministerio de Sanidad ha decidido aprobar la financiación del tratamiento dentro del Sistema Nacional de Salud. Actualmente se ha aprobado el tratamiento en 8 hospitales del país. El tratamiento para adultos con LDCGB recidivante o refractario o con LLA de células B refractaria en los siguientes centros: Hospital Clinic, Vall d'Hebron, Santa Creu i Sant Pau, Gregorio Marañón, Universitari i Politècnic La Fe y el Clínico, Virgen del Rocío y el Clínico de Salamanca. Los centros seleccionados para el tratamiento de pacientes pediátricos son el hospital niño Jesús, Sant Joan de Deu, Vall d'Hebron y la Paz.

Los centros en los que se lleven a cabo estas terapias deben cumplir unos requisitos y estándares de calidad elaborados por expertos en el campo. La Sociedad Europea para el Trasplante de Sangre y Médula, (JACIE por sus siglas en inglés *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT*) es una organización sin ánimo de lucro para la evaluación y acreditación en el campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos. El máximo interés de JACIE es promover los cuidados del paciente y la realización de pruebas de laboratorio de

alta calidad en los centros de recolección celular, procesamiento y trasplante mediante un sistema de acreditación reconocido internacionalmente⁽³⁴⁾. La fundación para la acreditación de terapia celular (FACT por sus siglas en inglés *Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy*) es el equivalente a JACIE en Estados Unidos⁽³⁵⁾.

Cabe destacar que los centros autorizados para realizar la terapia deben disponer de unidades multidisciplinarias para el abordaje integral del uso del medicamento y del manejo clínico del paciente. El marco actual de las terapias con linfocitos CAR-T sitúa España entre uno de los países pioneros en la aprobación de la financiación de estas terapias a nivel europeo.

Algunos países de la Unión Europea ya han acordado el precio de venta libre de estas terapias⁽³⁶⁾ (ver tabla 1).

Tabla 1: Precio de venta libre de Kymriah® comunicado por el laboratorio a fecha 05/09/2018
Fuente:Elaboración propia

País	PVL
Alemania	Disponible a precio libre, el reembolso se espera al cabo de un año.
Austria	Se espera el acceso vía precio libre.
Francia	El precio de la autorización temporal de utilización es de 320.000€.
Reino Unido	Se ha aprobado para la indicación pediátrica y jóvenes adultos. Hay tres hospitales del NHS acreditados en Londres, Manchester y Newcastle. El coste es de £282.000 por paciente.

Las grandes desventajas de esta terapia son su elevado precio y la dificultad del manejo y transporte de las muestras. El elevado precio de estas terapias ha llevado al gobierno español a financiar investigaciones que tengan como fin abaratar los costes de producción de las CAR y facilitar su generación. El hospital Clínic de Barcelona ya ha comenzado un ensayo clínico con su propia terapia CAR contra CD19 cuya patente cedió al Sistema Nacional de Salud⁽³⁷⁾.

Además de intentar abaratar los costes de la terapia, su éxito en la LLA y el LDCGB, ha dado paso a la investigación de estas terapias en otros tipos de cáncer distinto de las leucemias y los linfomas. Se han llevado a cabo ensayos clínicos probando la eficacia de la inmunoterapia con CAR-T en el glioma y otros tumores sólidos⁽³⁸⁾ ya que conlleva un alto grado de especificidad hacia el tumor.

El mayor desafío de los investigadores es encontrar el antígeno diana hacia estos tumores sólidos.

Este tipo de terapias también suponen un desafío para los profesionales que deben aplicarlas. El hecho de que este tipo de terapias sean tan complejas y novedosas lleva a un alto grado de desinformación entre los profesionales, por ello es necesario formar al personal de enfermería que vaya a infundir estos tratamientos. Podemos encontrar en la intranet de hospitales del territorio nacional cursos de formación en terapia con linfocitos CAR-T: curso de medicamentos de terapia avanzada: células CAR-T en el Hospital Universitario de La Paz⁽³⁹⁾, curso en inmunoterapia y terapia celular en hemato-oncología por la Universidad de Navarra⁽⁴⁰⁾ y curso de inmunoterapia y terapias CAR-T por el Hospital Clínic de Barcelona⁽⁴¹⁾.

