



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

**Utilidad de Inmunoterapia relacionada a Células T con receptor de Antígeno
Quimérico (CAR-T) en Cáncer Sanguíneo durante 2016-2024, una revisión
sistemática**

TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO
EN CIENCIAS BIOLÓGICAS – MICROBIOLOGÍA –
PARASITOLOGÍA

Presentado por:

Castro Morales Renatto Isaac

Asesor:

Ph. D. Pedro Jorge Chimoy Effio

Coasesor:

Ph D. Genoveva Lourdes Flores Luna

LAMBAYEQUE – PERÚ

2024

**Utilidad de inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno
Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneo durante 2016-2024, una revisión sistemática**


TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS – MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA

APROBADO POR:

Dr. Jorge Victor Wilfredo Cachay Wester

PRESIDENTE

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Jorge Cachay', written over a horizontal dashed line.

MS.c Roberto Ventura Flores

SECRETARIO

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Roberto Flores', written over a horizontal dashed line.

MS.c Adela Jaramillo Llontop

VOCAL

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Adela Jaramillo', written over a horizontal dashed line.

Ph. D. Pedro Jorge Chimoy Effio

ASESOR

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Pedro Chimoy', written over a horizontal dashed line.

LAMBAYEQUE, PERÚ

2024

"UTILIDAD DE INMUNOTERAPIA RELACIONADA A CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T) EN CÁNCER SANGUÍNEO DURANTE 2016-2024, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA"

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%	16%	7%	5%
ÍNDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	idus.us.es	Fuente de Internet	4%
2	repositorio.unprg.edu.pe	Fuente de Internet	2%
3	Submitted to Universidad de Córdoba	Trabajo del estudiante	1%
4	repositorioinstitucional.buap.mx	Fuente de Internet	1%
5	www.alfapublicaciones.com	Fuente de Internet	1%
6	www.scielo.org.mx	Fuente de Internet	1%
7	eprints.ucm.es	Fuente de Internet	<1%
8	www.cancer.gov	Fuente de Internet	<1%





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega:	Renatto Isaac Castro Morales
Título del ejercicio:	"UTILIDAD DE INMUNOTERAPIA RELACIONADA A CÉLULAS T ...
Título de la entrega:	"UTILIDAD DE INMUNOTERAPIA RELACIONADA A CÉLULAS T ...
Nombre del archivo:	TESIS_CAR-T_RENATTO_I_CASTRO.docx
Tamaño del archivo:	294.49K
Total páginas:	86
Total de palabras:	20,182
Total de caracteres:	121,001
Fecha de entrega:	01-ago.-2024 01:31p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre...	2425895693



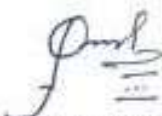
CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, Pedro Jorge Chimoy Effio, Asesor de Tesis, del bachiller **RENATTO ISAAC CASTRO MORALES**

Titulada: "UTILIDAD DE INMUNOTERAPIA RELACIONADA A CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T) EN CÁNCER SANGUÍNEO DURANTE 2016-2024, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", luego de la revisión exhaustiva del documento constato que la misma tiene un índice de similitud de 18% verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

El suscrito analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 01 de agosto del 2024.



Chimoy Effio, Pedro Jorge.
DNI: 17529309
ASESOR



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACIÓN N° 043-2024-FCCBB-UI

Siendo las 9:00 horas del día 06 de setiembre de 2024, se reunieron los miembros del jurado evaluador de la tesis titulada: **Utilidad de inmunoterapia relacionada a células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneo durante 2016-2024, una revisión sistemática**; con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Dr. Jorge Víctor Wilfredo Cachay Wester
MSc. Roberto Ventura Flores
MSc. Adela Jaramillo Llontop,
Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio

Presidente
Secretario
Vocal
Asesor

Acto de sustentación fue autorizado por Resolución N° 282-2024-FCCBB/D, de fecha 4 de setiembre de 2024.

La Tesis presentada y sustentada por el Bachiller **RENATTO ISAAC CASTRO MORALES** tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurado; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de (Buena) (17.0) en la escala vigesimal.

