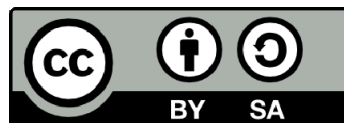




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Pacientes oncológicos ingresados en UCIP:
estudio de características clínicas, factores de riesgo,
biomarcadores como herramienta pronóstica y
mortalidad de poblaciones específicas**

Marina Caballero Bellón



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartigual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartigual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**

PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCIP:

**ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, FACTORES DE RIESGO,
BIOMARCADORES COMO HERRAMIENTA
PRONÓSTICA Y MORTALIDAD DE
POBLACIONES ESPECÍFICAS**

Tesis Doctoral

Marina Caballero Bellón

Directores

Dra. Iolanda Jordan Garcia

Dr. Albert Català Temprano

Barcelona, 2024



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCIP: ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FACTORES DE RIESGO, BIOMARCADORES COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA Y MORTALIDAD DE POBLACIONES ESPECÍFICAS

Memoria de tesis doctoral presentada por Marina Caballero Bellón para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORADO MEDICINA E INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Iolanda Jordan Garcia, MD, PhD

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Dirección médica Hospital Sant Joan de Déu. Grupo Enfermedades Infecciosas Pediátricas y Microbioma del Institut de Recerca Sant Joan de Déu. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Departamento de Medicina y especialidades Médico-quirúrgicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona.

Dr. Albert Català Temprano, MD, PhD

Unidad de leucemias, linfomas y terapia CART. Área de Oncología. Servicio de Hematología. Institut de Recerca de Sant Joan de Déu. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

TUTORA DE TESIS

Dra. Iolanda Jordan Garcia, MD, PhD

Abril 2024

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por el apoyo incondicional y por darme siempre la libertad de elegir. Nunca serán suficientes todas las gracias que os pueda dar.

Gracias a los Directores y Tutora de la Tesis. Gracias a la Dra. Iolanda Jordan por decir siempre que sí, por el entusiasmo y el trabajo incansable. Al Dr. Albert Català por todo el conocimiento, por las ideas claras y por hacerlo todo fácil.

Este trabajo, igual que el cuidado de los pacientes sobre los que trata la tesis, nunca habría sido posible sin la colaboración entre los equipos de Hematología Oncológica y UCIP. Gracias a la Dra. Susana Rives y la Dra. Anna Alonso por el trabajo que realizan cada día con estos pacientes, y por el trabajo invisible que hay detrás, por compartir su conocimiento conmigo y por la revisión exhaustiva de los artículos. Gracias a la Dra. Sara Bobillo por haber pensado en mí para este proyecto, gracias por todas las horas dedicadas, esto no hubiera sido posible sin tu ayuda.

Durante los últimos 8 años, el Hospital Sant Joan de Déu se ha convertido en mi segunda casa. Los 4 primeros años, compartidos con mis co-R: pasa el tiempo, pero siempre estamos allí. Gracias a todos por los momentos que seguimos compartiendo, y gracias a Judit por convertirse en alguien imprescindible.

Estos últimos años, he tenido la inmensa suerte de trabajar en lo que más me gusta, la oncología pediátrica, y hacerlo rodeada de unos profesionales que me han enseñado a pensar, a tratar con pacientes y familias, a hacer equipo. Gracias por las horas en el hospital y, sobre todo, fuera de él. Y gracias a AnaK y su risa que lo cura todo.

Gracias infinitas al equipo de Neuro-Oncología, a los Dres. Vicente Santa-María, Miriam Pavón, Ofelia Cruz y Andrés Morales. Gracias por creer y confiar, por el inmenso aprendizaje, por el día a día y por darme alas.

Finalmente, me gustaría dar las gracias a tres personas sin las que nada sería lo mismo. A Blanca, por ser la persona más trabajadora e incansable que nunca he conocido, gracias por ser un ejemplo a seguir. A Marina, por toda una vida juntas. A Anna Faura, por descubrirme este mundo y por guiarme siempre.

Sin vosotros, nada de esto hubiera sido posible.

FINANCIACIÓN

El ensayo clínico ARI-0001 fue financiado por CatSalut, Projecte ARI, y por becas co-financiadas por el Instituto de Salud Carlos III – Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) PIC14/122, PI13/676, PIE13/ 33, and PI18/775.

El diseño de los estudios, recogida y análisis de datos y las conclusiones extraídas no han recibido financiación específica.

10	ABREVIATURAS
12	ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS
15	1. INTRODUCCIÓN
17	1. Cáncer infantil
19	2. Paciente Oncológico en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica
23	3. Leucemia en la edad pediátrica
23	3.1 Leucemia linfoblástica aguda
26	3.2 Leucemia mieloblástica aguda
26	4. Pacientes con leucemia aguda en UCIP
27	5. Terapia CAR-T
29	5.1 Síndrome de liberación de citoquinas
34	5.2 Síndrome de neurotoxicidad asociada a células immuno- efectoras
39	5.3 Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome (IEC-HS)
41	5.4 Pacientes CAR-T en UCIP
43	6. Predictores de ingreso en UCIP
44	6.1 Utilidad de los biomarcadores
47	2. HIPÓTESIS
51	3. OBJETIVOS
55	4. MATERIAL Y MÉTODOS
57	PRIMER ARTÍCULO
69	SEGUNDO ARTÍCULO
81	TERCER ARTÍCULO
103	5. DISCUSIÓN
123	6. CONCLUSIONES
127	7. BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

ASTCT:	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
BGN:	bacilos Gram negativos
BHE:	barrera hemato-encefálica
CAPD:	<i>Cornell Assessment of Pediatric Delirium</i>
CAR-T:	<i>chimeric antigen receptor T-cell</i>
CRS:	<i>cytokine release syndrome</i>
ECIL-8:	<i>8th European Conference on Infections in Leukemia</i>
ECMO:	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>
EEG:	electroencefalograma
EMR:	enfermedad mínima residual
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
HLH:	<i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>
HTIC:	hipertensión intracraneal
IC:	intervalo confianza
ICANS:	<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>
ICE:	<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>
IEC-HS:	<i>Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome</i>
IFN- γ :	interferon- γ
IL-6:	interleuquina-6
IL-1:	interleuquina-1
LDH:	lactato deshidrogenasa
LA:	leucemia aguda
LCR:	líquido ceforraquídeo
LLA:	leucemia linfoblástica aguda
LMA:	leucemia mieloblástica aguda
MRT:	mortalidad relacionada con el tratamiento
NOPHO:	<i>Nordic Society of Hematology and Oncology</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PELOD:	<i>Pediatric Logistic OrganDysfunction</i>
PRISM3:	<i>Pediatric Risk of Mortality 3 score</i>
QTLD:	quimioterapia linfodeplección

PCR:	parada cardio-respiratoria
PCR:	proteína C reactiva
PCT:	procalcitonina
RC:	remisión completa
r/r:	recaída/refractaria
SIRS:	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SLE:	supervivencia libre de evento
SLT:	síndrome de lisis tumoral
SNC:	sistema nervioso central
SOFA:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCIP:	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica
VM:	ventilación mecánica
VNI:	ventilación no invasiva

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de artículos

La tesis consta de tres objetivos principales y tres artículos:

Artículo 1: Caballero M, Faura A, Margarit A, Bobillo-Pérez S, Català A, Alonso-Saladrigues A, Conde N, Balaguer M, Rives S, Jordan I. Outcomes for paediatric acute leukaemia patients admitted to the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 181, 1037–1045 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04292-9>

SJR Scimago Journal Rank ® 2022. Área de conocimiento: Pediatría, perinatología y salud infantil. Cuartil: Q1. SJR impact factor 1.036

Journal Citation Report (JCR) 2022. Área de conocimiento: Pediatría, perinatología y salud infantil. Cuartil: Q1. Impact factor: 3.6

El artículo 1 responde al objetivo 1 de la presente tesis doctoral.

Artículo 2: Caballero-Bellón M, Alonso-Saladrigues A, Bobillo-Pérez S, Faura A, Arqués L, Rivera C, Català A, Dapena JL, Rives S and Jordan I. Risk factors and outcome of Chimeric Antigen Receptor T-Cell patients admitted to Pediatric Intensive Care Unit: CART-PICU study. *Front. Immunol.* 14:1219289 (2023). doi: 10.3389/fimmu.2023.1219289

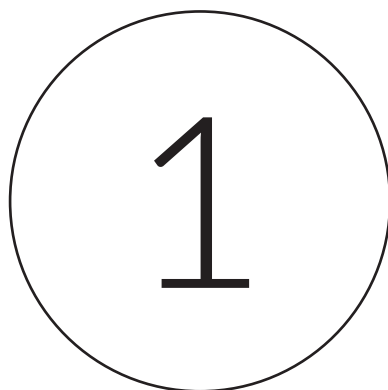
SJR Scimago Journal Rank ® 2022. Área de conocimiento: Inmunología y microbiología. Cuartil: Q1. SJR 2.022

Journal Citation Report (JCR) 2021. Área de conocimiento: Inmunología y microbiología. Cuartil: Q1. Impact factor: 7.3

El artículo 2 responde al objetivo 2 de la presente tesis doctoral.

Artículo 3: Caballero-Bellón M, Bobillo-Pérez S, Català A, Alonso-Saladrígues A, Rives S, Jordan I. Role of procalcitonin, C reactive protein and ferritin in cytokine release syndrome after CAR T-cell therapy in children and young adult.

Artículo pendiente de publicación.



INTRODUCCIÓN

1. Cáncer infantil

El cáncer infantil es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento celular y consecuente formación de tumores en niños y adolescentes. A diferencia del cáncer del adulto, donde existen una serie de factores externos implicados en su desarrollo, la biología de los tumores en el cáncer infantil se basa en una desregulación del desarrollo (1). Es la principal causa de muerte no accidental entre niños y adolescentes en países desarrollados (2,3), diagnosticándose alrededor de mil nuevos casos anuales en España (4). En los últimos años, la supervivencia de estos pacientes ha aumentado de forma notable: la tasa de supervivencia global a los 5 años se ha incrementado desde el 58% en los años setenta hasta un 86% en 2010 (Figura 1) (5). Los factores que han contribuido a este aumento son múltiples: una mayor accesibilidad a la atención médica; el cambio de paradigma en el diagnóstico y el seguimiento de los tumores pediátricos (especialmente tras la introducción de técnicas de biología molecular); la creación de grupos cooperativos internacionales, permitiendo, entre otros, el desarrollo de protocolos terapéuticos de intensidad ajustada al riesgo de recaída; el acceso a nuevos fármacos mediante ensayos clínicos, así como los avances en los tratamientos de soporte (6–8).

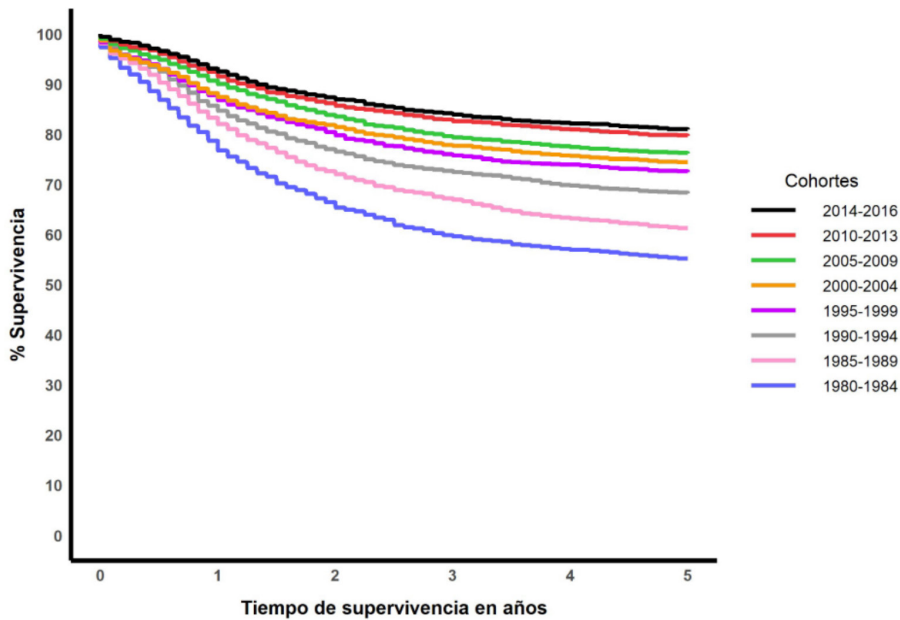


Figura 1. Supervivencia a los 5 años de los tumores malignos incluidos en el Registro Español de Tumores Infantiles por cohortes según año de incidencia (n=24.353 casos). Extraído de Peris-Bonet et al. (4).

La utilización de tratamientos oncológicos multimodales de alta intensidad se ha asociado a un aumento en la tasa de complicaciones graves que potencialmente pueden poner en riesgo la vida del paciente y precisar ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP). De hecho, la incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT, definida como fallecimiento en ausencia de enfermedad en progresión) se sitúa alrededor del 4% a los 5 años, de modo que 1 de cada 25 muertes de pacientes oncológicos pediátricos se considera MRT (9,10). La causa más frecuente de MRT son las infecciones, y varios estudios han determinado factores de riesgo que se asocian a una mayor MRT, especialmente las neoplasias hematológicas, los lactantes y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), entre otros (9,10). Estos datos subrayan la importancia de disminuir la tasa de MRT para poder continuar aumentando la supervivencia global de estos pacientes.

2. Paciente Oncológico en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica

Durante los últimos 20 años, la tasa de pacientes pediátricos que precisan ingreso en UCIP ha aumentado progresivamente, llegando hasta el 15% en 2019 según un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos (11,12). Una de las causas que determina el aumento en el número de ingresos es el incremento en un 25% de los pacientes con patología de base, especialmente cardíaca y neurológica, que son admitidos en la Unidad. Globalmente, las causas más frecuentes de ingreso en las UCIP por cualquier causa fueron la patología respiratoria, las lesiones externas y la patología congénita, mientras que aproximadamente un 4% de los pacientes ingresaron con un diagnóstico de patología oncológica (12,13).

Históricamente, los pacientes oncológicos pediátricos no se habían considerado candidatos a tratamiento en UCIP dado el mal pronóstico relacionado con su patología de base. El aumento de la supervivencia del cáncer pediátrico ha supuesto un cambio de paradigma, aumentando también la tasa de admisión en UCIP y la de supervivencia tras el ingreso (13–15). Uno de los factores clave que ha permitido mejorar las tasas de supervivencia en este grupo de pacientes ha sido la mejoría en la comunicación entre oncólogos e intensivistas. Un adecuado flujo de información entre ambos equipos permite asegurar que los médicos de UCIP son conocedores de las opciones terapéuticas y de curación de los pacientes que precisan ingreso, así como de las posibles toxicidades específicas relacionadas con las terapias recibidas. Por otro lado, los oncólogos deben tener información sobre las posibilidades terapéuticas y reversibilidad de las complicaciones que presentan, especialmente cuando precisan terapias de soporte avanzado, para asegurar una adecuada toma de decisiones. Además, esta comunicación ha favorecido también el ingreso precoz de los pacientes oncológicos de alto riesgo, asegurando así el adecuado manejo en fases iniciales de las complicaciones (16–19).

Se calcula que aproximadamente un 40 % de los niños con enfermedad oncológica precisarán tratamiento intensivo como mínimo en una ocasión, y que estar admitidos en UCIP aumenta la mortalidad. Varios estudios han analizado en profundidad los motivos de ingreso, las características clínicas, las tasas de mortalidad y los factores pronósticos de los pacientes oncológicos ingresados en UCIP. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron la sepsis y la insuficiencia respiratoria (14,18,20,21).

Las terapias intensivas más utilizadas en estos pacientes fueron soporte inotrópico (40%) y ventilación mecánica (30%), mientras que la terapia de sustitución renal fue una técnica menos utilizada, de la misma manera que lo fue la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (22).

En un metaanálisis publicado recientemente por Wösten-van Asperena et al. (22), la mortalidad en UCIP se situaba en un 27.8%, manteniéndose estable en los últimos años. Aún así, los datos son heterogéneos; otros estudios presentan tasas de mortalidad que descienden hasta 7-11%, mientras que esta aumenta hasta un 33% si se excluyen los pacientes posquirúrgicos y hasta un 46% en los niños con sepsis (14,15,18,20,23,24). En cualquier caso, la mortalidad de este grupo de pacientes es significativamente mayor que la mortalidad global del paciente pediátrico en UCIP, que se sitúa alrededor del 2%, llegando al 0.3% en pacientes previamente sanos (12).

Se han descrito varios factores de riesgo relacionados con peores resultados y con una mayor mortalidad tras el ingreso en UCIP. Uno de los determinantes más importante es la enfermedad de base: los pacientes con patología hematológica, especialmente leucemias y en concreto leucemia mieloblástica aguda (LMA) suelen presentar más gravedad y tasas de infección superiores, lo que se correlaciona con un aumento de mortalidad. Otros factores de riesgo descritos por varios autores son el antecedente de TPH, el uso de ventilación mecánica, de soporte inotrópico y de terapia de sustitución renal, el ingreso por causa infecciosa, la insuficiencia respiratoria o la patología neurológica, la presencia de neutropenia al ingreso, el valor de PRISM3 (*Pediatric Risk of Mortality 3 score*), así como la presencia de fallo en múltiples órganos (14,20-22,25,26). Es

importante destacar que estos factores de riesgo se han descrito en diferentes estudios con distintos criterios de inclusión y exclusión, tanto en relación con la patología de base (tumores sólidos, leucemia y linfoma, TPH) como al tipo de ingreso (urgentes y electivos), detallados en la Tabla 1, lo que puede conllevar discrepancias en cuanto a qué factor de riesgo tiene mayor peso. Aún así, en el metaanálisis publicado en 2019, solo se consideraron factores de riesgo de mortalidad la ventilación mecánica y el soporte inotrópico (22).

Como se ha mencionado previamente, la mayoría de los estudios han sido realizados en población muy heterogénea, incluyendo tanto pacientes con tumores sólidos como patología hematológica, así como pacientes que habían recibido previamente TPH. Existe, por tanto, poca bibliografía centrada en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente leucemia, sin antecedentes de TPH, pese a ser considerado uno de los grupos con más riesgo de ingreso en UCIP.

Autor, Año de publicación	Tipo estudio Período inclusión n	Criterios inclusión/ exclusión	Mortalidad	Factores de riesgo de mortalidad
Hallahan <i>et al.</i> 2000 (15)	Retrospectivo Unicéntrico 1987-1996 n=150	Inclusión: <u>L/L, TS, TPH</u>	27%	
Meyer <i>et al.</i> 2005 (25)	Retrospectivo Unicéntrico 2001-2003 n=32	Inclusión: L/L, TS, TPH Exclusión: posquirúrgicos	22%	<u>Univariado:</u> L/L Número de órganos en fallo Shock séptico Neutropenia VM Inotrópicos <u>Multivariado:</u> número de órganos en fallo
Dursun <i>et al.</i> 2009 (26)	Retrospectivo Unicéntrico 2004-2007 n=36	Inclusión: L/L, TS, TPH Exclusión: posquirúrgicos	55%	<u>Univariado:</u> Sepsis VM Inotrópicos Fallo multiorgánico (≥2) <u>Multivariado:</u> PRISM3
Zinter <i>et al.</i> 2014 (23)	Retrospectivo Multicéntrico 2009-2012 n=10.365 (admisiones)	Inclusión: L/L, TS, TPH Exclusión: posquirúrgicos	6.8%	<u>TS:</u> PRISM3 <u>L/L:</u> LMA PRISM3 TPH Infección
Pillon <i>et al.</i> 2019 (27)	Retrospectivo Unicéntrico 1998-2015 n=63	Inclusión: L/L, TS, HNO Exclusión: TPH	30%	<u>Univariado:</u> IRA CID Inotrópicos>2 PCR Fallo hepático <u>Multivariado:</u> IRA PCR CID
Pravin <i>et al.</i> 2020 (24)	Retrospectivo Unicéntrico 2011-2017 n=200	Inclusión: L/L, TS, TPH	9%	Ingreso debido a insuficiencia respiratoria y patología neurológica Antecedente de bacteriemia
Pechlaner <i>et al.</i> 2022 (14)	Retrospectivo Unicéntrico 2009-2019 n=338	Inclusión: L/L, TS, TPH, HNO	18%	<u>Univariado:</u> TPH Fallo multiorgánico <u>Multivariado:</u> Neutropenia grave (<500 neutrófilos/mm ³) VM

Tabla 1. Selección de estudios que evalúan los pacientes oncológicos ingresados en UCIP, mortalidad y factores de riesgo

L/L: leucemia/linfoma, LMA: leucemia mieloblástica aguda, TS: tumores sólidos, TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos, VM: ventilación mecánica, PRISM3: *Pediatric Risk of Mortality 3 score*, HNO: patología hematológica no oncológica, IRA: insuficiencia renal aguda, PCR: parada cardio-respiratoria, CID: coagulación intravascular diseminada

3. Leucemia en la edad pediátrica

La leucemia aguda (LA) es el tipo de cáncer más frecuente en pediatría, representando aproximadamente el 25% de los casos de cáncer infantil. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo más frecuente de leucemia en un 80% de los casos, mientras que el 20% restante son LMA. Ésta, pese a ser menos frecuente, se vincula al 30% de las muertes relacionadas con la leucemia en población pediátrica (5,6).

3.1 Leucemia linfoblástica aguda

La LLA se clasifica, según su inmunofenotipo, en LLA de precursores B (LLA-B) (aproximadamente 80% de los casos) y LLA-T (20% restante). El tratamiento de esta patología ha cambiado de forma significativa desde la década de 1950 cuando se consiguieron las primeras remisiones de la enfermedad con quimioterapia. En los primeros años, las tasas de supervivencia se situaban alrededor del 10-20%, lo que se explicaba por las recaídas de la enfermedad tras una primera remisión, especialmente en sistema nervioso central. En los años setenta se desarrollaron los primeros protocolos que incluían una primera fase de inducción a la remisión, seguida posteriormente de una de consolidación, que se considera hoy en día la base de los tratamientos actuales. Desde ese momento, los grupos cooperativos han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos consiguiendo un aumento de la supervivencia, que actualmente es superior al 90% en países desarrollados (4,28,29). Los protocolos actuales son similares entre los distintos grupos cooperativos y se estructuran en distintas fases. La primera es la Inducción, que tiene una duración de pocas semanas y el objetivo de conseguir la remisión completa. Posteriormente, los siguientes 6-8 meses se continúa el tratamiento con la Consolidación, una fase en la que se administra combinación de quimioterapia intensiva que se modifica según la estratificación de riesgo del paciente. En tercer lugar, se lleva a cabo una Reinducción o intensificación tardía de unas semanas de duración y finalmente el paciente recibe una terapia de baja intensidad con antimetabolitos, que se mantiene durante varios meses hasta completar 2 años desde el diagnóstico de la enfermedad, llamada Mantenimiento. Durante todo este tiempo, los

pacientes reciben también tratamiento dirigido al sistema nervioso central (SNC) en forma de quimioterapia intratecal, con el doble objetivo de tratar la enfermedad y prevenir la recaída en este compartimento (28,30). El TPH se reserva para los pacientes de muy alto riesgo como primera línea de tratamiento o en caso de recaída.

El avance en el conocimiento de la biología de la LLA, así como el desarrollo de técnicas moleculares, ha permitido mejorar la estratificación de los pacientes en función del riesgo de recaída, dando lugar a una modulación de la intensidad del tratamiento según las características clínicas, biológicas y de respuesta al tratamiento de cada paciente.

Estos tratamientos de alta intensidad se asocian a toxicidades relevantes. Se ha descrito que la MRT en los ensayos clínicos actuales se sitúa entre 2-4%, y que un 1-2% de los pacientes con LLA en primera línea de tratamiento fallecen debido a toxicidad del tratamiento estando en remisión, siendo la causa infecciosa la más frecuente (29,31). Blanco *et al.*(32) publicaron un metaanálisis incluyendo artículos publicados entre 1990-2011 con pacientes diagnosticados de LLA en primera línea de tratamiento incluidos en ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo fue determinar la mortalidad no relacionada con las recaídas. Objetivaron que la tasa de mortalidad en inducción fue de 1.38%, 1.95% en remisión y global del 3.6%. Así mismo, demostraron que los pacientes estratificados como riesgo estándar presentaban menor tasa de mortalidad global y en remisión de forma significativa. En la misma línea, O'Connor *et al.* (31) objetivaron una MRT del 2.4% entre los pacientes incluidos en el ensayo clínico UKALL 2003, siendo la principal causa las infecciones, especialmente durante la fase de Inducción. Múltiples estudios también han conseguido identificar factores asociados a un mayor riesgo de MRT, como el síndrome de Down, la edad (mayor en lactantes y adolescentes y adulto joven) y el grupo de riesgo asignado (28,31).

La recaída de la LLA ocurre en un 15-20% de los pacientes y se asocia a una menor supervivencia. En los niños recaídos tras finalizar el tratamiento, la tasa de curación se sitúa alrededor del 50% si se consigue una nueva remisión

completa (RC). Este porcentaje desciende hasta el 20-30% si la recaída ocurre durante el tratamiento. Clásicamente, el tratamiento de elección para la recaída ha sido regímenes de quimioterapia de alta intensidad con el objetivo de conseguir una segunda RC y posterior consolidación con un TPH. En la última década se han desarrollado tratamientos de inmunoterapia incluyendo blinatumomab, inotuzumab ozogamicin y terapia CAR-T (*Chimeric antigen receptor T-cell*) que han cambiado el panorama en el tratamiento de las recaídas de las LLA-B (Figura 2). Desafortunadamente estos avances aún no se han trasladado a las LLA-T. Pese a que en general se consideran menos tóxicos que la quimioterapia convencional, estos nuevos tratamientos pueden conllevar efectos secundarios específicos relacionados con su mecanismo de acción que pueden ser graves y que suponen un reto en el manejo de estos pacientes (33–35).

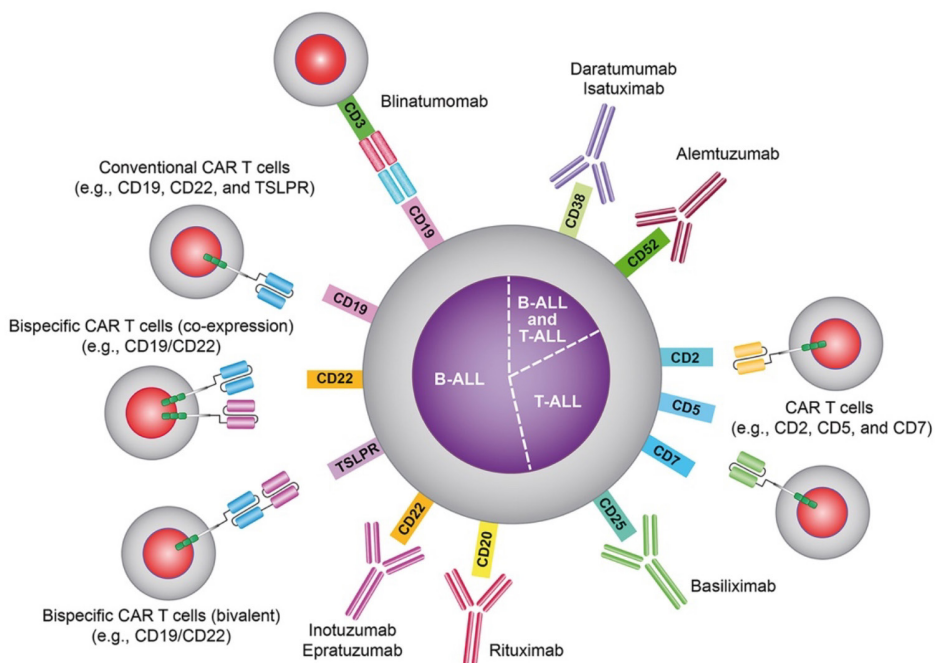


Figura 2. Inmunoterapia en leucemia aguda linfoblástica. CAR-T: *Chimeric antigen receptor T-cell*, TSLPR: *thymic stromal lymphopoietin receptor*. Extraído de Blanco et al. (30).

3.2 Leucemia mieloblástica aguda

Pese a los avances en las últimas décadas, el pronóstico de la LMA sigue siendo peor que el de la LLA, con una supervivencia global del 70% en los países desarrollados. Los protocolos actuales de tratamiento se basan en una Inducción con ciclos de quimioterapia de alta intensidad (principalmente antraciclínicos y citarabina), seguido de la fase de Consolidación con ciclos adicionales de quimioterapia o TPH en un grupo seleccionado de pacientes. Esta elevada intensidad del tratamiento se relaciona también con una mayor morbilidad y mortalidad, especialmente en forma de cardiotoxicidad e infecciones: más de la mitad de los pacientes presentarán infecciones bacterianas graves y aproximadamente un 10% infecciones fúngicas invasivas (36).

4. Pacientes con leucemia aguda en UCIP

Aproximadamente un 30% de los pacientes con leucemia aguda precisarán ingreso en UCIP durante el tratamiento (23,37,38). En 2021, Ranta *et al.* (37) publicaron un estudio retrospectivo incluyendo pacientes diagnosticados de LLA en Suecia entre 2008-2016 que estuvieran en primera línea de tratamiento. De forma similar a estudios previos, un 28% de los pacientes precisaron ingreso en UCIP durante la quimioterapia, siendo los principales motivos de ingreso la observación y la patología infecciosa. El análisis multivariado mostró que los pacientes con LLA-T y los que presentaban afectación del SNC tenían un riesgo incrementado de ingreso en UCIP. La mortalidad descrita durante el ingreso fue de un 6%, mientras que a los 30 días fue del 8%. Además, determinaron que el ingreso en UCIP aumentaba de forma significativa la mortalidad a largo plazo.

Por otro lado, en 2019 Pillon *et al.* (27) revisaron retrospectivamente los pacientes hemato-oncológicos ingresados en UCIP entre 1998-2015 sin antecedente de TPH, tanto leucemias, linfomas y tumores sólidos como pacientes con patología hematológica no neoplásica. Solo un 2% de los pacientes incluidos en el estudio precisaron ingreso en UCIP, la mayoría de los cuales estaban diagnosticados de neoplasias hematológicas y en fase de Inducción. Las causas de ingreso más frecuentes fueron insuficiencia respiratoria y, en segundo lugar,

patología infecciosa. La mortalidad descrita fue del 30% durante el ingreso y 35% a los 90 días. La parada cardiorrespiratoria (PCR), presencia de coagulación intravascular diseminada y de insuficiencia renal aguda en el momento del ingreso fueron predictores de mortalidad. Dado que en este estudio se incluyen pacientes con distinta patología de base, se desconoce si la fase del tratamiento y el estado de la enfermedad (primera línea o recaída) pudieron estar implicados en un aumento de la mortalidad durante el ingreso.

Pese a excluir a los pacientes que habían recibido TPH, estos estudios presentan algunas limitaciones, como el hecho de no incluir pacientes de alto riesgo (LMA, recaídas) o de analizar un grupo heterogéneo de pacientes, incluyendo tumores sólidos. Además, otro elemento importante para poder interpretar los resultados son los criterios y motivos de ingreso en UCIP, que difieren en función del centro y del estudio, y que pueden incluir tanto ingresos electivos como urgentes.

5. Terapia CAR-T

La terapia CAR-T es un tipo de inmunoterapia implementada en la práctica clínica en los últimos años que se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la LLA-B recaída/refractaria (r/r). Las tasas de RC superan el 80%, la mayoría de ellas con EMR negativa. Sin embargo, un número importante de estos pacientes presentarán un evento en los siguientes 12-24 meses tras la infusión, con una supervivencia libre de evento (SLE) cercana al 50%. (39-43).

