



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**



Curso 2020-2021

**Trabajo de Fin de Grado**

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA  
AGUDA Y LA TERAPIA DE  
CÉLULAS CAR-T EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS. CUIDADOS DE  
ENFERMERÍA**

Laura Ozores García

Tutora: María Simarro Grande

Cotutora: Marina Belver Jiménez

## RESUMEN

La Leucemia linfoblástica aguda de estirpe B (LLA-B), es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. La LLA-B tiene como característica principal la proliferación neoplásica y el crecimiento desordenado de células hematopoyéticas inmaduras; los linfocitos o células B, las cuales reemplazan a las células sanguíneas normales infiltrándose en la médula ósea e invadiendo la sangre y otra serie de órganos. Debido a las frecuentes recaídas después de la aplicación de los tratamientos convencionales, la investigación oncológica ha optado por terapias novedosas, como la inmunoterapia y la terapia génica.

La terapia celular CAR-T consiste en la transferencia adoptiva de linfocitos T modificados genéticamente con el fin de expresar en sus membranas un receptor de antígeno quimérico (CAR) haciendo que estas células reconozcan los antígenos de superficie de las células tumorales. Los linfocitos CAR-T se dirigirán, a estas células tumorales para destruirlas al entrar en contacto con el antígeno.

En este trabajo de Fin de Grado se abordan los aspectos fundamentales de la LLA profundizando en su tratamiento con células CAR-T. Así mismo se realiza un plan de cuidado de enfermería estandarizado aplicable a un paciente pediátrico en tratamiento con células T CAR fundamentado en el método científico Proceso de Atención de Enfermería, con una valoración basada en las 14 Necesidades de Virginia Henderson y en relación con la metodológica NANDA - NOC - NIC, a fin de facilitar una actuación profesional organizada, individualizada e integral por parte del equipo de enfermería.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda, pediatría, inmunoterapia, terapias CAR-T, tisagenlecleucel (Kymriah®) y enfermería.

## INDICE

1. Introducción y justificación.....	1
2. Objetivos .....	6
3. Metodología .....	6
4. Resultados .....	8
4.1 Leucemia linfoblástica aguda .....	8
4.2 Terapia CAR-T.....	9
4.2.1 Identificación del paciente correcto .....	10
4.2.2 Procedimiento de leucoaféresis .....	10
4.2.3 Transporte al centro fabricante acreditado .....	11
4.2.4 Programación y expansión celular .....	11
4.2.5 Modificación de células T .....	12
4.2.6 Transporte al centro de administración .....	14
4.2.7 Quimioterapia de Linfodepleción .....	14
4.2.8 Infusión de células CAR-T .....	14
4.2.9 Monitorización a corto plazo.....	15
5. Plan de Cuidados.....	15
5.1 Valoración integral de enfermería y desarrollo del plan de cuidados .....	15
6. Discusión.....	25
7. Conclusiones .....	27
8. Bibliografía .....	27

## INDICE DE ILUSTRACIONES

• Ilustración 1. Maduración de una célula sanguínea .....	1
• Ilustración 2. Diferenciación linfocitaria .....	2
• Ilustración 3. Mapa de la distribución de los Hospitales de España acreditados para la infusión de la terapia con células CAR-T para pacientes LLA-B.....	5
• Ilustración 4. Terapia de células CAR-T.....	6
• Ilustración 5. El proceso de tratamiento Kymriah .....	10
• Ilustración 6. Procedimiento de leucoaféresis.....	11
• Ilustración 7. Transducción lentiviral, transmisión de transgén para codificación de CAR específico de CD19 .....	12

- Ilustración 8. Construcción del receptor de antígeno quimérico..... 13
- Ilustración 9. Unión de célula Kymriah CAR-T a célula B con CD19 para destrucción ..... 12

## INDICE DE TABLAS

- Tabla 1: Tabla de extracción de datos ..... 7
- Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión ..... 7
- Tabla 3: Necesidad de Respirar.: NANDA, NOC, NIC ..... 16
- Tabla 4: Necesidad de Comer/beber: NANDA, NOC, NIC ..... 17
- Tabla 5: Necesidad de Eliminación: NANDA, NOC, NIC ..... 18
- Tabla 6: Necesidad de Moverse: NANDA, NOC, NIC ..... 19
- Tabla 7: Necesidad de Temperatura: NANDA, NOC, NIC ..... 20
- Tabla 8: Necesidad de Higiene/piel: NANDA, NOC, NIC ..... 21
- Tabla 9: Necesidad de Evitar peligros/seguridad: NANDA, NOC, NIC ..... 22
- Tabla 10: Necesidad de Creencias y Valores: NANDA, NOC, NIC ..... 23
- Tabla 11: Necesidad de Aprender: NANDA, NOC, NIC ..... 24
- Tabla 12: Tabla de extracción de datos ..... 31

## INDICE DE ABREVIATURAS

- LLA (Leucemia linfoblástica aguda).
- LLA R/R (Leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaría).
- TCR (Receptor de células T).
- BCR (Receptor de células B).
- CAR (Receptor de antígeno quimérico).
- LDCBG (Linfoma difuso de células B grande).
- FDA (Food and Drug Administration).
- EMA (Agencia Europea de Medicamentos).
- CD (Clusters of differentiation, cúmulo de diferenciación).
- VH (Dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un CAR específico para CD19).
- VL (Dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina de un CAR específico para CD19).

# 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La leucemia consiste en la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas inmaduras<sup>1</sup>. Estas células anómalas infiltran la médula ósea, impidiendo la producción de las restantes células sanguíneas normales, además invaden la sangre y otra serie de órganos<sup>2</sup>. Existen dos clases diferentes de leucemias: agudas y crónicas. Las leucemias crónicas afectan con más frecuencia a los adultos y muy raramente a los niños. En pacientes pediátricos, la gran mayoría de leucemias son agudas y pueden ser de dos tipos dependiendo del tipo de célula que prolifere: linfoblásticas o mieloblásticas. La leucemia aguda mieloblástica se origina a partir de las células madre mieloides, los mieloblastos. La leucemia aguda linfoblástica se origina a partir de las células madre linfoides, los linfoblastos<sup>3</sup>. En este trabajo nos vamos a centrar en la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

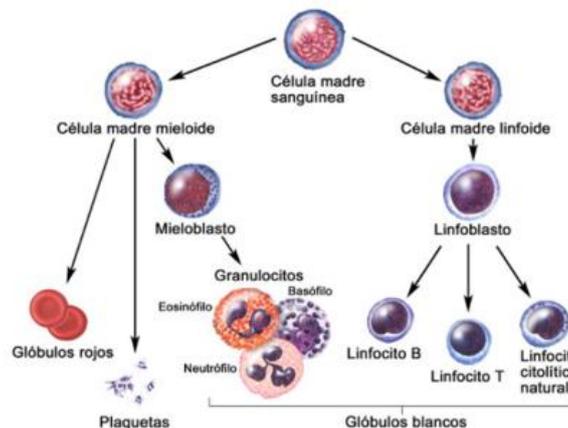


Ilustración 1. Maduración de una célula sanguínea. Fuente<sup>4</sup>.

Los linfoblastos en caso de no convertirse en células neoplásicas darían lugar a los linfocitos<sup>5,6</sup>. Existen dos tipos principales de linfocitos:

- Los Linfocitos T son células originadas fundamentalmente en el timo, donde adquieren su receptor de antígeno, conocido como receptor de células T (TCR). Las células T son un componente esencial de la inmunidad adaptativa, inmunidad mediada por células o inmunidad celular, proporcionando protección frente a la mayor parte de patógenos mediante la eliminación de estos. Además, controlan la respuesta en las reacciones de hipersensibilidad retardada siendo los responsables del rechazo de injertos ajenos, como los trasplantes<sup>7,8</sup>.
- Los Linfocitos B son células especializadas del sistema inmunitario, formadas en el hígado fetal, el cual va siendo sustituido progresivamente por la médula ósea, consiguiendo ser el órgano principal de producción de células B en la vida

extrauterina. Estas células tienen un papel fundamental en el desarrollo de la inmunidad humoral, responsable de la destrucción de los patógenos extracelulares por medio del desarrollo de anticuerpos específicos en el plasma. Durante la maduración de estas células en la médula ósea se van desarrollando diversas moléculas en su membrana, siendo una de estas el receptor de células B (BCR) específico para los linfocitos B. Esta molécula está constituida por dos fragmentos: uno común para todos los linfocitos B y otro distinto para cada linfocito, lo que hace que el BCR de cada linfocito sea único, permitiendo así el reconocimiento específico de los antígenos. Al finalizar la maduración estas células emigran hacia al bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides donde entraran en contacto con los antígenos<sup>8</sup>.

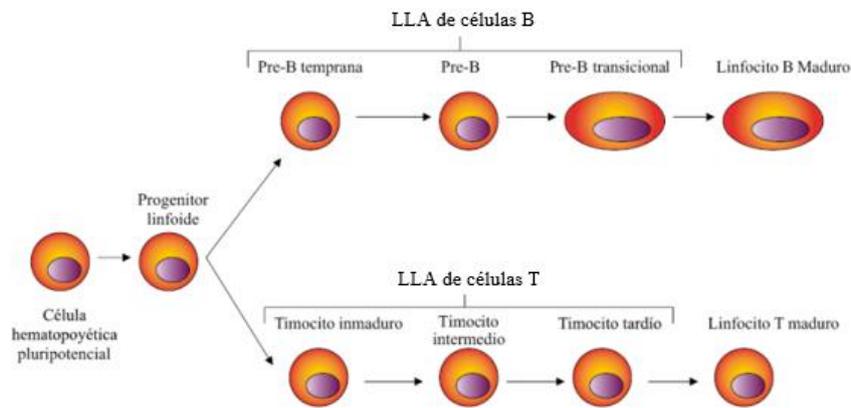


Ilustración 2. Diferenciación linfocitaria. Fuente<sup>5</sup>.