Por lo que el Bachiller **RENATTO ISAAC CASTRO MORALES** queda **APTO** para obtener el título profesional de Licenciado en Ciencias Biológicas – Microbiología - Parasitología de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 10:30 horas se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad al presente acto, con la firma de los miembros del jurado.

Firman:


Dr. Jorge Víctor Wilfredo Cachay Wester
Presidente


MSc. Roberto Ventura Flores
Secretario


MSc. Adela Jaramillo Llontop
Vocal


Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio
Asesor

DEDICATORIA

Momentos antes de realizar esta tesis, pensé en las dificultades y contrariedad que atraviesan los pacientes con esta enfermedad, niños, jóvenes, adultos que cada día demuestran valentía y entereza enfrentando de pie lo que la vida les depara. Aún así, pese a las adversidades siempre ven el pasar del tiempo con optimismo, ánimo y esperanza.

Por tanto, esta dedicatoria va para todos ellos, esperando con ilusión subsanar pequeñas grietas científicas que, en algún momento, se lleven a cabo y será para servirles y disfruten de su derecho, la vida.

Renatto Isaac

AGRADECIMIENTO

Hay tantas personas que agradecer, en tan pequeña hoja. Este apartado, es para aquellos que desde el momento uno me brindaron fortaleza y sosiego en tiempos difíciles. Así como también, toleraron mis momentos más eufóricos causados por la emoción de haber aprendido y deslumbrado algo impresionante que la ciencia me ofreció.

Agradezco a mi familia, a cada uno, cumplieron un rol fundamental e invaluable en el proceso formativo de mi vida y mi carrera.

Agradezco a mi compañera de vida, Yhoselyn Pesantes, pieza inquebrantable y esencial que cuidó de mis pensamientos y emociones a lo largo de cada decisión temblorosa que pude atravesar.

Agradezco a mis dos grandes maestros, mentores, amigos, Ph. D. Pedro J. Chimoy E. y Ph. D. Richard Charles Garratt, con quien tuve el privilegio de sumergirme en el mundo de la ciencia y también, en la buena música y literatura.

Agradezco a mi co-asesora y amiga pH. D. Genoveva L. Flores L. por acompañarme a evidenciar el famoso mundo de los CAR-T y desarrollar con entusiasmo este tema.

Agradezco mi tío el Dr. Víctor J. Samillan Soto por su orientación, acompañamiento y las buenas tardes de ciencia y café. Por sus consejos y la ayuda en mi crecimiento profesional, siempre presente en la evolución de mi avance científico.

Agradezco a mis grandes amigos de la Universidad de São Paulo-Brasil y del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que aportaron cada quien con su experiencia en mi desarrollo personal y profesional. Gracias por su valiosa amistad, lo llevaré conmigo hasta el fin.

¡Gracias a todos!

Renatto

“El camino de la ciencia requiere dedicación y cariño. Dedicación para que no desmayes y cariño para que ames lo que vas conociendo. Si lo haces, ten la seguridad de que serás cada día mejor de lo que puedas imaginar, y recuerda, que mientras más largo el camino, más larga es la dicha de marchar por el”

Frase de papá.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRAC	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. MARCO TEORICO.....	6
2.1 Antecedentes del problema	6
2.2. Bases teóricas.....	10
- CAR de primera generación	11
- CAR de segunda generación.....	12
- CAR de tercera generación.....	12
- CAR de cuarta generación.....	12
Vectores	14
Lentivirus	15
Toxicidad neurológica.....	17
Aplasia de células B	18
Tumores solidos	19
Síndrome de la respuesta citoquina.....	20
2.3 Definición de términos básicos	21
III. MÉTODOS Y MATERIALES.....	22
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	22
3.2 Población y muestra.....	22
- Criterios de inclusión	22
- Criterios de exclusión	22
3.3 Método, técnica, instrumentos y procedimiento	22
3.3.1. Método:	22
3.3.2. Técnica	22
3.3.3. Instrumento.....	23
3.4. Procedimiento.....	23
a. Artículos científicos seleccionados sobre Inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de antígeno quimérico (CAR) en cáncer sanguíneos	24