Las células CAR-T autólogas se generan a través de la modificación genética de las células T del propio paciente, introduciendo un vector lentiviral con el gen que codifica el CAR. Estas células están compuestas por un receptor de superficie quimérico que contiene un dominio extracelular de unión a un antígeno y un dominio intracelular de señalización unido a una región coestimuladora como CD28 o 4-1BB. La porción extracelular permite el reconocimiento específico de un antígeno, como CD19 en la LLA-B, mientras que la porción intracelular se encarga de estimular la proliferación de linfocitos T que activan un mecanismo inflamatorio resultando en la eliminación de las células B (44).

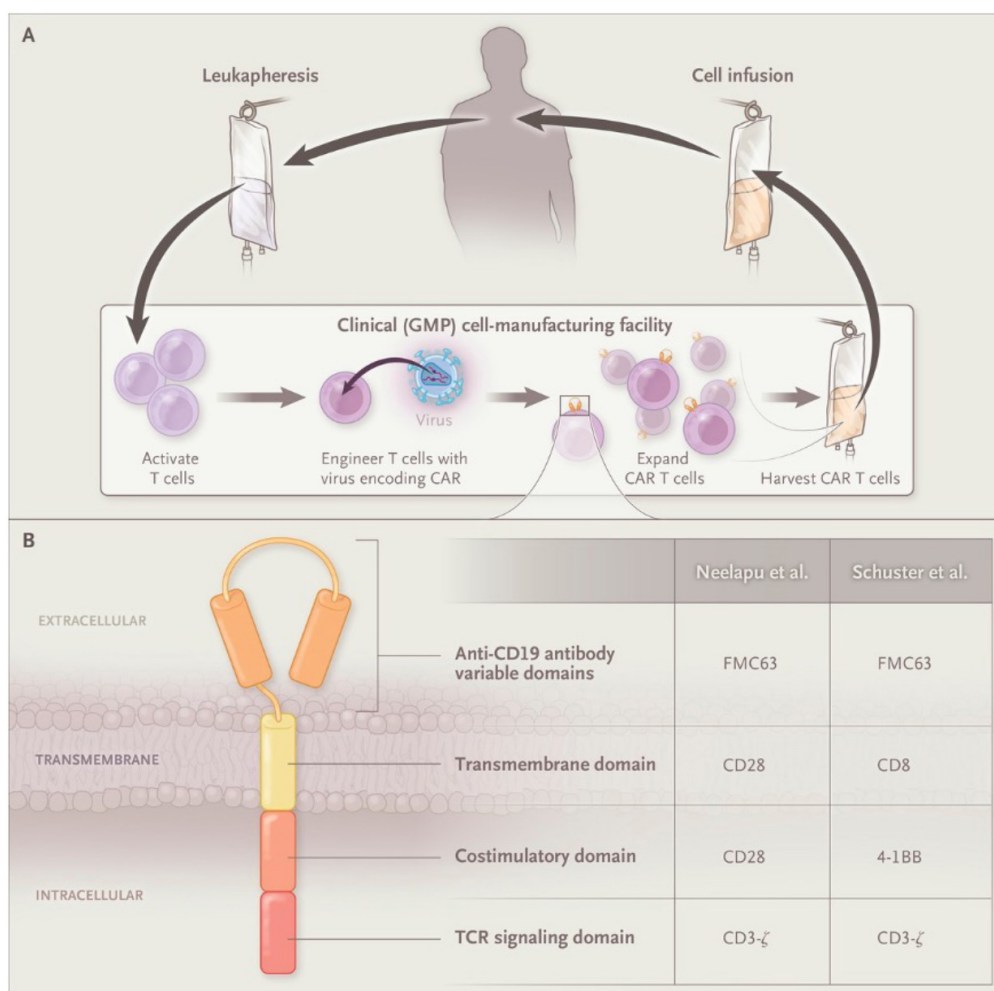


Figura 3. Mecanismo de producción y estructura de las células CAR-T. CAR-T: *Chimeric antigen receptor T-cell*. Extraído de et al. (45).

Actualmente, y según el Protocolo del Ministerio de Sanidad, el tratamiento con tisagenlecleucel se considera indicado en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años que presenten LLA-B refractaria o recaída que cumplan los siguientes criterios: 1) segunda o posterior recaída tras tratamiento convencional con quimioterapia/anticuerpos monoclonales, 2) cualquier recaída tras TPH, 3) enfermedad refractaria a dos líneas de tratamiento, 4) recaída refractaria a una línea de tratamiento, 5) pacientes en recaída que no se consideran candidatos a TPH por criterios clínicos.

Los efectos adversos más frecuentes no-hematológicos que ocurren tras la infusión de las células CAR-T son el CRS *cytokine release syndrome* (CRS) y *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS), causados por la activación del sistema inmune y la liberación de citoquinas.

Pese a la elevada tasa de remisión alcanzada tras la terapia CAR-T, la supervivencia libre de evento es del 57% y el 49% a los 12 y 24 meses, respectivamente, en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes (43). En estos casos, las opciones terapéuticas son muy limitadas y las tasas de supervivencia muy bajas (41,43,46,47). Existen tres patrones principales de recurrencia de la enfermedad: CD19-positivo, CD19-negativo y cambio de linaje de linfóide a mieloide. La pérdida precoz del CAR-T *per se* es uno de los factores de riesgo de recaída de la enfermedad. También se ha asociado a un mayor riesgo de recaída la carga tumoral previa a la infusión, la utilización previa de blinatumomab, mayor edad y constructos 4-1BB, todos ellos relacionados con las recaídas CD19-negativas. Por otro lado, un número elevado de remisiones completas previo a la terapia se ha asociado a recaída CD19-positiva, mientras que la presencia de reordenamiento de *KMT2A* se relaciona con cambio de linaje (48–51).

5.1 Síndrome de liberación de citoquinas

El CRS, del acrónimo en inglés *cytokine release syndrome*, es la toxicidad más frecuente tras la terapia CAR-T, ocurriendo en la mayoría de pacientes (85–93%) y siendo grave hasta en un 48% de los casos (40,46,52).

5.1.1 Fisiopatología

Tras la infusión de las células CAR-T, se produce una liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios que conduce a un estado supra fisiológico de inflamación sistémica. Estas citoquinas activan, a su vez, a células presentadoras de antígenos y linfocitos T, que liberan interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-1 (IL-1), moléculas que tienen un papel clave en el desarrollo del CRS. IL-6, secretada tras la activación de las células endoteliales, se relaciona con la fuga capilar, hipotensión, activación de la cascada del complemento y de la coagu-

lación y disfunción miocárdica. Otras citoquinas secretadas, como Interferón γ (IFN- γ), se relacionan con la activación macrofágica, liberando citoquinas y contribuyendo a la exacerbación del CRS. Además, otros biomarcadores de daño endotelial como Angiopoyetina-2 y factor de *von Willebrand* se han relacionado con la gravedad del CRS, y son causantes de la pérdida de integridad vascular, fuga capilar y coagulopatía de consumo.

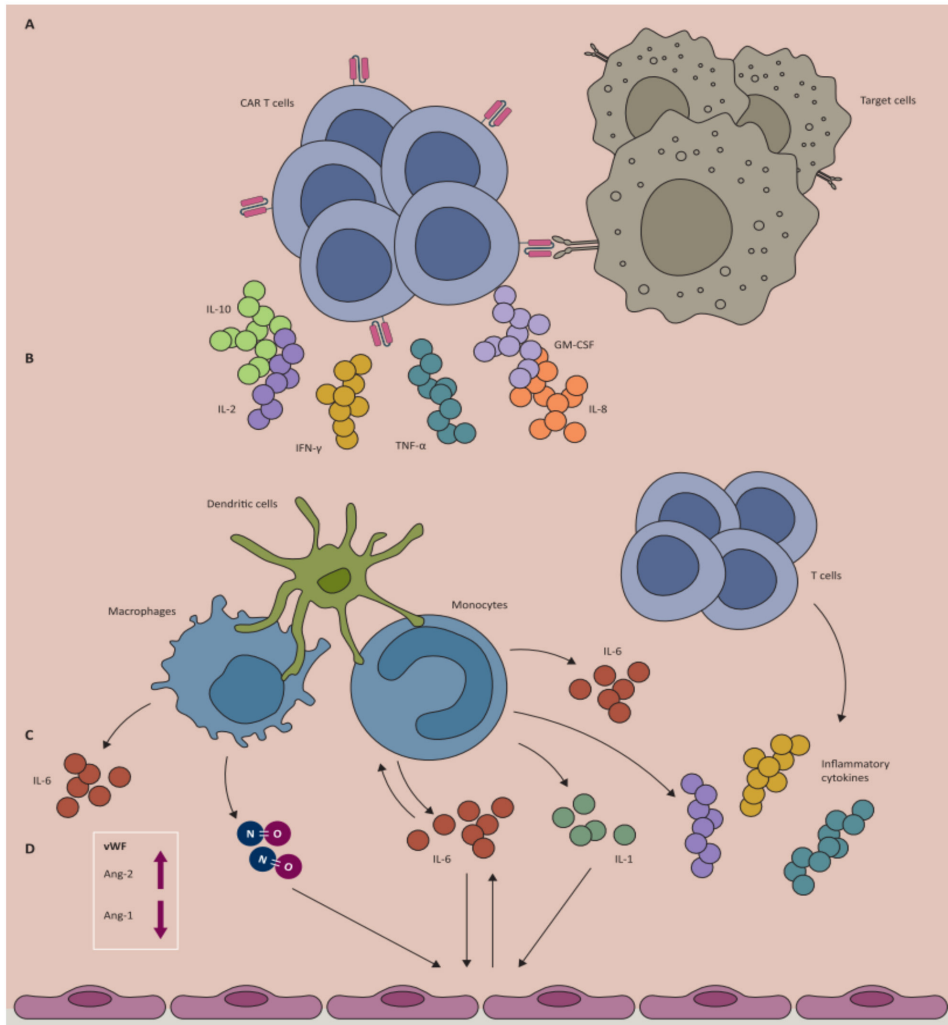


Figura 4. Fisiopatología de CRS, extraído de Schubert et al. (53).

TNF- α : factor de necrosis tumoral α , IFN- γ : Interferón- γ , IL: interleuquina, GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, NO: óxido nítrico, vWF: factor *von Willebrand*, Ang-2: angiopoyetina-2

5.1.2 Manifestaciones clínicas del CRS

El espectro de manifestaciones clínicas del CRS es muy amplio, desde síntomas inespecíficos pseudogripales leves hasta manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente. Los síntomas leves incluyen fiebre (que suele ser el síntoma más precoz), astenia, cefalea, exantema, artralgias y mialgias. A medida que el CRS avanza puede aparecer fiebre persistente, hipotensión, hipoxia, coagulopatía, insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico.

El tiempo medio desde la infusión de la terapia CAR-T hasta el desarrollo del CRS puede variar en función del tipo de constructo. En el caso de pacientes con LLA-B que reciben CAR-T con dominio coestimulador 4-1BB, suele aparecer entre 3-7 días tras la infusión, mientras que el dominio coestimulador CD28 se asocia a un CRS más precoz (44,54,55).

5.1.3 Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar CRS se ha relacionado tanto con el propio CAR-T como con características clínicas del paciente. Así, las células CAR-T con dominio coestimulador CD28, la cantidad de células infundidas y la expansión del CAR-T (a su vez relacionada con la carga tumoral y la dosis administrada) se relacionan con mayor riesgo de desarrollar CRS. Por otro lado, en relación a las características del paciente, una elevada carga de enfermedad previo al tratamiento, el inicio precoz del CRS (<72 horas), la LLA como enfermedad de base, la presencia de un estadio inflamatorio basal (con niveles elevados de ferritina) y activación endotelial (trombocitopenia) y la quimioterapia de linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida han demostrado aumentar también el riesgo de CRS (53,56–61).

5.1.4 Gradación

Desde el desarrollo de la terapia CAR-T se han utilizado múltiples escalas de gradación para el CRS. Como consecuencia, la gravedad del CRS reportada en los distintos ensayos clínicos y con la utilización de diferentes constructos

CAR-T puede diferir según la escala utilizada, dificultando la interpretación de estos resultados.

En 2018, en una reunión organizada por la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, (ASTCT), se consensuaron las guías de gradación y manejo utilizadas actualmente que han permitido uniformizar la categorización de la gravedad tanto del CRS como del ICANS (62). La clasificación del CRS según la ASTCT está detallada en la Tabla 2. Para su correcta interpretación, es importante tener en cuenta algunos factores. En primer lugar, el grado de CRS está determinado por la fiebre, hipotensión e hipoxia, de manera que las toxicidades en otros órganos se gradúan en función de otras clasificaciones, pero no influyen en la gravedad del CRS. En segundo lugar, la fiebre (definida como temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ no atribuible a otras causas) puede verse alterada por tratamiento antipirético o anti-citoquinas administrado durante el transcurso de CRS. En estos casos, la fiebre no se considera un parámetro necesario para el CRS, y son la hipotensión y la hipoxia lo que definen la gravedad. En tercer lugar, el grado máximo de CRS está determinado por el parámetro de mayor gravedad.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Fiebre	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	Fallecimiento a consecuencia del CRS
Hipotensión	-	No precisa inotrópicos	1 inotrópico	>1 inotrópico	
Hipoxia	-	Precisa oxígeno de bajo flujo (≤ 6 l/min; cánulas nasales)	Precisa oxígeno de alto flujo (≥ 6 l/min; gafas nasales de alto flujo, mascarilla reservorio o mascarilla Venturi)	Precisa presión positiva (CPAP, BiPAP, VM)	

Tabla 2. Clasificación de gravedad del CRS según las guías de consenso de ASTCT. Adaptado de Schubert et al. y Lee et al. (53,62). CPAP: *continuous positive airway pressure*, BiPAP: *bilevel positive airway pressure*, VM: ventilación mecánica.

5.1.5 Tratamiento

El reconocimiento precoz del CRS y un manejo multidisciplinar incluyendo a los equipos de hematología, enfermería y de UCIP es crucial para asegurar el correcto tratamiento de estos pacientes. El CRS grado 1 se caracteriza por la presencia de fiebre que puede ir asociada a otros síntomas inespecíficos. Dado que el CRS es un diagnóstico de exclusión, ante la presencia de fiebre es imprescindible descartar infección con la extracción de cultivos y asegurar una correcta cobertura antibiótica adaptada a las guías hospitalarias de cada centro. En caso de CRS grado 1, se recomienda tratamiento antitérmico y una monitorización estrecha del paciente. Si se añade hipotensión y/o hipoxia, progresando hasta CRS grado 2, se recomienda administración de fluidos para el tratamiento de la hipotensión, así como el inicio de oxigenoterapia de bajo flujo. Es importante remarcar que la reposición de fluidos debe manejarse con cautela en estos pacientes: el daño endotelial y la fuga capilar en una situación de sobrecarga hídrica pueden empeorar el edema ya presente por el propio CRS. Según las recomendaciones actuales, en el caso de CRS grado 2 se recomienda la utilización de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6. Como se ha mencionado previamente, IL-6 tiene un papel clave en el desarrollo del CRS, de modo que tocilizumab ha sido uno de los pilares en el manejo de esta toxicidad, y su utilización en esta indicación fue aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2017. La utilización de este fármaco ha evolucionado a lo largo del tiempo: en los primeros ensayos clínicos, su administración estaba reservada para los casos de CRS grave (grado 4), pero tras demostrar su eficacia en el tratamiento del CRS sin afectar a la expansión de las células CAR-T (63), actualmente está indicado en las fases más precoces de CRS \geq grado 2. En caso de refractariedad tras una primera dosis de tocilizumab, se puede considerar una segunda dosis y/o la utilización de corticoides. En los casos de CRS grave (3-4) que se ha mostrado refractario a tocilizumab y corticoides, se considera la utilización de otros fármacos anti-citoquinas, como siltuximab (anti-IL-6) y anakinra (anti-IL-1) (53,60,62,64-68).

	Tratamiento	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> - Antitérmicos, fluidos EV - Despistaje de patología infecciosa, considerar antibióticos de amplio espectro 	
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <i>Mantener tratamiento de soporte CRS Grado 1</i> - Bolus de fluidos EV - Oxigenoterapia de bajo flujo según parámetros de oxigenación - Tocilizumab* 	
Grado 3	Ingreso en UCIP	<ul style="list-style-type: none"> <i>Mantener tratamiento de soporte CRS Grado 1</i> - Tocilizumab (segunda dosis)* - Valorar corticoides - Soporte inotrópico según estado hemodinámico - Oxigenoterapia de alto flujo - Considerar otras anti-citoquinas en grado 3-4
Grado 4		<ul style="list-style-type: none"> <i>Mantener tratamiento de soporte CRS Grado 1</i> - Tocilizumab (segunda dosis)* - Corticoides, valorar megabolus - Soporte inotrópico según estado hemodinámico - Oxigenoterapia con presión positiva - Considerar otras anti-citoquinas

Tabla 3. Manejo del CRS, adaptado de Schubert et al. (53). EV: endovenoso. *Dosis de tocilizumab: 12 mg/kg en pacientes <30 kg, 8 mg/kg en pacientes ≥30 kg.

5.2 Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno-efectoras

La neurotoxicidad relacionada con el CAR-T, conocida como ICANS, del acrónimo en inglés *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, es otro de los efectos secundarios más frecuentes. Se desarrolla hasta en un 64% de los pacientes, pudiendo ser grave hasta en el 21% de los casos. Suele presentarse de forma simultánea al CRS o tras su resolución, aunque en algunas ocasiones también puede ser independiente de este (39,46,53,55,56,66,69).

5.2.1. Fisiopatología

A diferencia del CRS, una entidad con una fisiopatología bien conocida, no se ha conseguido determinar completamente el mecanismo a través del cual se produce la neurotoxicidad. Se han descrito varios factores implicados en el ICANS: el paso de células CAR-T al sistema nervioso central (SNC), la activación endotelial causando la alteración de la barrera hemato-encefálica (BHE), la difusión de citoquinas al líquido cefalorraquídeo (se ha objetivado elevación

de citoquinas en los pacientes que han desarrollado ICANS en varios ensayos clínicos), así como la activación de células de la microglía y/o células mieloides en el SNC que, a su vez, contribuyen a la secreción de IL-6 y IL-1 (53,70-72).

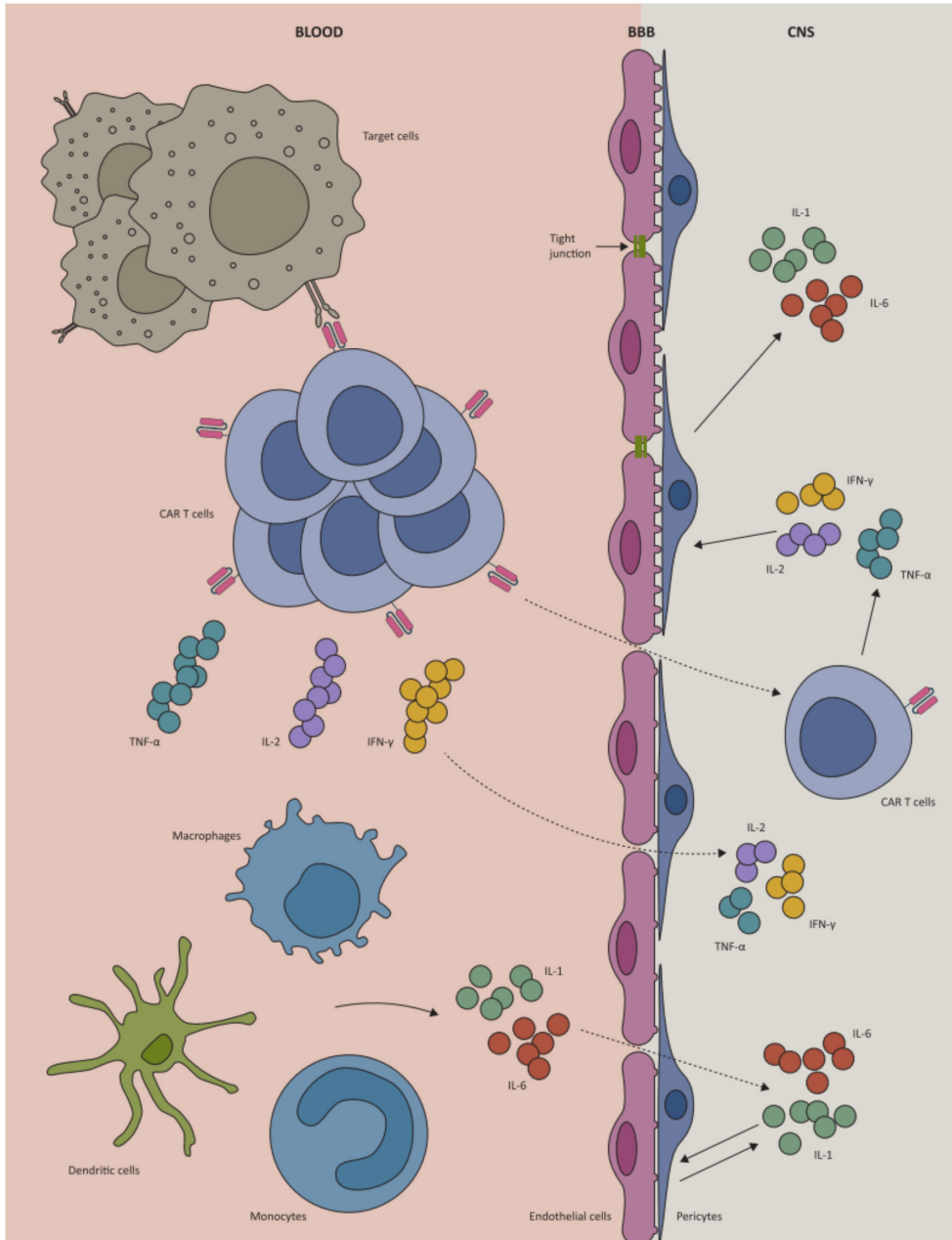


Figura 5. Fisiopatología de ICANS, extraído de Schubert et al. (53).

TNF- α : factor de necrosis tumoral α , IFN- γ : Interferón- γ , IL: interleuquina

5.2.2. Manifestaciones clínicas

ICANS se manifiesta en forma de encefalopatía tóxica, con síntomas que varían en función de la gravedad. En estadios iniciales se puede observar una disminución de la atención, afasia de expresión y alteración en la escritura, signos que suelen ser característicos de la neurotoxicidad y manifestarse de forma precoz. Esta clínica puede progresar hasta alteración del nivel de consciencia, crisis convulsivas y edema cerebral con aumento de la presión intracraneal. Aunque poco frecuente, se han descrito casos de neurotoxicidad grave con edema cerebral que ha resultado fatal; en todos ellos ICANS estaba asociado a CRS.

Habitualmente, ICANS se puede presentar de forma bimodal, ocurriendo los primeros 4-5 días tras la administración del tratamiento, con una segunda fase que suele producirse de forma más tardía tras la resolución del CRS. También se han descrito casos de neurotoxicidad retardada en aproximadamente un 10% de los pacientes, con clínica que aparece 3-4 semanas tras la administración del CAR-T (53,73).

5.2.3 Factores de riesgo

La incidencia y gravedad de ICANS difiere de forma significativa según el tipo de constructo: aquellos con dominio coestimulador CD28 presentan de forma más frecuente neurotoxicidad (hasta un 67% de los casos, grave en un 20-30%) que los constructos 4-1BB. La presencia y gravedad de CRS se ha relacionado también con la aparición y grado de neurotoxicidad. Finalmente, el antecedente de patología neurológica y la carga tumoral también han sido considerados factores de riesgo de neurotoxicidad (46,67,74-76).

5.2.4 Gradación

De la misma manera que en el CRS, desde el desarrollo de la terapia CAR-T se han utilizado múltiples sistemas para clasificación de gravedad de neurotoxicidad, utilizando desde 2018 la escala de consenso de la ASTCT (62), detallada en la Tabla 4.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Puntuación escala ICE en niños ≥ 12 años	7-9	3-6	0-2	0 (pacientes en los que no se puede realizar escala ICE)	Fallecimiento a consecuencia de ICANS
Puntuación escala CAPD en niños < 12 años	1-8	1-8	≥ 9	Imposibilidad de realizar escala CAPD	
Depresión nivel de consciencia	Despierta de forma espontánea	Despierta con estímulo auditivo	Despierta únicamente con estímulo táctil	No despierta o precisa estímulo vigoroso o repetitivo para despertar; estupor o coma	
Convulsión	N/A	N/A	Crisis focal/generalizada que resuelve rápidamente o alteración EEG que resuelve con intervención	Crisis > 5 minutos o crisis clínicas o eléctricas repetidas sin normalización del estado basal entre episodios	
Debilidad motora	N/A	N/A	N/A	Debilidad motora focal, como hemiparesia o paraparesia	
Elevación HTIC o edema cerebral	N/A	N/A	Edema focal en la neuroimagen	Postura de descerebración o decorticación, parálisis VI NC, papiledema, tríada de Cushing o signos de edema cerebral difuso	

Tabla 4. Clasificación de gravedad de ICANS según las guías de consenso de ASTCT. Adaptado de Lee et al. (62). N/A: no aplica, EEG: electroencefalograma, HTIC: hipertensión intracraneal, NC: nervio craneal

De la misma forma que en el CRS, el grado de ICANS se define según el parámetro de mayor gravedad. Para la valoración de la encefalopatía de forma objetiva se utilizan distintas escalas adaptadas a la edad del paciente: en niños ≥ 12 años se utiliza la escala *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* (ICE), que valora orientación, capacidad de nombrar objetos y de obedecer órdenes, escritura y atención. En niños pequeños, se usa la escala *Cornell Assessment of Pediatric Delirium* (CAPD), que valora la interacción del niño con el entorno.

También es importante tener en cuenta que tanto el temblor como las mio-clonías, síntomas que pueden estar asociados a ICANS, no influyen en el grado de ICANS.

5.2.5 Tratamiento

Dado que la clínica inicial de ICANS puede ser sutil, es clave la monitorización y el control clínico adecuado de estos pacientes para un diagnóstico y manejo precoz.

En los casos de ICANS grado 1, el manejo estándar se basa en tratamiento de soporte y monitorización. Cuando aparece clínica neurológica, se deben excluir también otras causas, como hemorragia cerebral o infecciones del SNC.

A diferencia del CRS, donde el tratamiento de primera línea es el tocilizumab, el fármaco de primera línea para ICANS son los corticoides, que se pueden considerar utilizar en ICANS grado 2 y son recomendados en ICANS grave (≥ 3). Teniendo en consideración que tocilizumab no cruza la BHE, se ha observado que tiene una eficacia limitada en pacientes con ICANS aislado y que puede incluso aumentar la frecuencia y el riesgo de ICANS, a través del incremento de los niveles de IL-6 en el LCR. De modo que el uso de tocilizumab se reserva para los casos con ICANS asociado a CRS.

La duración del tratamiento con corticoides no está claramente establecida, aunque es importante tener en cuenta que existe controversia sobre los efectos que pueden tener los corticoides en la eficacia del CAR-T. En los pacientes con ICANS con CRS concomitante, o aquellos con ICANS aislado que no responden a corticoides, se debe considerar también el tratamiento con siltuximab (anti IL-6). Además, también debe contemplarse el uso de anakinra (anti receptor de IL-1) en casos de escasa respuesta al tratamiento de primera línea.

En pacientes graves, además del tratamiento con corticoides, se recomienda tratamiento de soporte en UCIP para vigilancia neurológica estrecha, así como tratamiento de HTIC y edema cerebral.

Está indicada también la realización de pruebas de neuroimagen que, aunque pueden ser normales en el contexto de ICANS, pueden descartar otras etiologías y objetivar la presencia de edema.

En relación a las crisis convulsivas, deben tratarse según los protocolos habituales. El papel de los fármacos antiepilépticos profilácticos también está en discusión, y actualmente se reserva para los casos con antecedentes de patología neurológica o infiltración previa del sistema nervioso central (53,67,71,77).

	Tratamiento	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> - Vigilancia clínica - Descartar otras etiologías: valorar EEG, prueba de imagen, punción lumbar 	
Grado 2	<i>Mantener tratamiento de soporte ICANS Grado 1</i> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar corticoides (dexametasona 10 mg cada 6 horas) 	
Grado 3	Ingreso en UCIP	<i>Mantener tratamiento de soporte ICANS Grado 1</i> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoides (dexametasona 10-20 mg cada 6 horas) - Tratamiento de crisis con antiepilépticos - Considerar protección de la vía aérea - Considerar siltuximab si CRS concomitante/refractario
Grado 4		<i>Mantener tratamiento de soporte ICANS Grado 1</i> <ul style="list-style-type: none"> - Megabolus de corticoides (metilprednisolona 1g/día) - Tratamiento de crisis con antiepilépticos - Protección vía aérea - Tratamiento de HTIC - Considerar siltuximab si CRS concomitante/refractario

Tabla 5. Manejo del ICANS, adaptado de Schubert et al. y Yakoub-Agha et al. (53,67). EEG: electroencefalograma, CRS: *cytokine release syndrome*, HTIC: hipertensión intracraneal

5.3 Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome (IEC-HS)

La linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a terapia CAR-T (carHLH) es una toxicidad relacionada con el tratamiento descrita recientemente. Presenta manifestaciones clínicas similares a la linfohistiocitosis hemofagocítica/activación macrofágica consistentes en un síndrome hiperinflamatorio con hiperferritinemia, coagulopatía, disfunción hepática y citopenias, entre otros (78,79). Se considera que aproximadamente entre 1-14% de los pacientes desarrollan

carHLH, datos que varían según la serie (70,80). Aun así, la incidencia real es desconocida, lo que se podría explicar porque la mayoría de los síntomas y signos son superponibles al CRS grave y porque los criterios diagnósticos han cambiado a lo largo de los años.

En 2023, Hines *et al.* (81), publicaron los criterios diagnósticos de IEC-HS, nuevo término propuesto para definir esta entidad. Uno de los puntos clave de estos criterios es la independencia clínica del carHLH respecto al CRS. Así, se considera que se trata de un síndrome hiperinflamatorio con las siguientes características: 1) las manifestaciones son similares a la activación macrofágica/HLH, 2) son atribuibles a terapias inmuno efectoras y 3) se asocian a progresión o nuevo inicio de citopenias, hiperferritinemia, coagulopatía con hipofibrinogenemia y/o elevación de transaminasas.

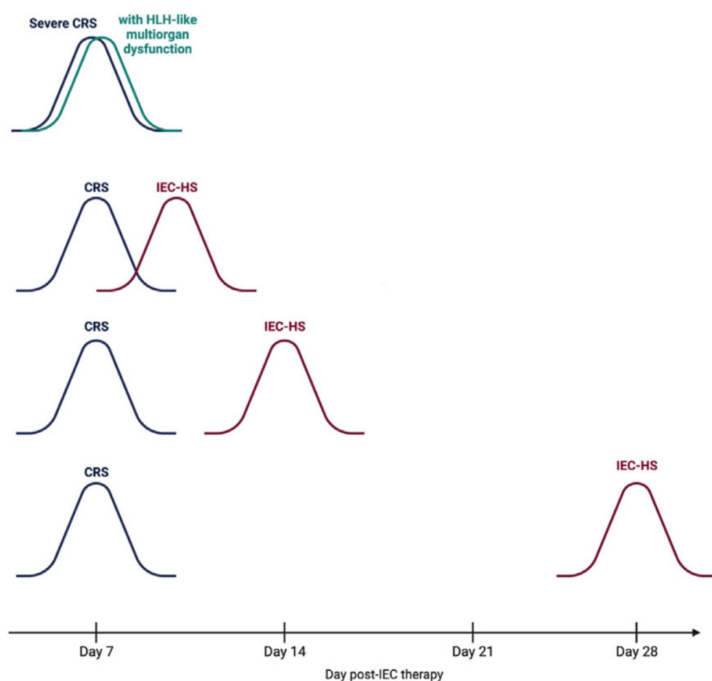


Figura 6. Presentación en el tiempo de CRS y IEC-HS, extraído de Hines *et al.* (81).

