



REVISIÓN

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: un enfoque terapéutico en el paciente crítico



J.C. Suarez Montero^{a,*}, A.C. Caballero Gonzalez^b, L. Martín Aguilar^c
y J. Mancebo Cortés^a

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 2 de marzo de 2020; received in revised form 8 de junio de 2020; aceptado el 14 de junio de 2020

Disponible en Internet el 30 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

Terapia de células T
con receptores
quiméricos de
antígenos;
Síndrome de
neurotoxicidad
asociada a células
inmunoefectoras;
Paciente crítico

Resumen La inmunoterapia con células T modificadas con receptor quimérico antígeno-específico (*chimeric antigen receptor* conocida como [CAR-T]) está emergiendo como un tratamiento prometedor para enfermedades hematológicas. Así, las CAR-T dirigidas contra el complejo de diferenciación 19 han demostrado gran eficacia antitumoral contra neoplasias de células B resistentes a terapias convencionales. Sin embargo, la activación dirigida de la respuesta inmunitaria desata en ciertos casos complicaciones específicas graves y potencialmente mortales. Entre ellas cabe destacar el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de toxicidad neurológica asociado a la terapia con células inmunoefectoras (*Immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome* conocido como ICANS), siendo este último el objetivo de nuestra revisión. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que conducen al ICANS son poco conocidos, existen factores clínicos y biológicos que aumentan el riesgo de desarrollo de neurotoxicidad asociada a la terapia CAR-T. El tratamiento se basa en medidas de monitorización y soporte, tratamiento con anticonvulsivantes, corticosteroides e ingreso en los servicios de medicina intensiva de forma precoz. Este artículo proporciona una revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre el ICANS desde una perspectiva multidisciplinar, incluyendo recomendaciones de intensivistas, neurólogos y hematólogos formados en el cuidado de adultos críticamente enfermos.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: JSuarez@santpau.cat (J.C. Suarez Montero).

KEYWORDS

Chimeric antigen receptor T-cell therapy;
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome;
Critically ill

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: A therapeutic approach in the critically ill

Abstract Immunotherapy with chimeric antigen-specific receptor modified T cells, known as CAR-T, is emerging as a promising approach to hematological malignancies. In this regard, CAR-T against human cluster of differentiation (CD) 19 has demonstrated antitumor efficacy in application to B cell neoplasms resistant to conventional therapy. However, activation of the immune system induces severe and specific complications which can prove life-threatening. These include cytokine release syndrome and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (known as ICANS) - the latter being the subject of the present review. Although the physiopathological mechanisms underlying ICANS are not well known, a number of clinical and biological factors increase the risk of developing neurotoxicity associated to CAR-T therapy. Treatment is based on close monitoring, measures of support, anticonvulsivants, corticosteroids, and early admission to intensive care. The present study offers a comprehensive review of the available literature from a multidisciplinary perspective, including recommendations from intensivists, neurologists and hematologists dedicated to the care of critically ill adults. © 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo¹. Solo en España se diagnostican más de 200.000 casos nuevos al año, de los cuales más del 10% son de origen hematológico². En las últimas décadas el desarrollo de terapias específicas contra el cáncer, como la inmunoterapia, ha hecho posible que un grupo de pacientes con enfermedad oncohematológica avanzada puedan sobrevivir^{3,4}. Sin embargo, estas terapias no están exentas de toxicidades que pueden poner en peligro la vida del paciente⁵. Estas emergencias oncohematológicas, que son cada vez más frecuentes, se han visto reflejadas en un mayor número de pacientes que requieren ingreso y manejo en los servicios de medicina intensiva (SMI)^{3,6,7}.

Recientemente la inmunoterapia con células T modificadas genéticamente para expresar un receptor quimérico antígeno-específico (CAR-T) ha demostrado una notable eficacia clínica contra las neoplasias linfoides B en fases avanzadas^{8,9}. Los CAR son receptores sintéticos constituidos por un dominio de activación de la célula T (cadena zeta del CD3), acompañado de un dominio de coestimulación (CD28 o 4-1BB), un dominio transmembrana y un dominio extracelular de unión al antígeno (un fragmento de anticuerpo, parte de la región variable de las inmunoglobulinas, en forma de cadena simple)^{8,10}. Este último dominio es el que confiere a las células T la especificidad antigénica. El proceso para redirigir el sistema inmune contra las células tumorales se fundamenta en extraer los linfocitos T del propio del paciente, y modificarlos con un gen que codifica el CAR mediante transducción retroviral o lentiviral. Los linfocitos T modificados genéticamente son expandidos y posteriormente infundidos como tratamiento inmune^{8,10}.

Actualmente existen 3 indicaciones aprobadas en adultos. La primera es para la leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes con edad inferior a 25 años; la segunda es para el linfoma difuso de células B grandes

(LDCBG) en recaída o refractario tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico, y la tercera es para el linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico¹¹⁻¹⁸.

Desde los primeros ensayos clínicos con las células CAR-T anti-CD19, su alta tasa de efectividad se acompaña de toxicidades importantes y más graves que las descritas en otras terapias celulares. El efecto adverso más común es el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), el cual se manifiesta con fiebre, hipotensión y/o hipoxemia¹⁸⁻²⁰. La segunda complicación más común es la neurotoxicidad, a pesar de que inicialmente se consideraba parte del SLC.

Con el objetivo de clasificar y tratar con mayor precisión los diferentes síntomas y signos neurológicos que presentan los pacientes tratados con CAR-T, desde el 2018 la Sociedad Americana de Hematología y Trasplante de médula ósea (*American Society for Blood and Marrow Transplantation [ASBMT]*) reconoce la neurotoxicidad como una entidad clínica separada llamada síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome [ICANS]*)²⁰.

Detectar precozmente los síntomas y signos de ICANS, el inicio precoz del tratamiento específico de sus complicaciones y valorar el ingreso en los SMI son las recomendaciones estándar para el cuidado de estos enfermos^{19,21,22}. Por ello, la valoración inicial y seguimiento del paciente sometido a terapia con células CAR-T por un equipo multidisciplinar es fundamental^{3,23}.

Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline (Pubmed) de artículos relevantes utilizando como términos principales: *Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome* o *CAR t-cell therapy*. Los términos de búsqueda adicionales fueron: *hematologic malignancies* o *intensive care* o *critical care* o *critical illness*. Las referencias de los artículos seleccionados se utilizaron a su vez para identificar

estudios adicionales. Todos los artículos fueron seleccionados y aceptados en consenso por los 4 autores.