INDICE

b. Obtención de resultados sobre Inmunoterapia relacionada a CAR-T en cáncer sanguíneos	25
c. Interpretación de resultados sobre Inmunoterapia relacionada a CAR-T en cáncer sanguíneos	25
3.5 Aspectos éticos.....	25
3.6 procesamiento y análisis de datos	25
IV. RESULTADOS	26
4.1 Flujoograma de la revisión sistemática CAR-T según el enfoque PRISMA durante 2016-2024.	26
4.2 Determinación de efectividad / tasa de éxito de CAR-T cáncer sanguíneo durante 2016-2024.	27
4.3 Determinación de lugar de publicación de los artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneo durante 2016-2024.....	27
4.4 Frecuencia del tipo de cáncer sanguíneo recopilados en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024.	28
4.5 Terapias utilizadas en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024.....	28
4.6 Efectos adversos más frecuentes registrados en los artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneo durante 2016-2024.....	29
4.7 Determinación de la media de efectividad de CAR-T con el tipo de cáncer según los artículos científicos revisados durante 2016-2024.....	30
4.8 Frecuencia de dianas terapéuticas registrados en los artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneo durante 2016-2024.....	30
4.9 Frecuencia de las plataformas de transfección registrados en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024.	31
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS.....	41
ANEXOS	62

Índice de tablas

Tabla 1. Efectividad/tasa de éxito de la inmunoterapia relacionada a células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024	27
Tabla 2. Lugar de publicación de los artículos científicos recopilados acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024.....	27
Tabla 3. Tipo de cáncer más frecuentes de los artículos científicos recopilados acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024.....	28
Tabla 4. Terapia más frecuente de los artículos científicos recopilados acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024.....	29
Tabla 5. Efecto adverso más frecuente de los artículos científicos recopilados acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024.....	29
Tabla 6. Media de efectividad de la terapia CAR-T según el tipo de cáncer sanguíneo de los artículos científicos recopilados durante 2016-2024	30
Tabla 7. Dianas terapéuticas más frecuente de los artículos científicos recopilados acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024.....	30
Tabla 8. Plataformas de transfección (vectores virales) más frecuente de los artículos científicos recopilados acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024	31

RESUMEN

La inmunoterapia CAR-T es un tratamiento autólogo utilizado para cáncer hematológicos, en el cual, se modifican las células T con la finalidad de otorgarle mayor eficacia y señalización ante las células cancerígenas. El objetivo del estudio fue analizar la literatura bibliográfica acerca de los beneficios y desafíos para la utilidad de la Inmunoterapia CAR-T en pacientes con cáncer sanguíneos. La investigación de tipo descriptiva transversal con un enfoque de tipo documental utilizó los lineamientos de PRISMA para la metodología, las bases de datos Pubmed y Science Direct fueron utilizadas para la búsqueda de todos los artículos relacionados a inmunoterapia CAR-T. Se analizaron 54 artículos científicos sobre CAR-T en cáncer sanguíneos durante los años 2016-2024, el 70,37% de artículos mostró una efectividad muy alta de la terapia. Estados Unidos fue el lugar con mayores estudios realizados obteniendo un 53,71% de los artículos recopilados. La Leucemia linfoblástica aguda de células B fue el cáncer hematológico de mayor frecuencia en los artículos ocupando un 44,5%. En cuanto al efecto adverso más frecuente fue el Síndrome de Liberación de citoquinas y neurotoxicidad ocupando un 40,73% y el vector más frecuente en los artículos fue el lentivirus con un 61,1%. Se concluyó que la inmunoterapia CAR-T es una terapia prometedora, eficaz y beneficiosa para el tratamiento de cáncer hematológicos.

Palabras clave: CAR-T cell, inmunoterapia, terapia génica.