CRS: *cytokine release syndrome*, IEC-HS: *Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome*.

En relación al tratamiento, el manejo inicial de IEC-HS es similar al de los pacientes con CRS grave. En algunos casos se ha descrito la utilización de etopósido, anakinra, ciclofosfamida y adsorción extracorpórea de citoquinas con éxito, mientras que otros tratamientos como ruxolitinib han sido recientemente descritos para esta toxicidad. A diferencia de los pacientes que desarrollan CRS, que suelen responder al tratamiento, IEC-HS se asocia a una elevada mortalidad (80–82).

5.4 Pacientes CAR-T en UCIP

Según los datos publicados, aproximadamente un 50% de los pacientes pediátricos precisarán ingreso en UCIP para el manejo de las toxicidades asociadas al CAR-T, especialmente en caso de CRS/ICANS \geq grado 3. Aun así, no existen guías clínicas específicas sobre el manejo de estos pacientes durante el ingreso en UCIP, habiendo diferencias entre instituciones. En el caso del Hospital Sant Joan de Déu, el manejo se resume en la Figura 5.

Existen algunos estudios centrados en el soporte y tratamiento utilizados durante el ingreso en UCIP de estos pacientes. Gutiérrez et al. (83) publicaron un estudio multicéntrico incluyendo 11 centros de Estados Unidos con pacientes con leucemia y linfoma que precisaban ingreso en UCIP tras la administración de la terapia CAR-T. Pese a que la mayoría de los centros se basaban en el consenso de ASTCT para gradación de CRS e ICANS, aproximadamente un 10% de los casos utilizaba diferentes escalas de gradación. De la misma manera, las guías de manejo clínico también diferían de forma significativa en función del centro. En este estudio se objetivó una variabilidad entre centros en algunos de los parámetros analizados. En la mayoría de los hospitales, los criterios de ingreso en UCIP en los pacientes con neurotoxicidad eran similares, mientras que diferían en el caso de CRS (ingreso para observación vs. ingreso para tratamiento activo). Se consideró que la utilización de fármacos inotrópicos, monitorización con EEG, uso de antiepilépticos y tratamiento con tocilizumab era equiparable entre los centros. Contrariamente, la utilización de fluidos endovenosos, el soporte respiratorio, manejo de edema cerebral y uso de corticoides y otras anti-citoquinas variaba en función del centro. Es decir, que

la indicación, momento de administración y dosis de corticoides, anakinra y siltuximab en casos de CRS e ICANS refractarios no eran uniformes entre los distintos centros, viéndose probablemente influenciados por la discusión caso a caso entre los equipos de UCIP y Hematología.

Pese a la elevada necesidad de ingreso en UCIP de estos pacientes, los datos disponibles sobre factores de riesgo de ingreso y evolución posterior de pacientes pediátricos son escasos. Azoulay et al. (84), en un estudio multicéntrico incluyendo población adulta, observaron una tasa de ingreso en UCIP del 27%. Además, objetivaron que la fragilidad, la infección bacteriana confirmada y el hecho de necesitar tratamiento de soporte durante las primeras 24 horas de ingreso eran factores de riesgo independientes de mortalidad a los 90 días.

Dado que la terapia CAR-T se asocia a toxicidades específicas que pueden ser graves y comprometer la vida del paciente, precisando ingreso en UCIP en un número elevado de casos, poder determinar los factores de riesgo de ingreso, así como conocer las toxicidades y las posibles complicaciones asociadas, puede mejorar el manejo de estos pacientes.

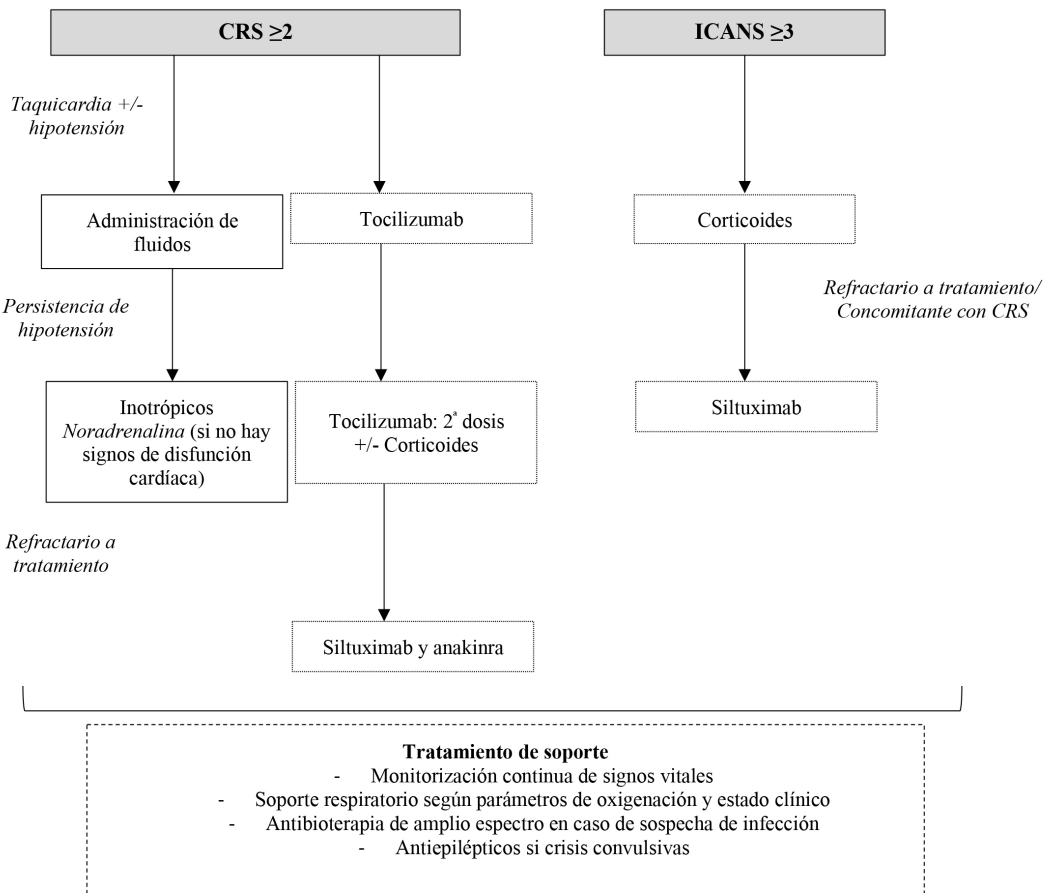


Figura 5. Algoritmo de manejo de los pacientes con CRS e ICAN grave que precisan ingreso en UCIP.

6. Predictores de ingreso en UCIP

La utilización de escalas y/o marcadores que permitan identificar aquellos pacientes con elevado riesgo de mortalidad es imprescindible para optimizar el soporte y asegurar un correcto tratamiento.

Las escalas más utilizadas actualmente al ingreso en UCIP no contemplan algunos factores y parámetros particulares de este grupo de pacientes, como la presencia de aplasia grave. Por tanto, las herramientas actuales para decidir el manejo de estos pacientes se basan en protocolos clínicos que toman en consideración las constantes vitales, estado clínico, resultados de laboratorio y patología de base.

La escala más utilizada para valorar riesgo de mortalidad tras el ingreso en UCIP es el PRISM III (85), basado en 14 variables que corresponden a parámetros de tensión arterial, lactato, afectación neurológica y oxigenación, aunque no se modifica según la patología de base. O-PRISM es una variación de PRISM III (86) modificada para pacientes oncológicos. Esta escala incluye el valor de proteína C reactiva (PCR), la presencia de hemorragia macroscópica y de enfermedad injerto contra el huésped, parámetro únicamente aplicable a pacientes que han recibido TPH. Otras escalas, como *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) y *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) son de utilidad en pacientes sépticos, aunque no incluyen factores de riesgo propios de los pacientes oncológicos (87,88). Es decir, que en el momento actual no se dispone de escalas predictoras de mortalidad diseñadas para pacientes oncológicos, siendo difícil prever la evolución de un paciente tras el ingreso en UCIP. Definir los factores de riesgo asociados a mortalidad durante el ingreso en UCIP puede ayudar a desarrollar escalas específicas adaptadas a estos pacientes.

6.1 Utilidad de los biomarcadores

El uso de biomarcadores puede resultar una herramienta útil tanto para el diagnóstico diferencial entre patologías con similar presentación clínica como para determinar el riesgo de ingreso en UCIP y de mortalidad de los pacientes pediátricos oncológicos. Los biomarcadores, según la definición de la OMS de 2001, son cualquier sustancia, estructura o proceso que se puede medir en el cuerpo humano o en sus productos y que influencia o predice la incidencia o evolución de una enfermedad (89). En pediatría, uno de los principales usos de los biomarcadores ha sido en contexto de inflamación. En condiciones de inflamación y daño tisular, se produce una elevación de sustancias llamadas reactantes de fase aguda. La PCR y procalcitonina (PCT) son dos reactantes de fase aguda ampliamente utilizados en pediatría. Mientras que la PCR se considera inespecífica en contexto de infección, ya que se eleva en múltiples procesos inflamatorios, la PCT parece superior en la detección de infección bacteriana aguda (90). La PCT es un péptido de 116 aminoácidos que aumenta sus niveles en sangre en presencia de lipopolisacáridos bacterianos, así como tras el estímulo de varias citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8).

Sus niveles aumentan de forma precoz tras un estímulo (3-4 horas), llegando a su máximo a las 6 horas, y con una vida media de entre 24-36 horas (91). Actualmente se considera un biomarcador precoz de sepsis, de modo que niveles >2 ng/ml son muy sugestivos de infección bacteriana potencialmente grave y >10 ng/ml se asocian a disfunción orgánica secundaria a sepsis. Aun así, no se ha conseguido correlacionar los niveles de PCT con el tratamiento de soporte que precisan estos pacientes, siendo su utilidad pronóstica limitada (92-94). Pese a que es muy sugestivo de infección bacteriana, se ha observado que los niveles de PCT también pueden elevarse en ausencia de infección, como en casos de respuesta inflamatoria sistémica debido a otras etiologías (politraumatismo, parada cardiorrespiratoria).

En los pacientes CAR-T, los biomarcadores han demostrado ser predictores de CRS grave. Se ha observado que niveles basales de ferritina elevados (relacionados con inflamación previa a la terapia CAR-T) así como algunas citoquinas, se correlacionan con el riesgo de CRS. De hecho, existe un modelo con capacidad de predecir CRS grave basándose en los niveles de 3 citoquinas: IFN γ , IL13, and MIP1 α . La medición de estos parámetros no es una técnica ampliamente disponible en todos los centros, de modo que su utilidad en la práctica diaria es limitada. Otros marcadores, como PCR y ferritina, se han relacionado también con CRS, aunque no han sido capaces de predecir los casos graves (65,95,96).

Por otro lado, algunas de las citoquinas que se elevan tras la terapia CAR-T, como es el caso de IL-6, puede verse alterada por otras causas, como la sepsis. De hecho, en un estudio recientemente publicado en población adulta con patología oncológica e infección, se observó que los niveles máximos de IL-6 en contexto de sepsis se correlacionaban con la supervivencia (97).

Tras la infusión de las células CAR-T, uno de los grandes retos consiste en distinguir CRS de infección, especialmente en los estadios iniciales del CRS donde la fiebre puede ser el único síntoma. En un estudio llevado a cabo en población adulta, los niveles elevados de PCT se asociaron de forma significativa a la presencia de infección bacteriana, pero su papel y utilidad tras la terapia CAR-T, especialmente en población pediátrica, no ha sido estudiada.

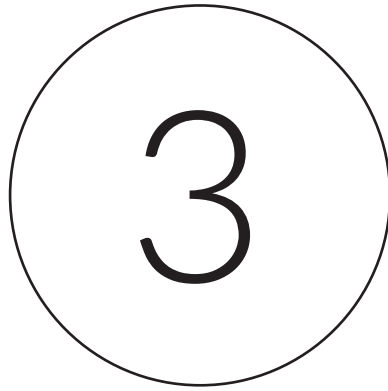
En conclusión, los pacientes oncológicos pediátricos precisan ingreso en la UCIP de forma frecuente para el manejo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, que se asocia a un aumento en la mortalidad. Algunos grupos de pacientes presentan un riesgo específico debido a su patología de base, aunque los factores de riesgo de ingreso en UCIP no están claramente descritos. De la misma manera, existen pocas herramientas que puedan predecir tanto el riesgo de ingreso en UCIP como la evolución que presentarán estos pacientes.



HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de los pacientes oncológicos no están completamente definidos. Se han identificado factores intrínsecos y extrínsecos al paciente, e incluso existen algunas escalas de riesgo de mala evolución, pero las publicaciones en pediatría son muy escasas. Los biomarcadores parecen ser útiles para estratificar a algunos pacientes y apuntar a una mayor probabilidad de requerir ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, pero falta demostrar el papel de algunos de ellos, como es el caso de la procalcitonina. Además, la mayoría de estudios se han llevado a cabo en pacientes adultos, y en poblaciones heterogéneas, en las que no están incluidos pacientes sometidos a nuevas terapias, como el *Chimeric Antigen Receptor T-cell*. La caracterización de grupos específicos de pacientes oncológicos pediátricos que precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, como aquellos con leucemia aguda sin antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos y los pacientes tratados con *Chimeric Antigen Receptor T-cell*, así como la utilización de biomarcadores en este contexto, podría mejorar la identificación de pacientes con elevado riesgo de complicaciones y mortalidad, con el objetivo de asegurar una detección precoz de las complicaciones y optimizar su tratamiento y manejo clínico.



OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo general de la tesis es conocer con detalle determinadas poblaciones específicas de pacientes oncológicos con alto riesgo de complicaciones potencialmente mortales que precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, con la finalidad de poder identificar mejor aquellos pacientes más susceptibles para asegurar su correcto manejo clínico y tratamiento.

Los objetivos específicos son:

1. Describir las características de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda que no han recibido trasplante progenitores hematopoyéticos y que precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, en cuanto a:
 - 1.1. Describir las características clínicas y epidemiológicas
 - 1.2. Describir el tratamiento de soporte que han precisado
 - 1.3. Analizar la evolución clínica en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y mortalidad asociada

2. Describir las características de los pacientes pediátricos que han recibido terapia *Chimeric Antigen Receptor T-cell* y precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, en cuanto a:
 - 2.1. Describir las características clínicas y epidemiológicas
 - 2.2. Describir el tratamiento de soporte que han precisado
 - 2.3. Analizar la evolución clínica en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y mortalidad asociada

3. Determinar la utilidad de la procalcitonina con respecto a la proteína C reactiva y la ferritina en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda-B tras terapia *Chimeric Antigen Receptor T-cell* como biomarcador diagnóstico y pronóstico



MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

PRIMER ARTÍCULO

RESUMEN PRIMER ARTÍCULO

Estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital Sant Joan de Déu entre 2011 y 2018, donde se incluyeron los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia aguda que precisaron ingreso urgente en UCIP, excluyendo aquellos pacientes con antecedente de TPH o terapia CAR-T. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y epidemiológicas, así como la evolución clínica y resultados de este grupo de pacientes.

Se recogieron variables clínicas relacionadas con la patología de base (tipo de leucemia y fase del tratamiento), motivo de ingreso en UCIP y tratamiento de soporte recibido y evolución clínica, así como variables de laboratorio y microbiológicas. Los resultados principales a analizar fueron la mortalidad a los 60 días, así como los días de ingreso en UCIP y en el hospital.

Los principales resultados se resumen a continuación:

1. Durante el periodo del estudio, 202 pacientes fueron diagnosticados de leucemia aguda, 164 LLA y 38 LMA. De estos, 43 fueron ingresados en UCIP en 63 episodios diferentes, 35 con diagnóstico de LLA y 8 con LMA, lo que supone un 21% del total de pacientes con LLA y un 21% de los pacientes con LMA tratados en el centro durante el periodo de estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue de 9 años, y 33 pacientes (52.4%) fueron masculinos. Globalmente, el motivo de ingreso más frecuente fue sepsis (33.3%) seguido de hiperleucocitosis (19%) e insuficiencia respiratoria (17.5%). El motivo de ingreso fue diferente según el tipo de leucemia. Las causas más frecuentes de ingreso de los pacientes con LLA fueron sepsis (31%), hiperleucocitosis (21%) e insuficiencia respiratoria (15%), mientras que en los pacientes con LMA fueron sepsis (41%) seguido de insuficiencia respiratoria (25%). Teniendo en cuenta el total de pacientes con leucemia tratados en el centro

durante ese periodo, un 5.5% de los pacientes con LLA (9/164) y un 13.2% de los pacientes con LMA (5/38) precisaron ingreso por causa infecciosa, siendo los bacilos Gram negativo el microorganismo más frecuente.

2. En relación al tratamiento de soporte, 19 pacientes (30.2%) precisaron soporte inotrópico, 15 (23.8%) ventilación mecánica invasiva y 19 (30.2%) ventilación mecánica no invasiva. En dos casos la terapia de sustitución renal fue necesaria y ningún paciente precisó soporte con ECMO. Tres pacientes presentaron parada cardio-respiratorio y se iniciaron maniobras de reanimación cardiopulmonar. Los pacientes con LMA ingresados en UCIP precisaron de forma más frecuente soporte respiratorio, con diferencias estadísticamente significativas (VM: LLA 17.6% vs. LMA 50%, $p = 0.018$; VNI: LLA 13.7% vs. LMA 75%, $p < 0.001$). Los pacientes ingresados por sepsis precisaron más soporte inotrópico que los ingresados por otros motivos (15, 71.4% vs. 4, 9.5%, $p < 0.001$), mientras que no hubo diferencias significativas en relación al soporte respiratorio según el motivo de ingreso.
3. De mediana, los pacientes estuvieron ingresados en UCIP durante 2 días (rango intercuartílico (RIC) 1-8) y en planta de hospitalización durante 28 días (RIC 19-5-37.5). Tres pacientes fallecieron en UCIP, lo que corresponde a una mortalidad del 6.9%. En dos de estos casos, la causa de la muerte fue sepsis, mientras que en el tercer caso fue debido a progresión de enfermedad. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento de primera línea y precisaron soporte inotrópico y ventilación mecánica durante el ingreso. La supervivencia global a los 60 días fue del 90.7%, 3 pacientes fallecieron en este periodo, uno con LLA y dos con LMA, lo que corresponde al 5.7% de las LLA y 25% de la LMA que precisaron ingreso en UCIP. Los pacientes con LMA presentaron de forma significativa mayor mortalidad y estancia en UCIP que los pacientes con LLA (muerte en UCIP: 2% vs. 16.7%, $p = 0.033$; días de ingreso en UCIP: 2 días vs. 10 días).

4. En el análisis univariado se encontró asociación entre las siguientes variables y la mortalidad a los 60 días: sepsis causadas por bacterias Gram negativo (OR 55.5, 95% IC 3.8–804, $p = 0.003$), PCR > 200 mg/dL (OR 13.3, 95% IC 1.2–147.5, $p = 0.036$), necesidad de ventilación mecánica (OR 13.7, CI 1.2–152, $p = 0.034$) y reanimación cardiopulmonar (OR 38, 95% IC 2.3–618, $p = 0.019$). No se realizó análisis multivariado debido al bajo número de pacientes que fallecieron durante el ingreso en UCIP.

Ante estos resultados, se concluyó que los pacientes con LA precisan ingreso en UCIP frecuentemente, siendo la sepsis, la insuficiencia respiratoria y la hiperleucocitosis al debut de la enfermedad los motivos de ingreso más frecuentes. La mortalidad de nuestra serie fue menor que en otros estudios previamente publicados. De cara al futuro, identificar los factores de riesgo de ingreso en UCIP que puedan ser potencialmente modificables permitirá optimizar el manejo de estos pacientes con el objetivo de mejorar los resultados.



Outcomes for paediatric acute leukaemia patients admitted to the paediatric intensive care unit

Marina Caballero¹ · Anna Faura¹ · Adriana Margarit¹ · Sara Bobillo-Perez^{2,3} · Albert Català^{1,4} · Anna Alonso-Saladrigues¹ · Núria Conde¹ · Mònica Balaguer^{2,3} · Susana Rives^{1,4} · Iolanda Jordan^{2,5}

Received: 26 May 2021 / Revised: 29 September 2021 / Accepted: 8 October 2021 / Published online: 25 October 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Children with acute leukaemia (AL) are a high-risk population for infections and life-threatening conditions requiring paediatric intensive care unit (PICU) admission, presenting an increased mortality rate. A few literature exists about PICU outcomes in this kind of patients, especially with haematopoietic stem cell transplant (HSCT) background. We investigated the clinical and epidemiological characteristics of these patients as well as their outcomes. A retrospective, single-centre analytical/observational study was conducted from January 2011 to December 2018 in the PICU of a tertiary care hospital. AL patients from 28 days to 18 years old admitted to the PICU were included, excluding those with histories of HSCT or CAR T-cell therapy. We collected epidemiological and clinical characteristics, laboratory and microbiology results and outcomes. Forty-three patients with AL required urgent admission (35 lymphoblastic and 8 myeloblastic) for 63 different episodes. The main reasons were sepsis (21, 33.3%), hyperleukocytosis (12, 19%), respiratory failure (11, 17.5%) and seizures (8, 12.7%). Nineteen (30.2%) required inotropic support, and fifteen (23.8%) required mechanical ventilation. Three patients died at the hospital (3/43, 6.9%). Sixty-day mortality was 9.3%, and 1-year mortality was 13.9%. There was no differences regarding the type of AL and 60-day mortality (log-rank 2.652, $p=0.103$).

Conclusion: In our study, the main cause of admission for AL patients was infection, which was associated to more severity and longer hospital admission.

What is Known:

- Acute leukaemia is the most common childhood cancer. Admission to a paediatric intensive care unit is required in 30% of children with acute leukaemia.
- Regarding the outcomes of children with acute leukaemia that require admission to the intensive care unit data are scarce.

What is New:

- Mortality in acute leukaemia patients admitted to the paediatric intensive care unit is lower than that of patients with a history of stem cell therapy but higher than that of patients with solid tumours.
- The main reason for admission was sepsis, which is related in literature to more severity and long length of stay.

Keywords Leukaemia · Lymphoid · Critical care outcomes · Paediatric intensive care units · Sepsis

Abbreviations

AL	Acute leukaemia	CRP	C-reactive protein
ALL	Acute lymphoblastic leukaemia	ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
AML	Acute myeloblastic leukaemia	HSCT	Haematopoietic stem cell transplant
		MOF	Multiple organ failure
		MV	Mechanical ventilation
		NIV	Non-invasive ventilation
		PICU	Paediatric intensive care unit
		PRISM III	Pediatric Risk of Mortality Score III
		RRT	Renal replacement therapy

Communicated by Piet Leroy

Susana Rives and Iolanda Jordan are joint senior authors.

✉ Sara Bobillo-Perez
 sbobillo@sjdhospitalbarcelona.org

Extended author information available on the last page of the article

Background

Acute leukaemia (AL) is the most common childhood cancer, representing 30% of all cases. Although acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common leukaemia (representing 80% of cases), acute myeloblastic leukaemia (AML) is related to 30% of the leukaemia-related deaths in paediatric patients [1, 2]. Poor response to chemotherapy regimens, haemorrhagic episodes at diagnosis and intensive treatment including haematopoietic stem cell transplant (HSCT) could be related to a higher mortality rate. Over the last decades, the outcomes of children with AL have improved, mainly due to advances in chemotherapy treatments, diagnostic techniques and better approaches to treatment-related complications [1, 3].

Admission to the paediatric intensive care unit (PICU) is required in 30% of children with AL [4–6]. Data suggest that patients admitted to the PICU have higher risk of complications and an increased mortality rate. However, little information is described about the prognostic factors and survival of these patients, as majority of the studies are focused on adult populations or HSCT patients [7].

Several studies in adults have demonstrated that sepsis and respiratory distress are the main reasons for admissions to the intensive care unit, suggesting that the presence of comorbidities (e.g. cardiovascular disease and diabetes) increases the risk of intensive treatment and decreases survival rates [8]. Even though higher survival rates could be expected in the paediatric population due to its lower rate of comorbidities, data regarding the outcomes of these patients is scarce.

The purpose of this study is to describe the clinical and epidemiological characteristics and outcomes of patients once admitted to the intensive care unit.

Methods

This was a retrospective, single-centre analytical and observational study, conducted in a tertiary referral hospital between 2011 and 2018. Children under 18 years of age with AL who required urgent PICU admission were included. Exclusion criteria were a previous history of HSCT or CAR T-cell therapy and patients admitted for an elective procedure. The study was approved by the Ethics Committee at the Sant Joan de Déu Hospital and the Institutional Review Board.

The data was reviewed by two different investigators. The variables collected were age at diagnosis and at time of admission, gender, underlying diseases, AL type (AML or ALL), stage of AL (diagnosis, remission, relapse) and treatment phase. Reason for admission, PRISM III score at admission, relevant laboratory and microbiology results,

type of support required (inotropic support, mechanical ventilation (MV), non-invasive ventilation (NIV), continuous renal replacement therapy (RRT), cardiopulmonary resuscitation, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)), development of organ dysfunction and the presence of multiple organ failure (MOF) were also collected. Mortality was defined as any death occurring during the PICU stay, at 60 days and at 1 year after PICU admission. The main cause of death was noted (acute disease complications or disease progression). The primary outcomes were 60-day mortality and PICU and hospital LOS. Results were analysed considering only the first PICU admission.

We defined the stage of the disease (diagnosis, remission and relapse) and treatment phase according to LAL/SHOP-2005 LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 or Interfant 2006 protocols for ALL and SHOP-LMA 2007 or NOPHO 2012 for AML.

Sepsis was defined as infection complicated by dysfunction in one or more organ(s). Organ system dysfunction was defined as an increase in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score by 2 or more points [9]. MOF was specified as the failure of two or more organs: respiratory failure, acute kidney injury, coagulopathy, haemodynamic instability, hepatic failure, etc. [10].

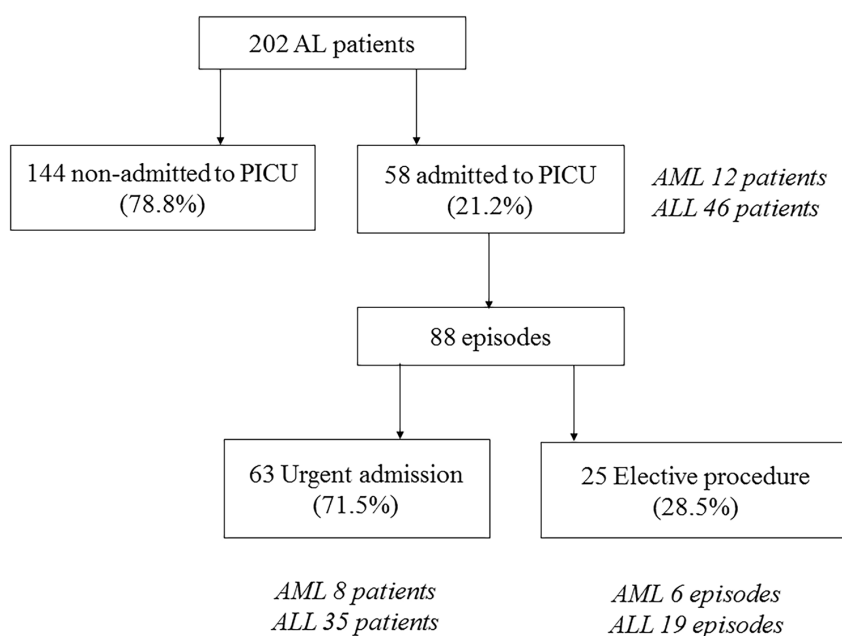
The data was analysed using SPSS. Descriptive data was summarised as frequencies and percentages for categorical variables and median and interquartile range (IQR) for continuous variables. The chi-squared test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables, and the Mann–Whitney *U* test was used for continuous ones. The Kaplan–Meier survival analysis was used to estimate the probability of death as regards the type of AL (log-rank test). A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient cohort

During the study, 202 patients were diagnosed with AL: 164 with ALL and 38 with AML. Twenty-five of them presented a relapse (15 ALL and 10 AML). The clinical characteristics of the patients are detailed in Supplemental Digital Data 1. Forty-three patients required urgent admission to the PICU (21.2%, 35 ALL and 8 AML) during 63 different episodes. Thirty-five out of the 164 ALL patients (21%) and eight of the 38 (21%) AML patients treated at our centre during the study period were admitted (Fig. 1). The median age at admission was 9 years old (IQR 4–13), and 33 (52.4%) were male. The main type of AL was ALL, with 51 episodes (81%), of which 38 were B-ALL (74.5%) and 13 were T-ALL (25.5%). Patients were mainly transferred from the haematology

Fig. 1 Distribution of patients with AL according to PICU admission. AL, acute leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; AML, acute myeloblastic leukaemia; PICU, paediatric intensive care unit



ward (37 episodes, 58.7%) but in 26 episodes were transferred from the emergency department (41.3%). Table 1 summarises main reasons for admission, clinical characteristics and phase of treatment according to different types of AL in our patient cohort. Admission to the PICU at disease onset was required in twenty-two different episodes (22/63, 34.9%). In patients with ALL, the main reasons for admission were hyperleukocytosis (11, 61.1%), sepsis (2, 11.1%) and respiratory failure (2, 11.1%). The remaining patients were admitted with pericardial effusion, altered consciousness and intracranial haemorrhage. The four AML patients had different reasons: sepsis, respiratory failure, hyperleukocytosis and intracranial haemorrhage.

Thirty-four episodes requiring admission (54%) occurred among those receiving first-line chemotherapy: 26 patients with ALL (9 (34.6%) had sepsis, 6 (23.1%) neurological impairment and 4 (15.4%) respiratory failure) and 8 patients with AML (4 (50%) had sepsis, 2 (25%) acute respiratory failure and 1 (12.5%) neurological impairment). As regards the treatment phase, details are shown in Table 1.

Reason for admission

Overall, sepsis was the most frequent reason for admission (21/63 episodes, 33.3%), in 16/51 ALL patients (31.4%) and 5/12 AML patients (41.7%), without statistically significant differences ($p=0.088$). Considering the total number of patients diagnosed during the study period, 9/164 (5.5%)

patients with ALL and 5/38 (13.2%) patients with AML had sepsis. The most frequent cause of sepsis was gram-negative bacteria (9 patients, 42.9%: 5 *Pseudomonas aeruginosa* and 4 *Escherichia coli*), followed by gram-positive cocci (4 patients, 19%). Interestingly, 38% of septic patients had negative blood cultures.

The second most frequent reason for admission to the PICU was respiratory failure (11/63 episodes, 17.5%): 8/51 in ALL (15.7%) and 3/12 in AML (25%), $p=0.425$. The main cause of respiratory failure was pneumonia (6/11 patients), followed by bronchospasm (2/11), anaphylaxis (2/11) and pleural effusion (1/11). The microbiology results were positive in 6 of the 8 patients with a possible respiratory infectious causal agent: 4 viral infections, 62.5% (2 rhinovirus, 1 adenovirus and 1 influenza), one bacterial infection, 12.5% (*Klebsiella pneumoniae*) and 1 coinfection (1 syncytial respiratory virus and urinary tract infection due to *E. coli*).