La LLA se origina a partir de células precursoras de linfocitos, y puede originarse en células B o T tempranas en diferentes etapas de madurez, recibiendo el nombre de LLA-B o LLA-T, respectivamente<sup>9</sup>.

En esta revisión bibliográfica nos centraremos en la LLA de estirpe B en pacientes pediátricos. La LLA es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica y el 25 y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente<sup>5</sup>. Por otro lado, la LLA-B constituye el 85% del total de LLA<sup>5, 10</sup>.

La supervivencia de estos pacientes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% a una supervivencia libre de enfermedad entre el 85-90% en la mayoría de los casos, gracias a los tratamientos

actuales<sup>5</sup>. El tratamiento principal de los niños con LLA es la quimioterapia, la cual se suele administrar en la mayoría de los casos en tres fases principales; inducción, consolidación o intensificación y mantenimiento, teniendo una duración total de 2 a 3 años generalmente. En el caso de los niños cuyas leucemias recurran poco tiempo después del inicio del tratamiento de quimioterapia o después de un segundo ciclo de esta, o niños con LLA de células T que recurra, se puede considerar un trasplante de células madre. Otro tipo de tratamiento sería la radioterapia y posteriormente la quimioterapia para aquellos pacientes que experimentan una recurrencia extramedular, es decir, que las células leucémicas se encuentran en una parte del cuerpo, pero no se detectan en la médula ósea<sup>11</sup>.

Por otro lado, como tratamiento alternativo a las recaídas a las terapias existentes y que ha emergido como "quinta columna" en el tratamiento del cáncer para la comunidad de oncología, se encuentra la inmunoterapia, que estimula al sistema inmunitario de un paciente para atacar a los tumores<sup>11</sup>. Se utilizan varios tipos de inmunoterapia para tratar el cáncer. Éstas incluyen:

- Terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los puntos de control inmunitario son una parte del sistema inmunológico normal, cuya función trata de desactivar la respuesta de dicho sistema evitando así el ataque a las células sanas. Los inhibidores de puntos de control inmunitario activan e intensifican la respuesta del sistema inmunitario y las células T con el fin de destruir las células cancerosas<sup>7, 12</sup>.
- Terapia de transferencia de células T también llamada terapia de células adoptivas e inmunoterapia o terapia de células inmunes. Aumenta la efectividad de propias células inmunitarias del paciente, mejorando la respuesta inmune contra el cáncer<sup>13</sup>. Hay dos tipos de terapia de transferencia de células T.
  - Terapia de células T con CAR (receptor de antígeno quimérico). Las células T son modificadas genéticamente para expresar CAR, por medio de la incorporación del ADN de CAR en el genoma de estas células. Los CAR son receptores sintéticos que reprograman las células T con fines terapéuticos, en este caso, con el fin de eliminar el tumor diana. Para ello el CAR consta de tres dominios canónicos que le permiten el reconocimiento del antígeno, la activación de las células T y la coestimulación de estas<sup>14, 15</sup>.

- Terapia con linfocitos infiltrantes de tumor. Esta terapia consiste en la expansión de células T extraídas y seleccionadas dentro o cerca del tumor, con el fin de aumentar la capacidad de lisis de las células cancerosas<sup>16</sup>.
- Anticuerpos monoclonales: proteínas del sistema inmunológico creadas en el laboratorio, para potenciar los anticuerpos naturales del organismo o actuar como anticuerpos en sí mismos, de esta forma se unen a antígenos específicos en las células cancerosas, para poder así destruirlas<sup>15</sup>.

La gran mayoría de estas inmunoterapias explicadas son aún experimentales, por lo que aún no se han aplicado en pacientes. Sin embargo, la terapia CAR-T está específicamente aprobada como tratamiento para niños y adultos jóvenes  $\leq 25$  años con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B en recaída o refractaria (R/R). Por lo cual, nos vamos a centrar en dicha terapia en este trabajo<sup>15, 16</sup>. Por otro lado, esta terapia también está aprobada para adultos con linfoma difuso de células B grande (LDCBG).

La terapia CAR-T, tisagenlecleucel (Kymriah®, anteriormente CTL019) de Novartis, fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA: *Food and Drug Administration*) el 30 de agosto de 2017 como tratamiento para pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años de edad que padezcan LLA-B recidivante/refractaria en Estados Unidos, mientras que en España fue el 22 de agosto de 2018 cuando fue aprobada por La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para indicaciones similares<sup>17, 18</sup>. Estas aprobaciones en ambas indicaciones surgieron en base a los resultados de dos ensayos pivotaes de Fase II, Eliana y Juliet. Eliana fue iniciado en el año 2015 por Novartis como el primer ensayo clínico de registro de esta terapia en pacientes pediátricos a nivel mundial<sup>19, 20</sup>. Este ensayo fue llevado a cabo en 25 centros situados en Australia<sup>21</sup>, Canadá<sup>21</sup>, Estados Unidos<sup>21</sup>, Japón<sup>21</sup> y la Unión Europea: Austria<sup>22</sup>, Bélgica<sup>23</sup>, Francia<sup>23</sup>, Alemania<sup>24</sup>, Italia<sup>24</sup>, Noruega<sup>25</sup> y España<sup>26</sup>. En esta última el centro elegido para el desarrollo de Eliana fue el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona<sup>27</sup>. Los resultados del análisis de seguimiento durante 24 meses del ensayo demostraron: de los 75 pacientes evaluables más del 20% consiguieron una tasa de remisión general (remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta) que duró al menos 28 días; el 81% consiguieron una tasa de remisión a los tres meses de seguimiento. La tasa de supervivencia libre de eventos o recaídas fue del 73% a los seis meses y del 50% a los 12 meses. La tasa de supervivencia global fue del 90% a los seis meses y del 76% a los 12 meses<sup>17</sup>. Una vez aprobada la terapia de linfocitos

T CAR, se introdujo inicialmente en Estados Unidos y después se extendió al resto de países, entre ellos España. Actualmente en España son 12 los hospitales acreditados para la administración de la terapia con células CAR-T, tisagenlecleucel, por el Ministerio de Sanidad. Sin embargo, tan solo son aptos tres hospitales como centros de tratamiento con Kymriah para la administración y seguimiento de pacientes pediátricos. Dichos hospitales son el Hospital Niño Jesús de Madrid, Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Vall d'Hebrón y Hospital Universitario La Paz de Madrid en caso de que la actividad exceda a los hospitales que están designados<sup>28</sup>.

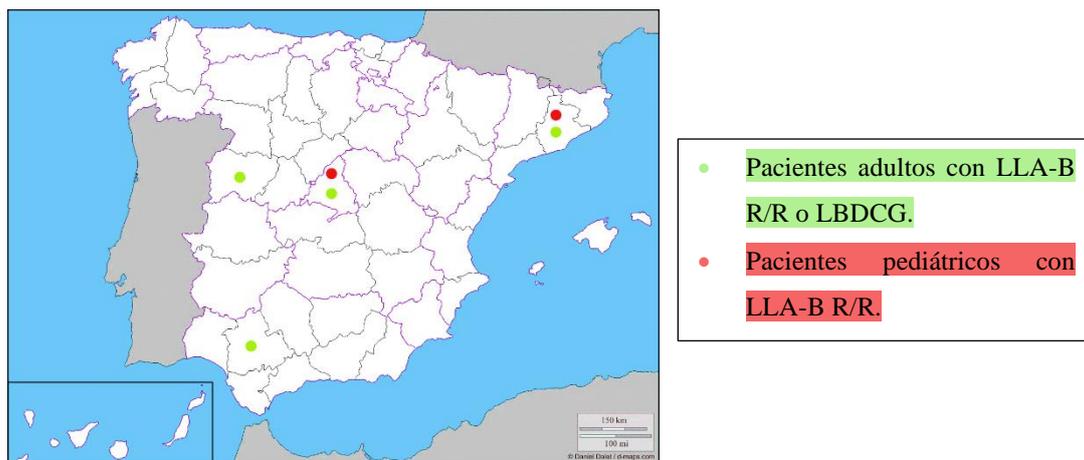


Ilustración 3. Mapa de la distribución de los Hospitales en España acreditados para la infusión de la terapia con células CAR-T, tisagenlecleucel. Fuente: Elaboración propia.

La terapia con células CAR-T, es una terapia autóloga, es decir, construida a partir de las propias células T de este, las cuales se extraen de la sangre, para a continuación en el laboratorio, manipularlas genéticamente, introduciendo un transgén que codifica una proteína llamada receptor de antígeno quimérico (CAR). Este receptor se expresa en la superficie de las células T y les permite unirse al antígeno CD19 en las células B y las células B precursoras. Esta unión activa las citocinas inflamatorias y destruye las células positivas para CD19<sup>18, 29, 30</sup>.