Factores de riesgo y fisiopatología para el desarrollo de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras

Se define ICANS como una alteración clínica del sistema nervioso central (SNC) después de cualquier terapia inmune que resulte en la activación o compromiso de células T endógenas o infundidas y/u otras células efectoras inmunes²⁰. El ICANS suele ocurrir una vez terminadas las manifestaciones del SLC y se caracteriza por diversos síntomas neurológicos de intensidad variable, entre los que destacan: confusión, alteración del lenguaje, disartria, alteración del humor, delirium, crisis convulsivas, alteraciones del nivel de consciencia e incluso edema cerebral y muerte²⁰.

La fisiopatología del ICANS es poco conocida a día de hoy, ya que existen pocos biomarcadores disponibles y su presentación clínica es inespecífica^{24,25}. Estas particularidades son típicas de las entidades sindrómicas (por ejemplo síndrome de distrés respiratorio del adulto o la sepsis) que se tratan en los SMI. Los criterios clínicos y factores de riesgo asociados al desarrollo y severidad del ICANS son: la edad (pacientes más jóvenes), el diagnóstico de LLA-B, la alta carga tumoral al momento de la infusión, las dosis altas de CAR-T y una rápida expansión de células T tras la infusión^{24,26}. Además, se ha descrito que el ICANS grave habitualmente está precedido por SLC^{26,27}, y existe una relación directa entre la gravedad de este y la del ICANS. Por otro lado, datos analíticos de coagulación intravascular diseminada, elevación de proteína C reactiva y ferritina, y también una gran elevación de citoquinas proinflamatorias, incluyendo interleucina 6 (IL-6), interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se han asociado con ICANS grave^{24,26,28}. Todos estos datos, en conjunto, sugieren el desarrollo de un síndrome de tipo inflamatorio con fuga capilar tras la infusión de las células CAR-T.

Desde el punto de vista fisiopatológico se han descrito como posibles desencadenantes de ICANS: la activación endotelial difusa mediada por una alta concentración de citoquinas en sangre periférica (IL-6 e IFN- γ), lo que provocaría también una alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), objetivada por la detección de altos niveles de proteínas y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR)^{24–26,29}. Estudios *in vitro* han demostrado que los pericitos del endotelio vascular cerebral son sensibles a la estimulación por citoquinas proinflamatorias, lo que provocaría el aumento de la permeabilidad de la BHE²⁶. Adicionalmente, la producción local de citoquinas en el SNC, con incrementos notables de IL-8, IL-10 y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) en el LCR, es otro mecanismo postulado para la aparición de ICANS grave^{24,29}. Santomaso et al.²⁴ han descrito que durante la neurotoxicidad grave hay una elevación de IL-1 e IL-6 en el LCR, lo que sugiere una hiperproducción dentro del mismo SNC. Por último, las manifestaciones de ICANS han sido descritas en CAR-T dirigidas contra CD19, pero la neurotoxicidad no es exclusiva de esta diana. De hecho, mediante un modelo *in vivo* de neurotoxicidad en macacos infundiendo CAR-T dirigidas contra CD20 se ha logrado confirmar que, junto

con los elevados niveles de citoquinas proinflamatorias, la infiltración difusa del parénquima cerebral por células T ocasiona encefalitis y los síntomas de neurotoxicidad²⁵.

Espectro clínico y diagnóstico del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras

La incidencia de la neurotoxicidad asociada a las terapias con células CAR-T se estima entre un 21-64% de pacientes infundidos^{12,17,24,26,30–33} (tabla 1), entre los cuales un tercio pueden requerir medidas de soporte e ingreso en los SMI^{30,34,35}. La mediana de tiempo de aparición del primer síntoma neurológico después de la infusión de células CAR-T es de 6 días (rango 1-34 días), y suele desarrollarse al mismo tiempo o justo después de que los síntomas del SLC se hayan resuelto^{20,27,36}. La duración de los síntomas oscila entre 2 a 9 días, y típicamente se resuelven dentro de las 3-4 primeras semanas después de la infusión^{20,26,27,31,33}.

La expresión clínica de la neurotoxicidad es muy amplia²⁰. Algunos síntomas neurológicos que pueden aparecer son poco específicos, como la cefalea, el temblor, las mioclonías, la asterixis o las alucinaciones. Son síntomas que también pueden presentarse en el SLC sin toxicidad neurológica asociada, y por eso se han excluido de la definición de ICANS. La frecuencia y severidad de los síntomas pueden estar relacionadas con la estructura del receptor. En ese sentido, pacientes que recibieron productos cuyo CAR-T incluía en su construcción el dominio coestimulador CD28 presentaron ICANS grave en alrededor del 40% de los casos, mientras que solo 13-21% de los eventos fueron graves en aquellos con el dominio coestimulador 4-1BB²⁰ (tabla 1).

La encefalopatía y la afasia son los síntomas más frecuentes y específicos que caracterizan el ICANS^{20,27,30–32}. Neelapu et al.³¹ y Rubin et al.²⁷ describieron que la encefalopatía fue el signo más común en los pacientes con neurotoxicidad grave. En contraste, Santomaso et al.²⁴ estudiaron 53 pacientes con LLA-B refractaria tratados con CAR-T, en los que la afasia de expresión (34%), especialmente para nominación de objetos, fue el síntoma más característico de neurotoxicidad. La afasia se desarrolló en el 95% de los pacientes con neurotoxicidad grave²⁴. La afasia de expresión empieza como una alteración para nominar objetos, parafrasis, lenguaje vacilante y puede progresar a una afasia global y/o mutismo, caracterizada por una dificultad completa para la expresión y la nominación. Los síntomas pueden evolucionar a convulsiones, estupor y coma. Los pacientes con afasia global pueden aparentar estar despiertos, pero están mutistas y acinéticos²⁰. Davila et al.³⁰ observaron que algunos de los pacientes estudiados desarrollaron una progresión gradual de la confusión hasta presentar una afasia, y 3 de sus 9 pacientes con neurotoxicidad requirieron intubación y ventilación mecánica invasiva (VMI).