Eight patients were admitted with neurological impairment: 7 ALL (13.7%) and 1 AML (8.3%) ($p=0.614$). There were 2 cases of methotrexate-related neurotoxicity, 2 cases of meningitis, 2 seizures, 1 loss of consciousness and 1 intracranial haemorrhage among the AML patients.

Supportive treatment

Nineteen patients (30.2%) required inotropic support. Two inotropic drugs were required in six patients (3 with ALL and 3 with AML) and 3 inotropes in 2 ALL patients. None required ECMO. MV was required in 15 patients (23.8%)

Table 1 Distribution of the episodes of admission to the PICU according to the treatment phase. For patients with ALL, LAL/SEHOP 2005 or SEHOP-PETHEMA 2013 protocols were used. For patients with AML, the protocols were SHOP-LMA 2007. ALL acute lymphoblastic leukemia, AML acute myeloblastic leukemia

	Total (n = 63)	ALL (n = 51)	AML (n = 12)	p-value
Age at admission (months)	112 (55–162)	123 (64–162)	40 (12.5–148.5)	0.019
Male, n (%)	33 (52.4%)	25 (49%)	8 (66.7%)	0.275
Previous admission, n (%)	26 (41.3%)	20 (39.2%)	6 (50%)	0.498
Debut, n (%)	22 (34.9%)	18 (35.3%)	4 (33.3%)	0.898
First-line treatment, n (%)	29 (46%)	21 (41.2%)	8 (66.7%)	0.11
		IA 7 (13.7%)	Induction 4 (33.3%)	
		IB 2 (5.9%)	Consolidation 4 (33.3%)	
		Consolidation 1 (2%)		
		High-risk blocks 3 (5.8%)		
		Reinduction 8 (15.6%)		
Maintenance, n (%)	5 (7.9%)	5 (9.8%)	-	0.258
Rescue treatment, n (%)	7 (11.1%)	7 (13.7%)	0	0.173
Reason for admission, n (%)				
Respiratory failure	11 (17.5%)	8 (15.7%)	3 (25%)	0.444
Sepsis	21 (33.3%)	16 (31.4%)	5 (41.7%)	0.496
Hyperleukocytosis	12 (19%)	11 (21.6%)	1 (8.3%)	0.293
Neurological impairment	8 (12.7%)	8 (9.8%)	0 (0%)	0.142
Hemorrhage	3 (4.8%)	1 (2%)	2 (16.7%)	0.031
Post-surgery	3 (4.8%)	2 (3.9%)	1 (1.6%)	0.518
Other	5 (7.9%)	5 (9.8%)	0 (0%)	0.258
Death at PICU, n (%)	3 (4.8%)	1 (2%)	2 (16.7%)	0.033
PICU LOS (days)	3 (1–8)	2 (1–4)	10 (5.5–20)	<0.001
Hospital LOS (days)	28 (19.5–37.5)	27 (17–38)	33.5 (24–82.75)	0.183

due to severe respiratory failure. Two patients required nitric oxide, and one patient needed support with high-frequency ventilation. The median duration of the MV was 8 days (IQR 2–12). NIV was used in 16 patients (25.4%) for a median of 3 days (IQR 1–6). Respiratory support was more frequently used in patients with AML, with statistically significant differences (MV: ALL 17.6% vs. AML 50%, $p=0.018$; NIV: ALL 13.7% vs. AML 75%, $p<0.001$). Fifteen patients (23.8%) presented renal impairment, with RRT becoming necessary in 2 patients (3.2%) for 2 days. Three patients had cardiopulmonary arrest (4.8%). All AML patients had coagulopathy.

Table 2 compares the support required in the PICU based on the type of AL and the main complications presented. With respect to required support depending on the reason for admission, patients with sepsis presented statistically significantly higher values of procalcitonin ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$) and lactate ($p=0.018$) compared with the other patients and also lower values of leukocytes, neutrophils, lymphocytes (all $p<0.001$), platelets ($p=0.047$) and prothrombin time ($p=0.016$) (Supplemental Digital Data 2). Septic patients required more inotropic support than others (15, 71.4% vs. 4, 9.5%, $p<0.001$). No differences were detected between septic and non-septic

patients as regards the need for respiratory support (for MV, $p=0.209$, and for NIV, $p=0.682$) and days in the PICU ($p=0.690$). Although the mortality in the PICU was higher in septic patients (14.3% vs. 2.4%), no statistically significant differences were detected ($p=0.104$). Patients admitted due to respiratory failure required respiratory support more frequently (MV: 5, 45.5% vs. 10, 19.2%, $p=0.064$; NIV: 7, 63.6% vs. 9, 17.3%, $p=0.004$). No other differences were detected (as regards inotropic support, RRT, LOS, death, etc.). Supplemental Digital Data 2 includes clinical characteristics depending on the reason for admission.

Studying the severity of illness through the evolution of PRISM III score on admission over the years, we found a high variability of the median PRISM regardless of the year of admission, with no statistically significant differences.

Outcomes

Twelve patients (27.9%) required more than one urgent admission, representing 50.8% of the total admissions (32/63). The median PICU LOS was 2 days (IQR 1–8), while the median hospital LOS was 28 days (IQR 19.5–37.5).

Table 2 Support therapy and complications presented by the patients depending on the type of acute leukemia

	Total (n = 63)	ALL (n = 51)	AML (n = 12)	p-value
Support				
Inotropic support, n (%)	19 (30.2%)	13 (25.5%)	6 (50%)	0.096
MV support, n (%)	15 (23.8%)	9 (17.6%)	6 (50%)	0.018
NIV support, n (%)	16 (25.4%)	7 (13.7%)	9 (75%)	<0.001
RRT	2 (3.2%)	1 (2%)	1 (8.3%)	0.347
Complications				
Cardiovascular	31 (49.2%)	24 (47.1%)	7 (58.3%)	0.482
Respiratory	24 (38.1%)	15 (29.4%)	9 (75%)	0.007
Renal	15 (23.8%)	11 (21.6%)	4 (33.3%)	0.457
Neurological	13 (20.6%)	11 (21.6%)	2 (16.7%)	1
Coagulation	49 (77.8%)	37 (72.5%)	12 (100%)	0.053
Hepatic	13 (20.6%)	11 (21.6%)	2 (16.7%)	1
Others	10 (15.9%)	7 (13.7%)	3 (25%)	0.386
MOF	21 (33.3%)	14 (27.5%)	7 (58.3%)	0.041
Death in PICU	3 (4.8%)	1 (2%)	2 (16.7%)	0.090

Categorical values expressed as frequency (%). Chi-square test or Fisher's exact test as needed.

ALL acute lymphoblastic leukemia, AML acute myeloblastic leukemia, MV mechanical ventilation, NIV non-invasive ventilation, RRT renal replacement therapy, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, MOF multiorgan failure, PICU paediatric intensive care unit.

Three patients died while in the PICU (3/43 6.9%), after 1, 12 and 17 days in the PICU, respectively, two due to a bacterial infection and the third because of progression in their AL. All patients were receiving first-line therapy, needed inotropic support and mechanical ventilation during the admission and presented with high PRISM score (Fig. 2). Two of them died as a consequence of multiple organ failure, and the third one had a cerebral haemorrhage. There was no limitation of therapeutic effort in any of them. Excluding those patients who were admitted for observation (i.e. patients with hyperleukocytosis), mortality was 15.8% (3/19).

One patient died in the ward, 5 days after their PICU discharge. Overall survival at the 60th day was 39/43 (90.7%), and at 1 year, it was 37/43 (86%). As regards the

four patients who died within 60 days of discharge, 2 of them were ALL and 2 were AML, which accounts for 5.7% of ALL and 25% of AML patients who required PICU admission during study period. Patients with AML had a higher mortality and longer stays at PICU than those with ALL, with statistically significant differences (death in PICU: 2% vs. 16.7%, $p=0.033$; LOS in PICU: 2 days vs. 10 days).

Supplemental Digital Data 3 includes the results of the univariate analysis of the mortality risk at day 60. We found associations between the following variables and mortality at 60 days: gram-negative sepsis (OR 55.5, 95% CI 3.8–804, $p=0.003$), CRP > 200 mg/dL (OR 13.3, 95% CI 1.2–147.5, $p=0.036$), need for MV (OR 13.7, CI 1.2–152, $p=0.034$) and cardiopulmonary resuscitation (OR 38, 95% CI 2.3–618, $p=0.019$). Multivariate statistical analysis for mortality at

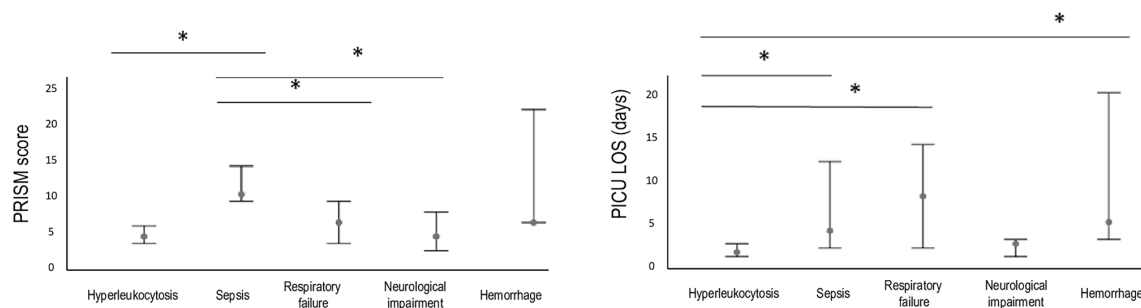
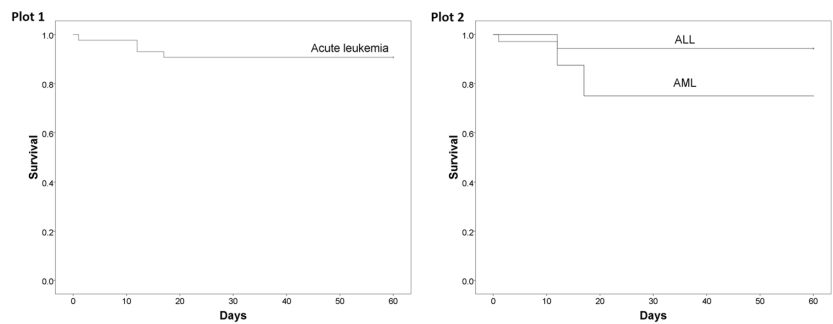


Fig. 2 Box plots comparing PRISM score (left plot) and length of PICU stay (right plot) depending on the reason for admission. Single asterisk indicates $p < 0.05$. LOS, length of stay; PICU, paediatric intensive care unit

Fig. 3 Kaplan–Meier analysis for the 60-day mortality after admission to the paediatric intensive care unit. Plot 1 represents the Kaplan–Meier analysis for acute leukaemia, and Plot 2 represents the Kaplan–Meier analysis considering the type of acute leukaemia. ALL, acute lymphoblastic leukaemia; AML, acute myeloblastic leukaemia



60 days was not possible to study because of the small number of patients who died ($n = 3$). Readmission to the PICU was not found to be a risk factor for mortality at day 60. Figure 3 includes the Kaplan–Meier analysis considering 60-day mortality and also makes a comparison as regards the type of AL, without statistically significant differences being found between them (log-rank 2.652, $p = 0.103$).

Discussion

This study provides a comprehensive analysis of PICU admission and stays for patients with AL without a previous HSCT. Our results point towards a low mortality in our cohort; three patients (6.9%) died while in the PICU, with infection being the main cause. Sixty-day mortality was 9.3%, and 1-year mortality was 13.9%, lower compared to the numbers reported by other authors: Hallahan et al. described a mortality rate of 27% [11], while Pravin RR et al. [12] reported a 17.5% mortality at 60 days, although these studies included HSCT. HSCT is a well-known independent high-risk factor for mortality after PICU admission [13, 14], while patients with solid tumours have lower mortality rates compared to those with AL. Our results are consistent with those of previous studies: Zinter et al. reported a mortality of 9.6% in haematology patients, 6.8% in the non-haematological oncology patient population and 2.4% in the general US population [4]. In line with these studies, Pravin RR et al. recently reported an overall mortality of 6.2% in a retrospective, single-centre analysis including patients with leukaemia, solid tumours and HSCT [12]. Although the mortality rate was low, we must take into consideration that almost half of these patients were elective admissions. In fact, the mortality among patients admitted for septic shock was higher (31.8%) [12].

In our cohort, patients with AML, who are known to have a higher mortality rate, had a mortality of 25%, while Maude et al. [13] reported a mortality rate of 18.6% in a retrospective study that included 553 AML patients.

Higher mortality among AL patients could be explained by the myelosuppression present in these patients, who undergo long periods of neutropenia [14], treatment protocols with at least three phases of intensive chemotherapy and the use of cardiotoxic anthracycline treatment. Thus, AL patients, regardless of previous HSCT, are a specific high-risk group while in the PICU.

In our study, the most common reasons for admission were sepsis, hyperleukocytosis and respiratory failure. We found that the reason for initial admission was different in ALL and AML patients. The first group presented with hyperleukocytosis, and these patients were admitted for monitoring due to the high risk of severe complications (tumour lysis syndrome, respiratory failure, neurologic impairment, MOF, etc.), with short stays and no major events, whereas AML patients presented less frequently with hyperleukocytosis, and the main cause for admission was acute complications of the underlying disease (sepsis, haemorrhage, respiratory insufficiency). Ranta et al. retrospectively reviewed patients with lymphoblastic leukaemia admitted to the PICU [5]. In line with the results of this study, 30% of our patients were admitted at the disease onset. One of the main reasons for admission among this group of patients in our study was hyperleukocytosis, who usually had a short stay for observation [5].

Previous studies showed that the main cause of PICU admissions was acute respiratory failure, followed by sepsis [5, 8, 12, 15]. Intensive chemotherapy causes more severe immunosuppression as well as damage to mucous membranes, which leads to a higher risk of infection [3]. Bacterial and fungal infections are more likely to present during high-intensity phases of treatment [16, 17]. During these phases, due to prolonged periods of severe neutropenia, these infections are more frequent and last for longer periods of time. ALL treatment protocols had three high-intensity phases (induction, high-risk blocks and reinduction), while the entire AML protocol is considered highly intense. Consequently, we found that sepsis in ALL patients was more frequent during induction and high-risk blocks (only 15%

of ALL patients received high-risk blocks, since this phase is only given to high risk-ALL-T). These results are in line with previous studies that reported high toxicity in these phases [18, 19].

The overall ratio of patients admitted with sepsis to the total number of patients diagnosed during the study period was higher among AML patients than ALL patients (13% AML vs. 5.5% ALL). Even so, 14% of the sepsis episodes among AML patients were at the start of the disease, which could be explained by bone marrow failure secondary to blast cell infiltration. One of the main sources of infection in haematology/oncology patients is their own endogenous bacterial flora, mainly from the gastrointestinal tract [15]. Our results are in line with other studies showing that gram-negative bacteria are responsible for severe infections and are more commonly found in sepsis originating in the abdomen. We would like to mention that 38% of patients had negative blood cultures, with similar results than other papers showing low rentability of blood cultures, especially in paediatric population [20]. Moreover, sepsis mortality among haematology patients is 17.6%, higher than in non-oncological patients (12.5%), as described in a multi-centre study [21]. Antibacterial prophylaxis is not systematically prescribed in these patients. However, some studies have shown its beneficial effect under these conditions. The second cause of admission was viral infection, presented throughout the treatment and regardless of the phase of the protocol, which is consistent with previous studies [16, 22].

MV was required in only 23.8% of the admissions and encompasses half of the cases admitted due to sepsis. This data differs from previous studies, which reported a higher use of MV and mortality rates. The early use of NIV, widely established in our centre, could be one of the reasons to explain the lower rate of MV. However, further studies focused in NIV would be useful to determine its role as an alternative to reduce MV rates in this specific group of patients.

The PICU LOS was shorter than other previously reported data [23], probably because newly diagnosed ALL patients who presented with hyperleukocytosis were included in the study.

Regarding mortality risk factors, we found that the need for MV and cardiopulmonary resuscitation were risk factors for 60-day mortality. However, other variables, such as the clinical status of the patient when the supportive treatment is started, could influence the outcome. A high index of suspicion of infection and prompt administration of antimicrobials is essential to reduce the incidence of infection-related deaths [15]. Comparing ALL patients and AML patients, we found that even though the ratio of patients admitted to the PICU is similar among both types of AL, patients with AML are at the highest risk to

be admitted with sepsis and have a higher risk of respiratory complications and coagulopathy, probably related to sepsis. Also, they have higher mortality rate during their hospital stay and at 60 days.

The design of the study entails some limitations, as it is a retrospective, single-centre study. The sample size (taking into consideration that paediatric AL is an infrequent disease) could influence the results. During the study period, our hospital did not conduct HSCT. This may lead to an overestimation of survival, since the long-term outcome could not be registered in our database. Finally, during the long period of study, two different guidelines were used for both ALL and AML.

To sum up, children with AL required urgent PICU admission frequently. The main reasons for admission were sepsis, acute respiratory insufficiency and hyperleukocytosis at the time of diagnosis. Mortality was lower than previously reported.

Since paediatric AL is a disease with low incidence, multi-centre studies collecting a greater number of patients are needed to reach more representative results. Further studies focused on identifying the modifiable risk factors that are crucial to optimise patient management during PICU stays achieving a better outcome.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04292-9>.

Authors' contributions Drs. Caballero, Faura and Margarit conceptualised and designed the study, drafted the initial manuscript and reviewed and revised the manuscript. Drs. Bobillo-Perez, Faura and Caballero designed the data collection instruments, collected data and carried out the initial analyses. Drs. Catala, Conde, Alonso and Balaguer reviewed and revised the manuscript. Drs. Rives and Jordan conceptualised and designed the study, coordinated and supervised data collection and critically reviewed the manuscript for important intellectual content. All the authors have approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Availability of data and material Data will be available upon reasonable request.

Code availability Not applicable.

Declarations

Ethics approval This study was approved by the Institutional Clinical Research Ethics Committee and was performed in compliance with the Declaration of Helsinki.

Consent to participate The parental informed consent was waived.

Consent for publication Not applicable.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

- Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E et al (2006) Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer* 42:2183–2190. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.006>
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2021) Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71:7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- Aljabari S, Balch A, Larsen G et al (2018) Severe sepsis-associated morbidity and mortality among critically ill children with cancer. *J Pediatr Intensive Care*. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676658>
- Zinter MS, DuBois SG, Spicer A et al (2014) Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 40:1536–1544. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3389-2>
- Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J et al (2021) ICU admission in children with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Pediatr Crit Care Med Publish Ah*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002787>
- Faraci M, Bagnasco F, Giardino S et al (2014) Intensive care unit admission in children with malignant or nonmalignant disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:e403–e409. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000048>
- Kraguljac AP, Croucher D, Christian M et al (2016) Outcomes and predictors of mortality for patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit. *Can Respir J* 2016:1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/3027656>
- Ferrà C, Marcos P, Misis M et al (2007) Outcome and prognostic factors in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit: a single-center experience. *Int J Hematol* 85:195–202. <https://doi.org/10.1532/IJH97.E0625>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Watson RS, Crow SS, Hartman ME et al (2017) Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 18:S4–S16. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001047>
- Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G et al (2000) Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 28:3718–3721. <https://doi.org/10.1097/00003246-200011000-00030>
- Rr P, Tan EEK, Sultana R et al (2020) Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 67:1–7. <https://doi.org/10.1002/xbc.28242>
- Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT et al (2014) Outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients receiving intensive care in the United States. *Pediatr Crit Care Med* 15:112–120. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000042>
- Ammann RA, Laws HJ, Schrey D et al (2015) Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 174:675–686. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2525-5>
- Inaba H, Pei D, Wolf J et al (2017) Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 28:386–392. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw557>
- Hough R, Vora A (2017) Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology* 2017:251–258. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.251>
- O'Connor D, Bate J, Wade R et al (2014) Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 124:1056–1061. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-560847>
- Alexander S, Fisher BT, Gaur AH et al (2018) Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 320:995. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12512>
- Marshall GM, Dalla Pozza L, Sutton R et al (2013) High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with novel intensive chemotherapy and allogeneic transplantation. *Leukemia* 27:1497–1503. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.44>
- Hazwani TR, Kazzaz YM, Alsugheir S et al (2020) Association between culture-negative versus culture-positive sepsis and outcomes of patients admitted to the pediatric intensive care unit. *Cureus* 12:6–15. <https://doi.org/10.7759/cureus.9981>
- Pérez DV, Jordan I, Esteban E et al (2014) Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish society of pediatric intensive care. *Pediatr Infect Dis J* 33:152–157. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000435502.36996.72>
- Vliora C, Papadakis V, Doganis D et al (2019) A prospective study on the epidemiology and clinical significance of viral respiratory infections among pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol* 36:173–186. <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1613462>
- Pillon M, Sperotto F, Zattarin E et al (2019) Predictors of mortality after admission to pediatric intensive care unit in oncologic patients without history of hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27892. <https://doi.org/10.1002/xbc.27892>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Marina Caballero¹ · Anna Faura¹ · Adriana Margarit¹ · Sara Bobillo-Perez^{2,3}  · Albert Català^{1,4} · Anna Alonso-Saladrigues¹ · Núria Conde¹ · Mònica Balaguer^{2,3} · Susana Rives^{1,4} · Iolanda Jordan^{2,5}

Marina Caballero
mcballerob@sjdhospitalbarcelona.org

Anna Faura
afauram@sjdhospitalbarcelona.org

Adriana Margarit
amargarit@sjdhospitalbarcelona.org

Albert Català
acatala@sjdhospitalbarcelona.org

Anna Alonso-Saladrigues
aalonsos@sjdhospitalbarcelona.org

Núria Conde
nconde@sjdhospitalbarcelona.org

Mònica Balaguer
mbalaguer@sjdhospitalbarcelona.org

Susana Rives
srives@sjdhospitalbarcelona.org

Iolanda Jordan
ijordan@sjdhospitalbarcelona.org

¹ Department of Haematology/Oncology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

² Paediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain

³ Immunological and Respiratory Disorders, Paediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras [Biomedical Research Networking Center On Rare Diseases] (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III [Carlos III Health Institute], Madrid, Spain

⁵ Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, CIBERESP, Barcelona, Spain

SEGUNDO ARTÍCULO

RESUMEN SEGUNDO ARTÍCULO

Estudio observacional prospectivo llevado a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu entre abril 2016 y diciembre 2021, incluyendo a niños y adultos jóvenes con LLA-B r/r que hubieran recibido terapia CAR-T y posteriormente precisado ingreso en UCIP.

Los pacientes incluidos habían recibido uno de los siguientes dos tipos de constructos CAR19 4-1BB: 1) tisagenlecleucel (dentro de ensayo clínico o tras su comercialización) o 2) ARI-0001 (varnimcabtagene autoleucel), un CAR-T académico (dentro de ensayo o en uso compasivo). Los pacientes que recibieron otros tipos de CAR-T fueron excluidos del estudio.

El principal objetivo fue comparar la mortalidad hospitalaria a los 30 días tras la infusión del CAR-T entre los pacientes que precisaron ingreso en UCIP y aquellos que no. Los objetivos secundarios fueron estudiar los días de ingreso en el hospital y las recaídas tras el CAR-T.

Se recogieron variables clínicas relacionadas con los tratamientos previos recibidos, la quimioterapia de linfodepleción, carga tumoral previa a recibir el CAR-T, así como tratamiento de soporte y complicaciones presentadas durante el ingreso en UCIP, parámetros analíticos y estancia hospitalaria.

Las toxicidades características del CAR-T fueron graduadas de forma prospectiva según los distintos ensayos clínicos y recomendaciones vigentes en ese momento. Para poder comparar los resultados, todas las gradaciones se recalcularon de forma retrospectiva siguiendo las escalas ASTCT.

El tratamiento de soporte recibido por los pacientes se basó en los estándares utilizados en UCIP, que se basan en el estado hemodinámico y de oxigenación del paciente. La indicación para la administración de anticitoquinas cambió a lo largo de los años del estudio según la evidencia científica disponible en cada momento.

Los principales resultados se resumen a continuación:

1. Durante el periodo de estudio, 59 pacientes recibieron terapia CAR-T, y 24 (40.7%) precisaron ingreso en UCIP. La mediana de edad en el momento de la infusión fue de 9 años (rango intercuartílico 6-13.7, rango 1-25) y un 44% fueron mujeres. La mediana de estancia hospitalaria fue de 16 días (RIC14-24.8, rango 4-84).
2. Los principales motivos de ingreso en UCIP fueron CRS (n= 20, 83.3%) e ICANS (n=3, 12.5%), aunque hasta un 58% de los pacientes presentaron algún tipo de sintomatología neurológica. La mediana de carga tumoral de estos pacientes fue de un 24% (RIC5-72), y el tiempo desde el tratamiento al ingreso en UCIP fue de 4 días (RIC 3-6). Los pacientes que ingresaron en UCIP presentaron de forma significativa mayor carga tumoral (24 vs. 0%, $p<0.001$), y presentaron de forma más frecuente complicaciones como coagulopatía e infecciones. Pese a que únicamente un paciente precisó ingreso por sepsis, 9/24 (37%) presentaron algún tipo de infección, que en la mayoría de los casos fueron víricas.
3. Los pacientes ingresados en UCIP presentaron, de mediana, un PRISM de 9 puntos (RIC3.75- 10.5). En relación al soporte precisado 58% de los casos precisaron inotrópicos, 1 VNI y 4 VM. Dieciséis pacientes (66.6%) recibieron tocilizumab, 10 (41.6%) corticoides, 5 (20.8%) siltuximab como tercera línea de tratamiento en casos de CRS grave o como segunda línea en ICANS grave y 6 (25%) anakinra (4 por CRS grave, 1 por ICANS refractario y 1 como profilaxis de neurotoxicidad).
4. En relación a los biomarcadores y parámetros analíticos, los niveles de PCR y ferritina fueron mayores en aquellos pacientes ingresados en UCIP de forma significativa (PCR: 139 vs. 43.5 mg/dl, $p=0.002$, ferritina: 12023 vs. 2755, $p<0.001$). El análisis multivariado mostró asociación entre los niveles de PCR y ferritina y la necesidad de ingreso en UCIP (OR 7.34 (95%CI 1.68-31.99) para PCR y 4.7 (95%CI 1.15-19.22) para ferritina).

5. Dos pacientes fallecieron durante el ingreso en UCIP, lo que supone una mortalidad del 8.3%, mientras que la global de los pacientes tratados con CAR-T fue de 3.3%. Los dos pacientes que fallecieron durante el ingreso en UCIP fue como consecuencia de carHLH. La mediana de estancia en UCIP fue de 4 días (RIC 2-7), mientras que la hospitalaria fue de 29 días (RIC 6.3-39.5). No se observaron diferencias significativas en relación a la refractariedad del tratamiento según si los pacientes precisaron o no ingreso en UCIP. La pérdida del CAR-T fue más frecuente en aquellos pacientes que no ingresaron en UCIP, aunque sin alcanzar diferencias significativas, mientras que el tipo de recaída también varía según la población: los pacientes ingresados en UCIP presentaron recaídas predominantemente CD19. La mortalidad tras el alta de UCIP fue mayor en los pacientes que habían precisado ingreso en la unidad (59 vs. 17%, $p=0.04$).

El tratamiento de soporte en UCIP se ha convertido en una parte esencial de la terapia CAR-T, teniendo en cuenta el elevado porcentaje de pacientes que precisan ingreso tras el tratamiento, principalmente por CRS e ICANS. Conocer los factores de riesgo de ingreso en UCIP, así como el desarrollo de guías específicas para el manejo de estas toxicidades en UCIP, serán cruciales para asegurar el correcto manejo de estos pacientes.


OPEN ACCESS

EDITED BY

Stephen Gottschalk,
St. Jude Children's Research Hospital,
United States

REVIEWED BY

Aimee Talleur,
St. Jude Children's Research Hospital,
United States
Julie Fitzgerald,
Children's Hospital of Philadelphia,
United States

*CORRESPONDENCE

Sara Bobillo-Perez
✉ sbobillo@sjdhospitalbarcelona.org

[†]These authors have contributed
equally to this work and share
last authorship

RECEIVED 08 May 2023

ACCEPTED 17 July 2023

PUBLISHED 02 August 2023

CITATION

Caballero-Bellón M, Alonso-Saladrigues A,
Bobillo-Perez S, Faura A, Arqués L,
Rivera C, Català A, Dapena JL, Rives S and
Jordan I (2023) Risk factors and outcome
of Chimeric Antigen Receptor T-Cell
patients admitted to Pediatric Intensive
Care Unit: CART-PICU study.
Front. Immunol. 14:1219289.
doi: 10.3389/fimmu.2023.1219289

COPYRIGHT

© 2023 Caballero-Bellón, Alonso-Saladrigues,
Bobillo-Perez, Faura, Arqués, Rivera, Català,
Dapena, Rives and Jordan. This is an open-
access article distributed under the terms of
the [Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Risk factors and outcome of Chimeric Antigen Receptor T-Cell patients admitted to Pediatric Intensive Care Unit: CART-PICU study

Marina Caballero-Bellón¹, Anna Alonso-Saladrigues¹,
Sara Bobillo-Perez^{2,3*}, Anna Faura¹, Laura Arqués¹,
Cristina Rivera¹, Albert Català^{1,4}, Jose Luis Dapena¹,
Susana Rives^{1,4†} and Iolanda Jordan^{2,5†}

¹Department of Hematology/Oncology, Pediatric Cancer Center Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu University of Barcelona, Barcelona, Spain, ²Paediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ³Immunological and Respiratory Disorders in the Paediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ⁵Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

Introduction: Chimeric antigen receptor (CAR)T-cell CD19 therapy is an effective treatment for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. It can be associated with life-threatening toxicities which often require PICU admission. Purpose: to describe clinical characteristics, treatment and outcome of these patients.

Methods: Prospective observational cohort study conducted in a tertiary pediatric hospital from 2016-2021. Children who received CAR-T admitted to PICU were included. We collected epidemiological, clinical characteristics, cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), treatment, length of stay and mortality.

Results: CAR T-cells (4-1BB constructs) were infused in 59 patients. Twenty-four (40.7%) required PICU admission, length of stay was 4 days (IQR 3-6). Median age was 8.3 years (range 4-24). Patients admitted to PICU presented higher disease burden before infusion: 24% blasts in bone marrow (IQR 5-72) vs. 0 (0-6.9), $p < 0.001$. No patients with $< 5\%$ blasts were admitted to PICU. Main reasons for admissions were CRS ($n = 20$, 83.3%) and ICANS ($n = 3$, 12.5%). Fourteen patients (58.3%) required inotropic support, 14 (58.3%) respiratory. Sixteen patients (66.6%) received tocilizumab, 10 (41.6%) steroids, 6 (25.0%) anakinra, and 5 (20.8%) siltuximab. Ten patients (41.6%) presented neurotoxicity, six of them severe (ICANS 3-4). Two patients died at PICU (8.3%) because of refractory CRS-hemophagocytic lymphohistiocytosis (carHLH) syndrome. There were no significant differences in relapse rate after CAR-T in patients requiring PICU, it was more frequently CD19 negative ($p = 0.344$).

Discussion: PICU admission after CAR-T therapy was mainly due to CRS. Supportive treatment allowed effective management and high survival. Some patients presenting with carHLH, can suffer a fulminant course.

