

Síndrome de liberación de citocinas en el trasplante haploidéntico

Cytokine Release Syndrome After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation

Juan Carlos Jaime Fagundo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Wilfredo Roque García¹ <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Noraidys Ariste Pérez¹ <https://orcid.org/0009-0005-1540-8361>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

Recibido: 24/06/2024

Aceptado: 24/07/2024

Al Director

En el artículo "Monitoreo de las insuficiencias orgánicas en pacientes graves con hemopatías malignas por el uso de las células CAR-T"⁽¹⁾ publicado en el volumen 39 de la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia se describen las complicaciones derivadas de la terapia con células inmunoefectoras que aumentan el desarrollo de insuficiencias orgánicas, a través del síndrome de liberación de citocinas (SLC), así como el tratamiento con medidas de monitoreo, soporte y el uso del tocilizumab.

Como se refiere en el texto, en nuestro país no se cuenta con este tratamiento, por el momento; pero debe tenerse en cuenta que sí se realizan trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas haploidénticas de sangre periférica (haplo-TCH), en los

que ocurre un cuadro muy similar al SLC. Este cuadro se describe en más del 90 % de estos pacientes y se asocia con una elevada mortalidad relacionada con el trasplante. Por ello se considera que es importante tener en cuenta la experiencia de las complicaciones descritas con el uso de las CAR-T.

En el haplo-TCH, el cuadro se caracteriza por fiebre de alto grado durante los primeros días, que en muchas ocasiones cede después de la infusión de la ciclofosfamida postrasplante (CyPT), pero en alrededor del 20 % ocurre de forma grave con daño orgánico y requiere de otras terapias e incluso la necesidad del traslado del paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI). En estos casos, se debe fundamentalmente al gran número de células T, ocho veces mayor que en los trasplantes de médula ósea y al aumento de varias citocinas, entre ellas la interleucina 6 (IL6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y el interferón gamma IFN- γ .^(2,3)

A pesar de realizar varias estrategias como la utilización del tocilizumab o el inicio precoz de la inmunosupresión, muchos pacientes son candidatos de atención en la UCI, debido al daño orgánico y la necesidad de terapias para su control.^(4,5)

En el Servicio de Trasplante Hematopoyético del Instituto de Hematología e Inmunología, se trazan estrategias para evitar o minimizar esta complicación. En nuestro país no se cuenta con el tocilizumab para este uso, pero en Cuba se produce un medicamento similar para el estado de hiperinflamación llamado Jusvinza (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba) que es un péptido inmunomodulador utilizado con éxito en los casos de hiperinflamación causada por el SARS-CoV-2. Su acción provoca un incremento de las células T reguladoras y de su actividad supresora, así como interviene en la disminución de los niveles de IL-17 y TNF α .⁽⁶⁾ Por ello, está en proyecto iniciar una investigación para el tratamiento con esta droga de los pacientes con SLC en el haplo-TCH.

En alineación con lo reportado internacionalmente,^(7,8) se introducirá como profilaxis el inicio precoz de la inmunosupresión, ya que el protocolo inicial para evitar la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) en el haplo-TCH estándar incluye la CyPT los días +3 y +4, con la introducción del micofenolato mofetilo (MMF) y tacrolimus o ciclosporina A, a partir del día +5. El régimen que se iniciará será el cambio de la CyPT a los días +3 y +5,

con introducción más temprana de ciclosporina A y el MMF, el día -1 y el día 0, respectivamente.

En conclusión, aunque en Cuba no se emplea aún el tratamiento de inmunoterapia con células CAR-T, es importante tener en cuenta la experiencia de las complicaciones descritas en el SLC con el uso de esta terapia, ya que son similares a las que ocurren en el haplo-TCH y de esta forma estar alertas e identificar de manera oportuna esta complicación en etapas iniciales, reconocer el momento en que es necesario el apoyo de la UCI y así evitar un incremento de la morbimortalidad. Además, se dan pasos para la introducción de variantes de tratamientos para evitar o minimizar esta complicación.

Referencias bibliográficas

1. Figueroa-Saez J, Mamposo-Valdés J, Rodríguez-Prieto L. Monitoreo de las insuficiencias orgánicas en pacientes graves con hemopatías malignas por el uso de las células CAR-T. *Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter.* 2023 [acceso 09/06/2024];39(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1804>
2. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Luznik L, Fuchs EJ, Huff CA, *et al.* Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2431-7. DOI: [10.1016/j.bbmt.2019.07.027](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.027).
3. Yao JM, Otoukesh S, Kim H, Yang D, Mokhtari S, Samara Y, *et al.* Tocilizumab for Cytokine Release Syndrome Management After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(8):515.e1-515.e7. DOI: [10.1016/j.jtct.2023.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.05.008).
4. Xu Z, Zhou X, Zhao X, Lu X, Tang L, Shi W, *et al.* Cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with antithymocyte globulin: risk factors analysis and poor impact on outcomes for non-remission patients. *Hematology.* 2021;26(1):809-17. DOI: [10.1080/16078454.2021.1978752](https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1978752)

5. De Togni E, Wan F, Slade M, Plach K, Abboud R. The impact of tocilizumab treatment for cytokine release syndrome on the incidence of early blood stream infections after peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(12):2975-81. DOI: [10.1080/10428194.2022.2100367](https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2100367).
6. Venegas Rodríguez R, Serrano Díaz A, Peña Ruiz R, Santana Sánchez R, Rittoles Navarro A, Grecesqui Cruz I, et al. El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Rev Cubana Med Milit*. 2021 [acceso 18/07/2024];50(4). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1675>
7. Tang J, Jensen RR, Bryan B, Hoda D, Hunter BD. Reduced Cytokine Release Syndrome and Improved Outcomes with Earlier Immunosuppressive Therapy in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(4):438.e1-438.e11. DOI: [10.1016/j.jtct.2024.01.076](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.01.076)
8. Kurita N, Sakamoto T, Kato T, Kusakabe M, Yokoyama Y, Nishikii H, et al. Early administration of cyclosporine may reduce the incidence of cytokine release syndrome after HLA-haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Ann Hematol*. 2021;100(5):1295-301. DOI: [10.1007/s00277-021-04439-6](https://doi.org/10.1007/s00277-021-04439-6).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.