El edema cerebral difuso ha sido descrito como una de las complicaciones más graves de la terapia CAR-T^{14,20,26,30,37}. Esta complicación puede tener un inicio fulminante y pocos signos clínicos premonitorios²⁰. En una de las primeras series publicadas de pacientes LLA-B que recibieron terapia CAR-T experimental se observaron 5 casos de edema cerebral y muerte³⁸. Además, Gust et al.²⁶ describieron 4 muertes, 2

Tabla 1 Incidencia y características clínicas de neurotoxicidad por terapia con células T-CAR

Referencia	N	Tipo de coestimulación	Indicación	Incidencia (%)	Síntoma más frecuente	Grado ^a	
						1-2 (%)	3-4 (%)
Davila et al. ³⁰ (2014)	16	28z	LLA-B R/R	56	Encefalopatía	37	19 ^b
Lee et al. ¹² (2015)	20	28z	LLA-B o LNH R/R	30	Alucinaciones	20	5
Neelapu et al. ³¹ (2017)	101	28z	LDCGB, LBPM o LF transformado R/R	64	Encefalopatía	37	28 ^c
Park et al. ¹⁷ , (2018)	53	28z	LLA-B R/R	44	Confusión/desorientación	NR	42
Santomasso et al. ²⁴ (2018)	53	28z	LLA-B R/R	62	Afasia	21	41
Maude et al. ³² (2018)	75	4-1BB	LLA-B R/R	40	Encefalopatía	27	13
Gust et al. ²⁶ (2017)	133	4-1BB	LLA-B, LNH o LLC R/R	40	Delirium y confusión ^d	19	21 ^e
Schuster et al. ³³ (2019) #	111	4-1BB	LDCBG R/R	21	Síndrome confusional/encefalopatía	NR	12 ^f

LBPM: linfoma B primario mediastínico; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LF: linfoma folicular; LLA-B: leucemia linfoblástica aguda B; LNH: linfoma no Hodgkin; LLC: leucemia linfocítica crónica; NR: no reportado; R/R: recaído o refractario.

^a Algunas de las gradaciones están hechas según el CT-CAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) en sus diferentes versiones para el año publicado y no corresponden a la gradación actual del ICANS (*Immune-effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

^b Tres casos neurológicos requirieron intubación y ventilación mecánica.

^c Cuatro muertes no relacionadas con la terapia CAR-T.

^d El síntoma más común fue el delirium sin aletración del estado de alerta.

^e Cuatro pacientes fallecieron por causas neurológicas: uno por hemorragia del tronco encefálico y edema asociado, 2 por edema cerebral difuso y uno desarrolló necrosis laminar cortical con un estado persistente de conciencia mínima hasta la muerte 4 meses después de la infusión de células CAR-T.

de las cuales fueron por edema cerebral difuso en pacientes tratados con un CAR-T 19 (4-1BB).

Las convulsiones son de frecuencia variable y suceden a menudo después de haber presentado afasia²⁰. Suelen ser tónico-clónicas generalizadas, pero también pueden aparecer crisis comiciales no convulsivas, que se han descrito hasta en el 10% de los casos tratados con terapia CAR-T^{20,24}. Gust et al.²⁶ documentaron una incidencia de crisis comiciales del 8% (4/53 pacientes) asociada a la terapia CAR-T anti-CD19 coestimuladas con 4-1BB y solo ocurrieron en pacientes con antecedentes de convulsiones o en casos de neurotoxicidad grave.

Niveles de gravedad del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras

El ICANS es un abanico de manifestaciones clínicas que abarcan desde trastornos relativamente leves (grado 1) hasta manifestaciones clínicas muy graves y potencialmente fatales (grado 4), que requieren de un reconocimiento precoz y de una pronta intervención²⁰.

Para la nueva clasificación de ICANS propuesta por la ASBMT se descartaron varios signos y síntomas neurológicos

poco específicos, como la cefalea o la confusión. Se debe realizar siempre el diagnóstico diferencial de los síntomas neurológicos en estos pacientes³⁹ (tabla 2). La hemorragia intracraneal y las infecciones del SNC se han excluido de la definición del ICANS²⁰.

Para la correcta evaluación del ICANS en primer lugar se debe identificar el grado de encefalopatía del paciente mediante un sistema de puntuación (*score*) denominado Escala de encefalopatía asociada a células inmuno-efectoras (ICE, por sus siglas en inglés: *immune effector cell-associated encephalopathy*) (tabla 3). La escala ICE se puntúa del 1 a 10, donde 10 es ausencia de alteración y 0 corresponde a una disminución severa del nivel de conciencia²⁰. A diferencia la escala CARTOX-10²², más antigua, la actual escala ICE incluye un elemento más (*la respuesta a órdenes*) para evaluar la afasia, observada frecuentemente en pacientes que desarrollan una toxicidad neurológica grave²⁴.

La escala ICE es una herramienta sencilla y rápida para obtener una valoración inicial y detectar rápidamente cambios neurológicos sutiles. Sin embargo, en el paciente intubado en sedación farmacológica y con ventilación mecánica invasiva la escala ICE no permite la correcta evaluación de la encefalopatía. Sabemos que las estrategias de

Tabla 2 Diagnóstico diferencial del ICANS

Alteraciones vasculares del sistema nervioso central (SNC)	Infarto cerebral Hemorragia intracraneal (hemorragia subaracnoidea y/o intraparenquimatosa) ^a
Infecciones del SNC ^b	Meningitis y/o encefalitis: bacterianas, víricas, fúngicas o por parásitos (toxoplasmosis)
Metabólicas	Diselectrolitemias: hipo o hipernatremia, hipo o hipercalcemia, hipo o hipermagnesemia Hipoxemia o hipercapnia Déficit de tiamina y cianocobalamina Hipoglicemia
Tóxico-farmacológicas	Hipnóticos sedantes y opioides Neurolépticos y anticolinérgicos Antibióticos (por ejemplo betalactámicos, quinolonas) Inmunosupresores (ciclosporina)
Alteraciones del sistema nervioso periférico (SNP)	Polineuropatía axonal secundaria a quimioterápicos

^a Los ictus hemorrágicos pueden ser secundarios a la coagulopatía, presente en la mayoría de los pacientes con terapia CAR-T.