KEYWORDS

chimeric antigen receptor (CAR)T-cell, pediatric intensive care unit, cytokine release syndrome (CRS), immune effector cell associated neurotoxicity syndrome, acute lymphoblastic leukemia

1 Introduction

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is an effective treatment for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL) (1, 2). In children with r/r ALL, anti-CD19 CAR T-cell therapy has shown high remission rates and overall survival rate around 75% at 12 months (2, 3).

After CAR T-cell infusion, these and other immune cell release cytokines which trigger a supraphysiologic inflammatory state. This can lead to severe toxicities, which can be life-threatening and associated with significant morbidity (1, 4, 5) and admission to Pediatric Intensive Care Unit (PICU): after CAR T cell therapy up to 47% of patients require PICU management (1, 6–10).

The most common nonhematologic adverse effects are cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) (4). CRS is observed in the majority of infused patients with ALL (85–93%), being severe in up to 48%. It presents with fever and constitutional symptoms but it can rapidly progress to circulatory shock, acute respiratory failure and organ dysfunction (1, 7, 11). Neurotoxicity usually occurs simultaneously with CRS or shortly after CRS resolution but sometimes independently of it (1, 4, 6, 12). Symptoms are diverse and include delirium, tremors, ataxia, aphasia, seizures and can progress to global encephalopathy and even cerebral edema in a small number of patients (1, 13). ICANS is observed in up to 64% of patients, being severe in 21% of cases (2, 8, 11). The incidence and severity of these complication differs significantly among different constructs, CD28 costimulatory domain is more frequently associated to severe neurotoxicity (14) compared to 4-1BB costimulatory domains. Following the recommendations by the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) (15) and American Society of Transplant and Cell Therapy (ASTC) (9, 16, 17), ICU management should be considered for patients with grade 3–4 toxicities. In this situation, treatment with Tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor (IL-6R)) and corticosteroids are recommended, as well as other support measures (fluid resuscitation, inotropic support, mechanical ventilation). For patients with ICANS 3–4, treatment with corticosteroids may be initiated, considering also anti-epileptics and treatment to reduce intracranial pressure in case of cerebral edema.

Azoulay et al. (18), in a multicentric study including adult patients showed 27% ICU admission and 90-day mortality of 22.4%. However, very little information is available on the management

and outcomes of pediatric patients with B-ALL admitted to the PICU following CD19 CAR T-cell therapy.

Therefore, our main purpose was to describe the clinical characteristics, supportive treatment and clinical evolution of this specific population. The secondary objectives were to determine risk factors for PICU admission, and to compare the evolution of patients who required PICU admission with those who did not.

2 Materials and methods

A prospective observational cohort study was conducted in a tertiary pediatric hospital from April 2016 to December 2021. Eligible patients were children and young adults who received CAR T-cell therapy due to r/r B-ALL and required PICU admission (Flowchart of included patients available in [Supporting Information 1](#)).

Two different types of CAR19 4-1BB constructs were used: 1) tisagenlecleucel either in clinical trials (CTL019, EudraCT 2013-003205-25 and EudraCT 2016-001991-31) or after marketing authorization, and 2) ARI-0001 cells (varnimbtagene autoleucel), an academic CAR19T-cell within a clinical trial (EudraCT 2016-002972-29) or on a compassionate use basis (19, 20). Exclusion criteria were parents' refusal to participate in the study and patients receiving other CAR T-cell products. The study followed STROBE guidelines for cohort reports. Institutional review board approval was obtained from the local research institution and ethics committee in accordance with local ethics regulations (Study code PIC-85-21, approved on April 29th 2021, entitled "Epidemiological registration of pediatric and young adults between 1–25 years old treated with CAR T-cell therapy"). The study complies with the Declaration of Helsinki and was performed according to ethics committee approval. Written informed consent was obtained from all parents.

Different variables were collected from the electronic medical record: epidemiologic data, previous treatment, lymphodepleting chemotherapy, disease burden prior to lymphodepletion treatment, supportive treatment and complications in PICU, blood test results, PICU and hospital length of stay (LOS). PRISM III score (21) was calculated to determine the risk of mortality.

Primary outcome to compare patients who required PICU and those who did not was in-hospital mortality at day 30. Secondary outcomes were hospital LOS, and relapse (both, CD19 positive or negative).

Definitions and severity graduation: Relapsed leukemia was defined as the reemergence of measurable residual disease (MRD) by flow-cytometry (FC) or by morphology after achieving complete remission (CR). Patients with refractory leukemia did not reach MRD negative CR after ≥ 2 treatment lines. Disease burden was defined as the highest blast percentage measured in bone marrow by morphology and by FC after bridging chemotherapy. Length of stay (LOS) was defined as the duration of a single episode of hospitalization, from admission to discharge. In-hospital mortality was the number of patients who died while in the hospital.

Overall survival (OS) was calculated from the date of CAR T-cell infusion.

Inotropic support was quantified using the vasoactive-inotropic score (VIS) (22) as follow: $VIS = \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 10,000 \times \text{vasopressin dose } (\text{U/kg/min})$.

Toxicity derived from CAR T-cell therapy was graded prospectively according to different scales depending on the clinical trial and the time period (16). In order to compare the results, we have retrospectively converted all the grades according to the ASTCT consensus guidelines (23).

The support strategy was as per the standard practice in PICU, based on the hemodynamic state and parameters of oxygenation (Supporting Information 2). An anti-interleukin-6R antibody (tocilizumab) was administered in case of hemodynamic instability. The indication of tocilizumab had changed over the time, with tocilizumab being used in the first clinical trial only in patients with severe CRS (grade 4) to progressively being used earlier in the course of the disease, after it was demonstrated that tocilizumab use did not have a deleterious impact on CAR19 expansion (24). If no clinical response was observed, a second dose was administered and/or steroids were initiated. In patients refractory to both treatments, other anti-cytokines (siltuximab, anakinra) were used. For patients with ICANS concomitantly with CRS, or isolated ICANS with no response to steroids, siltuximab was considered instead of tocilizumab.

In case of suspected infection, broad-spectrum antibiotics were initiated and diagnostic tests were made. Biomarkers were checked periodically.

Statistical analysis was performed using the SPSS25.0® program. Categorical variables were expressed as frequency and percentage and continuous ones as median and interquartile range (IQR). Data were analyzed with non-parametric tests, using chi-square test to compare categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables. Backward stepwise logistic regression was performed to analyze independent risk factors of the need for PICU admission, considering those variables that shown statistically significant differences in the univariate analysis. The relationship of continuous variables (biomarkers) with PICU admission was analyzed using ROC curves and the cut-offs points were determined using Youdens's to obtain the best fit. A p-value < 0.05 was considered significant.

3 Results

During the study, CAR-T cells were infused in 59 patients and 24 (40.7%) required PICU admission. Global median age of the study cohort at infusion was 9.0 years (IQR 6-13.7, range 1-25) and 44.1% (n=26) were female. Global hospital LOS was 16 days (IQR 14-24.8, range 4-84). Table 1 describes clinical characteristics of the study cohort and compares patients regarding the need for PICU admission.

3.1 PICU admission

Twelve of 24 patients (50%) admitted to the PICU were males. Median age at infusion was 8.3 years (IQR 5.9-11, range 4-24). Median disease burden (by FC) before lymphodepleting chemotherapy was 24% (IQR 5-72 range <0.01-98). Median time from CAR infusion to PICU admission was 4 days (IQR 3-6).

Patient's characteristics and supportive treatment are included in Table 2. The main reasons for admission were CRS (n=20, 83.3%)

TABLE 1 General characteristics of the study cohort.

Variable	All patients n (%) (n=59)	No admission at PICU (n=35)	Admission at PICU (n=24)	p-value
Female, n (%)	26 (44.1)	14 (40)	12 (50)	0.45
Age, years (IQR)	9 (6-13.7)	9.4 (6.6-14.3)	8.3 (5.4-11)	0.66
Previous relapse, n (%)				
Refractory, n (%)	1 (1.7)	0 (0)	1 (4.2)	0.23
1st relapse, n (%)	12 (20.3)	5 (14.3)	7 (29.2)	
≥ 2 nd relapse, n (%)	46 (77.9)	30 (85.7)	16 (66.7)	
Prior CNS involvement, n (%)	24 (40.7)	14 (40)	10 (41.7)	0.90
Previous HSCT, n (%)	34 (57.6)	24 (68.6)	10 (41.7)	0.04
Prior Radiotherapy, n (%)	17 (28.8)	10 (28.6)	7 (29.2)	0.93
Tumor burden (BM blasts by FC (%)*	5 (44)	0 (6.9)	24 (67)	<0.001

CNS, central nervous system; HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplant; FC, flow cytometry; RDT, Radiotherapy. *Blasts percentage after bridging chemotherapy.

TABLE 2 Clinical characteristics and supportive treatment of patients admitted to PICU.

	Admitted to PICU (n=24)
Female (%)	12 (50%)
Age	
<5 years	3 (12.5%)
≥5 and <15 years	16 (66.6%)
≥15 and <25 years	5 (20.9%)
PRISM score*	9 (IQR 3.75-10.5)
CART	
Tisagenlecleucel** ARI-0001***	19 (79.2%) 5 (20.8%)
CRS onset <24h from infusion	10/24 (41.7%)
CRS onset <72h from infusion	17/24 (70.8%)
CRS grade	
Grade 1-2	10 (41.7%)
≥ Grade 3	13 (58.3%)
ICANS grade	
Grade 1-2	2 (8.3%)
≥ Grade 3	6 (25.0%)
Inotropic support	14 (58.3%)
VIS	15 (IQR 9-47)
Respiratory support	14 (58.3%)
Conventional oxygen therapy	6 (25.0%)
High flow nasal cannula	3 (12.5%)
Non-invasive MV	1 (4.1%)
MV	4 (16.7%)
CAR T-cell toxicities treatment	
Tocilizumab	16 (66.6%)
Steroids	10 (41.6%)
Siltuximab	5 (20.8%)
Anakinra	6 (25.0%)
Renal replacement therapy	1 (4.1%)
ECMO	0 (0%)
LOS (days)	4 (IQR 2-7)
Mortality	2 (8.3%)

PRISM, Pediatric Risk of Mortality Score; CRS, cytokine release syndrome; ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; VIS, vasoactive-inotropic score; MV, mechanical ventilation; ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation; LOS, length of stay. *Data of two patients was not available. **Five patients were from the clinical trial and 14 received commercial CART. ***Two received single infusion and 2 fractionated dosing.

and ICANS (n=3, 12.5%). One patient, who had a recent pulmonary infection, was admitted due to respiratory failure but did not develop neither CRS nor neurotoxicity. The distribution of patients regarding the CRS and ICANS are described in Table 2. Regarding neurological symptoms, fourteen patients (58.4%) present any degree of neurological involvement. Only one patient (4.2%) presented ICANS 4 that required intubation and mechanical ventilation. None of them had cerebral edema and were no cases of ICANS 5.

Patients who required PICU admission presented greater complications such as coagulopathy and infection as it is shown

in Supporting Information 3. Regarding the coagulopathy, patients in PICU frequently had coagulation disorder (48.5%), being severe in 8 cases (33.3%) requiring plasma transfusion, fibrinogen (6 patients) and vitamin K. No massive bleeding occurred.

3.2 Support in PICU

Supportive treatment received during PICU admission is detailed in Table 2. The reason for establishing invasive mechanical ventilation was shock without response to medium doses of inotropic drugs in three cases and severe neurological impairment due to ICANS in one case. One patient needed renal replacement therapy due to multiorgan failure in the context of CRS grade 5-hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (carHLH) and died.

Sixteen patients (66.6%) received tocilizumab, 8 (50.0%) with CRS 1-2 and 8 (50.0%) with CRS 3-4. This treatment was administered in the ward prior to PICU admission in 7 cases (43.8%). The median time from CAR-T infusion to tocilizumab administration was 4.5 days (IQR 2-7). In five cases, a second dose was administered, at a median of 2.5 days (IQR 1.8-6.3) after the first dose. Four of them were also treated with steroids.

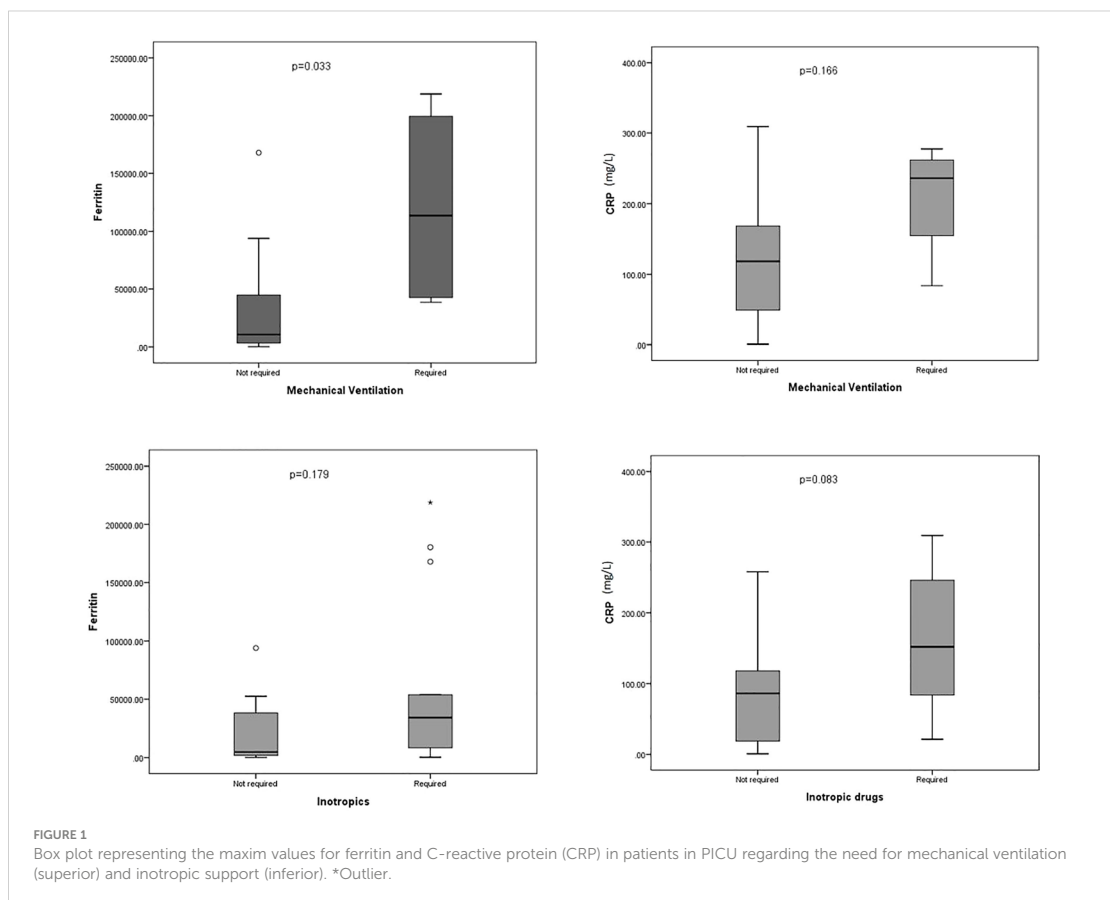
Steroids were used in ten patients (41.6%), and 5 patients (20.8%) received siltuximab as a third line of therapy for severe CRS (after tocilizumab and steroids) or as second line for ICANS (after steroids). Anakinra was used in 6 patients (25.0%): 4 with severe CRS, 1 with refractory ICANS and 1 as prophylaxis for neurotoxicity. Two more patients received it as prophylaxis for neurotoxicity early in the ward, not requiring PICU admission after its administration.

Only one was admitted to PICU due to infection (Gram negative sepsis). However, 9/24 (37%) of the patients presented confirmed infections: 6 viral and 5 bacterial (2 patients had coinfection). Specific type of infection, symptoms and time onset are detailed in Supporting Information 4.

3.3 Blood test results

The median maximum value of C-reactive protein (CRP) and ferritin were 139 mg/dL (IQR 40.8-221.6) and 12023 ug/l (IQR 3372-52077), statistically significantly higher than those of patients who were not admitted to PICU: CRP 43.5 mg/dL (IQR 17.5-96.8) and ferritin, 2755 (IQR 1434-34842) with $p < 0.001$ for ferritin and $p = 0.002$ for CRP (Supporting Information 5). Those patients who required inotropic drugs showed higher values of ferritin, but no differences were observed for CRP (Figure 1). No statistically significant differences were observed in ferritin and CRP levels regarding the need for invasive mechanical ventilation. The two patients who died as a consequence of CRS grade 5-carHLH presented the highest ferritin (218,725 and 180,395 ug/l) and bilirubin levels (7 mg/dl for both patients), as well as tumor burden, but CRP did not show statistically significant differences, as it is shown in Supporting Information 5.

Considering all the patients and the risk factors for needing admission to PICU, ROC curves analyses were performed to



determine the capacity of ferritin and CRP to predict this outcome, as it is shown in [Figure 2](#). The multivariate analysis (considering sex, HSCT, CRP and ferritin) showed independent association between CRP and ferritin and the need for PICU admission (OR 7.34 (95%CI 1.68-31.99) for CRP, 4.7 (95%CI 1.15-19.22) for ferritin), as it is shown in [Supporting Information 6](#).

3.4 Clinical evolution of patients admitted to the PICU

PICU LOS was 4 days (IQR 2-7) and hospital LOS 29 days (IQR 16.5-39.5). Four patients presented carHLH, with two of them presenting a fulminant course, suffering refractory shock with severe lactic acidosis and dying day +4 and day +6 after infusion. The mortality rate in our series was 3.34% for all the patients treated with CAR-T and 8.3% among those admitted to PICU.

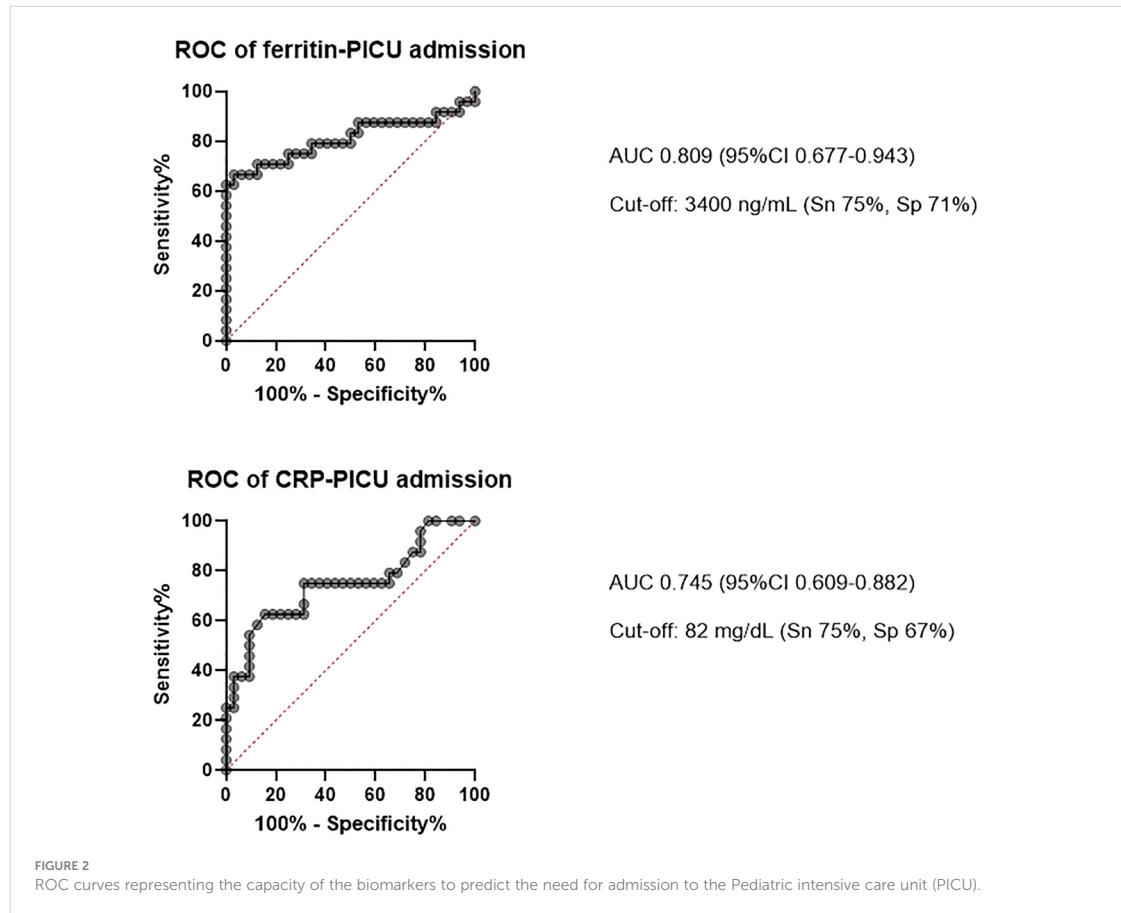
Outcomes comparison between patients admitted vs. non-admitted to PICU

The outcomes comparison between patients admitted to PICU and those who not are detailed in [Table 3](#). No significant differences were observed regarding the evolution towards refractory/relapsed

leukemia. CAR T-cell loss seems to be more frequent in patients not admitted to PICU (40% vs. 27%) but this difference did not reach statistical significance ($p=0.252$). Five patients received a second infusion due to CAR T-cell loss, but none of them required PICU admission. The type of relapse after CAR in patients who required PICU admission was predominately CD19 negative while the frequency of CD19+ and CD19- relapses were similar in those not requiring PICU admission. Mortality after PICU discharge was higher in patients who needed PICU admission (59 vs 17%, $p=0.04$, [Table 3](#)).

4 Discussion

The current study provides a comprehensive analysis of pediatric patients and young adults with ALL admitted to PICU after CAR T-cell therapy. The major findings in our study were: 1) PICU admission after CAR-T therapy in pediatric patients with ALL is frequent, mainly due to CRS; 2) as previously described, high tumor burden is a risk factor for severe CRS and ICANS and, therefore, PICU admission; 3) supportive treatment allowed



effective management of toxicities with high survival; 4)relapse was more frequently CD19 negative among patients admitted to PICU; 5)unfavorable outcome after PICU discharge was more frequent among patients requiring intensive care management (59% vs. 17%).

Our incidence of patients requiring ICU admission is in concordance with previous studies reporting 45-50% ICU admission rate after CAR T-cell therapy in patients with ALL (1, 25, 26). CRS was the most frequent nonhematologic adverse effect (78%), and severe CRS was present in 22% of the patients, in line with other reported series (16-48%) (11). Of note, around 40% of patients presented infection after CAR T-cell therapy, as reported in other studies focused in similar population (27).

As previously described (28, 29), high disease burden was significantly associated with PICU admission. Notably, no patient with MRD (<5% blasts) required PICU admission, so perhaps these patients with low disease burden could receive CAR T-cells in an outpatient setting.

The second most frequent reason for admission was neurotoxicity; even though only 13% of patients were admitted due to neurotoxicity, one third had neurological symptoms during their PICU stay, one of them ICANS grade 4. Our results are

consistent with previous studies reporting ≈10% of severe ICANS in patients treated with tisagenlecleucel (2, 3). Most patients suffering severe ICANS developed this complication after severe CRS (30).

All included patients received CAR T-cell with costimulatory domain 4-1BB and the majority of PICU admitted patients received tisagenlecleucel. This is important to take into account when considering incidence and severity of complications as the toxicity among products differ, particularly in neurotoxicity, in which products with CD28 costimulatory are more frequently associated with ICANS (up to 67%, severe 20-30%) and even cerebral edema which can be fatal (2, 14, 31).

Regarding supportive treatment, approximately 60% of patients admitted to the PICU required inotropic support and 20% mechanical ventilation. Previous studies focused in patients with hematologic malignancies without history of CAR T-cell nor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) showed that 30-59% patients needed inotropic support and 24-59% mechanical ventilation (32-34), which suggest that all hematologic patients are a high-risk population probably due to their immunosuppression and treatment-related toxicities.

In our institution, CRS management has changed over time. According to the initial guidelines the use of tocilizumab was

TABLE 3 Outcomes regarding the need for PICU admission.

	Total (n=57)*	PICU admission not required (n=35)	Need for PICU admission (n=22)*	p-value
Hospital LOS, days (IQR)	16 (14-24.8)	14 (13-16)	29 (16.5-39.5)	<0.001
Refractory leukemia, n (%)	3 (5.3)	0 (0)	3 (13.6)	0.365
CAR loss, n (%)	20 (35.1)	14 (40.0)	6 (27.3)	0.252
Relapse after CAR, n (%)	23 (40.3)	12 (34.3)	11 (50.0)	0.344
CD19+, n (%)	9 (39.1)	7 (58.3)	2 (18.2)	0.049
CD19-, n (%)	14 (60.9)	5 (41.7)	9 (81.8)	
Mortality in evolution n (%)	19 (33.3)	6 (17.1)	13 (59.1)	0.004

*Excluded 2 patients who died in PICU. CAR, chimeric antigen receptor; LOS, length of stay; PICU, pediatric intensive care unit.

recommended only in patients with severe CRS grade 3-4 after fluid boluses and vasopressor treatment (35–37). Several factors contributed to the change in CRS management and tocilizumab indications. First, earlier use of vasopressors to avoid multiple fluid boluses in case of hypotension. This, in our experience, improved the hemodynamic and respiratory status of the patients by reducing the fluid overload and pulmonary edema in the setting of vascular leakage and endothelial damage caused by CRS. Second, by using earlier tocilizumab in CRS grade 2 or even in grade 1 if the patient had a high tumor burden and risk of severe CRS. This was supported by several studies that showed that the use of tocilizumab did not affect CAR T-cell efficacy (2, 8, 26, 38). Furthermore, it was demonstrated that the use preemptive tocilizumab in selected patients with high risk of severe CRS decreased the expected incidence of grade 4 (24) CRS. In fact, current guidelines recommend the early use of tocilizumab to reduce the rate of severe CRS (4, 17). In addition to tocilizumab, which is now approved for the treatment of CAR T-related CRS, we have used other monoclonal antibodies off-label in cases of refractory CRS or severe ICANS. For patients with ICANS concomitantly with CRS, or isolated ICANS with no response to steroids, siltuximab was considered instead of tocilizumab due to its mechanism of action, binding directly IL-6 and reducing the IL-6 crossing the blood-brain barrier (5, 31). Anakinra, IL-1 receptor inhibitor, is increasingly used to treat severe CRS and ICANS unresponsive to front-line therapy (39, 40). Preclinical data suggest that IL-1 contributes to CRS and ICANS1 and that its blockade may be effective in the prevention and treatment of CRS/ICANS without affecting CAR T-cell T efficacy (39–41). In our institution, anakinra was used both for treatment (2 mg/kg every 8 hours, maximum 10 mg/8h) and prophylaxis (2 mg/kg every 24 hours). As a treatment, it was started in patients with severe CRS or with an important hemophagocytic component, as well as in those patients with ICANS. As a prophylaxis, it was started in patients with high risk of neurotoxicity due to CNS infiltration or neurologic comorbidities prior to CAR T-cell treatment.

The characterization of those patients who are at high risk of severe adverse effects is crucial to optimize their support and ensure the adequacy of treatment. Several biomarkers, such as C reactive protein and ferritin, have been proposed as CRS predictors (42). In

our cohort, high ferritin levels were present in severe patients with inotropic support.

The mortality rate of 8.7% is similar to multicentric studies in adult and pediatric patients admitted to ICU after CAR T-cell therapy (5.8% in adults with lymphoma/ALL and 7% in children with ALL) (18). In our series, two patients died as a consequence of fulminant CRS5-carHLH. CAR T-cell-associated severe carHLH is a rare toxicity related to CAR T-cell therapy which occurs in 1-14% of patients, according to different series (37, 43). Its true incidence is unknown due to clinical overlap with high-grade CRS and the high variability in diagnostic criteria used over the last years. It is characterized by hyperinflammatory syndrome hyperferritinaemia, multiorgan dysfunction and/or evidence of hemophagocytosis in the bone marrow, and its onset usually occur after initial improvement of the CRS. The two patients included in our series fulfilled most of laboratory criteria according to new carHLH definition, but presented a fulminant course without improvement of CRS before multiorgan failure occurred (44). However, cytokine profiles of CRS and carHLH are similar, which could be explained by a continued evolution of the inflammatory process. The initial management of carHLH is the same that patients with grade ≥ 3 CRS. Etoposide, anakinra, cyclophosphamide and extracorporeal cytokine adsorption have been reported with success in few cases (44, 45), while other treatments such as ruxolitinib have been recently described. Whereas patients with CRS usually respond to initial therapy, carHLH is associated with high mortality (43). Suspicion of carHLH should be raised when early occurrence (<5 days after infusion) of ferritin peak (>10,000 ng/mL) or early organ dysfunction and hemophagocytosis in BM (43, 46).

In our cohort, relapse was more frequent in the patients admitted to PICU (50 vs 34%) but this difference was not significant. Nevertheless, type of relapse was different: the majority of relapses in patients admitted to PICU admission were CD19- (82%). These might probably relate to high disease burden, which has been associated with higher risk of CD19- relapse (47). However, it is important to take into consideration that other factors, which are not included in this analysis, have been related to CD19- relapses, such as prior bilatumomab nonresponse or older age (48–50).

Our study has some limitations. Even though it is a relatively large series of this specific population, the sample size is small and

this could influence the results and limits the identification of risk factors for mortality. Also, since CAR T-cell is a relatively novel therapy, guidelines for diagnostic and management and treatment decisions changed over the study period.