El CD, *cluster of differentiation* (cúmulo de diferenciación), es un antígeno expresado en las membranas celulares, formado por cadenas de aminoácidos, que identifica una estirpe celular o un estadio de diferenciación. Se caracteriza por poseer una estructura definida y ser reconocida por un grupo de anticuerpos monoclonales específicos. Estos receptores de membrana son distintos en cada tipo celular. En el caso de las células de la estirpe B, y por tanto de la LLA-B, se caracterizan por expresar el antígeno CD19<sup>15, 31</sup>. Por ello el linfocito CAR-T es capaz de diferenciar y combatir únicamente a las células tumorales

sin alterar el resto de las células sanas. Finalmente, el paciente recibe la infusión de las células inmunitarias manipuladas. Si el tratamiento es eficaz, las células CAR-T seguirán multiplicándose, aumentando la posibilidad de la terapia de erradicar el cáncer.

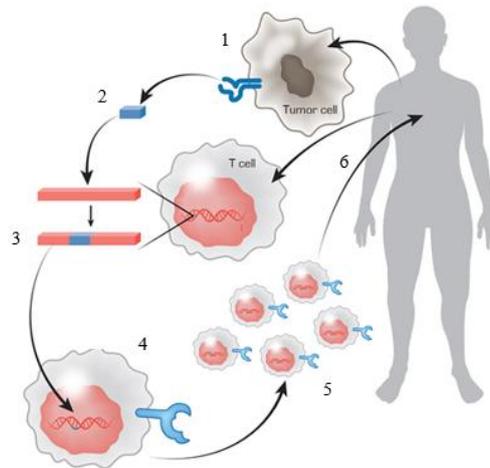


Ilustración 4. Terapia de células CAR-T. Modificada a partir de la fuente<sup>32</sup>.

Para finalizar, debido a la alta importancia que adquiere la leucemia linfoblástica aguda de estirpe B por la gran cantidad de casos de pacientes pediátricos que la padecen resulta imprescindible el desarrollo de nuevas terapias para aquellos que no elaboren una respuesta eficaz al resto de los tratamientos convencionales. Por dicho motivo se ha considerado relevante la realización del presente Trabajo de Fin de Grado en el que se profundizan en el mecanismo de acción, como en los aspectos más importantes de la LLA-B y de un tipo de inmunoterapia efectiva para ella, la terapia de células CAR-T, tisagenlecleucel (Kymriah®), profundizando en todo lo que conlleva su elaboración desde la extracción autóloga de linfocitos T del paciente, pasando por la fabricación de células CAR-T hasta su infusión. Además, dicho trabajo tiene una implicación en la práctica enfermera, debido a la elaboración de un plan de cuidados de enfermería estandarizado basado en los pacientes pediátricos que se encuentra sometidos a esta terapia, impulsado por el papel fundamental de enfermería en dicho tratamiento, pues gran parte de su procedimiento es desarrollado por el equipo de enfermería.

## **2. OBJETIVOS**

- Objetivo General: Profundizar en los conocimientos de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos y en su tratamiento inmunoterapéutico de tipo CAR-T a través de una revisión bibliográfica.
- Objetivo Específicos:
  1. Describir proceso patológico de la LLA-B en paciente pediátrico.
  2. Definir el mecanismo de acción de la inmunoterapia con linfocitos T CAR.
  3. Describir las diferentes etapas del tratamiento con células CAR-T.
  4. Desarrollar una valoración enfermera según las necesidades de Virginia Henderson y elaborar un plan de cuidados de enfermería estandarizado a partir de un paciente pediátrico en terapia de células CAR-T.

## **3. METODOLOGÍA**

El presente trabajo sobre leucemia linfoblástica y la terapia inmunológica CAR-T, consta de dos partes. La primera parte, el marco teórico, se fundamenta en una revisión bibliográfica. La segunda parte se compone de un Plan de cuidados de Enfermería. El periodo de la búsqueda se comprende desde diciembre de 2020 hasta mayo de 2021.

La primera parte se ha realizado siguiendo los criterios de búsqueda de diferentes bases de datos como Pubmed, Cochrane, Elsevier, Scielo, Google Académico, así como en libros de texto, Web especializadas, etc. Los idiomas utilizados han sido el castellano y el inglés fundamentalmente. En castellano los términos utilizados fueron: leucemia linfoblástica aguda infantil, inmunoterapia, células CAR-T, tisagenlecleucel (Kymriah). Algunas palabras anteriores se combinaron con el operador booleano “AND”.

Los criterios de inclusión se han fundamentado en la revisión de publicaciones de los últimos 10 años (2010 a 2020), escritas en los idiomas español y/o inglés. La gran mayoría de los artículos científicos seleccionados pertenecen al primer cuartil y segundo cuartil según *Journal Citation Reports* (JCR), obteniendo así un elevado factor de impacto. Se recopilaron todos los artículos que cumplían los criterios de inclusión, y a continuación, se realizó una primera selección en base al título y resumen de estos, descartando así todos aquellos que no guardaban relación con los objetivos del trabajo. Los artículos científicos se recogen en el Anexo I.

Los criterios de exclusión han sido publicaciones anteriores al intervalo temporal fijado y aquellas cuyas fuentes que carecían de rigor científico y poco fiable.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Publicaciones en los últimos 10 años	Publicaciones previas al 2011
Documentos en español y/o inglés	Idioma diferente a español y/o inglés
Artículos con evidencia científica	Artículos con escasa evidencia científica
Documentos cuya información guarde relación con los objetivos del trabajo	Artículos que no se adecuen al tema de estudio

En cuanto a la segunda parte de este trabajo, se ha desarrollado un plan de cuidados de enfermería estandarizado a partir de un caso clínico referente a paciente pediátrico con LLA-B sometido a inmunoterapia de células CAR-T. Para ello, se ha seguido el proceso de atención de enfermería (PAE), basándose la valoración en el modelo de Virginia Henderson lo que ha permitido establecer posteriormente los diagnósticos enfermeros, resultados e intervenciones utilizando la taxonomía NANDA/NOC/NIC proporcionada por la herramienta online para la realización de planes de cuidados: [www.nnnconsult.com](http://www.nnnconsult.com).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda también denominada leucemia linfocítica aguda (LLA) es la consecuencia, como en toda enfermedad neoplásica, de la transformación maligna de una célula progenitora inmadura, en este caso de la estirpe linfoide, que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Dichas células tienen la capacidad de infiltrar en la médula ósea e invadir la sangre periférica y otros órganos con el resultado de una alteración de la hematopoyesis normal, así como de la función y morfología de dichos órganos<sup>5</sup>.

La LLA es la enfermedad más importante en la hematología pediátrica, ya que representa el 80% de todas leucemias diagnosticadas en pacientes pediátricos<sup>5</sup>. Se diagnostican cada año unos 5 casos por cada 100.000 habitantes, un total de alrededor 300 nuevos casos en

España cada año. En pacientes pediátricos la máxima incidencia se produce entre los 2 y 5 años de edad<sup>33</sup>.

A pesar de que en esta patología neoplasia, se siguen llevando a cabo estudios para determinar la causa exacta que la origina, evidenciando determinados factores que intervienen en la aparición de la LLA<sup>34</sup>. Como factor predisponente principal se encuentra el genético, ya que alrededor de un 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias<sup>5</sup>. Otros factores que aumentan la posibilidad de padecer una leucemia pueden ser agentes infecciosos, factores ambientales como la exposición a radiaciones, problemas inmunológicos, trasplantes de órganos o tejidos y tratamientos que afectan a esta inmunidad como una previa quimioterapia, entre otros<sup>6</sup>. A pesar de esto, en la mayoría de los niños con LLA se desconoce cuáles son los desencadenantes o los factores que le han originado dicha enfermedad<sup>33</sup>.

La LLA, al igual que el resto de las leucemias, se diagnostica a partir del cuadro clínico y del resultado de aspirado de médula ósea. La manifestación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los linfoblastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular; como por ejemplo dolores óseos, infecciones, anemia, trombopenia y neutropenia. Por otro lado, como síntomas de invasión extramedular pueden aparecer: un aumento de tamaño de un testículo, dolor de cabeza persistente o dolores próximos a las articulaciones<sup>5</sup>.

Existen diversas clasificaciones para las LLA, la utilizada en la actualidad, la inmunobiológica, permite clasificar las LLA en diferentes subgrupos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos, además posee implicaciones pronósticas y para el tratamiento. Esta clasificación es posible gracias a las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa<sup>5</sup>. Existen dos grandes grupos de LLA atendiendo a dicha clasificación, las LLA de células B, que comprenden el 85% del total de LLA y de las cuales nos referimos para el tratamiento con células CAR-T, y las LLA de células T, que constituyen el 15% de los casos de LLA<sup>10</sup>.

Al enfocarse la LLA dentro de las enfermedades agudas, el tratamiento de primera opción deberá tener como objetivo una intención curativa de la enfermedad, y no paliativa. En la actualidad, se dispone de una gran diversidad de terapias indicadas y eficaces para la LLA

infantil. Entre estas alternativas terapéuticas hay distintas opciones, la quimioterapia convencional, tratamientos dirigidos a células dianas, radioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y la inmunoterapia dentro de la cual es de destacar la Terapia con células CAR-T<sup>6</sup>. El factor más decisivo en el pronóstico de la enfermedad es el tratamiento que se administre al niño y la respuesta que éste presente a dicho tratamiento. Para evaluar dicha respuesta se realizarán punciones de médula ósea a lo largo de la terapia. Las probabilidades de curación pueden variar según la edad, dándose una mayor supervivencia entre 1 y 9 años de edad; el número de leucocitos que presente el paciente en el momento del diagnóstico de la enfermedad, siendo la terapia más eficaz si este número es bajo; y las características biológicas de la leucemia, es decir, según el tipo de esta y de las alteraciones genéticas que presentan las células cancerosas. Dicha probabilidad de curación se encuentra en torno a un 85-90% en los niños con LLA<sup>16, 29</sup>.