ABSTRAC

CAR-T immunotherapy is an autologous treatment used for hematologic cancer, in which T cells are modified to give it greater efficacy and signaling against cancer cells. The objective of the study was to analyze the bibliographic literature about the benefits and challenges for the usefulness of CAR-T immunotherapy in patients with blood cancer. The descriptive cross-sectional research with a documentary approach used the PRISMA guidelines for the methodology, the Pubmed and Science Direct databases were used to search for all articles related to CAR-T immunotherapy. 54 scientific articles on CAR-T in blood cancer were analyzed during the years 2016-2024, 70.37% of articles showed a very high effectiveness of the therapy. The United States was the place with the most studies carried out, obtaining 53.71% of the collected articles. B-cell acute lymphoblastic leukemia was the most frequent hematologic cancer in the articles, occupying 44.5%. Regarding the most frequent adverse effect, cytokine release syndrome and neurotoxicity were reported, accounting for 40.73%, and the most frequent vector in the articles was lentivirus, accounting for 61.1%. It was concluded that CAR-T immunotherapy is a promising, effective and beneficial therapy for the treatment of hematological cancer.

Keywords: CAR-T cell, immunotherapy, gene therapy.

I. INTRODUCCIÓN

Desde hace mucho tiempo, el cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muertes en el mundo generando gran preocupación en la población e investigadores que vienen desarrollando técnicas y tratamientos para detener el avance de dicha enfermedad que, hasta el día de hoy, es un problema de salud pública. Según la OMS, 2022 estimó que a nivel mundial hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer de los cuales 10 millones fallecieron. Esto da un elevado porcentaje de muerte del 50% de personas que padecían de esta enfermedad. Se prevé que la carga mundial por cáncer aumente entre 30 millones de nuevos casos hasta 2040 y 35 a 40 millones de casos hasta el 2050, dicho incremento se producirá en países de ingresos bajos a medianos, los cuales no poseen estrategias ni planes para contrarrestar el cáncer (Fernández, 2024; Crespo, 2019).

La rápida proliferación y desarrollo de las neoplasias refleja un factor importante como el envejecimiento celular como el crecimiento de la población, así como también factores epigenéticos, los cuales las personas están en constante exposición a factores de riesgos (OMS, 2024). En el Perú, una de las principales causas de muerte ha sido el cáncer catalogándola como una enfermedad prioritaria por parte del Ministerio de Salud. En el 2018, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades estima que se han producido poco más de 35 mil muertes por cáncer, teniendo una tasa de mortalidad equivalente a 150 muertes/100 mil hab. (MINSA, 2023) lo cual, unas de las principales fue los cánceres hematológicos.

En la actualidad, existen más de una decena de cáncer hematológicos, siendo los linfomas, leucemias y mielomas los más frecuentes. En el Perú, cerca de 700 niños son diagnosticados con leucemia anualmente, considerándose como el cáncer más frecuente en esta población (MINSA, 2023). Según el Ministerio de Salud (MINSA) se estima que se diagnostican alrededor de 1500 casos nuevos de cáncer solo en niños y adolescentes, de los cuales las edades van desde los 0 a 14 años. Lo que informa el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) es que, del total de pacientes, el 35% pertenecen a Lima

y el 65% corresponden a distintas provincias, teniendo en cuenta que la mayoría son provenientes del norte del Perú (Beltrán et al., 2023).

Es por ello, que se necesita de nuevas técnicas y estrategias que contrarresten el avance apresurado del cáncer, pero sin dañar o generar cánceres secundarios en el paciente. Las inmunoterapias (terapia biológica), son el nuevo caso innovador que el mundo está implementando para combatir estas enfermedades, siendo de gran impacto en la sociedad científica por sus grandes resultados prometedores. Una de ellas son las terapias de células T con receptor de antígenos quiméricos (CAR-T *por sus siglas en inglés*), estas células inmunitarias, llamadas células T luchan contra el cáncer al ser modificadas genéticamente en un laboratorio. Este tratamiento novedoso podría ser de utilidad para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, incluso hasta cuando tratamientos alternativos dejen de surtir efecto (Naranjo y Rosero, 2024).