In conclusion, critical care management has become an essential part of CAR T-cell therapy. Further research regarding risk factors associated to PICU admission and mortality, as well as specific intensive care guidelines, are crucial to optimize their support and ensure the most effective treatment.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité de Ética de Investigación con medicamentos, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (Spain). Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by MC-B, AA-S, SB-P, CR. The first draft of the manuscript was written by MC-B and SB-P and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- 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(16):1507–17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
- 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(5):439–48. doi: 10.1056/nejmoa1709866
- Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* (2020) 4(21):5414–24. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003092
- Schubert ML, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol* (2021) 32(1):34–48. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.478
- Brudno JN, Kochenderfer JN, Transplantation E, Branch I, States U. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* (2019) 34:45–55. doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002
- Schuster SJ, 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) 377(26):2545–54. doi: 10.1056/nejmoa1708566
- Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* (2018) 11(1):1–12. doi: 10.1186/s13045-018-0571-y
- 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(5):449–59. doi: 10.1056/nejmoa1709919
- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol* (2019) 37(S1):48–52. doi: 10.1002/hon.2595
- Myers RM, Fitzgerald JC, DiNofia A, Wray L, Leahy AB, Li Y, et al. Inpatient and intensive care unit resource utilization after CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (CART19) for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Biol Blood Marrow Transplant* (2020) 26(3):S202–3. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.12.695
- 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(25):3322–31. doi: 10.1182/blood-2017-02-769208
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* (2014) 124(2):188–95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729

Conflict of interest

AA-S has received presentations, educational events and travel grants from Novartis. AF has received presentations, educational events and travel grants from Novartis and education and travel grants from Servier. AC has consultant or advisory role from Novartis and Celgene, travel grants from Novartis and Celgene and honoraria from Novartis and Celgene. SR has been in advisory boards of Novartis, Celgene/Bristol-Myers, Servier/Collectis Kite and Amgen from which received honoraria and travel expenses reimbursement. SR is member of a DSMB and DMC in clinical trials from Novartis. IJ received honoraria and travel expenses reimbursement from Novartis.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1219289/full#supplementary-material>

13. Torre M, Solomon IH, Sutherland CL, Nikiforow S, DeAngelo DJ, Stone RM, et al. Neuropathology of a case with fatal CAR T-cell-associated cerebral edema. *J Neuropathol Exp Neurol* (2018) 77(10):877–82. doi: 10.1093/jnen/nly064
14. Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol* (2021) 18(11):715–27. doi: 10.1038/s41571-021-00530-z
15. Ayuketang FA, Jäger U. Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) and HLH. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, editors. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Cham (CH): Springer (2022). Chapter 26.
16. 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(4):625–38. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
17. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor 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(2):297–316. doi: 10.3324/haematol.2019.229781
18. Azoulay É, Castro P, Maamar A, Metaxa V, de Moraes AG, Voigt L, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol* (2021) 8(5):e355–64. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00060-0
19. Ortiz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrigues A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al. CART19-BE-01: A multicenter trial of ARI-0001 cell therapy in patients with CD19+ Relapsed/refractory malignancies. *Mol Ther* (2021) 29(2):636–44. doi: 10.1016/j.jymthe.2020.09.027
20. Ortiz-Maldonado V, Rives S, Español-Rego M, Alonso-Saladrigues A, Montoro M, Magnano L, et al. Factors associated with the clinical outcome of patients with relapsed/refractory CD19 + acute lymphoblastic leukemia treated with ARI-0001 CART19-cell therapy. *J Immunother Cancer* (2021) 9(12):1–4. doi: 10.1136/jitc-2021-003644
21. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* (1996) 24(5):743–52. doi: 10.1097/00003246-199605000-00004
22. McIntosh AM, Tong S, Deakyn SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* (2017) 18(8):750–7. doi: 10.1097/PCC.0000000000001191
23. Pennisi M, Jain T, Santomasso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: Application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv* (2020) 4(4):676–86. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000952
24. Kadauke S, Myers RM, Li Y, Aplenc R, Baniewicz D, Barrett DM, et al. Risk-adapted preemptive tocilizumab to prevent severe cytokine release syndrome after CTL019 for pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: A prospective clinical trial. *J Clin Oncol* (2021) 39(8):920–30. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000952
25. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Crit Care Med* (2018) 45(2):1–15. doi: 10.1097/CCM.0000000000002053
26. 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(26):2531–44. doi: 10.1056/nejmoa1707447
27. Maron GM, Hijano DR, Epperly R, Su Y, Tang L, Hayden RT, et al. Infectious complications in pediatric, adolescent and young adult patients undergoing CD19-CAR T cell therapy. *Front Oncol* (2022) 12:845540(March). doi: 10.3389/fonc.2022.845540
28. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* (2017) 130(21):2295–306. doi: 10.1182/BLOOD-2017-06-793141
29. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja M. Cytokine release syndrome: current perspectives. *ImmunoTargets Ther* (2019) 8:43–52. doi: 10.2147/ITT.S202015
30. Grant SJ, Grimshaw AA, Silberstein J, Murdaugh D, Wildes TM, Rosko AE, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: A systematic review. *Transplant Cell Ther* (2022) 28(6):294–302. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.006
31. Wayne AS, Huynh V, Hijiya N, Rouse RH, Brown PA, Krueger J, et al. Three-year results from phase 1 of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* (2023) 108(3):747–60. doi: 10.3324/haematol.2022.280678
32. Pillon M, Sperotto F, Zattarin E, Cattelan M, Carraro E, Contin AE, et al. Predictors of mortality after admission to pediatric intensive care unit in oncohematologic patients without history of hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer* (2019) 66(10):1–9. doi: 10.1002/pbc.27892
33. Caballero M, Faura A, Margarit A, Bobillo-Perez S, Català A, Alonso-Saladrigues A, et al. Outcomes for paediatric acute leukaemia patients admitted to the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* (2021) 181(3):1037–45. doi: 10.1007/s00431-021-04292-9
34. Ragoonanan D, Bhar S, Mohan G, Beltramo F, Khazal SJ, Hurley C, et al. A multicenter study of ICU resource utilization in pediatric, adolescent and young adult patients post CAR-T therapy. *Front Oncol* (2022) 12:1022901. doi: 10.3389/fonc.2022.1022901
35. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* (2019) 16(1):45–63. doi: 10.3324/haematol.2019.229781
36. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* (2018) 6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
37. 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(1):47–62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148
38. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Chung SS, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy. *Sci Transl Med* (2014) 6(224):224–5. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226
39. Lee DW, Shah N. *Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer: a practical guide*. Lee DW, Shah NN, editors. (Amsterdam, Netherlands: Elsevier) (2020). pp. 45–26.
40. Diorio C, Vatsayan A, Talleur AC, Annesley C, Jaroscek JJ, Shalabi H, et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. *Blood Adv* (2022) 6(11):3398–403. doi: 10.1182/bloodadvances.2022006983
41. Park JH, Sauter CS, Palomba ML, Shah GL, Dahi PB, Lin RJ, et al. A phase II study of prophylactic anakinra to prevent CRS and neurotoxicity in patients receiving CD19 CAR T cell therapy for relapsed or refractory lymphoma. *Blood* (2021) 138(Supplement 1):96–6. doi: 10.1182/bloodadvances.2022006983
42. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* (2016) 6(6):664–79. doi: 10.1158/2159-8290
43. Logan GE, Miller K, Kohler ME, Loi M, Maddux AB. Outcomes of critically ill children with acute syndrome due to chimeric antigen receptor. *Pediatr Crit Care Med* (2022) 23(12):e595–e600. doi: 10.1097/PCC.0000000000003079
44. Martín-Rojas RM, Gómez-Centurió I, Bailén R, Bastos M, Diaz-Crespo F, Carbonell D, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) following treatment with tisagenlecleucel. *Clin Case Rep* (2022) 10(1):1–6. doi: 10.1002/ccr3.5209
45. Hines MR, Knight TE, Mc Nerney KO, Leick MB, Jain T, Ahmed S, et al. Immune effector cell associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome (IEC-HS). *Transplant Cell Ther* (2023), 1–16. doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.006
46. Hines MR, Keenan C, Maron Alfaro G, Cheng C, Zhou Y, Sharma A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy. *Br J Haematol* (2021) 194(4):701–7. doi: 10.1111/bjh.17662
47. Peterlin P, Garnier A, Le Bourgeois A, Jullien M, Seguin A, Eveillard M, et al. Dramatic Recovery after Etoposide Phosphate Infusion for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome following Treatment with Tisagenlecleucel in a Young Patient with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *Acta Haematol* (2022) 145(5):537–41. doi: 10.1159/000525576
48. Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2021) 35(12):3383–93. doi: 10.1038/s41375-021-01281-7
49. Lamble AJ, Myers RM, Taraseviciute A, John S, Yates B, Steinberg SM, et al. Preinfusion factors impacting relapse immunophenotype following CD19 CAR T cells. *Blood Adv* (2023) 7(4):575–85. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007423
50. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, Lamble AJ, Sheppard J, Yates B, et al. Binatumomab nonresponse and high-disease burden are associated with inferior outcomes after CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol* (2021) 40:932–44. doi: 10.1200/JCO.21.01405

TERCER ARTÍCULO

RESUMEN TERCER ARTÍCULO

Estudio observacional prospectivo realizado entre 2016 y 2022 en niños y adultos jóvenes con LLA-B r/r que recibieron terapia CAR-T. Los pacientes incluidos habían recibido uno de los siguientes dos tipos de constructos CAR19 4-1BB: 1) tisagenlecleucel (dentro de ensayo clínico o tras su comercialización) o 2) ARI-0001 (varnimcabtagene autoleucel), un CAR-T académico (dentro de ensayo o en uso compasivo). Los pacientes que recibieron otros tipos de CAR-T fueron excluidos del estudio.

El objetivo principal del estudio fue definir el rol de PCT, PCR y ferritina en el contexto de CRS tras terapia CAR-T, para poder determinar su capacidad de predecir evolución a CRS grave, ingreso en UCIP y éxitus. El objetivo secundario fue explorar el rol de estos biomarcadores para diferenciar infección de CRS.

Se recogieron variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con los tratamientos previos recibidos y el estado clínico del paciente previo a la terapia CAR-T, así como las toxicidades desarrolladas tras la infusión y el tratamiento de soporte precisado, incluyendo el ingreso en UCIP. Se recogieron los resultados de 3 biomarcadores: PCT, PCR y ferritina en distintos momentos del ingreso. Finalmente, se registró la estancia hospitalaria (tanto en planta de hospitalización como UCIP) y la mortalidad a los 30 días.

Los principales resultados fueron los siguientes:

1. Setenta y siete pacientes fueron incluidos en el estudio, 49% eran mujeres y la edad media en el momento de la infusión fue de 9.1 años (RIC 6.2-13.2). La mayoría de pacientes recibieron tisagenlecleucel (n=56, 72%). La mediana de carga tumoral previa a la QTLD fue de 9% (RIC 0-59). La mediana de estancia hospitalaria fue de 16 días (RIC 14-29) y de estancia en UCIP de 3 días (RIC 2-9).

2. La toxicidad más frecuentemente desarrollada tras el CAR-T fue CRS en un 80% de los pacientes, seguida de ICANS (32%) e infección (15%). Un 40% de los pacientes precisaron ingreso en UCIP debido a algunas de las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Ocho pacientes (10%) desarrollaron carHLH y dos fallecieron como consecuencia del mismo (2.6%).
3. En relación al análisis de los biomarcadores, la mediana de PCT máxima fue 0.49 ng/ml (RIC 0.15-1.58), la de PCR 78.2 mg/L (RIC 21-142.1), mientras que la ferritina basal fue 1958.9 ug/L (RIC 1186.9-4359.7) y la mediana de su valor máximo 3515 ug/L (RIC 1954-25210). Los niveles de los biomarcadores correlacionaron con la gravedad del CRS. Los tres biomarcadores fueron significativamente más elevados en los pacientes que desarrollaron carHLH y aquellos que precisaron ingreso en UCIP, mientras que únicamente PCT y ferritina se relacionaron con mortalidad hospitalaria. La PCT fue el mejor predictor de ingreso en UCIP y la ferritina de carHLH.
4. La tasa de infecciones en esta población fue baja, con infección bacteriana confirmada únicamente en 6 pacientes. Estos pacientes presentaron niveles más elevados de reactantes de fase aguda, especialmente aquellos con bacteriemia. El AUC en relación al diagnóstico de infección bacteriana fue mayor para ferritina (0.891 [0.799-0.983]) que para PCR (0.724 [0.466-0.982]) y PCT (0.703 [0.501-0.905]). Estos resultados podrían explicarse por la baja tasa de infección bacteriana y por el diseño del estudio. El hecho de que ferritina fuera el biomarcador con mayor AUC podría explicarse por el riesgo aumentado de infección bacteriana que presentan los pacientes con CRS grave y carHLH, que ya ha sido demostrado en población adulta.

Los 3 biomarcadores analizados incrementan tras la terapia CAR-T, siendo PCT el mejor para predecir ingreso en UCIP y mortalidad y ferritina el que presenta mejor correlación con el desarrollo de carHLH. Debido a la baja tasas de infecciones bacterianas, no fue posible utilizar PCT para diferenciar infección de CRS. De cara a un futuro, será necesario definir la utilidad de PCT como biomarcador de CRS, independientemente de la presencia de infección.

Role of procalcitonin, C reactive protein and ferritin in cytokine release syndrome after CAR T-cell therapy in children and young adult

Caballero-Bellón M¹, Bobillo-Pérez S^{2,3}, Català A^{1,4}, Alonso-Saladrigues A¹, Rives S^{1,4}, Jordan I^{2,5}

¹ Department of Hematology/Oncology, Pediatric Cancer Center Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu-University of Barcelona, Barcelona, Spain, ² Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu-University of Barcelona, Barcelona, Spain, ³ Immunological and Respiratory Disorders in the Paediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu-University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ⁵ Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

Background

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell CD19 therapy has changed the treatment paradigm for pediatric patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL), with high remission rates and the possibility for a durable remission (1–3). However, it is frequently associated with potentially severe life-threatening toxicities, especially cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) (4,5). When high-grade CRS and/or ICANS occur, Pediatric Intensive Care Unit (PICU) admission is often required (6–9).

Even though the majority of patients develop CRS (85-93%) after CAR T therapy, the underlying mechanisms of this complication are not completely known. Following the infusion of CAR T-cells, the immune system releases cytokines, inducing an inflammatory condition and endothelial cell activation. This process results in a diverse range of clinical symptoms that determine the grade of CRS (4).

Over the last few years, efforts have been made to understand the biology of CRS and, therefore, predict its severity. Several clinical features have been described as risk factors associated with CRS: high disease burden before CAR T-cell infusion, early onset of CRS, CAR T-cell dose and lymphodepletion (LD) with fludarabine/cyclophosphamide conditioning (10,11). Biological markers such as baseline ferritin (related to a pre-existent inflammatory state) and a specific cytokine activation profile also seem to correlate with high-grade CRS (6,12,13). A model for early prediction of CRS has been published measuring 3 different cytokines (IFN γ , IL13, and MIP1 α) (14). However, the analysis of these cytokines is not widely available, and other routine biomarkers such as C-reactive protein (CRP) and ferritin showed association with CRS but were not able to predict severe cases

Following the infusion of CAR T-cells, one of the difficulties that emerges is distinguishing CRS from infection, particularly in its initial stages. In a study conducted among adult patients, elevated levels of procalcitonin (PCT) were

significantly associated with confirmed bacterial infection (15). PCT is a precursor to a hormone generated by tissues that has been used as a biomarker in bacterial infections, as well as various other inflammatory situations (16). Nevertheless, the precise role of PCT in the context of CRS induced by CAR T-cells remains unclear.

Our primary aim was to elucidate the role of PCT, CRP and ferritin in the context of CRS following CAR T-cell infusion in children and young adults, to determine their accuracy for predicting PICU admission requirement, severe CRS, and evolution to death. The secondary goal was to explore the potential of these biomarkers to differentiate CRS from infection.

Materials and methods

A prospective observational cohort study was conducted between 2016 and 2022 in children and young adults who received CAR T-cell therapy due to r/r B-ALL in a tertiary pediatric hospital. Exclusion criteria were parents' refusal to participate in the study and patients receiving other CAR T-cell products (CD28 costimulatory domain).

Two different types of costimulatory 4-1BB construct signal were used: 1) tisagenlecleucel (Clinical trials CTL019, EudraCT 2013-003205-25 and EudraCT 2016-001991-31; and after marketing authorisation), and 2) ARI-0001 cells (varnimcabtagene autoleucel), an academic CAR19T-cell (Clinical trial (EudraCT 2016-002972-29) or on a compassionate use basis). The study followed STROBE guidelines for cohort reports. Written informed consent was obtained from all parents. The study complies with the Declaration of Helsinki and the institutional review board approval was obtained from the local research institution and ethics committee (Study code PIC-85-21, approved on April 29th 2021, entitled "Epidemiological registration of pediatric and young adults between 1-25 years old treated with CAR T-cell therapy").

Definitions and severity graduation: The definitions and severity of toxicities related to CAR-T therapy were classified according to international guidelines

(16). Severe CRS was considered grade 3 or higher. According to Ponte-di-Legno Consortium (17), bone marrow-relapsed leukemia was defined as the presence of $\geq 1\%$ leukemic blasts after achieving complete remission. Patients with refractory leukaemia were those who failed to achieve complete remission at a predefined time point (end of induction, end of consolidation, or other time points during intensification). Disease burden was defined as the highest blast percentage measured in bone marrow by morphology and by flow cytometry before CAR-T cell infusion. Length of stay (LOS) was defined as the duration of a single episode of hospitalization, from admission to discharge. In-hospital mortality was considered to be those patients who died during their hospital stay. Hospital-acquired invasive bacterial infection was defined according to the Center for Disease Control criteria. Confirmed bacterial infections were considered only those with positive cultures including ventilator-associated pneumonia, central line-associated bloodstream infection (CLABSI), catheter-associated urinary tract infection, and surgical wound infections (18,19).

Primary outcomes were the presence of CRS and its severity, PICU admission and in-hospital mortality (up to 30 days from infusion). The secondary outcome was the presence of bacterial infection.

Variables were collected from the electronic medical record, including epidemiologic data, previous medical history and treatments (hematopoietic stem cell transplant, LD chemotherapy, disease burden before LD treatment), toxicities related to CAR T-cell therapy, supportive treatment needed (including supportive measures in PICU), blood test results and biomarkers analysis (PCT, CRP, ferritin), PICU and hospital LOS, and in-hospital mortality. Biomarkers were analyzed considering two values: the highest value during ward admission (until admission to PICU, if necessary), and the highest overall value considering the entire hospital stay (maximum value). Toxicities related to CAR T-cell therapy were graded according to current international guidelines. The support strategy was as per the standard practice in PICU, and it was detailed in a previous publication (9).

Statistical analysis was performed using the SPSS25.0® program. Categorical variables were expressed as frequency and percentage. Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR). The univariate analysis was performed using non-parametric tests chi-square test to compare categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Backward stepwise logistic regression was performed to analyze independent risk factors for the primary outcomes. The relationship of continuous variables (biomarkers) with severe CRS, CRS-hemophagocytic lymphohistiocytosis (carHLH) syndrome, need for PICU admission and in-hospital mortality was analyzed using ROC curves and the cut-off points were determined using Youdens' to obtain the best fit. A p-value<0.05 was considered significant.

Results

Seventy-seven patients were included. The median age at infusion was 9.1 years (IQR 6.2-13.2) and 49.4% were females (n=38). Most patients received the product tisagenlecleucel (n=56, 72.7%), and 21 (27.3%), the academic CAR T-cell. Before CAR T-cell therapy, twenty-six patients (33.8%) had CNS infiltration and 38 (49.4%) had received at least one hematopoietic stem cell transplant. The median tumor burden was 9% (IQR 0-59). Supplementary Material 1 summarizes the general characteristics of the patients.

The most frequent toxicity was CRS, being present in 62 patients (80.5%), followed by ICANS (n=25, 32.5%) and infection (n=12, 15.6%). Eighteen patients (23.4%) presented a severe CRS. A total of 25 patients (32.5%) presented coagulopathy, and plasma administration was necessary in 8 cases (10.4%). Six patients (7.8%) presented a bloodstream infection, while the other infections are detailed in Supplementary Material 2. All of these infections were hospital-acquired.

Thirty-one patients (40.3%) required admission to the PICU due to toxicity related to CAR T-cell therapy. Table 1 summarizes the intensive support required in the PICU and the specific treatment of the CAR T-cell toxicities. Eight patients (10.4%) presented a confirmed carHLH syndrome. Two patients died

during their admission (2.6%) after a refractory carHLH. The median hospital LOS was 16 days (IQR 14-29) whereas the PICU LOS was 3 days (IQR 2-9).

Regarding biomarker analysis, the median maximum PCT value was 0.49 ng/mL (IQR 0.15-1.58), the median maximum CRP value was 78.2 mg/L (IQR 21-142.1) and the baseline ferritin value was 1958.9 ug/L (IQR 1186.9-4359.7), with a median maximum value of 3515 ug/L (IQR 1954-25210). As represented in Table 2, the maximum value of the three biomarkers was higher in those who presented any primary outcome: development of a severe CRS and progression to carHLH, the need for admission to PICU, and in-hospital mortality. In addition, biomarkers were higher in those who needed inotropic or respiratory support (Supplementary Material 3). The higher the degree of CRS, the higher the level of biomarkers detected, as is shown in Figure 1. PCT showed the highest AUC for predicting a severe CRS, admission to PICU and in-hospital mortality, while ferritin was the most accurate biomarker in predicting progression to carHLH, as shown in Figure 2. Multivariate analysis showed no independent association between biomarkers and primary outcomes, either separately or considering their combination.

Considering the highest value at the ward, PCT was higher in patients requiring PICU admission (0.80 ng/mL (IQR 0.41-1.34) vs. 0.15 ng/mL (IQR 0.09-0.40) with $p < 0.001$). Ferritin also showed higher values in these patients (5490 ug/L (IQR 2320-13756) vs. 2900 ug/L (IQR 1400-4128) with $p = 0.019$), but not CRP (54.7 mg/L (IQR 8-1115) vs. 40.3 mg/L (IQR 17.4-97.5), $p = 0.817$). The AUC for PCT was also better: 0.809 (95%CI 0.695-0.922), $p < 0.001$; while AUC_ferritin: 0.627 (95%CI 0.475-0.779) and AUC_CRP: 0.466 (95%CI 0.306-0.626). The proposed cut-off for PCT to predict admission to PICU is 0.5 ng/mL which presents a sensitivity of 71% and a specificity of 83.3%.

As it is shown in Supplementary Material 2, in only half of the patients who had an infection (6/12), the infection was caused by a bacteria. Patients with infection had higher peak values of acute phase reactants, as shown in Table 3, especially those who presented a bloodstream infection. The AUC for the biomarkers regarding the diagnosis of bloodstream infection was higher

for ferritin (0.891 [0.799-0.983]) than for CRP (0.724 [0.466-0.982]) or PCT (0.703 [0.501-0.905]). Subsequently, the analysis of the main carHLH syndrome risk factors (primary outcome linked to ferritin) showed their statistically independent association with bloodstream infection: Odds ratio 14 (95%CI 1.214-161.541).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess the role of PCT, among other biomarkers like CRP and ferritin in the context of CAR T-cell therapy in children and young adults. The three assessed biomarkers increase after CAR T-cell therapy, but PCT is the best one in predicting PICU admission and mortality, while ferritin showed the strongest correlation with the development of carHLH. Regarding the infectious complication, PCT was not useful for predicting bloodstream infection in this study.

Over the past decades, PCT has been established as a useful biomarker in the diagnosis of bacterial infection both in children and adults (20). It is a 116-amino acidic peptide, which significantly increases in the presence of bacterial endotoxins. Because of its mechanism of action, it is nowadays considered one of the most specific and early biomarkers in sepsis and concentrations above 0.5 ng/ml indicate acute infection. These results are also consistent for pediatric and adult oncologic patients, where PCT values helped identify patients at risk for severe infection (21,22). However, several studies have shown that PCT can also increase non-infectious Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), such as trauma, cardiac arrest or cardiovascular surgery, and its role in the context of CRS is not completely studied (23).

Other inflammatory biomarkers such as IL-6, or TNF-alfa are key mediators in the context of CRS. These cytokines are the first ones to increase after CAR-T cell infusion (first 6 hours), and PCT seems to rise later. In the same way, in acute inflammation, the first cytokines to increase are IL-6 and TNF- α , followed by PCT. In the same way, at the end of inflammation, PCT decreases after IL-6 and before other biomarkers such as CRP (24,25). Importantly, after tocilizumab

administration and IL-6 receptor blockade, IL-6 levels increase and there is a sustained suppression of CRP, which can last for days. Conversely, PCT seems to be unaffected by tocilizumab (26).

It is well known that biomarkers such as ferritin and CRP increase in the context of CRS and its levels correlate with CRS severity. In our study, PCT levels correlate with CRS grade, and the highest values were found in CRS 5-carHLH. This rare toxicity related to CAR-T cell therapy overlaps with high-grade CRS and it is characterized by a hyperinflammatory syndrome. One of the required new carHLH diagnostic criteria is ferritin elevation ($>2 \times$ ULN or baseline and/or rapidly rising), which was present in our population (27,28). Taking into consideration the increase of PCT in SIRS, it is not surprising that the highest PCT levels are present in this inflammatory context.

One of the main challenges for the clinicians treating children with CAR T-cell therapy is to recognize which patients will develop severe toxicities, need PICU admission and are at higher risk of mortality. The biomarkers widely available (ferritin and CRP) were not able to predict the specific risk of a patient for severe CRS and thus PICU admission. In our study, PCT was the best biomarker to predict PICU admission. However, it is also important to take into consideration other factors not included in this analysis, such as tumour burden, etc. Importantly, several models that can predict severe CRS have been developed measuring different cytokines (IFN γ , IL13, and MIP1 α), although these tests are not widely available in most of the centres and therefore clinical application it's limited. Being able to define a PCT cut-off value that could predict PICU admission would be an available tool to use in clinical practice.

Powell et al. studied the difference in PCT concentration between bacterial infection and CRS after CAR T-cell therapy in the adult population (15). They established that PCT values above 0.4 ng/ml within 48 hours of fever were significantly associated with confirmed bacterial infection, and did not find differences in PCT levels depending on CRS grade. Maakaron et al. (29) also addressed the role of PCT in a study conducted in adults with lymphoma after treatment with axicabtagene ciloleucel. They suggested that PCT may be

useful to distinguish CRS from infection and may be useful to guide antibiotic use in this population; however, they were not able to define a cut-off value.

The analysis of biomarkers in relation to the complication of infection did not obtain the expected results, probably because it was not a study designed to answer this question. Laboratory tests were not drawn at the time of suspected infection and other factors may influence these results. Among them, in our population most of the reported infection are not bacterial. The low number of bacterial infection may also have limited our results, as PCT doesn't increase significantly in viral infection, and its role in *C. difficile* diarrhoea in the pediatric population is not widely studied (24,30). In our setting ferritin showed a higher AUC for the diagnosis of bloodstream infection compared to PCT and CRP. This surprisingly result seems to be related to what has already been demonstrated in adult articles: the greater the severity of CRS (including progression to carHLH), the greater the risk of bacterial infections (31,32).

Our study has some limitations. It analyzes a relatively large series of this specific population in a single center; however, the sample size is small and this could influence the results. In our population, the number of patients with infection after CAR-T cell therapy was low, especially those with bloodstream infections, which may limit the study of PCT in the infectious context. Taking into consideration the potential use of PCT as a biomarker in CRS, it would be also interesting to study its role after tocilizumab treatment. It is known that CRP levels decrease after anti-IL-6 receptor administration, thus CRP is not a useful biomarker after tocilizumab administration (33,34). However, PCT seems to be unaffected, as it has been shown in the adult population in the context of COVID-19 infection (24). Further studies would be needed on the PCT trend after tocilizumab treatment and its potential role in monitoring CRS and be a predictor of severe infection.

In conclusion, PCT levels increase after CAR-T cell therapy in the setting of systemic inflammation and could be a predictor of PICU admission and evolution to death. Ferritin could alert to carHLH progression. Further research studying its role in the context of CRS and the differential diagnosis between infection

and CRS is needed to better understand the biology of this biomarker and to define its value in clinical practice.

FIGURES

Figure 1. Box plot representing the maximum values of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and ferritin according to CRS grade.

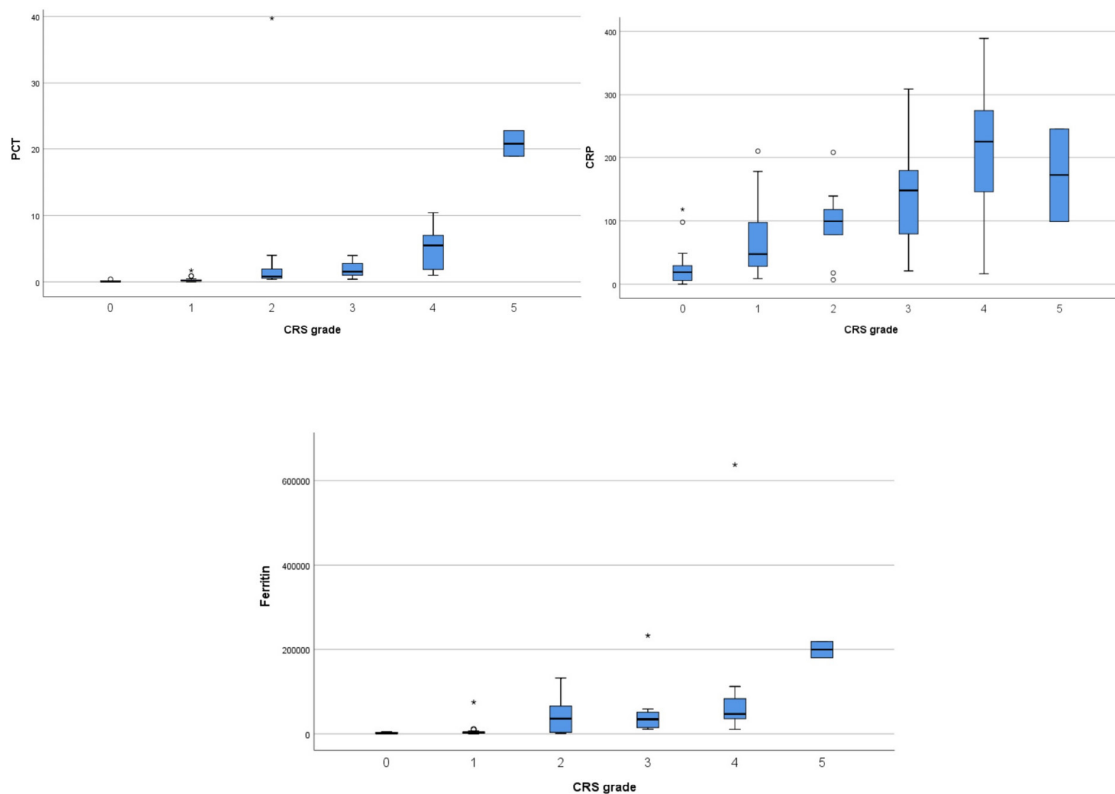
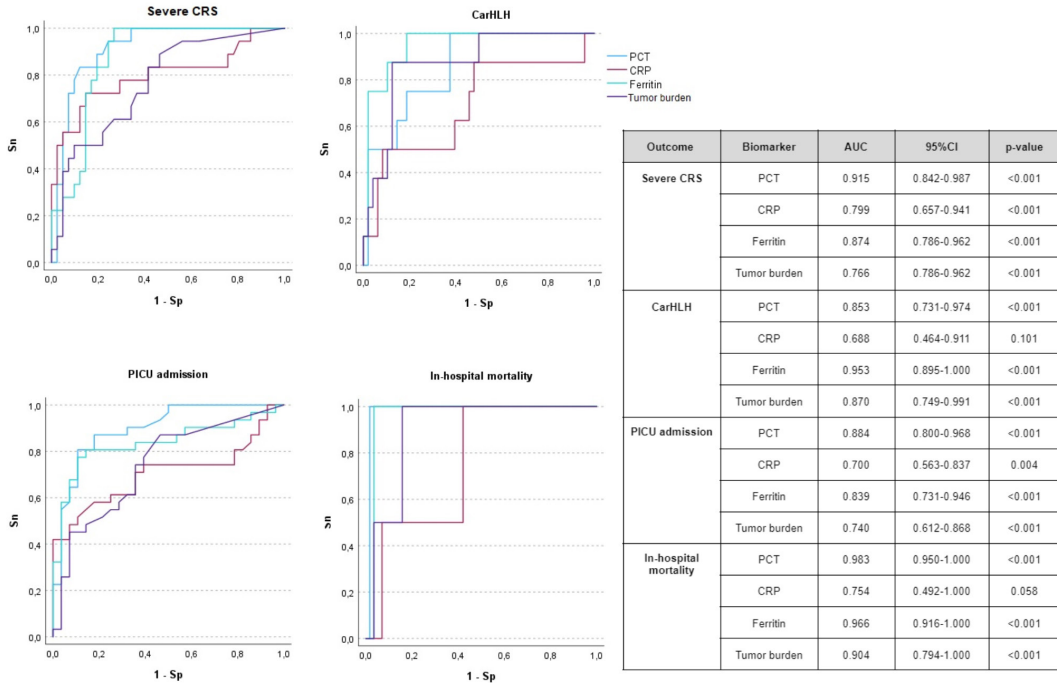


Figure 2. ROC curves predicting severe CRS, carHLH, PICU admission and in-hospital mortality according to the different biomarkers.



TABLES

Table 1. Summary of the CAR T-cell toxicities specific treatment and the intensive support required.