^b Son comunes en pacientes con diversas líneas de quimioterapia y con compromiso del sistema inmunitario.

sedación habituales no ofrecen ninguna ventaja en relación con estrategias sin sedación⁴⁰, ya que hay que minimizar e individualizar el uso de estas sustancias (en particular las benzodiacepinas)⁴¹⁻⁴³. Por otro lado, varias herramientas podrían ser útiles en la valoración del paciente en este escenario. Una de ellas sería la herramienta CAM-ICU⁴⁴ o el ICDSC⁴⁵. Ambas son útiles para la valoración de la confusión y delirium en el paciente crítico, pero no están validadas en este contexto. Por todo ello, es importante que junto con

el neurólogo se exploren cada uno de los signos y síntomas de forma individual.

Una vez evaluada la encefalopatía se valoran 4 elementos más: el nivel de consciencia, los síntomas motores, las convulsiones y los signos de elevación de la presión cerebral y/o edema cerebral. La clasificación de gravedad del ICANS se realiza teniendo en cuenta todas las variables descritas, agrupadas según el consenso de la ASBMT²⁰. La [tabla 4](#) describe con detalle la escala de gravedad del ICANS.

Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias van fundamentalmente dirigidas a realizar el diagnóstico diferencial del ICANS ([tabla 2](#)).

Neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen, entre las que se incluyen la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son necesarias en los pacientes con neurotoxicidad para poder confirmar o descartar el edema cerebral difuso, que es la complicación más grave del ICANS^{14,26,37}. El estado clínico del paciente a menudo determina la elección de la modalidad de la neuroimagen. La RM es preferible a la TC, aunque en los grados leves no suelen observarse cambios relevantes ni en la TC ni en la RM^{13,14,20,26,30,46}. Estos métodos diagnósticos sirven también para descartar eventos cerebrovasculares que son más frecuentes y no corresponden al ICANS^{27,47,48}.

Electroencefalograma

Las crisis comiciales y el estatus epiléptico son manifestaciones graves de neurotoxicidad. El patrón electroencefalográfico más común es la actividad delta rítmica intermitente frontal y la actividad lenta presentes en el edema cerebral difuso⁴⁹. Sin embargo, una actividad delta rítmica intermitente frontal o un patrón de lentificación del trazo con ondas de bajo voltaje pueden estar presentes en otras entidades, como encefalopatías tóxico-metabólicas, infecciones del SNC o sedación con fármacos depresores del SNC⁵⁰. Rubin et al.²⁷ estudiaron 36 pacientes con neurotoxicidad por CAR-T a los que se les realizó un electroencefalograma

Tabla 3 Encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (escala ICE)

		Puntuación
Orientación ^a	Año, mes, ciudad, lugar	4
Nominación ^a	Nombra 3 objetos (ejemplo: reloj, bolígrafo, botón)	3
Atención ^a	Contar para atrás desde 100 de 10 en 10	1
Escritura ^a	Habilidad para escribir una frase sencilla ^b	1
Respuesta a órdenes ^c	Obedece órdenes (ejemplo: cierre los ojos y saque la lengua o muéstreme 2 dedos)	1

ICE: *Immune effector Cell-associated Encephalopathy*; CARTOX: *CAR-T cell-therapy-associated TOXicity*.

^a La escala ICE incluye la respuesta de órdenes verbales, ítem no presente en la escala CARTOX-10, permitiendo una mejor valoración del lenguaje⁵⁵.

^b Se utiliza una frase que el paciente elija y se le pide que repita la misma en cada evaluación neurológica.

^c De 1-4 elementos del CARTOX-10.

Tabla 4 Niveles de gravedad del ICANS según el consenso de expertos de la ASBMT

Neurotoxicidad ^a	Grado 1 ^b	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ICE	9-7	6-3	2-0 ^c	0 ^c
Nivel de consciencia	Despierto	Responde a la voz	Responde a estímulo táctil	Inconsciente o requiere de estímulo vigoroso.
Convulsiones ^d	No	No	Cualquier tipo de convulsión (focal o generalizada) que se resuelve rápidamente, o crisis no convulsiva (EEG) que se resuelve sin intervención	Estupor Estatus convulsivo o no convulsivo sin recuperación de la consciencia
Déficit motor ^e	No	No	No	Debilidad focal motora: hemiparesia o paraparesia ^f
Elevación PIC/edema cerebral	No	No	Edema cerebral focal detectado por TC o RM craneal	Edema cerebral difuso en TC o RM Postura descerebrada o decortizada Tríada de Cushing
Evaluación y monitorización	Recomendaciones generales: - Escala ICE cada 4 horas - EEG basal, fondo de ojo, valorar PL, TC y/o RM según disponibilidad - Profilaxis con levetiracetam - Evitar y tratar la hiponatremia - Evitar medicación que cause depresión del sistema nervioso central Considerar tocilizumab solo si hay SLC simultáneo	Valorar traslado a SMI: - ICE score cada hora Recomendaciones generales descritas en el grado 1 - Sin SLC: corticosteroides - Con SLC concurrente: corticosteroides + tocilizumab -Si persistencia de síntomas grado 2 Continuar con corticosteroides	Traslado al SMI: - ICE score cada hora - Valoración clínica de signos de HITC Recomendaciones generales descritas en el grado 2 - Sin SLC: corticosteroides - Con SLC concurrente: corticosteroides + tocilizumab -Si persistencia de síntomas grado 3: continuar corticosteroides	Traslado al SMI: Valorar sedación, intubación y ventilación mecánica para protección de la vía aérea y/o control de estatus convulsivo Recomendaciones generales descritas en el grado 3 - Sin SLC: corticosteroides - Con SLC concurrente: corticosteroides + tocilizumab - Si persistencia de síntomas: continuar con corticosteroides
Tratamiento				

ASBMT: Sociedad Americana de Hematología y Trasplante de Médula Ósea (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*); EEG: electroencefalograma; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (*Immune-effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome*); ICE: escala de valoración de encefalopatía (*Immune effector Cell-associated Encephalopathy, ICE score*); PIC: presión intracraneal; PL: punción lumbar; RM: resonancia magnética; SMI: servicio de medicina intensiva; SLC: síndrome de liberación de citoquinas; TC: tomografía computarizada.

^a La neurotoxicidad será graduada según la sintomatología de mayor gravedad, no atribuible a otra causa.

^b Grado 0: sin alteraciones en el ICE score, es decir, 10 puntos.

^c Un paciente con ICE 0 puede ser clasificado como grado 3, si el paciente está despierto, pero con afasia global. Sin embargo, se debe clasificar como grado 4 si el paciente está inconsciente.