Debido al gran impacto que ha supuesto la aprobación de la financiación de las terapias CAR-T, además de cursos para profesionales sanitarios, también se han realizado cursos dirigidos a periodistas y profesionales de la comunicación para profundizar sobre las terapias CAR-T y evitar que se difunda información incorrecta a la población acerca de ellas. Estos cursos se han llevado a cabo por La Universidad Menéndez Pelayo y Novartis⁽⁴²⁾.

Asimismo, durante la realización del presente trabajo se acude al hospital infantil Niño Jesús de Madrid donde se están realizando ensayos clínicos con esta terapia. Pude realizar algunas preguntas a enfermeras de la planta de oncohematología donde pude comprobar que existe mucha desinformación acerca del tratamiento con CAR-T y de cómo se iba a llevar a cabo. Aun así, esta visita me proporcionó información acerca de las demás terapias celulares existentes y también bases de datos que podían serme útiles para la realización de mi TFG.

7. CONCLUSIONES

1. Las terapias CAR-T son terapias emergentes pioneras en el tratamiento de pacientes con leucemias y linfomas en fase de recaída/recidiva que no respondieron al resto de tratamientos.
2. Las terapias CAR-T consisten en la obtención y reinfusión de linfocitos T modificados por ingeniería genética para tratar a pacientes con cáncer. Estos linfocitos T se modifican para que se dirijan a células tumorales del propio paciente y las ataquen.
3. Las terapias con linfocitos CAR-T son terapias complejas debido a su fabricación, distribución y mantenimiento.
4. Las grandes desventajas de estas terapias son su elevado precio y la dificultad del manejo y transporte de las muestras.
5. Existe mucha desinformación entre el personal sanitario sobre cómo llevar a cabo el tratamiento con estas terapias.
6. El plan de cuidados de enfermería a un paciente en tratamiento con linfocitos CAR-T se encuentra enfocado a la paliación de síntomas producidos por el tratamiento, vigilancia en la aparición de efectos secundarios y la prevención de posibles complicaciones.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Gómez MGGOGARJH. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Manual Moderno; 2016.
3. Red de Inmunoterapia del Cáncer (REINCA). Inmunoterapia frente al cáncer. Utilización del sistema inmunitario para combatir el cáncer. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra, S.A (EUNSA); 2017.
4. National Cancer Institute. Immunotherapy for cancer [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
5. Redacción médica. Sanidad anuncia que hay acuerdo para financiar la terapia CAR-T de Novartis. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/sanidad-anuncia-que-hay-acuerdo-para-financiar-la-terapia-cart-de-novartis-2153>
6. Ministerio de sanidad consumo y bienestar social. Carcedo anuncia la aprobación de la financiación de la primera terapia celular CAR-T en el sistema nacional de salud. [Internet]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=4464>
7. Agencia Europea del Medicamento. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
9. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior. 2019;(9):IPT, 7/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP-T-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>
10. José Carlos Jaime Pérez. David Gómez Almaguer. Hematología. La sangre y sus enfermedades. En: Cuarta edi. México; Madrid: Mc Graw Hill Education; 2015.
11. American Cancer Society. Tipos de linfoma de células B [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-nodhodgkin/acerca/linfoma-de-celulas-b.html>
12. Manel Juan Otero RSP. Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas. Barcelona: Elsevier; 2015.
13. Boseki BB, Finaldi L, Siegel S. What nurses need to know about emerging therapies Introduction to immunotherapy : 2018;13(7).
14. Anizales M. Ubi Leasing finanzia Grattacielo firmato Fuksas (<http://www.casaxp.it/blog/2010/03/03/ubi-leasing-> Acta Medica Colomb.