## 4.2. TERAPIA CAR-T

Se diferencian diversas etapas en el proceso de desarrollo y fabricación de la Terapia con células CAR-T, desde la valoración de los posibles pacientes, pasando por el propio proceso de elaboración de las células CAR-T, hasta llegar a la administración de dichas células en estos pacientes y su posterior monitorización<sup>35, 36</sup>.



Ilustración 5. El proceso de tratamiento Kymriah. Elaboración propia a partir de la referencia<sup>37</sup>.

### 4.2.1 IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE CORRECTO

Primeramente, antes de comenzar con el proceso de fabricación de células CAR-T, se debe realizar una evaluación de aquellos pacientes pediátricos que padecen LLA refractaria, en una segunda o posterior recaída después de la remisión completa o de un trasplante de células madre<sup>29, 38</sup>. Los criterios que deben cumplir los pacientes para recibir dicha terapia son: el padecer un cáncer que sea positivo para el antígeno al que se dirige el CAR, tener un número suficiente de linfocitos para la fabricación de las células CART, no tener una infección activa no controlada, ni ciertas patologías cardiovasculares, neurológicas o inmunológicas, y en general poseer un óptimo estado funcional<sup>36</sup>.

#### 4.2.2 PROCEDIMIENTO DE LEUCOAFÉRESIS

Una de las etapas en el proceso de fabricación de linfocitos CAR es la leucoaféresis, procedimiento por el cual se extraen las células mononucleares sanguíneas del paciente, para ser procesadas posteriormente<sup>36</sup>. La leucoaféresis debe realizarse con el paciente inmóvil, en una cama o sillón reclinable, durante 3-6 horas hasta fin de extracción. Generalmente en pacientes pediátricos este proceso es más lento<sup>39</sup>. Estos pacientes deben tener canalizadas dos vías intravenosas, una de estas vías se utilizará para la extracción de sangre obteniendo así los linfocitos T y la otra será utilizada para trasfundir de nuevo al paciente el resto de los componentes sanguíneos no utilizados, como los glóbulos rojos y el plasma<sup>35</sup>. La separación de estos componentes sanguíneos de los linfocitos T se realiza generalmente gracias a las diferencias de densidad celular. Los equipos pueden ser de flujo continuo (la salida de la sangre y el retorno de los remanentes celulares ocurren de forma simultánea) o intermitentes (en distintos tiempos)<sup>35, 36</sup>. Para la realización de este procedimiento se deben dar una serie de condiciones en el paciente que permitan llevarlo a cabo con seguridad: No administrar fármacos inmunosupresores previamente: la quimioterapia, la L-asparaginasa, y los corticoides no se deberán tomar al menos durante las 2 semanas, 4 semanas y 72 horas, respectivamente antes de este proceso. Tampoco debe padecer de manera activa la enfermedad de injerto contra huésped. Por último, a los pacientes que hayan recibido alotrasplante de progenitores hematopoyéticos se les realizará el proceso de leucoaféresis pasados más de 3 meses<sup>35</sup>.

Existen dificultades asociadas a este procedimiento de aféresis como una disminución de los niveles de calcio debido a los anticoagulantes utilizados en las transfusiones de sangre, lo que puede causar entumecimiento, hormigueo y espasmos musculares<sup>35, 36</sup>. Estos síntomas pueden revertirse fácilmente con la administración de calcio por vía oral o intravenosa<sup>35</sup>. Todo esto supone la necesidad de un control exhaustivo de los niveles de calcio a través de la realización de controles analíticos frecuentes.

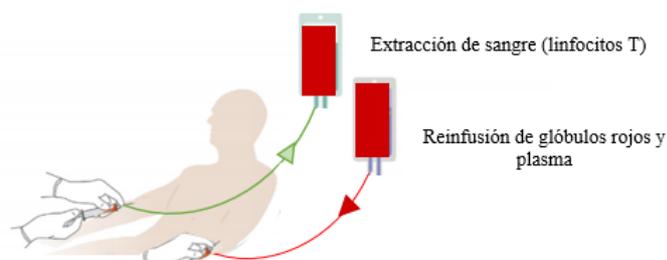


Ilustración 6. Procedimiento de leucoaféresis. Modificado a partir de la fuente<sup>30</sup>.

#### 4.2.3 TRANSPORTE AL CENTRO FABRICANTE ACREDITADO

El producto de la aféresis se etiqueta, se criopreserva dentro de las 24 horas, y se almacena hasta que es enviado por mensajería especializada a las instalaciones de fabricación aprobadas por la FDA de Novartis, donde las células del paciente se reprogramarán genéticamente en células Kymriah CAR-T. Este material criopreservado se puede almacenar hasta 30 meses antes de que comience la fabricación. Por otro lado, el contenedor de envío proporciona una ventana de 10 días para mantener congelado el material de leucoaféresis criopreservado con una mínima e inapreciable deterioración del producto<sup>39</sup>. Ya que todo material en crioconservación cuando se vuelve a descongelar para el momento de la utilización sufre un pequeño deterioro.

#### 4.2.4 PROGRAMACIÓN Y EXPANSIÓN CELULAR

Una vez en el laboratorio, se debe producir una purificación y una posterior expansión ex vivo de los linfocitos T, estimulando la proliferación y diferenciación de estos, obteniendo así una mayor cantidad de células T para su manipulación en las etapas posteriores. Para ello se pueden emplear diferentes estrategias: la utilización de células presentadoras de antígeno artificiales como las células dendríticas, partículas magnéticas recubiertas de anticuerpos, o anticuerpos e interleucinas<sup>30,35</sup>. En la actualidad, el método dominante para la activación de los linfocitos T es la activación continua con microesferas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. Utilizando este procedimiento se ha demostrado una activación de células T más fuerte que con el resto de los métodos y un menor agotamiento de estas células, obteniendo así una mayor persistencia de estas. Además, las microesferas se eliminan fácilmente acabados los procesos de selección y activación de las células T, se retiran de forma eficiente con un electroimán, dejando <100 microesferas residuales por  $3 \cdot 10^6$  células al final de la producción, es decir, una cantidad mínima<sup>30</sup>.

#### 4.2.5 MODIFICACIÓN DE CÉLULAS T

En el siguiente paso se produce la manipulación genética de las células T. Se transfiere un gen al genoma de dichas células que expresará en ellas el receptor quimérico de antígenos, CAR. Esto las convierte en células CAR-T. Dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante métodos virales y no virales, siendo el más habitual y eficaz la transducción viral, utilizando vectores retrovirales o vectores lentivirales. Estos últimos

vectores son los menos susceptibles al silenciamiento por los factores de restricción del hospedador, además de tener la capacidad de entregar secuencias de ADN más grandes, por lo que les hace ser el método más empleado<sup>30, 36</sup>.

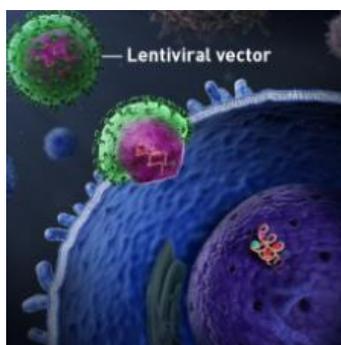


Ilustración 7. Transducción lentiviral, transmisión de transgén para codificación de CAR específico de CD19. Fuente<sup>40</sup>.

Antes de introducir esta información genética a los linfocitos T para que generen estos nuevos receptores, se debe diseñar el receptor quimérico específico para CD19. Este CAR está compuesto por un dominio de unión específico de antígeno que codifica las regiones variables de un anticuerpo monoclonal (VH o dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina y VL o dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina), unidos entre sí como un anticuerpo monocatenario (scFV) por medio de una región bisagra. Dicho anticuerpo se encuentra fusionado a un dominio transmembrana perteneciente a la proteína CD28, y a su vez de dominios de señalización citoplasmáticos. Según el número de estos dominios de señalización se diferencian los CAR actuales, CAR de segunda o tercera generación con los CAR de primera generación, ya retirados por su escasa respuesta clínica. Los CAR de primera generación solo poseían un dominio de señalización; CD3 $\zeta$ , fundamental para iniciar la activación de las células T y la actividad antitumoral; sin embargo, los CAR de segunda y tercera generación incorporan dominios de señalización adicionales: moléculas coestimuladoras como CD28, CD137 o CD134 los cuales aumentan los efectos de señalización de la cadena zeta, y por tanto, mejoran la proliferación y persistencia de las células T. Se conocen de segunda generación las construcciones CAR con una molécula coestimuladoras adicional y aquellos con más de una molécula coestimuladoras adicional se conocen como CAR de tercera generación<sup>7, 16, 29, 30, 39, 41, 42</sup>. Los CAR de cuarta generación, *car truck* o CAR blindados, combinan la expresión de un CAR de segunda generación con factores que mejoran la actividad antitumoral<sup>30</sup>. Los CAR utilizados en la terapia con Kymriah son los CAR de segunda generación.

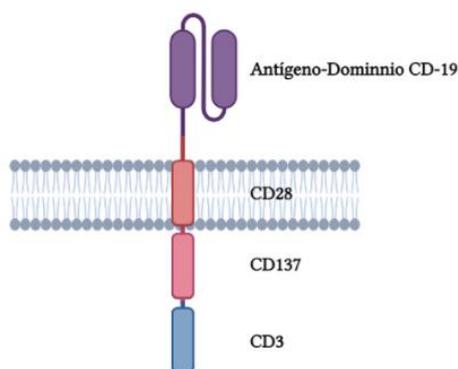


Ilustración 8. Construcción del receptor de antígeno quimérico (CAR). Fuente: Elaboración propia.