^d Una sola crisis convulsiva, clínica o subclínica, con recuperación del nivel de consciencia será clasificada como grado 3 y si no existe recuperación del nivel de consciencia se clasificará como grado 4.

^e La disminución del nivel de consciencia no debe ser atribuible a otra causa (ejemplo: sedantes).

^f Los temblores y las mioclonías pueden formar parte de los síntomas de neurotoxicidad, pero no deben ser tenidos en cuenta para la gradación.

(EEG); el 77% de los pacientes presentaba un ritmo lento theta-delta, 2 pacientes presentaron una actividad lenta asincrónica generalizada y un 33% presentaron un patrón de la desaceleración focal. El EEG continuo puede revelar episodios periódicos de descargas, que se han visto correlacionadas con los periodos de empeoramiento de ICANS⁵¹. Sin embargo, el EEG continuo se trata de una herramienta de difícil disposición en muchos centros.

Presión intracraneal y estudio de líquido cefalorraquídeo

Es recomendable realizar una punción lumbar, siempre que la situación clínica del paciente lo permita, incluyendo bioquímica, citología y estudio microbiológico del LCR (vírico y bacteriano). En el LCR el recuento celular y las proteínas pueden estar aumentadas. Las células CAR-T pueden encontrarse en el LCR tanto en pacientes con neurotoxicidad como en los pacientes sin síntomas neurológicos^{26,29}.

El consenso del ASBMT recomienda realizar una punción lumbar valorando la presión de apertura y la valoración de papiledema, en pacientes estables clínica y analíticamente. Sin embargo, en los pacientes críticos estas medidas pueden ser difíciles realizar en la práctica habitual, ya que la presión de apertura puede variar con la edad, la posición, la presión arterial, la VMI y la sedación farmacológica⁵². La monitorización de los signos de hipertensión intracraneal por doppler transcraneal puede ser útil^{34,53,54}. Sin embargo, no se ha podido relacionar la gravedad del ICANS con un aumento de las velocidades del flujo por Doppler²⁷.

Manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras

No existe tratamiento específico para el ICANS²⁰. Por regla general son necesarias la vigilancia estricta y la evaluación frecuente del paciente por un equipo multidisciplinar, que incluya hematólogos/oncólogos, neurólogos e intensivistas^{19,34}. El manejo de la neurotoxicidad depende del grado ICANS en el que se encuentra el paciente (fig. 1).

Corticosteroides

Los corticosteroides son la base del tratamiento del ICANS. Los pacientes con grado 1-3 de ICANS son tratados usualmente con dexametasona, mientras que los pacientes con grado 4 de ICANS se recomienda optar por dosis altas de metilprednisolona^{20,26,34,55,56} (fig. 1). Ante el efecto linfocítico y antiinflamatorio de los corticoides existe incertidumbre en relación con la noción de si estos fármacos disminuyen o no la efectividad de los CAR-T. Sin embargo, datos recientes sugieren que la administración precoz y/o los ciclos cortos de esteroides se asocian con la resolución de las toxicidades neurológicas sin alterar la respuesta antitumoral^{57,58}. En todo caso, los corticoides deben mantenerse hasta que la neurotoxicidad mejore o desaparezca por completo. La dosis y ciclos utilizados en nuestro centro están explicados de forma detallada en la figura 1. Los pacientes deben controlarse estrechamente para detectar

la recurrencia de los síntomas de neurotoxicidad durante la reducción de dosis de los corticosteroides.

Antirreceptores de interleucinas

El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6, no está indicado para el tratamiento del ICANS²⁰. Se recomienda exclusivamente para pacientes con manifestaciones clínicas simultáneas de ICANS y SLC^{20,36}. Una de las razones por la que el ICANS no responde al tocilizumab es que este fármaco no alcanza niveles significativos en el LCR⁵⁹. Además, algunos autores describen que bloquear el receptor de IL-6 con el tocilizumab puede producir un aumento de IL-6 en el LCR empeorando la neurotoxicidad^{60,61}. Norelli et al., en un modelo con ratones, observaron que al bloquear el receptor de IL-6 con tocilizumab se prevenía el SLC. Por el contrario, el tocilizumab no logró evitar el desarrollo de neurotoxicidad. Los mismos autores observaron que la administración de un antagonista del receptor de IL-1 (anakinra) se asociaba a la mejoría tanto del SLC como de la neurotoxicidad²⁸. Actualmente está en desarrollo un ensayo clínico fase II para evaluar la potencial utilidad de la anakinra para prevenir el ICANS en pacientes con LDCBG receptores de terapia con CAR-T (NCT04205838).

Anticonvulsivantes

El rol de los anticonvulsivantes en profilaxis para los pacientes en terapia CAR-T es controvertido¹⁰. Algunos centros inician la profilaxis anticonvulsivante el mismo día de la infusión de células CAR-T, especialmente si se infunden CAR-T con dominio de coestimulación CD 28. En otros se pauta la profilaxis cuando se inician síntomas de neurotoxicidad^{21,34,55}. En nuestro centro se recomienda iniciar la profilaxis anticonvulsivante ante cualquier signo de toxicidad neurológica y mantenerlo al menos hasta el día +14, y se consensúa su retirada con el equipo de neurología de forma lenta y en función de las características de cada paciente (fig. 1). Cualquier tipo de crisis comicial o estatus epiléptico debe ser manejado con benzodiacepinas y fármacos antiepilépticos, siguiendo las guías de cada centro^{23,34,47}.

Terapia hiperosmolar

Los pacientes con edema cerebral difuso deben recibir corticosteroides a dosis altas, asociado a medidas para disminuir la presión intracraneal con manitol y/o solución salina hipertónica³⁴. La utilización de medidas neuroquirúrgicas, como el drenaje ventricular externo y la craniectomía descompresiva son infrecuentes, pero están descritas en la literatura⁵⁵. No hay evidencia de que la monitorización neurológica invasiva sea útil. Es probable que el mejor método para prevenir el edema cerebral sea detectar y tratar precozmente el ICANS, ya que una vez establecido puede ser letal¹⁰.