Variable	Total (n=77)
CAR T-cell toxicities treatment	
Steroids, n (%)	19 (24.7)
Tocilizumab, n (%)	28 (36.4)
Siltuximab, n (%)	8 (10.4)
Anakinra, n (%)	16 (20.8)
Support in PICU	
Need for inotropic support, n (%)	20 (26)
VIS, median (IQR)	5 (0-15)
Need for respiratory support, n (%)	9 (11.7)
High flow nasal cannula, n (%)	4 (5.2)
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	3 (3.9)
Invasive mechanical ventilation, n (%)	4 (5.2)
Renal replacement therapy, n (%)	1 (1.3)
ECMO, n (%)	0 (0)

VIS, vasoactive-intropic score; MV, mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation

Table 2: Comparison of the value of the biomarkers studied, considering their highest value during the admission. (procalcitonin, C-reactive protein, ferritin) according to the outcomes: severe CRS, CRS-hemophagocytic lymphohistiocytosis, need for admission to the PICU and in-hospital mortality.

Severe CRS			
	No (n=57)	Yes (n=18)	p-value
PCT, ng/mL	0.19 (0.12-0.59)	2.30 (1.22-6.83)	<0.001
CRP, mg/L	46.0 (17.8-98.0)	179.6 (99.0-246.0)	<0.001
Ferritin, ug/L	2976 (1534-4981)	41249 (17876-111459)	<0.001
Tumor burden before infusion, %	5 (0-45)	58.5 (14-90.0)	<0.001
CRS-hemophagocytic lymphohistiocytosis			
	No (n=69)	Yes (n=8)	p-value
PCT, ng/mL	0.37 (0.12-1.22)	4.70 (1.09-14.66)	0.001
CRP, mg/L	52.5 (20.0-126.0)	153.3 (89.0-236.0)	0.043
Ferritin, ug/L	3332 (1625-10720)	123113 (82643-199560)	<0.001
Tumor burden before infusion, %	7 (0-45)	80.5 (71-96.5)	<0.001
PICU admission			
	No (n=46)	Yes (n=31)	p-value
PCT, ng/mL	0.15 (0.09-0.40)	1.33 (0.60-3.58)	<0.001
CRP, mg/L	40.3 (17.4-97.5)	134.0 (52.6-195.8)	<0.001
Ferritin, ug/L	2755 (1467-4101)	38275 (10486-69627)	<0.001
Tumor burden before infusion, %	2 (0-36.5)	45 (8-80.5)	<0.001
In-hospital mortality			
	No (n=75)	Yes (n=2)	p-value
PCT, ng/mL	0.48 (0.15-1.42)	20.88 (18.90-22.85)	0.004
CRP, mg/L	70.0 (21.0-139.1)	172.5 (99.0-246.0)	0.185
Ferritin, ug/L	3400 (1930-17876)	199560 (180395-218725)	0.006
Tumor burden before infusion, %	8 (0-50)	86 (74-98)	0.039

CRP: C-reactive protein; CRS: cytokine release syndrome; PCT: procalcitonin;

Table 3 : Comparison of the value of the biomarkers studied, considering their highest value. (procalcitonin, C-reactive protein, ferritin) and the development of any infection or bloodstream infection.

Any infection			
	No (n=65)	Yes (n=12)	p-value
PCT, ng/mL	0.34 (0.12-1.01)	1.42 (0.54-2.80)	0.019
CRP, mg/L	49 (19-107)	172 (106-217)	0.003
Ferritin, ug/L	3344 (1687-9745)	61642 (3570-112472)	<0.001
Any bloodstream infection			
	No (n=71)	Yes (n=6)	p-value
PCT, ng/mL	0.43 (0.14-1.42)	1.29 (0.6-7.21)	0.105
CRP, mg/L	64 (21-118)	192.8 (94-226)	0.040
Ferritin, ug/L	3380 (1727-10826)	92830 (38275-113485)	<0.001

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Material 1. Baseline characteristics of the patients.

Variable	Total (n=77)
Age, median (IQR)	9.1 (6.2-13.2)
Female, n (%)	38 (49.4)
Prior CNS involvement, n (%)	26 (33.8)
Previous HSCT, n (%)	38 (49.4)
Prior Radiotherapy, n (%)	21 (27.3)
Tumor burden (BM blasts by FC (%)*	9 (0-59)
CART	
Tisagenlecleucel**, n (%)	56 (72.7)
ARI-0001***, n (%)	21 (27.3)
Need for PICU admission, n (%)	31 (40.3)
CRS, n (%)	62 (80.5)
CRS grade	
Grade 1-2, n (%)	44 (57.1)
≥ Grade 3, n (%)	18 (23.4)
ICANS, n (%)	25 (32.5)
ICANS grade	
Grade 1-2, n (%)	6 (7.8)
≥ Grade 3, n (%)	8 (10.3)
Tumor lysis syndrome, n (%)	2 (2.6)
Coagulopathy, n (%)	25 (32.5)
Infection, n (%)	12 (15.6)
Bacteriemia, n (%)	6 (7.8)
CRS-hemophagocytic lymphohistocytosis	8 (10.4)
LOS (days)	16 (14-29)
In-hospital mortality, n (%)	2 (2.6)

CNS, central nervous system; HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplant; FC, flow cytometry; RDT, Radiotherapy. CRS, cytokine release syndrome; ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; LOS, length of stay. *Blasts percentage after bridging chemotherapy. **Eight patients were from the clinical trial and the rest received commercial CART. ***Two received single infusion, the rest received fractionated dosing.

Supplementary Material 2. Summary of infections detected during admission after CAR-T therapy infusion.

Patients	CRS onset	CRS grade	Infection onset	Infection
1	D+18*	2	D+12	Herpes simplex
			D+42	<i>S. haemolyticus</i> (bloodstream infection)
2	D+6	2	D+6	<i>C. difficile</i>
3	D+2	1	D+2	<i>C. difficile</i>
4	D+2	3	D+8	Rhinovirus
5	D+3	2	D+19	<i>E. coli</i> (bloodstream infection)
6	D+2	3	D+30	VHH-6 encephalitis
			D+42	Adenovirus infection
			D+30	<i>C. difficile</i> , ADV and sapovirus
7	D+1	3	D+3	Rhinovirus
8	D+1	3	D+19	CMV reactivation
9	D+1	4	D+2	<i>S. hominis</i> (bloodstream infection)
10	D+1	4	D+8	<i>P. putida</i> (CLABSI)
11	D+8	4	D+5	<i>E. faecium</i> (CLABSI)
12	D+1	4	D+1	<i>S. haemolyticus</i> (CLABSI)

CLABSI: central line-associated bloodstream infection

Supplementary Material 3. Comparison of the value of the biomarkers studied, considering their highest value. (procalcitonin, C-reactive protein, ferritin) according to the need for inotropic or respiratory support.

Need for inotropic support			
	No (n=57)	Yes (n=20)	p-value
PCT, ng/mL	0.44 (0.14-0.94)	2.19 (1.12-6.16)	<0.001
CRP, mg/L	63.5 (19.0-107.0)	164.1 (55.5-227.0)	0.006
Ferritin, ug/L	3764 (1604-20541)	41249 (11009-84846)	0.002
Tumor burden before infusion, %	33 (5-59)	58.5 (18.5-93)	0.041
Need for respiratory support			
	No (n=68)	Yes (n=9)	p-value
PCT, ng/mL	0.37 (0.13-1.12)	2.19 (1.01-7.21)	<0.001
CRP, mg/L	60.0 (19.0-118.0)	177.1 (84.0-226.0)	0.038
Ferritin, ug/L	3378 (1646-10700)	46676 (32264-111459)	0.001
Tumor burden before infusion, %	6 (0-45)	87 (70-90)	<0.001

REFERENCES

1. 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(16):1507–17.
2. 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(5):439–48.
3. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414–24.
4. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol* 2021;32(1):34–48.

5. Brudno JN, Kochenderfer JN, Transplantation E, Branch I, States U. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Re.* 2019;34:45–55.
6. 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(5):449–59.
7. 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(1):47–62.
8. Myers RM, Fitzgerald JC, DiNofia A, Wray L, Leahy AB, Li Y, et al. Inpatient and Intensive Care Unit Resource Utilization after CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CART19) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(3):S202–3.
9. Caballero-Bellón M, Alonso-Saladrigues A, Bobillo-Perez S, Faura A, Arque L, Rivera C, et al. Risk factors and outcome of Chimeric Antigen Receptor T-Cell patients admitted to Pediatric Intensive Care Unit : CART-PICU study. 2023;(August):1–9.
10. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja M. Cytokine Release Syndrome : Current Perspectives. *ImmunoTargets Ther* 20198. 2019;8:43–52.
11. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood.* 2017;130(21):2295–306.
12. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Chung SS, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224–5.

13. Cobb DA, Lee DW. Cytokine Release Syndrome Biology and Management. 2021;27(2):119-125.
14. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov*. 2016 Jun 1;6(6):664-79.
15. Powell MZ, Mara KC, Bansal R, Hathcock MA, Khurana A, Bennani NN, et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting bacterial infection in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *Cancer Med*. 2023;12:9228-9235.
16. 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(4):625-38.
17. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood*. 2022;139(12):1785-93.
18. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
19. CDC, NHSN. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. *Surveill Defin*. 2014;2015(January):1-24.
20. Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan Garcia I. Is Procalcitonin Useful in Pediatric Critical Care Patients? *Biomark Insights*. 2018;13.

21. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):477–84.
22. Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1–6.
23. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):675–9.
24. Iskandar A, Susianti H, Anshory M, Di Soma S. Biomarkers Utility for Sepsis Patients Management. In: *Intech.* 2016. p. 13.
25. Nylén ES, Alarifi AA. Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15(4):553–73.
26. Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Ganter CC, Brugger SD, Buehler PK, David S. What every intensivist should know about Tocilizumab. *Crit Care.* 2021;25(1):1–3.
27. Hines MR, Keenan C, Maron Alfaró G, Cheng C, Zhou Y, Sharma A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy. *Br J Haematol.* 2021 Aug 1;194(4):701–7.
28. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, Leick MB, Jain T, Ahmed S, et al. Immune Effector Cell associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS). *Transplant Cell Ther.* 2023 Mar;
29. Maakaron J, Penza S, El Boghdadly Z, Jacobson CA, Hunter B, Frigault MJ, et al. Procalcitonin As a Potential Biomarker for Differentiating Bacterial Infectious Fevers from Cytokine Release Syndrome. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4216–4216.

30. Buonsenso D, Graffeo R, Pata D, Valentini P, Palumbo C, Masucci L, et al. Clostridioides difficile Infection in Children: A 5-Year Multicenter Retrospective Study. *Front Pediatr.* 2022;10(April):4–9.
31. Berman M, Ben-Ami R, Berliner S, Anouk M, Kaufman I, Broyde A, et al. The effect of tocilizumab on inflammatory markers in patients hospitalized with serious infections. Case series and review of literature. *Life.* 2021;11(3).
32. Bari SF, Khan A, Lawson T. C reactive protein may not be reliable as a marker of severe bacterial infection in patients receiving tocilizumab. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:9–10.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los artículos que conforman esta tesis ayudan a conocer las características clínicas y epidemiológicas, así como el tratamiento de soporte utilizado y los factores de riesgo de ingreso en UCIP y mortalidad de dos poblaciones específicas de pacientes oncológicas: pacientes con LLA (LLA-B y LLA-T) y LMA sin antecedente de TPH y pacientes con LLA-B tras recibir terapia CAR-T.

Los pacientes con patología oncológica son un grupo de riesgo conocido para el desarrollo de complicaciones que pueden precisar ingreso en UCIP. Varios estudios han determinado los motivos de ingreso más frecuentes y las complicaciones asociadas, aunque son trabajos que agrupan pacientes heterogéneos y con distinta patología de base, un factor importante que puede influenciar tanto el motivo como el riesgo de ingreso en UCIP. Por esto, es importante conocer las características concretas según la patología de base de los pacientes, como es el caso de los pacientes con LA, al tratarse del tipo más frecuente de cáncer infantil.

En la población estudiada con LA sin antecedente de TPH, el motivo de ingreso variaba en función del tipo de leucemia. Entre los pacientes con LLA, el motivo de ingreso más frecuente en el debut de la enfermedad fue hiperleucocitosis (61% de los pacientes con LLA que ingresan al debut), precisando monitorización durante un periodo corto de tiempo debido al elevado riesgo de presentar complicaciones en este contexto, especialmente síndrome de lisis tumoral (SLT), fallo respiratorio u otras complicaciones secundarias a leucostasis, clínica neurológica y fallo multiorgánico. Este grupo de pacientes no presentó eventos significativos durante el ingreso en UCIP. En un estudio multicéntrico realizado en población adulta y pediátrica, se describió una tasa del 21.4% de hiperuricemia y del 5.2% de SLT entre pacientes con LLA-B (98), mientras que Lowe et al. (99), en una serie de casi 2.300 niños con debut de LLA-B, objetivaron que el 8% de los casos presentaban $>200.000/\text{mm}^3$ leucocitos, siendo el grado de hiperleucocitosis predictivo de complicaciones a nivel respiratorio y neurológico. Según las guías actuales para el manejo del síndrome de lisis tumoral, en los pacientes con LLA con elevado riesgo de SLT ($>100.000/\text{mm}^3$

leucocitos al diagnóstico), se recomienda el tratamiento con hiperhidratación y rasburicasa, así como el ingreso en una UCIP para monitorización y vigilancia clínica estrecha.

Nuestros resultados concuerdan con lo previamente publicado por Ranta et al., con una tasa de ingreso del 28% entre pacientes con LLA sin antecedente de TPH, especialmente durante fases precoces de la enfermedad. Pese a que en este estudio no se especifica el número de ingresos para vigilancia y tratamiento de hiperleucocitosis, la causa más frecuente de ingreso (41% de los pacientes) fue observación, entre el que se incluye el tratamiento de las alteraciones electrolíticas, una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con el SLT.

Contrariamente, la principal causa de ingreso entre los pacientes con LMA fueron complicaciones secundarias al tratamiento, especialmente sepsis (41%), insuficiencia respiratoria (25%) y hemorragia (16%), siendo la hiperleucocitosis un motivo de ingreso menos frecuente (en un solo caso, 8% del total).

Según los datos del estudio multicéntrico previamente mencionado (98), la incidencia de hiperuricemia y SLT fue menor comparada con los pacientes con LLA-B (3.4% y 14.7%, respectivamente). Aproximadamente un 15% de los pacientes con LMA presentan hiperleucocitosis (definida como $>100.000/\text{mm}^3$ leucocitos) al debut de la enfermedad, que puede relacionarse con tres complicaciones principales: coagulación intravascular diseminada, SLT y leucostasis, que pueden llegar a ser potencialmente mortales. Dado que los blastos mieloides tienen un tamaño mayor que los linfocitos inmaduros y son menos deformables, la incidencia de leucostasis es mayor en la LMA que en la LLA y otras patologías hematológicas. De hecho, los pacientes con LMA e hiperleucocitosis al debut presentan una mortalidad que se sitúa entre un 8% en las primeras 24 horas alcanzando un 20% durante la primera semana, siendo las causas más frecuentes de mortalidad el sangrado, trombosis y complicaciones neurológicas y respiratorias, por lo que es necesario una monitorización clínica estrecha y el tratamiento de soporte adecuado para prevenir y tratar estas complicaciones (100,101).

De forma global, incluyendo pacientes con leucemia y tumores sólidos, las causas más frecuentes de ingreso reportadas por otros autores son la insuficiencia respiratoria aguda y la sepsis (24,102). La quimioterapia recibida por estos pacientes produce inmunosupresión grave, así como daño en las mucosas del organismo, lo que se asocia a un incremento en el riesgo de infección.

En los pacientes con LLA, el tipo de infección más frecuentemente documentada es la neutropenia febril, que se presenta especialmente durante las fases más intensas del tratamiento en las que los periodos de neutropenia, un factor clave en las infecciones, son más prolongados. En nuestra población, las fases de inducción a la remisión, los bloques de alto riesgo y la reinducción fueron los periodos en los que se documentaron de forma más frecuente los ingresos por sepsis, datos concordantes con lo previamente publicado (102). Además, las infecciones graves fueron causadas en su mayoría por bacterias Gram negativa, siendo el origen infeccioso más frecuente el abdominal.

Los pacientes con LMA reciben quimioterapia de alta intensidad durante todo el tratamiento, factor que se relaciona con mucositis, malnutrición y periodos prolongados de neutropenia, aumentando el riesgo de infección bacteriana, vírica y fúngica (101). Se ha descrito que prácticamente la totalidad de los pacientes con LMA desarrollarán algún tipo de infección durante la enfermedad, siendo característica de este grupo de pacientes la infección por cocos Gram positivo, que se presenta hasta en un 20% de los analizados (101). En un estudio multicéntrico publicado por Sung et al., se describió una incidencia acumulativa de mortalidad relacionada con infección del 11+/-2%, principalmente debido a infecciones fúngicas (*Aspergillus* y *Candida*) y Gram positivos. Así mismo, se determinó que la edad >16 años, la etnia no caucásica y un bajo índice de masa corporal se relacionaban con aumento de la mortalidad relacionada con la infección (103). En nuestra población, un 13% de todos los pacientes con LMA diagnosticados durante el periodo de estudio precisaron ingreso en UCIP debido a sepsis. De forma global, y considerando pacientes con LLA y LMA, la causa más frecuente de sepsis fueron los bacilos Gram negativos (BGN) en un 43% de los casos, seguidos de infecciones por Gram positivo en un 20% de los pacientes. Aún así, también es importante destacar que hasta en un 38% de

los casos de sepsis los cultivos fueron negativos, lo que traduce la baja rentabilidad de los hemocultivos en población pediátrica. De hecho, 2/3 pacientes que fallecieron durante el ingreso en UCIP fueron niños con LMA y sepsis, en un caso por BGN y otro con cultivos negativos.

Teniendo en cuenta estos datos y la elevada mortalidad secundaria a sepsis en pacientes con neoplasias hematológicas con respecto a población no-oncológica (17.6% vs. 12.5%) (104), se han realizado múltiples estudios valorando la utilidad de la profilaxis antibacteriana con quinolonas en pacientes con LMA, con resultados donde no se alcanzan diferencias significativas entre los pacientes con y sin profilaxis. Así, las recomendaciones actuales tanto de ECIL-8 (*8th European Conference on Infections in Leukemia, 2021*) (105) como del grupo NOPHO (*Nordic Society of Hematology and Oncology, 2022*) (101), consisten en no recomendar la profilaxis antibacteriana de forma generalizada, reservándola para casos individualizados según el perfil de riesgo de cada paciente.

En relación a las terapias de soporte utilizadas durante el ingreso en UCIP, nuestros datos son concordantes con lo previamente descrito en la literatura. Pese a que los porcentajes varían en función de la serie, entre un 14-59% de los pacientes precisaron tanto ventilación mecánica (VM) como soporte inotrópico, mientras la terapia de sustitución renal fue utilizada en un 3.2-25% de los casos (14,15,23-27), datos que también concuerdan con el metaanálisis publicado por Wösten-van Asperen et al. (22) donde se describe una tasa de VM del 30%, de uso de inotrópicos del 40% y de terapia de sustitución renal del 4.6%.

Es importante destacar que la utilización de VM en nuestra serie fue relativamente baja en comparación con otros estudios, lo que podría explicarse por el uso ampliamente extendido de la ventilación no invasiva (VNI) en nuestra UCIP. Pese a que existe poca información sobre el uso específico de la VNI en estos pacientes, este tratamiento de soporte suele ser poco utilizado (7-11%) (23,24), de manera que, en un futuro, sería importante estudiar el papel de la VNI con el objetivo de reducir la utilización de VM. También es importante mencionar que los pacientes con LMA precisaron soporte respiratorio más

frecuentemente que los pacientes con LLA, tanto VM como VNI, lo que puede estar relacionado con el motivo de ingreso y la mayor gravedad de estos niños.

En la población de pacientes con LA ingresados en UCIP, la mortalidad durante el ingreso es baja (3/43 pacientes, 6.9%), con datos equiparables a otras series previamente publicadas. Excluyendo los pacientes que ingresaron para observación y no recibieron tratamiento de soporte propio de UCIP, la mortalidad sigue siendo baja (3/19 pacientes, 15.8%). Es importante tener en cuenta la población incluida en los análisis de las distintas series para la correcta interpretación de los datos: Hallahn et al. (15) describió una mortalidad del 27% entre los años 1987-1996, en una serie donde se incluyeron pacientes con antecedente de TPH, mientras que Pravin RR et al.(24) reportaron una mortalidad del 17.5% a los 60 días, incluyendo también pacientes con TPH, aunque el estudio fue realizado entre los años 2011-2017, lo que podría reflejar un incremento en la supervivencia de estos pacientes en relación con la mejoría en las terapias de soporte utilizadas en UCIP a lo largo de los años.

Por otro lado, entre las series que excluyen pacientes con antecedente de TPH, Zinter et al.(23) reportaron una mortalidad del 9.6%, mientras que en la serie de Pillon et al. alcanzó el 30% (27), teniendo en cuenta que los pacientes ingresados para observación no fueron incluidos.

Finalmente, cabe destacar que la mortalidad a los 60 días de los pacientes con LMA que precisaron ingreso en UCIP fue del 25%, y que estos pacientes presentaron de forma significativa mayor mortalidad y estancia en UCIP que los niños con LLA. Estos datos concuerdan con la mortalidad del 18.6% descrita por Maude et al. en un estudio retrospectivo incluyendo 553 pacientes con LMA (106). Esto puede explicarse por la mayor mielosupresión presente en estos pacientes en relación a la intensidad de tratamiento, como se ha mencionado previamente, así como el uso de dosis elevadas de antraciclinicos. Así, los pacientes con leucemia aguda, especialmente aquellos con LMA, deben considerarse una población de alto riesgo de mortalidad durante el ingreso en UCIP, independientemente del antecedente de TPH. De hecho, excluyendo aquellos pacientes que ingresaron al debut, la mitad de los pacientes se

encontraban en fase de Inducción y la otra mitad en la Consolidación. Esto refleja la elevada intensidad en todas las fases del tratamiento y la potencial aparición de complicaciones durante todo el tiempo que los pacientes reciben quimioterapia, por lo que en estos pacientes debe considerarse mantener el ingreso hospitalario durante la aplasia post quimioterapia para asegurar un rápido manejo de las toxicidades que puedan aparecer.

En relación a los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LA ingresados en UCIP en nuestra población, se describieron varios factores de riesgo que aumentan de forma significativa la mortalidad a los 60 días en el análisis univariado: soporte respiratorio con VM, sepsis por bacterias Gram negativo, niveles de PCR >200 mg/dl y reanimación cardio-pulmonar.

Estos factores de riesgo habían sido previamente descritos en los datos publicados con pacientes de características similares, aunque otros determinantes de mortalidad, como fallo multiorgánico o valor de PRISM no han sido significativos en nuestra serie (14,15,23–27). En el metaanálisis previamente mencionado, los únicos factores de riesgo de mortalidad descritos fueron el uso de VM, soporte inotrópico y terapias de sustitución renal (22).

La terapia CAR-T ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de pacientes con LLA-B r/r, aumentando su supervivencia, pero también se ha asociado a toxicidades específicas potencialmente graves que precisan ingreso en UCIP frecuentemente.

En nuestra población, la incidencia de ingreso en UCIP fue similar a los datos previamente publicados. Un 45-50% de los pacientes fueron trasladados a UCIP, siendo los motivos más frecuentes de ingreso CRS e ICANS grave en un 83% y 12% de los casos, respectivamente (39,41,46,69,107,108). En la mayoría de los casos de neurotoxicidad, esta apareció tras el CRS, y cabe destacar que, aunque el motivo de ingreso fuera CRS, más de la mitad de los pacientes ingresados presentaron algún tipo de clínica neurológica.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron terapia CAR-T con dominio co-estimulador 4-1BB, y la mayoría de los pacientes que ingresaron en UCIP habían sido tratados con tisagenlecleucel (19 pacientes, 79%), mientras que el resto habían recibido CAR-T ARI-0001. Es importante tener este dato en cuenta al valorar la incidencia y gravedad de las complicaciones, ya que se ha descrito que las toxicidades difieren entre los distintos constructos, especialmente la neurotoxicidad. Así, ICANS es más frecuente en constructos con dominio co-estimulador CD28, presentándose hasta en un 67% de los casos, siendo grave en 20-30% y pudiendo llegar a producir edema cerebral y el fallecimiento del paciente (39,74,76).

Pese a que, a diferencia de los pacientes con LA sin antecedente de CAR-T, el ingreso debido a sepsis fue poco frecuente, un 37% de los pacientes presentaron infecciones confirmadas microbiológicamente durante su estancia en UCIP. Las principales etiologías infecciosas fueron vírica y bacteriana. Las complicaciones infecciosas son frecuentes en este grupo de pacientes, presentándose hasta en un 29-46% de los casos, siendo más habituales las infecciones bacterianas durante los 30 primeros días tras la infusión de CAR-T, mientras que las infecciones víricas suelen presentarse de forma más tardía (109–111). Esto se debe a múltiples factores concurrentes en estos niños, relacionados tanto con el propio paciente como con el tratamiento: múltiples líneas de quimioterapia previa, antecedente de TPH en algunos pacientes, presencia de CRS e ICANS, tratamiento con tocilizumab y corticoides, así como linfodepleción e hipogammaglobulinemia secundaria a la terapia CAR-T.

Durante el ingreso en UCIP, la mayoría de pacientes (60%) precisaron soporte inotrópico y un 20% VM, datos que podrían ser equiparables a lo previamente descrito en pacientes con neoplasias hematológicas. En 2022, Ragoonan et al. (112) publicaron un estudio multicéntrico comparando la utilización de recursos y evolución de pacientes tras terapia CAR-T vs. tratados con quimioterapia convencional. En este estudio, el motivo de ingreso más frecuente fue hipotensión en contexto de CRS en el primer grupo e insuficiencia respiratoria en el segundo. No se observaron diferencias significativas en el uso de inotrópicos ni en los procedimientos realizados durante el ingreso. Los pacientes con CAR-T

recibieron más corticoides que el grupo de quimioterapia convencional y tanto los días de ingreso en UCIP como la mortalidad fueron equiparables entre los dos grupos. Estos datos ponen de manifiesto que las toxicidades desarrolladas tras el CAR-T son generalmente reversibles con el tratamiento de soporte adecuado.

El manejo de CRS, la toxicidad no-hematológica más frecuente relacionada con el CART, ha cambiado sustancialmente a lo largo del tiempo. Inicialmente, las guías de manejo reservaban el uso de tocilizumab para casos de CRS grave (grado 3-4) tras la administración de fluidos y el inicio de inotrópicos (44,54,70). Varios factores contribuyeron al cambio en el manejo de CRS y la administración de tocilizumab. En primer lugar, el inicio precoz de fármacos inotrópicos con el objetivo de disminuir los fluidos administrados en casos de hipotensión. Así, se consiguió reducir la sobrecarga hídrica y el riesgo de edema pulmonar en pacientes con daño endotelial y fuga capilar en contexto de CRS, lo que ha permitido mejorar su estado hemodinámico y respiratorio. En segundo lugar, el uso precoz de tocilizumab en CRS grado 1-2, especialmente en pacientes con elevada carga tumoral y riesgo de CRS grave. Este cambio fue apoyado por varios estudios que demostraron que la eficacia del CAR-T no se veía modificada por el uso de este fármaco (39,56,95,108). Además, se demostró que el uso de tocilizumab de forma precoz en pacientes con elevado riesgo de CRS disminuyó la incidencia esperada de CRS grado 4 (63). De hecho, la recomendación de las guías actuales de manejo de CRS es el uso precoz de tocilizumab con el objetivo de reducir la tasa de CRS grave (53,67).

Además de tocilizumab, que actualmente está aprobado para el tratamiento de CRS en contexto de terapia CAR-T, otros anticuerpos monoclonales fueron utilizados *off-label* en casos de CRS refractario a primera línea de tratamiento o ICANS grave. En los pacientes con ICANS y CRS concomitante, o en aquellos con ICANS aislado refractario a corticoides, se valoró la utilización de siltuximab en lugar de tocilizumab. El mecanismo de acción de siltuximab consiste en su unión directa a IL-6, lo que permite reducir los niveles de IL-6 que cruzan la BHE y llegan a SNC (61,76). Otro de los fármacos utilizados, especialmente en los casos de CRS e ICANS grave refractarios a tratamiento de primera línea

fue anakinra (anti receptor IL-1) (113,114). Los datos preclínicos actualmente disponibles sugieren que IL-1 puede contribuir al CRS e ICANS, de modo que el bloqueo de su receptor puede tener utilidad en la prevención y tratamiento de estas toxicidades sin afectar a la eficacia del CAR-T (113-115). En nuestro centro, anakinra fue utilizado tanto como tratamiento como profilaxis. En el primer supuesto, se inició en aquellos pacientes con CRS grave o un componente de hemofagocitosis importante, así como en los casos de ICANS. En el segundo supuesto, fue indicado en aquellos casos con elevado riesgo de neurotoxicidad debido a la infiltración del SNC o comorbilidades neurológicas presentes antes de la terapia CAR-T. De este modo, de los seis pacientes que recibieron anakinra, en cuatro la indicación fue CRS grave, un ICANS refractario al tratamiento y otro como profilaxis. Otros dos pacientes también recibieron anakinra profilácticamente sin precisar ingreso en UCIP.

La mortalidad de los pacientes tras terapia CAR-T ingresados en UCIP fue del 8.7%, datos que concuerdan con estudios multicéntricos realizados en población pediátrica y adulta (5.8% en adultos con linfoma/LLA y 7% en niños con LLA) (84).

Dos pacientes fallecieron como consecuencia de CRS grado 5-carHLH. El primer caso se trata de un niño de 11 años que recibió terapia CAR-T en 2018, con LLA-B en 2ª recaída refractaria que nunca había presentado afectación de SNC ni había recibido TPH. Previo a la quimioterapia de linfodepleción presentaba una carga tumoral de 80% (por citometría de flujo). Presentó CRS de inicio precoz, recibiendo tocilizumab en el día +2 y +3 de la infusión y tratamiento con corticoides iniciado en el D+2, presentando parada cardiorrespiratoria refractaria a las maniobras de resucitación en el D+4. El segundo caso corresponde a una paciente de 9 años tratada en 2021, con una 1ª recaída medular aislada muy precoz refractaria al tratamiento administrado. No tenía antecedente de infiltración del SNC ni TPH previo. La carga tumoral por citometría de flujo previo al inicio de la linfodepleción fue del 96%. Presentó también un CRS de inicio precoz que fue tratado con tocilizumab (dos dosis, D+2 y +3), corticoides (iniciados D+4), anakinra (D+4), siltuximab (D+5) y ciclofosfamida (D+6, no llegó a recibir la dosis completa por fallecimiento), que fue refractario a todo

el tratamiento anti-CRS y de soporte administrado, siendo éxitus al 6º día tras la infusión.

Esta toxicidad relacionada con el CAR-T se caracteriza por un síndrome hiperinflamatorio con hiperferritinemia, disfunción multiorgánica y/o evidencia de hemofagocitosis en la médula ósea, y suele iniciarse tras una mejoría inicial del CRS (82). Estos dos pacientes cumplían la mayoría de criterios analíticos de acuerdo a la nueva definición de carHLH, pero presentaron un curso clínico fulminante, sin mejoría del CRS antes del establecimiento del fallo multiorgánico.