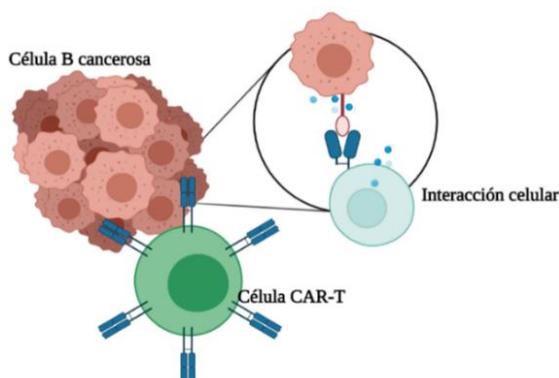


Ilustración 9. Unión de célula Kymriah CAR-T a célula B con CD19 para destrucción. Fuente: Elaboración propia.

Una vez obtenidas las células CAR-T, se realiza un procedimiento de expansión celular a través de diversos medios dependiendo del número células: bolsas de cultivo estáticas, placas o matraces en T de cultivo celular o diferentes tipos de biorreactores. Los biorreactores son el método más utilizado en la actualidad, en ellos se establece un régimen de perfusión programado en volúmenes más pequeños, pero con un menor consumo del medio de cultivo<sup>36</sup>.

#### 4.2.6 TRANSPORTE AL CENTRO DE ADMINISTRACIÓN

El producto final de la expansión de células CAR-T, se criopreserva y se transporta al centro donde se administrará posteriormente al paciente. El resultado de expansión se almacenará en la fase de nitrógeno líquido  $\leq -120$  °C en un sistema de temperatura controlada. Para una posterior administración, el producto final deberá superar diversas pruebas de control de calidad, valorando la esterilidad, la potencia y la eficiencia, entre otros aspectos<sup>35</sup>.

#### 4.2.7 QUIMIOTERAPIA DE LINFODEPLECIÓN

Días antes de la infusión de las células CAR-T, el paciente debe someterse a una quimioterapia de linfodepleción, siempre y cuando el recuento leucocitario sea superior a  $1 \times 10^9$  células/L, siendo lo más común  $4,5-11 \times 10^9$  células/L<sup>43</sup>. Dicha quimioterapia tiene como objetivo conseguir una mejor expansión y persistencia de las CAR-T, además de reducir la carga tumoral, obteniendo así una eficacia mayor y una toxicidad menor<sup>30</sup>. Los fármacos y las dosis recomendadas de esta quimioterapia dependen de la indicación de tisagenlecleucel y de los antecedentes del paciente. La terapia más frecuente en pacientes pediátricos con LLA R/R es la combinación de Fludarabina, 30 mg/m<sup>2</sup> diario durante 4 días y ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal diario durante 2 días<sup>30,43</sup>. En caso de que dicho tratamiento produzca en el paciente efectos adversos graves, como infecciones activas no resueltas, enfermedad activa de injerto contra huésped o empeoramiento clínico significativo se debe retrasar la administración de tisagenlecleucel por razones de seguridad<sup>43</sup>.

#### 4.2.8 INFUSIÓN

Para minimizar el riesgo de reacciones infusionales agudas es frecuente la administración de acetaminofén y difenhidramina, u otro antihistamínico anti-H1 entre los 30 y 60 minutos previos de la infusión de linfocitos CAR-T. Dicha administración se realizará entre 2 o 14 días después de completar la quimioterapia linfodeplectora<sup>43</sup>.

La solución de tisagenlecleucel preparada de forma autóloga, se infundirá por vía intravenosa a temperatura ambiente (entre 20-25 °C). Según la formula  $\leq 50$  kg:  $0,2-5 \times 10^6$  células T viables positivas para CAR / kg se obtendrá la dosis a infundir a cada paciente de forma individualizada a una velocidad de 10-20ml/min<sup>18,42</sup>. El volumen de la bolsa de infusión varía de 10 a 50 ml. El sistema utilizado deberá cebarse previamente a la infusión con una solución de NaCl al 0,9%. Una vez administrado todo el contenido de la bolsa de infusión se enjuagará con 10-30 ml de NaCl al 0,9% para asegurar la perfusión de tantas células como sea posible al paciente<sup>43</sup>. Una vez finalizada la infusión, si el tratamiento evoluciona de la forma prevista, el concentrado de células CAR-T transitará hacia las células tumorales, interactuando con su antígeno afín, lo que hará que dichas células se activen para proliferarse y puedan producir sus funciones efectoras, es decir la erradicación de células cancerígenas. Además, estas células CAR-T persistirán el tiempo suficiente garantizando que no surjan células tumorales residuales<sup>30</sup>.

#### 4.2.9 MONITORIZACIÓN A CORTO PLAZO

Entre un 30 y un 40% de los pacientes tratados pueden padecer efectos adversos. En algunos casos estos no son graves, pero, en otros, requieren atención en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI pediátrica)<sup>35</sup>. Por ello, el paciente debe permanecer dentro de la proximidad de su Centro de tratamiento durante al menos 4 semanas después de la infusión de células CAR-T, para poder ser monitorizado y tratar los posibles efectos secundarios<sup>37</sup>.

## 5. PLAN DE CUIDADOS

### 5.1. VALORACIÓN DE ENFERMERÍA Y PLAN DE CUIDADOS

Actualmente, el método que permite a la Enfermería prestar cuidados de una forma racional, lógica y sistemática es el método científico PAE (Proceso de Atención de Enfermería). Se trata de una serie de pasos correlacionados que permiten cubrir todas las necesidades del paciente de forma eficaz, permitiendo dar una atención individualizada. Las etapas de dicho proceso son: valoración, diagnóstico, planificación, ejecución y evaluación. Para dicha valoración hemos utilizado el modelo de Virginia Henderson basado en la existencia de 14 necesidades básicas de salud. Seguida a esta, se elabora un plan de cuidados de enfermería estandarizado que incluye los posibles diagnósticos (NANDA)<sup>44</sup>, los objetivos que se deben lograr (NOC)<sup>44</sup> y las posibles intervenciones (NIC)<sup>44</sup> a llevar a cabo en un caso de paciente pediátrico que padece LLA R/R sometido a terapia con células CAR-T.

#### NECESIDAD N°1: RESPIRAR

- **Valoración:** Estos pacientes no deberían tener alterado el patrón respiratorio ni la función cardiovascular, aunque es posible que a causa del tratamiento con quimioterapia previo se pueda producir anemia. Esta anemia es la que podría causar alguna alteración en esta necesidad como la presencia de falta de aire al realizar esfuerzos; disnea de esfuerzo, palidez en la coloración de la piel, etc.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 3: Necesidad de Respirar: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[0030] Deterioro del intercambio de gases.
OBJETIVOS (NOC)
[0402] Estado respiratorio: intercambio gaseoso.
INTERVENCIONES (NIC)
[3350] Monitorización respiratoria.
[3320] Oxigenoterapia.
[3302] Manejo de la ventilación mecánica: no invasiva.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Vigilancia y monitorización de saturación de oxígeno, FR, FC y PA.
  - Observar patrón respiratorio: vigilar aparición de trabajo respiratorio (tiraje).
  - Administrar de oxigenoterapia si precisa y monitorización de su eficacia.
  - Corregir los déficits del estado fisiológico que han provocado la anemia: administración de medicación correcta.
- **Evaluación:** Se realiza de forma continua mediante la monitorización de las constantes vitales y controles analíticos si precisase.

## NECESIDAD N°2: COMER/BEBER

- **Valoración:** En general, los pacientes pediátricos en tratamiento con células CAR-T no deberían presentar alteraciones a la hora de ingerir o digerir alimentos, ni en la toma de los líquidos. Sin embargo, a causa de los efectos adversos de los tratamientos previos como los quimioterápicos, entre otros, se puede ver afectada dicha necesidad. Es común la falta de apetito, náuseas, vómitos o malestar general. Para mantener cubierta dicha necesidad se realizará una valoración nutricional y se llevará a cabo un balance hídrico y control analítico. Por otro lado, se vigilará el estado de la cavidad bucal por la frecuente aparición de sequedad, hongos. La alimentación debe ser variada y equilibrada, rica en proteínas, hidratos de carbono y calorías. Se ofrecerá el menú respetando sus gustos y rechazos. Además, se deberá asegurar una abundante ingesta de líquidos. En caso de mala tolerancia oral, se valoraría con el resto del equipo multidisciplinar la necesidad de administración de nutrición enteral o nutrición parenteral.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 4: Necesidad de Comer/Beber: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00002] Desequilibrio nutricional: inferior a las necesidades corporales.
[00134] Náuseas.
[00028] Riesgo de déficit de volumen de líquidos.
OBJETIVOS (NOC)
[1004] Estado nutricional.
[1014] Apetito.
[0602] Hidratación.
INTERVENCIONES (NIC)
[4130] Monitorización de líquidos.
[1803] Ayuda con el autocuidado: alimentación.
[1220] Terapia nutricional.
[1710] Mantenimiento de la salud bucal.
[5246] Asesoramiento nutricional.
[4120] Manejo de líquidos.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Control de talla, peso y superficie corporal. Monitorización de la tendencia a la pérdida de peso.
  - Realizar un balance hídrico estricto, a través de un registro de todas las entradas y las salidas de líquidos en el organismo.
  - Realizar una higiene bucal correcta y frecuente.
  - Administrar profilaxis oral con colutorio: antiséptico, analgésico (solución de mucositis con lidocaína) y antifúngico.
  - Intentar adecuar los menús a las preferencias y rechazos del niño en cuanto alimentos.
  - Ofrecer suplementos proteicos si precisa.
  - Colocar sonda nasogástrica en caso de imposibilidad de alimentación oral.
  - Canalizar vía venosa de periférica o central de acceso periférico para administración de nutrición parenteral.
- **Evaluación:** Se realiza de forma continua valorando la necesidad de intervención en cuanto a la alimentación del niño.