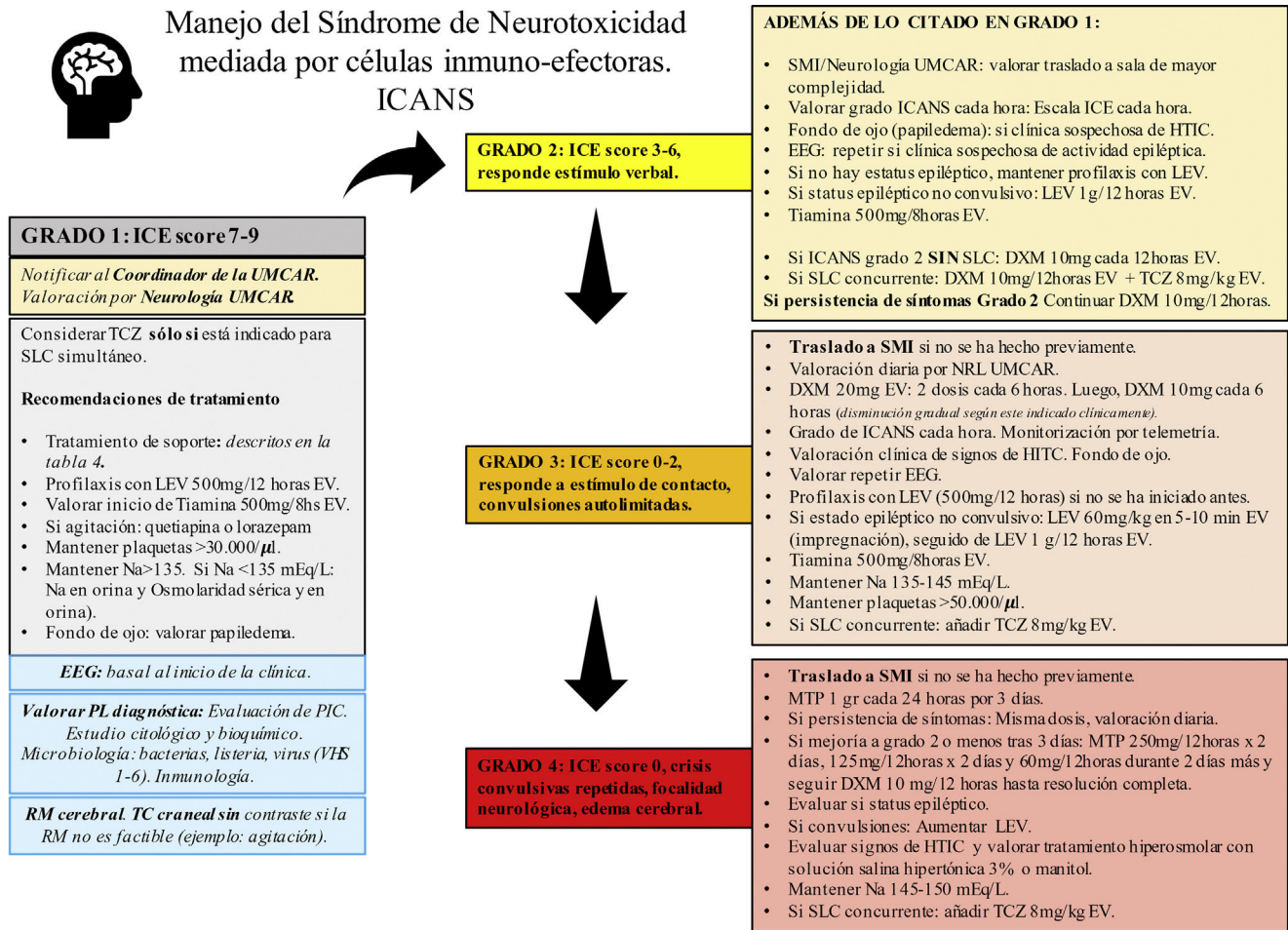


Figura 1 Recomendaciones de manejo basada en ASBMT.

ASBMT: Sociedad Americana de Hematología y Trasplante de Médula Ósea; DXM: dexametasona; EEG: electroencefalograma; HTIC: hipertensión intracraneana. ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunofectoras; ICE score: Escala de valoración de encefalopatía por células inmuno-efectoras; LEV: levetiracetam; MTP: metilprednisolona; Na: sodio mEq/L; NLG: neurólogo; PL: punción lumbar; RM: resonancia magnética; SLC: síndrome de liberación de citoquinas; SMI: servicio de medicina intensiva; TC: tomografía computarizada; TCZ: tocilizumab; UMCAR: unidad multidisciplinaria CAR.

Consideraciones específicas para el manejo de pacientes con terapia con células T modificadas con receptor quimérico antígeno-específico en medicina intensiva

Los pacientes con cáncer que requieren ingreso en los SMI generalmente son pacientes con elevada morbimortalidad^{6,62}. Los intensivistas debemos ser conscientes de que los pacientes tratados con células CAR-T pueden potencialmente necesitar sedación, intubación y VMI para la protección de las vías respiratorias y control ventilatorio y de la oxigenación, sobre todo en casos de ICANS grado 3 o 4⁵⁶. En nuestra experiencia una visita conjunta y diaria con los intensivistas y otros especialistas permite un abordaje clínico y toma de decisiones de forma óptima y precoz (fig. 2). Así mismo, el manejo de una complicación grave o en una situación de fallo multiorgánico

debe ser dirigido por el intensivista, habida cuenta de que este tipo de complicaciones ponen en peligro la vida de los pacientes⁶³.

Con el objetivo de garantizar una asistencia segura y de calidad es altamente recomendable contar con la disponibilidad de camas en los SMI⁶⁴ o, en su defecto, evitar el retraso del inicio de las medidas de soporte y tratamiento específico necesarios que deben empezar en la sala convencional de hematología a la espera de traslado lo más rápido posible al SMI. Ello da lugar a mejores tasas de supervivencia en estos pacientes^{62,65,66}.

Una vez los pacientes estén ingresados en el SMI, además de seguir las recomendaciones específicas del manejo del ICANS, seguirán estando sometidos al manejo terapéutico habitual de cualquier paciente crítico en fallo multiorgánico, con la colaboración estrecha de hematólogos y neurólogos.