- 2010;32(1):2012.
15. PP A. Guía de leucaféresis [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.physiciansplasma.com/leukapheresis-guide-ebook/leukapheresis-procedure/>
 16. Fesnak AD, Davis MMS, Levine BL. Cart_Poster. 2017;2017.
 17. Novartis. Kymriah. Treatment process. [Internet]. Disponible en: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/acute-lymphoblastic-leukemia-children/dosing-and-administration/>
 18. Kalos M, Levine B., Porter DL. T cells expressing chimeric receptors establish memory and potent antitumor effects in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3(95):73-95.
 19. Vallinas MG. Células CAR-T. Celulas madre y terapia celular, Máster en Investigación Biomédica. 2018.
 20. Novartis. Kymriah prospect [Internet]. Disponible en: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf>
 21. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther - Oncolytics* [Internet]. 2016;3(January):16011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/mto.2016.11>
 22. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam. 2014;1-33.
 23. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* (80-). 2018;359(6382):1361-5.
 24. Elsevier. NNNconsult [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/>
 25. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in Austria [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/AT>
 26. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in Germany [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/DE>
 27. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in Spain [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/ES>
 28. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in Norway [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/NO>
 29. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in Belgium [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/BE>
 30. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in The Netherlands. 2019; Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/NL>

31. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial with CD19 in Denmark [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/DK>
32. Hospital Sant Joan de Déu. Inmunoterapia CAR-T 19 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/oncologia/inmunoterapia-cart19>
33. EU Clinical Trials Register. Clinical trial with CD19 CAR-T in Sweden [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004043-36/SE>
34. Hospital La Fe. Plan de calidad acreditación JACIE [Internet]. Disponible en: <http://www.hematologialafe.es/index.asp?pagina=asistencia&subpagina=55&c=37>
35. University of Nebraska. What FACT accreditation means to patients and their families [Internet]. Disponible en: <http://www.factwebsite.org/Inner.aspx?id=351>
36. Zuñiga B. Sistema Nacional de Salud. Secr Salud [Internet]. 2015;11. Disponible en: https://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0ahUKEwjO1sndILDLaHWMs4MKHd6ACjYQFggwMAQ&url=http://www.atreve-teasaberyexigir.com.mx/download.php?pdf=guia_paciente_capitulo4&usg=AFQjCNF673kRdXJYuTqcnKYL1bIf4gH6Q&sig2=INyciAt7oTIJzW
37. Redacción médica. Sanidad financiará una CAR-T pública: la fabricada por el hospital Clínic. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/cataluna/el-ministerio-financia-al-clinic-para-que-desarrolle-su-terapia-cart-7002>
38. Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART Immunotherapy: Development, Success, and Translation to Malignant Gliomas and Other Solid Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 17 de octubre de 2018;8(October):1-19. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00453/full>
39. Hospital Universitario La Paz. Curso de medicamentos de terapia avanzada: Células CAR-T [Internet]. Disponible en: <https://proyectoofcw20.wordpress.com/2019/01/08/c-251-19-curso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada-celulas-cart/>
40. Clínica Universidad de Navarra. Curso de inmunoterapia y terapia celular en hemato-oncología. [Internet]. Disponible en: <https://www.cun.es/curso-inmunoterapia-terapia-celular-hemato-oncologia>
41. Hospital Clínic de Barcelona. Curso para enfermeras sobre inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer. [Internet]. Disponible en: http://www.aulaclinic.com/media/upload/pdf/agenda_onimmunology_hc_v4-0_editora_3_493_1.pdf
42. UIMP. UIMP y Novartis Oncology reúnen a expertos para fomentar el conocimiento de las terapias CAR-T. [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.uimp.es/gabinete-de-comunicacion/actualidad-uimp/uimp-y-novartis-oncology-reunen-a-expertos-para-fomentar-el-conocimiento-de-las-terapias-car-t.html>