### NECESIDAD N°3: ELIMINACIÓN

- **Valoración:** Los pacientes sometidos a este tipo de tratamientos suelen presentar estreñimiento o diarrea, lo que podría llevar a un desajuste metabólico en caso de no ser tratado a tiempo.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 5: Necesidad de Eliminación: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00013] Diarrea.
[00011] Estreñimiento.
OBJETIVOS (NOC)
[0501] Eliminación intestinal.
INTERVENCIONES (NIC)
[5246] Asesoramiento nutricional.
[430] Control intestinal.
[2300] Administración de medicación.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Control del patrón de defecación. Monitorización de número, consistencia volumen y color de las defecaciones.
  - Elaborar pautas y cambios en la alimentación, en caso de estreñimiento aconsejar el consumo de alimentos con alto contenido en fibra, frutas frescas, verduras, un mayor consumo de líquidos, así como realizar ejercicio ligero tanto como sea posible. En caso de diarrea, se evitará el consumo de productos lácteos, grasa, fibra, alimentos muy condimentados y jugos de frutas en especial de naranja y ciruela. Se realizarán comidas pequeñas con frecuencia y una ingesta de abundante agua y otros líquidos transparentes para evitar la deshidratación.
  - Administración de fármacos antidiarreicos o de laxantes si pauta médica.
  - Vigilar cantidad y color de la orina y frecuencia de micciones.
  - Vigilar aparición de retención urinaria. Realizar sondaje vesical si precisa.
- **Evaluación:** Se realiza de forma continua valorando las deposiciones realizadas de forma diaria y la efectividad de las medidas tomadas.

#### NECESIDAD N°4: MOVERSE

- **Valoración:** El paciente durante la administración de este tratamiento con células CAR-T debe permanecer inmóvil. Pero finalizada dicha infusión, el paciente debería ser totalmente independiente en su movilización. Sin embargo, por la enfermedad o por efectos secundarios a las terapias recibidas podría encontrarse cansado y con debilidad al movimiento, viéndose reducidas sus actividades lúdicas y de ocio, así como las actividades escolares.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 6: Necesidad de Moverse: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00093] Fatiga.
[00092] Intolerancia a la actividad.
OBJETIVOS (NOC)
[1633] Participación en el ejercicio.
[0005] Tolerancia de la actividad.
INTERVENCIONES (NIC)
Vínculos en desarrollo.
[200] Fomento del ejercicio.
[4310] Terapia de actividad.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Fomentar actividades recreativas ajustadas a las necesidades y limitaciones del niño.
  - Colaborar con los terapeutas ocupacionales y/o fisioterapeutas en la planificación y control de un programa de actividades.
- **Evaluación:** Evaluar de forma diaria las capacidades móviles y la tolerancia al movimiento.

#### NECESIDAD N°5: RESPOSO/SUEÑO

- **Valoración:** En el momento de la infusión de la terapia y días anteriores como posteriores en la unidad de hospitalización se respetará al máximo el tiempo de descanso/sueño del paciente, ya que se podría ver afectado por el malestar físico y psicológico prolongado. Se favorecerá un ambiente tranquilo y familiar, teniendo en

cuenta aspectos como la luz, los ruidos, la decoración, etc.

- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad no se encontraría alterada.

#### NECESIDAD N°6: VESTIRSE

- **Valoración:** Dicha necesidad dependerá de la edad del paciente pediátrico. En caso de encontrarse afectada esta necesidad sería a causa de una mala tolerancia al tratamiento, viéndose reducida su capacidad para vestirse y desvestirse.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad no se encontraría alterada.

#### NECESIDAD N°7: TEMPERATURA

- **Valoración:** A pesar de la administración de fármacos antitérmicos previa a la infusión de células CAR-T es frecuente la aparición de fiebre.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 7: Necesidad de Temperatura: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00007] Hipertermia.
OBJETIVOS (NOC)
[0800] Termorregulación.
INTERVENCIONES (NIC)
[3900] Regulación de la temperatura. [3740] Tratamiento de la fiebre.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Control y monitorización de temperatura corporal.
  - Aplicar medidas físicas: colocar en la frente, ingles y axilas compresas impregnadas de agua fría.
  - Administración de antitérmicos si fuera necesario según tratamiento pautado.
- **Evaluación:** Monitorización continua de temperatura corporal a lo largo de la estancia hospitalaria y en casos de aparición de signos de alerta: taquicardia, sudoración o escalofríos, mal estar general, etc.

## NECESIDAD N°8: HIGIENE/PIEL

- **Valoración:** Se deberá valorar el estado de la piel y de las mucosas, ya que se encontrarán debilitadas por la inmunosupresión y por la quimioterapia recibida previamente. También es importante valorar diariamente la piel para prevenir la aparición de futuras lesiones.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 8: Necesidad de Higiene/Piel: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00046] Deterioro de la integridad cutánea.
[00045] Deterioro de la mucosa oral.
OBJETIVOS (NOC)
[1101] Integridad tisular: piel y membranas mucosas.
[1100] Salud oral.
INTERVENCIONES (NIC)
[3590] Vigilancia de la piel.
[1730] Restablecimiento de la salud bucal.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Control y registro diario del estado cutáneo y bucal, además de color y temperatura de la piel.
  - Realizar aseo diario de piel con agua templada y jabón, realizar enjuagues con colutorios específicos (antiséptico, antifúngico y analgésico), e higiene de los ojos con suero fisiológico. Garantizar un correcto secado de los pliegues.
  - En caso de oxigenoterapia vigilar y colocar protecciones en los puntos de presión de la interfase del dispositivo de administración: gafas nasales, alto flujo, presión positiva continua en las vías respiratorias, etc.
  - Realizar cambios posturales durante el tiempo que estén encamados o en reposo absoluto, vigilando los puntos de presión. Realizar curas en caso de aparición de úlceras por presión según los protocolos de la unidad y llevar un registro.
- **Evaluación:** observación del estado de piel y mucosas de manera rutinaria, garantizando una detección de lesiones o úlceras de forma temprana.

## NECESIDAD N°9: EVITAR PELIGROS/SEGURIDAD

- **Valoración:** Es de especial interés valorar esta necesidad en la edad pediátrica por el riesgo de caída, especialmente en menores de 5 años. Además, el paciente en tratamiento con células CAR-T tiene especial riesgo de padecer una infección debido a la neutropenia causada por los fármacos quimioterápicos.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 9: Necesidad de Evitar peligros/Seguridad: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00004] Riesgo de infección.
[00155] Riego de caídas.
OBJETIVOS (NOC)
[0702] Estado inmune.
[1912] Caídas.
INTERVENCIONES (NIC)
[6550] Protección contra las infecciones.
[6540] Control de infecciones.
[6610] Identificación de riesgos.
[6486] Manejo ambiental: seguridad.
[6420] Restricción de zonas de movimiento.

- **Ejecución:** Para la puesta en práctica de los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Realizar un aislamiento inverso debido a la inmunosupresión.
  - Observar la presencia de signos y síntomas de alerta como la inestabilidad de constantes vitales.
  - Vigilar y diferenciar si hay signos de infección sistémica o localizada.
  - Mantener las medidas asépticas necesarias en cada situación. Realizar higiene de manos correcta según protocolo.
  - Manipulación estéril de las vías venosas periféricas o centrales.
  - En niños menores de 5 años levantar barras laterales de la cuna o cama cuando nos alejemos.
- **Evaluación:** Observación y control continuo de constantes vitales como del estado del paciente.

## NECESIDAD N°10: COMUNICACIÓN

- **Valoración:** Esta necesidad no podrá ser valorada como tal en niños de corta edad, pudiendo valorarse en el cuidador: generalmente los padres.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad no se encuentra alterada.

## NECESIDAD N°11: CREENCIAS/VALORES

- **Valoración:** En cuanto al aspecto psicológico debemos tener en cuenta tanto al niño como a su familia a la hora de llevar a cabo los cuidados, siendo de vital importancia valorar el estado emocional de ambos, así como las necesidades de apoyo. Es común que presenten sentimientos de temor, ansiedad y miedo.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 10: Necesidad de Creencias y Valores: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00124] Desesperanza.
[00153] Riesgo de baja autoestima situacional.
OBJETIVOS (NOC)
[1201] Esperanza.
[1205] Autoestima.
INTERVENCIONES (NIC)
[5310] Dar esperanza.
[5270] Apoyo emocional.
[5330] Control del estado de ánimo.

- **Ejecución:** Para llevar a cabo los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Acompañamiento del paciente y familia en todo su proceso de enfermedad.
  - Proporcionar sentimientos de seguridad y apoyo en los momentos de mayor ansiedad.
  - Facilitar información siempre que lo soliciten.
  - Ayudar al paciente/ familia a identificar las áreas de esperanza en la vida.
  - Interaccionar con el paciente y proporcionarle actividades lúdicas y de ocio.
- **Evaluación:** Observar de forma continua el estado emocional tanto de los familiares como del niño.