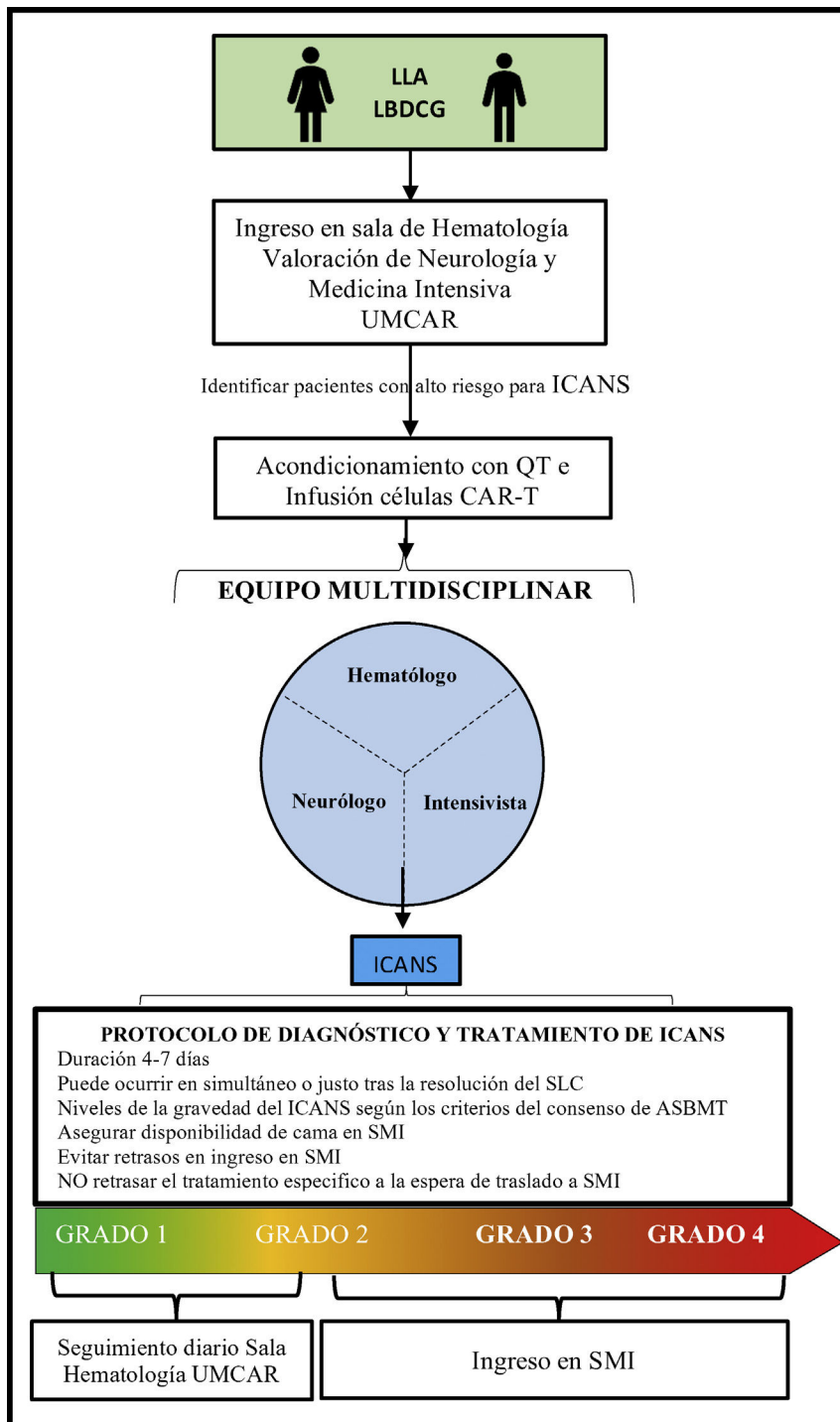


Figura 2 Proceso de ingreso y seguimiento para pacientes en terapia con células CAR-T.

ASBMT: Sociedad Americana de Hematología y Trasplante de Médula Ósea; CAR: receptor quimérico de antígeno específico; ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno-efectoras; LDCBG: linfoma difuso de células B grandes; LLA-B: leucemia linfoblástica aguda B; QT: quimioterapia; SLC: síndrome de liberación de citoquinas; SMI: servicio de medicina intensiva; UMCAR: unidad multidisciplinar.

Conclusiones

El aumento de la incidencia de cáncer, y también de su supervivencia, se ha acompañado de la irrupción de nuevas terapias biológicas, algunas de ellas

causantes de complicaciones graves y específicas. Estas complicaciones secundarias al uso de terapias biológicas se generan por mecanismos fisiopatológicos poco conocidos. Todo ello hace de estos pacientes un subgrupo especialmente vulnerable. Un equipo experto y multidisciplinar

conformado por hematólogos/oncólogos, neurólogos e intensivistas en estrecha colaboración, tanto clínica como de investigación, son la única garantía para una asistencia de excelencia.

Conflicto de intereses

Ninguno con relación al tema tratado.

Agradecimientos

Al Dr. Javier Briones Meijide, del Servicio de Hematología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y al Dr. Luís Querol Gutiérrez, del Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424, <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. *Soc Española Oncol Médica*. 2020;36, <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>.
- Carmona-Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizueta Echaburu J, et al. Intensive care in cancer patients in the age of immunotherapy and molecular therapies: Commitment of the SEOM-SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2018;42:363–9, <https://doi.org/10.1016/j.medin.01.008>.
- Carmona-Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizueta Echaburu J, et al. Complexity and uncertainty in the critical care of cancer patients in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Med Intensiva*. 2018;42:570–1, <https://doi.org/10.1016/j.medin.05.001>.
- Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21:1–11, <https://doi.org/10.1186/s13054-017-11678>.
- Peigne V, Rusinová K, Karlin L, Darmon M, Femand JP, Schlemmer B, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:512–8, <https://doi.org/10.1007/s00134-008-41320>.
- Soares M, Bozza FA, Azevedo LCP, Silva UVA, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units. *J Clin Oncol*. 2016;34:3315–24, <https://doi.org/10.1200/JCO.9549>.
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64–73, <https://doi.org/10.1056/NEJMra1691706>.
- Chang ZNL, Chen YY. CARs: Synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. *Trends Mol Med*. 2017;23:430–50, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.03.002>.
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs*. 2018;32:1091–101, <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0582-9>.
- Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129:3322–31, <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-769208>.
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385:517–28, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61403-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61403-3).
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507–17, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>.
- Schuster Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;176:139–48, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Maryalice SS, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015;33:540–9, <https://doi.org/10.1200/JCO.2025201456>.
- Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2017;35:3010–20, <https://doi.org/10.1200/JCO.8519201772>.
- Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:449–59, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919>.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Siddiqui T, Jacobson CA, Westin JR, et al. A phase 2 multicenter trial of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T Cells) in patients with chemorefractory primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) and transformed follicular lymphoma (TFL): Interim results from ZUMA-1. *Blood*. 2016;128:998, <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.998.998>.
- Roche AG, Lagares CD, Élez E, Roca RF. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2019;43:480–8, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.009>.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625–38, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Gutierrez C, Mcevoy C, Munshi L, Stephens RS, Detsky ME, Nates JL, et al. Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer. *Crit Care Med*. 2019;48:1–12, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004087>.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:47–62, <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*. 2019;34:45–55, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>.
- Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with car t-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov*. 2018;8:958–71, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1319>.
- Taraseviciute A, Tkachev V, Ponce R, Turtle CJ, Snyder JM, Liggitt HD, et al. Chimeric antigen receptor T cell-mediated neurotoxicity in nonhuman primates. *Cancer Discov*. 2018;8:750–63, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1368>.

26. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood–brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017;7:1404–19, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
27. Rubin DB, Danish HH, Ali AB, Li K, Larose S, Monk AD, et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Brain.* 2019;142:1334–48, <https://doi.org/10.1093/brain/awz053>.
28. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2018;24:739–48, <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0036-4>.
29. Santomaso B, Park JH, Riviere I, Mead E, Halton E, Diamonte C, et al. Biomarkers associated with neurotoxicity in adult patients with relapsed or refractory B-ALL (R/R B-ALL) treated with CD19 CAR T cells. *J Clin Oncol.* 2017;35:3019, https://doi.org/10.1200/JCO.15_suppl.3019201735.
30. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra25, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008226>.
31. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531–44, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>.
32. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439–48, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>.
33. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>.
34. Gutierrez C, McEvoy C, Mead E, Stephens RS, Munshi L, Detsky ME, et al. Management of the critically ill adult chimeric antigen receptor-t cell therapy patient: A critical care perspective. *Crit Care Med.* 2018;46:1402–10, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003258>.
35. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Sommermeyer D, Pender B, Robinson EM, et al. Addition of fludarabine to cyclophosphamide lymphodepletion improves in vivo expansion of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells and clinical outcome in adults with B cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;126:3773, <https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.3773.3773>.
36. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: Best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105:297–316, <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>.
37. Hu Y, Sun J, Wu Z, Yu J, Cui Q, Pu C, et al. Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy. *J Hematol Oncol.* 2016;9:70, <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0299-5>.
38. Abbasi J. *Biotech Innovations.* JAMA. 2017;317:2271.
39. Böll B, Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M. Ten things the hematologist wants you to know about CAR-T cells. *Intensive Care Med.* 2020;46:1243–5, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06002-9>.
40. Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, Oxlund J, Wian KA, Ytrebø LM, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill mechanically ventilated patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1103–11. [NEJMoa1906759](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906759). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906759>.
41. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, Kimball EJ, Ludwig K, Zhou X, et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1383–94, <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2291OC>.
42. Zaal IJ, Devlin JW, Klouwenberg PMCK, Groenwold RH. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2015;41:2130–7, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4063-z>.
43. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:e825–73, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>.
44. Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Carr J, et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care.* 2018;8:33, <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0377-7>.
45. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27:859–64, <https://doi.org/10.1007/s001340100909>.
46. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor–modified cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:1509–18, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215134>.
47. Rice J, Nagel S, Randall J, Hinson HE. Chimeric antigen receptor cell-related neurotoxicity: Mechanisms clinical presentation, and approach to treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21, <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0580-3>.
48. Cameron T, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor- modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;176:139–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
49. The Normal EEG-electroencephalography (EEG): An Introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants-NCBI Bookshelf n.d. [consultado 28 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390343/>.
50. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32:87–95, <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000166>.
51. Herlopian A, Dietrich J, Abramson JS, Cole AJ, Westover MB. EEG findings in CAR T-cell therapy-related encephalopathy. *Neurology.* 2018;91:227–9, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005910>.
52. Avery DO, Samir S, Shah MD, Daniel MSCE, Licht J, Jeffrey MD, et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *Bone.* 2012;23:1–7, <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
53. Rasulo FA, Bertuetti R, Robba C, Lusenti F, Cantoni A, Bernini M, et al. The accuracy of transcranial Doppler in excluding intracranial hypertension following acute brain injury: A multicenter prospective pilot study. *Crit Care.* 2017;21:1–8, <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1632-2>.
54. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, et al. Brain ultrasonography: Methodology, basic and advanced principles and clinical applications. *A*

- narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45:913–27, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05610-4>.
55. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol.* 2019;37:48–52, <https://doi.org/10.1002/hon.2595>.
 56. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management. *Blood.* 2016;127:3321–30, <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>.
 57. Gardner R, Leger KJ, Annesley CE, Summers C, Rivers J, Gust J, et al. Decreased rates of severe CRS seen with early intervention strategies for CD19 CAR-T cell toxicity management. *Blood.* 2016;128:586, <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.586.586>.
 58. Gardner RA, Ceppi F, Rivers J, Annesley C, Summers C, Taraseviciute A, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood.* 2019;134:2149–58, <https://doi.org/10.1182/blood.2019001463>.
 59. Nellan A, Lester McCully CM, Garcia RC, Jayaprakash N, Widemann BC, Lee DW, et al. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques. *Blood.* 2018;132:662–6, <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-846428>.
 60. Chen F, Teachey DT, Pequignot E, Frey N, Porter D, Maude SL, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. *J Immunol Methods.* 2016;434:1–8, <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.03.005>.
 61. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008;112:3959–64, <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-155846>.
 62. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: Prospective multicenter data from France and Belgium-A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810–8, <https://doi.org/10.1200/JCO.2365.201247>.
 63. Azoulay E, Shimabukuro-Vornhagen A, Darmon M, Von Bergwelt-Baildon M. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell-related toxicity be aware and prepared. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:20–3, <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1945ED>.
 64. Skrifvars B, Martin-Loeches MI. Finally time for rapid response systems to be well MET in Europe? *Intensive Care Med.* 2016;42:608–10, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4271-1>.
 65. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The intensive care medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med.* 2017;43:1366–82, <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>.
 66. Lengliné E, Mirouse A, Azoulay E. Top ten tips for the management of critically ill hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Intensive Care Med.* 2019;45:384–7, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05587-0>.