Aún así, el perfil de elevación de citoquinas tanto de CRS como de carHLH son similares, lo cual podría corresponder a la evolución del estado de inflamación sistémica presente en estos pacientes. Pese a que se trata de entidades diferentes, el manejo clínico de carHLH y CRS grave refractario al tratamiento son similares: se ha descrito el uso de etopósido, anakinra, ciclofosfamida y adsorción extracorpórea de citoquinas en algunos pacientes con buenos resultados, además de nuevos tratamientos como ruxolitinib. Mientras que los pacientes con CRS suelen responder al tratamiento, la mortalidad relacionada con el carHLH es elevada, siendo imprescindible su reconocimiento precoz para asegurar un manejo clínico adecuado. Así, una alta sospecha diagnóstica debe establecerse en aquellos pacientes que desarrollan este estado inflamatorio de forma precoz (<5 días tras la infusión), con pico de ferritina elevado (>10,000 ng/mL), disfunción multiorgánica y hemofagocitosis en la médula ósea (78,80–82,116).

Dado que en la mayoría de casos se consiguen revertir las toxicidades graves, es clave conocer el impacto del ingreso en UCIP en la evolución clínica posterior de estos pacientes. En nuestra población, tanto la mortalidad como la recaída fue más frecuente en pacientes que precisaron ingreso en UCIP, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. No obstante, es importante destacar que el tipo de recaída fue diferente entre los dos subgrupos: la mayoría de pacientes ingresados en UCIP presentaron recaída CD19-, lo que podría relacionarse con la elevada carga de enfermedad que presentan estos pacientes, factor que se ha relacionado con la recaída CD19- (49). Sin

embargo, debe tenerse en consideración que otros factores que no se han incluido en este análisis, como el uso de blinatumomab, la falta de respuesta al tratamiento o mayor edad de los pacientes, se han relacionado también con recaídas CD19- (48–50).

La caracterización de aquellos pacientes que han recibido terapia CAR-T y presentan un elevado riesgo de ingreso en UCIP y de complicaciones graves es clave para optimizar el soporte y asegurar un correcto tratamiento. Como se ha descrito previamente, los pacientes con elevada carga tumoral presentan mayor probabilidad de desarrollar CRS grave y secundariamente precisar ingreso en UCIP (39,95,117).

Una de las estrategias desarrolladas para intentar disminuir la incidencia de CRS e ICANS grave y secundariamente el ingreso en UCIP de pacientes con elevada carga tumoral es la administración de CAR-T en dosis fraccionadas. Este esquema consiste en infundir el producto en varias alícuotas, aumentando progresivamente el número de células infundidas en cada uno de los días (10% de la dosis total en la fracción 1, 30% en la fracción 2 y 60% en la tercera fracción, con un tiempo de 24-48 horas entre cada una de las alícuotas, que se infunden siempre y cuando el paciente no desarrolle signos de CRS). De esta manera, se ha conseguido disminuir de forma significativa el CRS grave y la mortalidad relacionada con el tratamiento, con resultados similares tanto en población pediátrica como adulta, y sin modificar las tasas de respuesta (42,118,119). Contrariamente, la tasa de ICANS se ha mantenido sin cambios significativos. Esta reducción en la gravedad del CRS con los nuevos esquemas de administración probablemente supondrán un cambio en el número de pacientes que ingresan en UCIP debido a CRS, modificando así el perfil de pacientes que ingresen en UCIP tras la terapia CAR-T.

De forma opuesta a los pacientes con elevada carga tumoral, el hecho de que ningún paciente con enfermedad mínima residual (<5% blastos en el aspirado de médula ósea previo al tratamiento) precisara ingreso en UCIP, sugiere que este subgrupo específico podrían ser candidatos a recibir el tratamiento de forma ambulatoria. De hecho, en varios centros se ha administrado terapia

CAR-T sin ingresos en pacientes seleccionados, tanto niños como adultos, con un perfil de seguridad y tasa de reingreso aceptable (120–122).

Dada la importancia del manejo precoz de CRS para ajustar el tratamiento específico y de soporte necesario, múltiples estudios han intentado desarrollar modelos de predicción de CRS grave, basados en datos clínicos y en el uso de biomarcadores (57,96,123). Como se ha mencionado previamente, la carga tumoral es uno de los factores relacionados con la gravedad de CRS, aunque teniendo en cuenta únicamente este parámetro es difícil realizar una predicción de los pacientes que van a desarrollar toxicidad grado 3-4. Se ha correlacionado también los niveles máximos de LDH y ferritina con gravedad de CRS (96), aunque estos marcadores no fueron capaces de predecir de forma anticipada el desarrollo de CRS. Nuestros datos concuerdan con lo previamente publicado, ya que tanto PCR como ferritina fueron factores de riesgo de ingreso en UCIP.

Aún así, es importante el desarrollo de modelos predictivos que permitan determinar con una sensibilidad y especificidad elevadas aquellos pacientes que van a desarrollar CRS grave, tanto para monitorizar a los pacientes de elevado riesgo de forma cercana como para ajustar el uso de fármacos anti-citoquinas en aquellos pacientes de bajo riesgo. Pese a que se han desarrollado algunos modelos con este objetivo tanto para adultos como población pediátrica, existen dos limitaciones importantes: en primer lugar, muchos de estos biomarcadores alcanzan su pico máximo tras el empeoramiento clínico del paciente y, en segundo lugar, el análisis de estos parámetros no está ampliamente disponible en la mayoría de centros, lo que condiciona su utilidad en la práctica clínica (124).

Con el objetivo de disponer de biomarcadores accesibles y rápidos, se ha estudiado la utilidad de PCT en esta población. Este biomarcador ha sido analizado en población pediátrica onco-hematológica, demostrando una mayor sensibilidad y especificidad que otros marcadores como PCR en la detección de infección grave (125,126). Además, también se ha descrito su papel en pacientes con patología grave ingresados en UCIP, y se ha determinado su

utilidad no solo como marcador de infección, sino también en otras situaciones donde ocurre daño endotelial secundario a respuesta inflamatoria sistémica, como puede ser la cirugía cardíaca. Así, se han establecido diferentes niveles de corte que permiten diferenciar entre elevación posquirúrgica e infección en pacientes postoperados (127). En nuestra serie, el primer estudio centrado en el rol de PCT tras el CAR-T en población pediátrica, se ha objetivado que este biomarcador incrementa en el contexto de CRS, independientemente de la existencia de infección confirmada. Además, sus niveles se correlacionan con la gravedad de CRS, de modo que puede ser un biomarcador útil para predecir el ingreso en UCIP.

Estudios realizados en población adulta han sugerido que niveles elevados de PCT pueden ser útiles para diferenciar infección de CRS y para guiar la utilización y desescalada de antibióticos (128,129). En los pacientes de nuestra serie, la tasa de infección bacteriana fue muy baja, y la mayoría de infecciones fueron víricas y por *C. difficile*, que no suelen modificar PCT. Por tanto, el papel de PCT en infección tras CAR-T no pudo ser completamente estudiado en esta población.

Los niveles de PCT se correlacionaron con la gravedad del CRS, presentando los niveles más elevados aquellos pacientes que desarrollaron carHLH. Como se ha descrito en la Introducción, el carHLH es un estado hiperinflamatorio, y teniendo en cuenta que la PCT puede elevarse en otras situaciones inflamatorias, como el SIRS (del inglés *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), no es sorprendente que este biomarcador pueda estar elevado en estos pacientes. De la misma manera, la PCT fue el biomarcador utilizado en la práctica clínica con mayor capacidad de predicción de ingreso en UCIP, pese a que no se pudo definir un punto de corte a partir del cual el riesgo aumentara de forma significativa. Además del uso de la PCT, integrar otros factores de riesgo de ingreso en UCIP ya conocidos, será clave para poder predecir de forma más precisa aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar CRS grave.

Una de las principales limitaciones en los biomarcadores más utilizados actualmente, como la PCR, es que no es útil tras la administración de tocilizumab,

ya que sus niveles disminuyen en esta situación (130). De cara al futuro, será importante determinar la evolución de PCT tras el tratamiento con fármacos anti-citoquinas, para estudiar su rol como posible marcador de CRS.

Los estudios que conforman esta tesis presentan ciertas limitaciones. El cáncer infantil se considera una enfermedad minoritaria, de modo que el número de pacientes diagnosticados anualmente es relativamente bajo. El tamaño muestral, por tanto, puede contribuir a una menor potencia estadística. Aún así, estos estudios han sido realizados en el centro con mayor número de pacientes oncológicos tratados anualmente en España, y en el centro con más experiencia en terapia CAR-T, de modo que el número de pacientes, pese a ser una patología infrecuente, podría reflejar las características de esta población.

El primer estudio tiene un diseño retrospectivo, con las limitaciones propias de este tipo de estudios. Es importante tener también en cuenta que el manejo de estos pacientes ha cambiado a lo largo de los años. Es por este motivo que se analizó la gravedad de los pacientes a lo largo de los años (valorando PRISMIII al ingreso), sin objetivar diferencias significativas en los periodos analizados, lo que puede traducir una homogeneidad de la población a lo largo del tiempo.

Durante los años en los que se incluyeron pacientes, el tratamiento con TPH no estaba disponible en el centro, de modo que los pacientes refractarios al tratamiento o recaídos fueron derivados a otros hospitales, lo que podría conllevar una sobreestimación de la supervivencia, al no disponer de los datos en el seguimiento a largo plazo de algunos de estos pacientes. Finalmente, también es importante destacar que durante el periodo de estudio, las guías terapéuticas para los pacientes con LLA y LMA fueron actualizadas, de modo que algunos pacientes fueron tratados y clasificados según protocolos distintos, aunque siguiendo las recomendaciones internacionales establecidas en ese momento.

En relación al segundo estudio, pese a que se trata de una de las mayores series de pacientes pediátricos tratados con CAR-T en un único centro, el número de pacientes incluidos es limitado, lo que puede influir los resultados y limita la identificación de factores de riesgo de mortalidad. Otra de las principales limi-

taciones se relaciona con lo novedoso de la terapia CAR-T. El hecho de ser uno de los centros pioneros en la utilización de esta inmunoterapia ha conllevado cambios en las guías de diagnóstico y manejo de las toxicidades asociadas a CAR-T, lo que también ha comportado un cambio en la toma de decisiones y tratamientos administrados a los pacientes a lo largo del tiempo.

Pese a las limitaciones comentadas, los resultados aportados permiten conocer mejor poblaciones específicas de pacientes oncológicos con alto riesgo de complicaciones potencialmente mortales que precisan ingreso en UCIP, con el objetivo de poder identificar mejor aquellos pacientes más susceptibles para asegurar su correcto manejo clínico y tratamiento.

Si bien es cierto que las terapias de soporte y los tratamientos administrados en UCIP a lo largo de los años han mejorado, se deben tener en cuenta varios factores importantes que pueden influenciar la baja tasa de mortalidad. En primer lugar, la mejoría en el manejo global de los pacientes oncológicos que no se limita a las UCIPs, sino probablemente también se extienda a las plantas de hospitalización, de modo que es probable que aquellos pacientes que finalmente precisen ingreso en UCIP sean los de mayor gravedad, aquellos en que las terapias de soporte proporcionadas en las plantas de hospitalización hayan fracasado. En segundo lugar, la introducción de nuevas terapias como el CAR-T, con toxicidades únicas y específicas que precisan de un manejo concreto. Pese a que las recomendaciones de tratamiento y el uso de fármacos específicos se han ido modificando a lo largo de los años con el objetivo de disminuir y prevenir la toxicidad, el abordaje de situaciones específicas, como el carHLH, o la utilidad de algunos fármacos que hoy en día se utilizan *off-label* están todavía por definir. Aun así, ha resultado clave la comunicación entre intensivistas y oncólogos, así como la participación de equipos multidisciplinares para un abordaje integral de estos pacientes que asegure las mejores opciones terapéuticas y toma de decisiones. Por último, también existen algunos factores que probablemente influyen en la incapacidad para disminuir todavía más la tasa de mortalidad: la complejidad de los pacientes, que cada vez es mayor, debido a un mayor número de pacientes supervivientes de cáncer, con más comorbilidades, referidos de otros centros para terapias de hiperterciarismo, etc.

Con lo anteriormente comentado, concluimos que los retos en la mejora del manejo de estos pacientes continúan presentes y deben implementarse acciones para mejorar el pronóstico y su calidad de vida. Uno de los puntos clave es la participación en estudios multicéntricos que permitan incluir al mayor número de pacientes para alcanzar resultados lo más representativo posibles. De la misma manera, actualmente, y pese a la existencia de guías de manejo clínico, el tratamiento que reciben estos niños puede variar de forma sustancial entre centros, lo que dificulta la interpretación de los datos. Por este motivo, sería necesario también la implementación de protocolos consensuados, no solo en relación a pacientes post terapia CAR-T, sino también a otros grupos de riesgo como las leucemias.

Algunos de los factores de riesgo de ingreso en UCIP mencionados en este estudio son inherentes al paciente o difícilmente modificables, pero se deben centrar esfuerzos en intentar definir aquellas características que puedan ser modificables y permitan cambiar el manejo de los pacientes para obtener mejores resultados. Uno de los ejemplos más claros es la VM como factor de riesgo de mortalidad ampliamente descrito en pacientes oncológicos en UCIP. Dado que en los últimos años en las UCIPs se ha avanzado y extendido el manejo de la VNI, sería clave conocer si un uso precoz de VNI que permita retrasar y/o reducir el uso de VM en estos pacientes podría ser una buena estrategia para disminuir las complicaciones asociadas a esta terapia de soporte y mejorar así los resultados obtenidos.

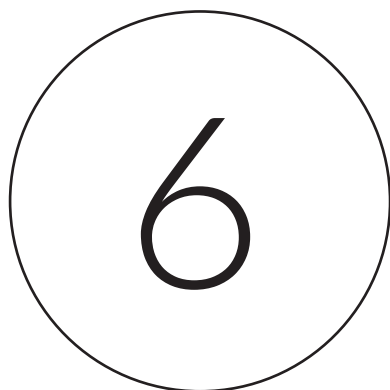
Por otro lado, en los pacientes que han recibido terapia CAR-T, será interesante conocer el impacto del fraccionamiento de dosis en la tasa de CRS grave e ingreso en UCIP, y ver si esta estrategia consigue mejorar el perfil de toxicidad del tratamiento.

Finalmente, también es importante tener en cuenta que no existen buenos scores que permitan predecir de forma fiable qué pacientes van a presentar peor evolución clínica con más riesgo de ingreso en UCIP y mortalidad. La mayoría de estas escalas, ampliamente utilizadas en UCIP, no están centradas en el paciente oncológico, de modo que no se ven influenciadas por factores tan

importantes como la patología de base que presenta el paciente o la presencia de aplasia.

El desarrollo e introducción de biomarcadores en la práctica clínica diaria ha supuesto un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de algunas patologías. Su utilidad, ya sea formando parte de *scores* o de forma aislada, podría resultar útil para la toma de decisiones y tratamiento de estos pacientes. Este hecho es clave tanto en sospechas de sepsis como en los niños que han recibido inmunoterapia con CAR-T para poder identificar a los pacientes de mayor riesgo, asegurar una monitorización cercana y un tratamiento precoz.

Sin embargo, el uso de estos biomarcadores no está todavía extendido de forma universal, con imposibilidad de realizar su determinación en muchos centros, de modo que su aplicabilidad clínica es limitada. Además, en caso de poder definir modelos de predicción, especialmente en el CAR-T, será también importante determinar qué implicación en la práctica clínica pueden tener y cómo estos modelos podrían impactar en los resultados y supervivencia de estos pacientes.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica hasta en un 1/4 de los casos.
2. Los principales motivos de ingreso en nuestra cohorte de pacientes fueron sepsis, insuficiencia respiratoria e hiperleucocitosis, que fue más frecuente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda al debut de la enfermedad.
3. El tratamiento de soporte que se necesitó con más frecuencia fue la ventilación mecánica, seguido del soporte inotrópico. Los pacientes con leucemia aguda, especialmente aquellos con leucemia mieloblástica aguda, deben considerarse una población de alto riesgo de mortalidad durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, independientemente del antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos, que es un factor conocido asociado a mayor mortalidad.
4. La mortalidad en nuestra población fue baja.
5. La incidencia de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica de los pacientes tras la terapia *Chimeric Antigen Receptor T-cell* es elevada (41%), siendo la causa de ingreso más frecuente el *cytokine release syndrome* seguido de *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*.
6. La presencia de elevada carga tumoral previo a la quimioterapia de linfodepleción es un factor de riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica.
7. El tratamiento de soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica de los pacientes que han recibido terapia *Chimeric Antigen Receptor T-cell* es equiparable al que precisan los pacientes con leucemia aguda.

8. El paciente que ha recibido terapia *Chimeric Antigen Receptor T-cell*, además del tratamiento de soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, precisa también de terapia inmunológica específica dirigida a controlar de forma efectiva las toxicidades relacionadas con el tratamiento.
9. La mortalidad durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica de los pacientes con *Chimeric Antigen Receptor T-cell* es baja. Probablemente sea secundario a la efectividad de las terapias de soporte y terapia específica utilizadas, así como a la experiencia de los equipos asistenciales.
10. La procalcitonina es un biomarcador que correlaciona con gravedad del *cytokine release syndrome* y puede predecir mayor riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. En un futuro, podría utilizarse de forma integrada con otros parámetros para determinar riesgo de mala evolución de estos pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Filbin M, Monje M. Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer. *Nat Med.* 2019;25(3):367–76.
2. Cunningham RM, Walton MA, Carter PM. The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2468–75.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). *Cancer Statistics Review, 1975-2018 - SEER Statistics* [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2023. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/#contents
4. Pardo Romaguera, E., Muñoz López, A., Valero Poveda, S., Porta Cebolla, S., Fernández-Delgado, R., Barreda Reines, M.S., y Peris Bonet, R. (2018). *Cáncer infantil en España: Estadísticas 1980-2017*. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) Disponible en: https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2017.pdf
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33.
6. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Coebergh JWW, Petrovich S V., et al. Cancer in children and adolescents in Europe: Developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer.* 2006 Sep 1;42(13):2183–90.
7. Aljabari S, Balch A, Larsen GY, Fluchel M, Workman JK. Severe Sepsis-Associated Morbidity and Mortality among Critically Ill Children with Cancer. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;08(03):122–9.

8. Ehrhardt MJ, Krull KR, Bhakta N, Liu Q, Yasui Y, Robison LL, et al. Improving quality and quantity of life for childhood cancer survivors globally in the twenty-first century. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(10):678–96.
9. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAM (Lieke.), Merks JHM, Reedijk AMJ, et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer*. 2019;121:113–22.
10. Gibson P, Pole JD, Lazor T, Johnston D, Portwine C, Silva M, et al. Treatment-related mortality in newly diagnosed pediatric cancer: a population-based analysis. *Cancer Med*. 2018;7(3):707–15.
11. Davis P, Stutchfield C, Evans TA, Draper E. Increasing admissions to paediatric intensive care units in England and Wales: more than just rising a birth rate. *Arch Dis Child*. 2018 Apr 1;103(4):341–5.
12. Killien EY, Keller MR, Watson RS, Hartman ME. Epidemiology of Intensive Care Admissions for Children in the US From 2001 to 2019. *JAMA Pediatr*. 2023;177(5):506–15.
13. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. Multicenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(8):643–9.
14. Pechlaner A, Kropshofer G, Crazzolaro R, Hetzer B, Pechlaner R, Cortina G. Mortality of Hemato-Oncologic Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit: A Single-Center Experience. *Front Pediatr*. 2022;10(July):1–9.
15. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O’Connell A, Schell D, Gillis J. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(11):3718–21.

16. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: Recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1–13.
17. Rigaud JP, Large A, Meunier-Beillard N, Gélinotte S, Declercq PL, Ecartot F, et al. What are the ethical aspects surrounding intensive care unit admission in patients with cancer? *Ann Transl Med*. 2017;5(1):2–7.
18. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: Epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):14.
19. Peters MJ, Agbeko RS. Optimism and no longer foolishness? Haematology/oncology and the PICU. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1589–91.
20. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):584–8.
21. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR, et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):270–7.
22. Wösten-van Asperen RM, van Gestel JPJ, van Grotel M, Tschiedel E, Dohna-Schwake C, Valla F V., et al. PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;142(March):153–63.

23. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A, Matthay K, Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014 Sep 26;40(10):1536-44.
24. Pravin RR, Tan EEK, Sultana R, Thoon KC, Chan MY, Lee JH, et al. Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(6):1-7.
25. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: A novel risk score? *Eur J Pediatr.* 2005 Aug;164(9):563-7.
26. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A. Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(7):481-4.
27. Pillon M, Sperotto F, Zattarin E, Cattelan M, Carraro E, Contin AE, et al. Predictors of mortality after admission to pediatric intensive care unit in oncohematologic patients without history of hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(10):1-9.
28. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-52.
29. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663-9.
30. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-39.

31. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124(7):1056–61.
32. Blanco E, Beyene J, Maloney AM, Almeida R, Ethier MC, Winick N, et al. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):878–85.
33. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020;136(16):1803–12.
34. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(4):595–610.
35. Lv M, Liu Y, Liu W, Xing Y, Zhang S. Immunotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent Advances and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022;13(June):1–13.
36. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(1):57–66.
37. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, Berner J, Fläring U, Hed Myrberg I, et al. ICU Admission in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(11):1050–60.
38. Faraci M, Bagnasco F, Giardino S, Conte M, Micalizzi C, Castagnola E, et al. Intensive care unit admission in children with malignant or nonmalignant disease: Incidence, outcome, and prognostic factors: A single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(7):e403–9.
39. 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(5):439–48.

40. Maude S, Frey N, Shaw P, Aplenc R, Barrett D, Bunin N, et al. CAR T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2015;371(16):1507–17.
41. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(21):5414–24.
42. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrigues A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. *Mol Ther*. 2021;29(2):636–44.
43. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1664–9.
44. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
45. Tran E, Longo D, Urba WJ. A Milestone for CAR T Cells. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2593–6.
46. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CART cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129(25):3322–31.
47. Lambie AJ, Moskop A, Pulsipher MA, Maude SL, Summers C, Annesley C, et al. INSPIRED Symposium Part 2: Prevention and Management of Relapse Following CAR T-cell therapy for B-ALL. *Transplant Cell Ther*. 2023;000:1–11.

48. Lamble AJ, Myers RM, Taraseviciute A, John S, Yates B, Steinberg SM, et al. Preinfusion factors impacting relapse immunophenotype following CD19 CAR T cells. *Blood Adv.* 2023;7(4):575–85.
49. Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2021;35(12):3383–93.
50. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, Lamble AJ, Sheppard J, Yates B, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2021;40:932–44.
51. Buechner J, Caruana I, Künkele A, Rives S, Vettenranta K, Bader P, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Paediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: Curative Treatment Option or Bridge to Transplant? *Front Pediatr.* 2022;9:784024.
52. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):1–12.
53. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(1):34–48.
54. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56.

55. Schuster SJ, 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;377(26):2545–54.
56. 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(5):449–59.
57. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2295–306.
58. Mueller KT, Waldron E, Grupp SA, Levine JE, Laetsch TW, Pulsipher MA, et al. Clinical Pharmacology of Tisagenlecleucel in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6175–84.
59. Jin Z, Xiang R, Qing K, Li X, Zhang Y, Wang L, et al. The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: a systematic review. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1327–35.
60. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja M. Cytokine Release Syndrome : Current Perspectives. *ImmunoTargets Ther* 20198. 2019;8:43–52.
61. Brudno JN, Kochenderfer JN, Transplantation E, Branch I, States U. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Re*. 2019;34:45–55.
62. Lee DW, Santomaso 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(4):625–38.

63. Kadauke S, Myers RM, Li Y, Aplenc R, Baniewicz D, Barrett DM, et al. Risk-Adapted Preemptive Tocilizumab to Prevent Severe Cytokine Release Syndrome After CTL019 for Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(8):920–30.
64. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(S1):48–52.
65. Cobb DA, Lee DW. Cytokine Release Syndrome Biology and Management. *Cancer J*. 2021;27(2):119–25.
66. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188–95.
67. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor 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 Jan 31;105(2):297.
68. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, Valade S, Metaxa V, Azoulay E, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):78–93.
69. 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(16):1507–17.
70. 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(1):47–62.

71. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):85–96.
72. 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(12):1404–19.
73. Torre M, Solomon IH, Sutherland CL, Nikiforow S, DeAngelo DJ, Stone RM, et al. Neuropathology of a case with fatal CAR T-cell-associated cerebral edema. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77(10):877–82.
74. Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(11):715–27.
75. Gofshteyn JS, Shaw PA, Teachey DT, Grupp SA, Maude S, Banwell B, et al. Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort. *Ann Neurol.* 2018;84(4):537–46.
76. Wayne AS, Huynh V, Hijiya N, Rouce RH, Brown PA, Krueger J, et al. Three-year results from phase 1 of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2022;
77. Siegler EL, Kenderian SS. Neurotoxicity and Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Insights Into Mechanisms and Novel Therapies. *Front Immunol.* 2020;11(August):1–11.
78. Hines MR, Keenan C, Maron Alfaro G, Cheng C, Zhou Y, Sharma A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy. *Br J Haematol.* 2021 Aug 1;194(4):701–7.

79. Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, Steinberg SM, Yates B, Wang H-W, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood*. 2021 Dec 16;138(24):2469–84.
80. Logan GE, Miller K, Kohler ME, Loi M, Maddux AB. Outcomes of Critically Ill Children With Acute Syndrome Due to Chimeric Antigen Receptor. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;1–6.
81. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, Leick MB, Jain T, Ahmed S, et al. Immune Effector Cell associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS). *Transplant Cell Ther*. 2023 Mar;29(7):1–16.
82. Martín-Rojas RM, Gómez-Centurión I, Bailén R, Bastos M, Diaz-Crespo F, Carbonell D, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) following treatment with tisagenlecleucel. *Clin Case Reports*. 2022;10(1):1–6.
83. Gutierrez C, Brown ART, Herr MM, Kadri SS, Hill B, Rajendram P, et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. *J Crit Care*. 2020;58:58–64.
84. Azoulay É, Castro P, Maamar A, Metaxa V, de Moraes AG, Voigt L, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multi-centre, observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2021;8(5):e355–64.
85. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med*. 1996 May;24(5):743–52.
86. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Göbel U, Nürnberger W. Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (O-PRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(10):1079–86.

87. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):762–74.
88. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013 Jul;41(7):1761–73.
89. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):463–6.
90. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):477–84.
91. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):675–9.
92. Oikonomakou Z, Gkentzi D, Gogos C, Akinosoglou K. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomark Med.* 2020;14(10).
93. Matwiyoff GN, Prah JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: A biomarker and mediator of infection. *Inflamm Res.* 2012;61(5):401–9.
94. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(3):221–7.
95. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Chung SS, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224–5.

96. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2016 Jun 1;6(6):664–79.
97. Moschetti G, Markovic U, Carco D, Iachelli V, Guardo P, Milone GA, et al. Utility of Procalcitonin and Interleukin-6 As Severe Infection Biomarkers in Adult hematological and Oncological Patients. Real-Life Single Center Prospective Observational Study. *Blood.* 2022 Nov 15;140(Supplement 1):12931–2.
98. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Van Den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):77–83.
99. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(1):10–5.
100. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(21):3246–52.
101. Arad-Cohen N, Zeller B, Abrahamsson J, Fernandez Navarro JM, Cheuk D, Palmu S, et al. Supportive care in pediatric acute myeloid leukemia: Expert-based recommendations of the NOPHO-DB-SHIP consortium. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(11):1183–96.

102. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017;28(2):386–92.
103. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(10):3532–9.
104. Vila Pérez D, Jordan Garcia I, Esteban Torne E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic Factors in Pediatric Sepsis Study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;33:152–7.
105. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e270–80.
106. Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT, Li Y, Huang Y, Torp K, et al. Outcome of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Intensive Care in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;15(2):112–20.
107. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, et al. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med*. 2018;45(2):1–15.
108. 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(26):2531–44.

109. Kyriakidis I, Mantadakis E, Stiakaki E, Groll AH, Tragiannidis A. Infectious Complications of Targeted Therapies in Children with Leukemias and Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):1–34.
110. Levine JE, Grupp SA, Pulsipher MA, Dletz AC, Rives S, Myers GD, et al. Pooled safety analysis of tisagenlecleucel in children and young adults with B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer*. 2021;9(8):1–12.
111. Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, Silverman LB, Williams DA, Shukla N, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood*. 2019;134(26):2361–8.
112. Ragoonanan D, Bhar S, Mohan G, Beltramo F, Khazal SJ, Hurley C, et al. A multicenter study of ICU resource utilization in pediatric , adolescent and young adult patients post CAR-T therapy. 2022;12:1022901.
113. Lee DW, Shah N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer : a practical guide. In 2020. p. 45–26.
114. Diorio C, Vatsayan A, Talleur AC, Annesley C, Jaroscak JJ, Shalabi H, et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. *Blood Adv*. 2022;6(11):3398–403.
115. Park JH, Sauter CS, Palomba ML, Shah GL, Dahi PB, Lin RJ, et al. A Phase II Study of Prophylactic Anakinra to Prevent CRS and Neurotoxicity in Patients Receiving CD19 CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphoma. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):96–96.

116. Peterlin P, Garnier A, Le Bourgeois A, Jullien M, Seguin A, Eveillard M, et al. Dramatic Recovery after Etoposide Phosphate Infusion for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome following Treatment with Tisagenlecleucel in a Young Patient with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *Acta Haematol.* 2022 Sep 1;145(5):537–41.
117. Ventinn M, Cattaneo G, Maggs L, Arya S, Wang X, Ferrone C. Implications of High Tumor Burden on Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy A Review. *JAMA Oncol.* 2024;10(1):115–21.
118. Frey N V., Shaw PA, Hexner EO, Pequignot E, Gill S, Luger SM, et al. Optimizing chimeric antigen receptor T-cell therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):415–22.
119. Xiao X, Huang S, Chen S, Wang Y, Sun Q, Xu X, et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1).
120. Myers GD, Verneris MR, Goy A, Maziarz RT. Perspectives on outpatient administration of CAR-T cell therapy in aggressive B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4):1–10.
121. Dwivedy Nasta S, Namoglu EC, Hughes ME, Chong EA, Svoboda J, Ballard HJ, et al. Hospitalization Patterns with Commercial CAR T-Cell Therapy: A Single Institution Experience. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):3240–3240.
122. Borogovac A, Keruakous A, Bycko M, Holter Chakrabarty J, Ibrahim S, Khawandanah M, et al. Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(6):1025–7.

123. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res.* 2018;6(1):1–10.
124. Wei Z, Xu J, Zhao C, Zhang M, Xu N, Kang L, et al. Prediction of severe CRS and determination of biomarkers in B cell-acute lymphoblastic leukemia treated with CAR-T cells. *Front Immunol.* 2023;14(October):1–13.
125. Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1–6.
126. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol.* 2000;111(4):1093–102.
127. Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan Garcia I. Is Procalcitonin Useful in Pediatric Critical Care Patients? *Biomark Insights.* 2018;13:1–10.
128. Powell MZ, Mara KC, Bansal R, Hathcock MA, Khurana A, Bennani NN, et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting bacterial infection in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *Cancer Med.* 2023 Apr 1;12:9228–35.
129. Maakaron J, Penza S, El Boghdadly Z, Jacobson CA, Hunter B, Frigault MJ, et al. Procalcitonin As a Potential Biomarker for Differentiating Bacterial Infectious Fevers from Cytokine Release Syndrome. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4216–4216.
130. Berman M, Ben-Ami R, Berliner S, Anouk M, Kaufman I, Broyde A, et al. The effect of tocilizumab on inflammatory markers in patients hospitalized with serious infections. Case series and review of literature. *Life.* 2021;11(3):258.