## NECESIDAD N°12: TRABAJAR/REALIZARSE

- **Valoración:** Al tratarse de pacientes pediátricos dicha necesidad no puede ser valorada.

## NECESIDAD N°13: RECREARSE

- **Valoración:** No se disponen de los suficientes datos para poder ser valorada.

## NECESIDAD N°14: APRENDER

- **Valoración:** Se procurará formar a estos pacientes y sus familiares en el autocuidado y cuidado del niño.
- **Diagnóstico y planificación:** Según lo anterior, la necesidad se podría encontrar alterada. Se han seleccionado los siguientes diagnósticos, resultados e intervenciones.

Tabla 11: Necesidad de Aprender: NANDA, NOC, NIC.

DIAGNÓSTICO (NANDA)
[00161] Disposición para mejorar los conocimientos.
OBJETIVOS (NOC)
[1833] Conocimiento: manejo del cáncer.
INTERVENCIONES (NIC)
[5618] Enseñanza: procedimiento/tratamiento.

- **Ejecución:** Para llevar a cabo los cuidados programados, se realizarán las siguientes actividades:
  - Valorar el nivel de conocimientos sobre su enfermedad.
  - Instruir a los padres y el niño sobre los efectos secundarios del tratamiento.
  - Instruir a los padres y al niño para saber identificar signos de alarma (durante la hospitalización y al alta).
- **Evaluación:** Observar y resolver las incertidumbres de los familiares en cuanto a la enfermedad y tratamiento a lo largo de todo el proceso de enfermedad del niño.

## 6. DISCUSIÓN

La aprobación por parte de la FDA y posteriormente de la EMA de la terapia con células T CAR, bajo el nombre tisagenlecleucel (Kymriah®), abrió paso a un nuevo enfoque en el tratamiento de la LLA, convirtiéndose en la primera terapia genética en ser aprobada. Dicha terapia, descubierta y desarrollada por investigadores de la Escuela de Medicina Perelman en la Universidad de Pensilvania y patentada por los laboratorios suizos Novartis, como ya se mencionó, posee dos indicaciones: pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años de edad que padezcan LLA-B R/R y adultos con LDCBG R/R<sup>17, 18, 45</sup>. Además, Novartis estudia una posible tercera indicación para Kymriah: pacientes con linfoma folicular R/R<sup>46</sup>. Por otro lado, esta terapia es la primera CAR-T incluida por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

En cuanto a las fortalezas de este trabajo de Fin de Grado, he de destacar la gran novedad e importancia del tema a tratar, pues la mayoría de los expertos científicos lo definen como el comienzo de una nueva era en el tratamiento del cáncer, además de ser actualmente una de las terapias pioneras en el nuevo paradigma clínico como es la inmunoterapia en el abordaje de los tumores hematológicos. Otro aspecto que refleja la gran importancia del tema: la terapia con células CAR-T es la última esperanza de curación en aquellos pacientes con enfermedad refractaria y con múltiples recaídas que no hayan respondido a ninguno de los tratamientos convencionales<sup>47</sup>. Por otro lado, en este trabajo se realiza un plan de cuidado de enfermería estandarizado, completo y flexible aplicable a un paciente pediátrico en tratamiento con células T CAR, siendo los planes de cuidados una de las herramientas básicas con la que cuentan los profesionales de enfermería para prestar unos cuidados organizados, individualizados, integrales y de calidad.

Las limitaciones encontradas a la hora de realizar esta revisión bibliográfica fueron tales como: un limitado número de artículos científicos con gran fiabilidad debido a la novedad de dicha terapia; la escasa diversidad de fármacos aprobados bajo la terapia de células CAR-T en paciente pediátrico con LLA-B donde solo se encuentra indicado Kymriah de Novartis, a diferencia de los adultos donde está indicado Kymriah de Novartis y la terapia de Yescarta; el número limitado de casos clínicos en los que se haya administrado esta

terapia ya sea debido a su alto coste o por el no cumplimiento por parte del paciente de la serie de condiciones establecidas para que su infusión sea segura y eficaz. A pesar de la financiación por parte del sistema de salud español de esta terapia, regulado por un convenio de este con la multinacional suiza, el coste de esta es muy elevado con una estimación de alrededor de 400.000 euros por dosis de fármaco<sup>48</sup>.

En cuanto a los retos futuros de la terapia con células CAR-T que se encuentran activos actualmente: la reducción de la complejidad de las etapas del proceso de desarrollo y fabricación haciendo posible la reducción de los costes; mejora del diseño de los CAR haciéndolos más eficaces; reducir la complejidad de los efectos adversos o efectos secundarios que provoca; la búsqueda nuevos antígenos específicos; el desarrollo de CAR-T alogénicos, entre otros. La importancia del desarrollo de estos últimos CAR-T radica en la disminución del proceso desde que se realiza la aféresis hasta el momento de llegada de las células CAR-T al centro de administración, proceso relativamente lento. Para la fabricación de CAR-T alogénicos universales se utilizarían linfocitos T extraídos de donantes sanos, los cuales serán modificaciones genéticamente evitando el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped y una vez obtenidos se criopreservarían estando listos para ser administrados. Para poder lograr este reto se deben desarrollar sistemas de modificación genética más seguros que garanticen transducciones eficaces y además permitan utilizar linfocitos T no restringidos a determinados antígenos leucocitarios humanos<sup>48, 49</sup>, lo que se prevé conseguir en un futuro cercano gracias a los avances de la investigación.

## **7. CONCLUSIONES**

- La LLA es un cáncer de la sangre y médula ósea caracterizado por la proliferación y crecimiento desordenado de linfocitos anormales que reemplazan a las células sanguíneas normales.
- La terapia de células CAR-T, consiste en la transferencia adoptiva de linfocitos T modificados genéticamente con el fin de expresar en sus membranas un CAR capaz de identificar y destruir las células cancerosas.

- Para la fabricación y el desarrollo de la Terapia con linfocitos T CAR se diferencian diversas etapas desde la identificación de los posibles pacientes, pasando por la modificación de linfocitos T para la obtención de las células CAR-T, hasta llegar a la administración de dichas células en estos pacientes.
- Debido a la complejidad que supone la terapia con células CAR-T, es necesario por parte del equipo de enfermería la realización de un plan de cuidados estandarizado para aquellos niños que se encuentren en tratamiento con esta terapia que garantice unos cuidados precisos y de calidad.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Clínica Universidad de Navarra. Leucemia aguda. [Internet]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/leucemia-aguda>
2. Fundación Joseb Carreras. ¿Qué es la leucemia? [Internet]. Disponible en: [https://www.fcarreras.org/es/que-es-la-leucemia\\_1585?gclid=Cj0KCQIA0rSABhDIARIsAJtfCd\\_7l99UZqwxA1qaSE16X1leIRR5Xbj008LnB6Y0Y5kWEP27V4pYywaAml9EALw\\_wcB](https://www.fcarreras.org/es/que-es-la-leucemia_1585?gclid=Cj0KCQIA0rSABhDIARIsAJtfCd_7l99UZqwxA1qaSE16X1leIRR5Xbj008LnB6Y0Y5kWEP27V4pYywaAml9EALw_wcB)
3. Fundación Joseb Carreras. Leucemia linfoblástica aguda infantil [Internet]. Disponible en: [https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil\\_1190335](https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_1190335)
4. National Cancer Institute. célula T [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/celula-t>
5. Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. 2016; 20(6): 380-389.
6. Asociación Española contra el cancer. Leucemias [Internet]. Disponible en: [https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/tipos/leucemia-linfatica-aguda?gclid=Cj0KCQIA-OeBBhDIARIsADyBcE58I1OX6tEGf1iahGYw6G3YB3IRfMlrNtYVg9uw4Xg1EiPVB2OQTf4aAt45EALw\\_wcB](https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/tipos/leucemia-linfatica-aguda?gclid=Cj0KCQIA-OeBBhDIARIsADyBcE58I1OX6tEGf1iahGYw6G3YB3IRfMlrNtYVg9uw4Xg1EiPVB2OQTf4aAt45EALw_wcB)
7. Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. Nature. 2017 May 24; 545(7655): 423-431.
8. Ball JW, Bindler RC. Enfermería pediátrica. Asistencia infantil. 4th. España: Pearson; 2005.
9. American Cancer Society. ¿Qué es la leucemia linfocítica aguda? [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html>
10. Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. Elsevier. 2015; 3(1): 85-91.
11. American Cancer Society. Tratamiento para niños con leucemia linfocítica aguda (ALL) [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/tratamiento/ninos-con-leucemia-linfocitica-aguda.html>
12. American Cancer Society. Inhibidores de puntos de control inmunitarios y sus efectos secundarios [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/inhibidores-puntos-de-control-inmunitarios.html>
13. National Cancer Institute. Immunotherapy to Treat Cancer [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy#what-are-the-types-of-immunotherapy>

14. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010 Nov 18; 116(20): 4099-102.
15. Sadelain M. Células T CD19 CAR. *Nature*. 2017; 171(7): 1471.
16. Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nature*. 2016; 16: 566-581.
17. Ali S, Kjekken R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, et al. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2020 Feb; 25(2): e321-e327.
18. Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz C.J. Clinical development of CAR T cells challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Molecular Medicine*. 2017; 9: 1183-1197.
19. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Novartis+Eliana>
20. 'Kymriah' (Novartis) recibe opinión positiva de Agencia Europea de Medicamentos para tratar cánceres en sangre [Internet]. Insosalus; 2018 [Consultado: 9 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-kymriah-novartis-recibe-opinion-positiva-agencia-europea-medicamentos-tratar-canceres-sangre-20180629165752.html>
21. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana with CD19 in Outside UE [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003205-25/3rd>
22. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana with CD19 in Austria [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003205-25/AT>
23. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana with CD19 in Belgium [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003205-25/BE>
24. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana with CD19 in Germany [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003205-25/DE>
25. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana with CD19 in Norway [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003205-25/NO>
26. EU Clinical Trials Register. Novartis Clinical Trial Eliana with CD19 in Spain [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003205-25/ES>
27. Hospital Sant Joan de Déu. Sant Joan de Déu trata con inmunoterapia CAR-T al primer paciente pediátrico de la sanidad pública en España [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/sant-joan-deu-trata-con-inmunoterapia-car-t-al-primer-paciente-pediatrico-sanidad-publica-espana>
28. Hospital Sant Joan de Déu. Inmunoterapia CAR-T 19 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/oncologia/inmunoterapia-cart19>
29. Tisagenlecleucel for B-cell cancers. *NPS MEDICINEWISE*. 2020; 43: 30-1.
30. Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Reviews*. 2016; 30(3): 157-167.
31. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Manejo de adultos y niños sometidos a terapia de células T con receptor de antígeno quimérico: recomendaciones de mejores prácticas de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) y el Comité Conjunto de Acreditación de ISCT y EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020; 105.
32. Enfoque de inmunoterapia 2, Parte 1: ACT, o terapia de células T con CAR A.Y. CHEN Ilustration y Design. 2016 [Consultado: 3 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.ali-ceychen.com/blog/immunotherapy-approach-2-part-1-act-or-car-t-cell-therapy>
33. Fundación Joseb Carreras. Leucemia linfoblástica aguda infantil [Internet]. Disponible en: [https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil\\_1159226#:~:text=La%20leucemia%20es%20el%20c%3%A1ncer,los%20%20y%205%20a%3B1os](https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_1159226#:~:text=La%20leucemia%20es%20el%20c%3%A1ncer,los%20%20y%205%20a%3B1os)

34. Leucemia - linfoblástica aguda - ALL - infantil: Factores de riesgo [Internet]. Cancer.net: 2019. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-all-infantil/factores-de-riesgo>
35. María Dolores Zambrano Croche, Marina Sánchez Hidalgo. Inmunoterapia CAR-T: la nueva era en el tratamiento del cáncer [Internet]. 2018 [Consultado: 20 Ene 2021]. Disponible en: <https://juntosxtusalud.com/inmunoterapia>
36. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. Current Opinion in Biotechnology. 2018; 53: 164-181.
37. Kymriah® (tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion. [Internet]. East Hanover, New Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Disponible en: [https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah\\_ref\\_physician\\_guide\\_digital.pdf](https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah_ref_physician_guide_digital.pdf)
38. Novartis. Kymriah. Treatment process. [Internet]. Disponible en: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/acute-lymphoblastic-leukemia-children/treatment-process/>
39. Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, Desai RP, Fung AW, Pham AHT, et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function. EBioMedicine. 2020 Aug; 58: 102931. [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS23523964\(20\)303078/fulltext#seccesectitle003](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS23523964(20)303078/fulltext#seccesectitle003)
40. Novartis. Kymriah. Mechanism of Action. [Internet]. Disponible en: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/acute-lymphoblastic-leukemia-children/mechanism-of-action/>
41. CART CELLS [Internet]. Grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular. [Consultado 4 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.geth.es/pacientes/cart-cells>
42. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios. 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; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>
43. Tisagenlecleucel [Internet]. Medscape: [Consultado 5 Ene 2020]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/kymriah-tisagenlecleucel-1000169>
44. Elsevier. NNNconsult [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/>
45. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Mar;17(3):147-167.
46. Kymriah, de Novartis, demuestra beneficio clínico en linfoma folicular [Internet]. Pharma Market: 2020 [Consultado 30 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.phmk.es/industria/kymriah-de-novartis-demuestra-beneficio-clinico-en-linfoma-folicular>
47. Mirones I, Moreno L, Patiño-García A, Lizeaga G, Moraleda JM, Toribio ML, et al. Inmunoterapia con células CAR-T en hematooncología pediátrica. Anales de Pediatría. 2020; 93(1): 59.
48. Las terapias contra el cáncer de 350.000€ de Novartis y Gilead: ¿Quién fija el límite? [Internet]. La información. [Consultado 4 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.lainformacion.com/empresas/las-terapias-contra-el-cancer-de-350-000e-de-novartis-y-gilead-quien-fija-el-limite/6476116/?autoref=true>
49. Themeli M, Rivière I, Sadelain M. New cell sources for T cell engineering and adoptive immunotherapy. Cell Stem Cell. 2015 Apr 2; 16(4): 357-66.

## 9. ANEXOS

ANEXO I. Tabla 12: Tabla de extracción de datos.

AUTOR. AÑO	REVISTA	DISEÑO	CONCLUSIONES PRINCIPALES
Ali S, Kjekken R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, et al <sup>17</sup> . 2020.	Oncologist Q2 en "Oncology" (JCR).	Revisión sistemática.	La terapia de células CAR-T se está convirtiendo en uno de los enfoques más prometedores en el tratamiento del cáncer. Comité de Terapias Avanzadas (CAT) y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamento autorizaron el medicamento Kymriah para uso pediátrico con LLA-B R/R. Alguno de los desafíos de esta terapia: conseguir una toxicidad menor; una variabilidad clonal dentro de un tipo de tumor y la evaluación clonal durante la progresión de la enfermedad, entre otros.
Fesnak AD, June CH, Levine BL <sup>16</sup> . 2016.	Nature. Reviews Cancer. Q1 en "Oncology" (JCR).	Ensayo clínico.	Las células T genéticamente modificadas están diseñadas para crear funciones inmunes anticancerígenas mejoradas donde las respuestas inmunitarias naturales específicas del cáncer han fallado. Dichas células representan un nuevo paradigma en la terapia contra el cáncer. Los ensayos clínicos recientes que utilizan células T diseñadas para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) han producido resultados sorprendentes en pacientes con neoplasias hematológicas en recaída o refractarias.
Gill S, Maus MV, Porter DL <sup>30</sup> . 2015.	Blood Reviews. Q1 en "Hematology" (JCR).	Revisión bibliográfica.	La terapia con células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) del cáncer está generando un enorme entusiasmo. Veinticinco años después de que se propuso el concepto por primera vez, se ha transformado las células T CAR de una curiosidad científica a una realidad para la inmunoterapia celular académica.
Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz C.J <sup>18</sup> . 2017.	EMBO Molecular Medicine. Q1 en "Medicine, research & experimental" (JCR).	Revisión sistemática.	Hasta ahora se han iniciado más de 200 ensayos clínicos de células T con CAR, la mayoría de los cuales tienen como objetivo tratar a pacientes con linfoma o leucemia que utilizan CAR específicos de CD19.

Layton-Tovar C <sup>10</sup> . 2015.	Revista de Medicina e Investigación.	Revisión bibliográfica.	La LLA infantil es una enfermedad hematológica caracterizada por una proliferación descontrolada de células inmaduras que surgen a partir de células madre de la médula ósea y migran a sangre periférica, reemplazando progresivamente las células sanguíneas normales fundamentales en el reconocimiento de antígenos y mantenimiento el equilibrio funcional del organismo. La incidencia en población pediátrica es alta. El tratamiento farmacológico de LLA ha demostrado altos índices de efectividad en el inicio del proceso fisiopatológico de la enfermedad, sin embargo, hay números casos clínicos que sufren LLA R/R, donde está indicada la terapia con linfocitos T CAR.
Sadelain M, Rivière I, Riddell <sup>7</sup> . 2017.	Nature. Reviews Cancer. Q1 en "Oncology" (JCR).	Revisión bibliográfica.	Las células T CAR son medicamentos nuevos y poderosos que ofrecen esperanzas de respuestas curativas en pacientes con cáncer. Los CAR son receptores sintéticos que reprograman la especificidad y función de los linfocitos. Los CAR que se dirigen a CD19 han demostrado una potencia notable en las neoplasias malignas de células B.
Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS <sup>36</sup> . 2018.	Current Opinion in Biotechnology Q1 en "Biotechnology & applied microbiology" (JCR).	Revisión sistemática.	En los últimos años, las células T CAR se han utilizado como terapia para neoplasias hematológicas malignas en diversos ensayos de fase I y II y con Yescarta de KITE Pharma y Kymriah de Novartis, aprobándose posteriormente como los primeros productos de terapia células CAR-T. La fabricación de células T CAR va desde la realización de un procedimiento de leucoaféresis pasando por una activación de dichas células, una entrega de genes hasta una expansión de las células finales. Los procesos de producción actuales presentan una serie de inconvenientes: un elevado coste y un periodo de tiempo relativamente largo, entre otros.
Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al <sup>31</sup> . 2020.	Haematologica. Q4 en "Hematology" (JCR).	Revisión bibliográfica.	Las células T CAR son una nueva clase de terapia contra el cáncer en la que las células T autólogas o alogénicas se diseñan para expresar un CAR que se dirige a un antígeno de membrana. En Europa, tisagenlecleucel (Kymriah) está indicada para el tratamiento de LLA R/R en niños y adultos jóvenes, así como linfoma difuso de células B grandes R/R. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) está aprobado para el tratamiento de linfoma de células B de alto grado R/R y linfoma de células B mediastínico primario. Ambos son células T modificadas por ingeniería genética que se dirigen a CD19.