No obstante, debido a las altas complejidades de su preparación y tecnología, hasta el momento estas terapias solo se han desarrollado en países de Europa y Estados Unidos, países que se caracterizan por tener un gran avance científico. De tal modo que, se requiere, al menos, estudios previos recapitulando información de la utilidad de dichas terapias para concretar evidencia y desarrollar en los siguientes años estas terapias que colaboren a reducir la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer hematológicos. Es por ello que, se planteó el siguiente problema ¿Cuál es la utilidad de la inmunoterapia relacionada a células T con receptor de antígeno quiméricos (CAR-T) en cáncer sanguíneos? Teniendo como objetivo principal analizar la literatura bibliográfica acerca de los beneficios y desafíos para la utilidad de la Inmunoterapia CAR-T en pacientes con cáncer de tipo sanguíneos

Asimismo, como objetivos específicos realizar la revisión sistemática de las bases de datos Pubmed y Scient Direct sobre las publicaciones de inmunoterapia CAR-T en pacientes con cáncer de tipo sanguíneos, durante 2016-2024, describir la eficacia de la terapia células CAR-T en cáncer sanguíneos en ensayos clínicos previamente reportados, determinar la relación riesgo/beneficio de la inmunoterapia células CAR-T en el tratamiento de cáncer sanguíneos, mostrar el avance de los estudios acerca de inmunoterapia con CAR-T en cáncer sanguíneos en Sudamérica. Esta tesis servirá para recapitular la mayor cantidad de información en avances científicos acerca de la inmunoterapia relacionada a CAR-T y tener

un registro a nivel nacional que ayude a futuros investigadores a seguir desarrollado el tema. Hasta que, el Perú cuente con la tecnología ideal para aplicar esta terapia de manera experimental y aportar en la salud y ciencia en pacientes con cáncer.

II. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes del problema

Cano (2023) analizó los beneficios y desafíos relacionaos a la utilización clínica de la inmunoterapia de células T (CAR-T) en tumores sólidos y líquidos entre los años 2015 a 2021. Realizó una revisión sistemática mediante obtención de 1188 artículos científicos en bases de datos como Web Of Science y PubMed dentro de los cuales solo 14 fueron seleccionados por el criterio de inclusión. Evidenció que todos los pacientes con LLA-B tratados con CAR-T eran niños, obteniendo la remisión completa, lo que sugiera un objetivo prometedor para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. Concluyó que a pesar de los desafíos de la terapia CAR-T, es un tipo de terapia génica con resultados favorables.

Miliotou & Papadopoulou (2023) realizaron una revisión sistemática describiendo el diseño básico de los CAR-T cell, estrategias principales de la modificación genética, seguridad y eficacia de la presente terapia. De tal manera, los ensayos clínicos recopilados demostraron resultados óptimos y prometedores en pacientes en etapa terminal con una remisión completa del 92% en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Concluyeron que la inmunoterapia autóloga CAR-T es segura, prometedora y efectiva para las neoplasias hematológicas y sus tipos. No obstante, hace falta continuar con las investigaciones para superar las barreras para cáncer de tipos sólidos.

Aguilar (2022) describió la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con LLA-B de alto riesgo en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Fue un estudio descriptivo retrospectivo a través de una revisión de historias clínicas de 13 pacientes con LLA-B tratados CAR-T, anticuerpos bioespecificos (Blinatumomab, Inotuzumab) y quimioterapias previamente. De todos pacientes que fueron parte del ensayo clínico tratados con CAR-T (n=6) 5 eran pacientes adultos de entre 28,5 años y 1 niño, de los cuales el 85,71% alcanzó la RC y persistencia de las células. Asimismo, evidenció que los pacientes tratados con Inotuzumab y quimioterapia obtuvieron una remisión completa de

75% y 100% respectivamente. No obstante, el 33% (n=2) presentaron efectos adversos, pero fueron tratados con éxito. Finalmente concluyó que la inmunoterapia es una alternativa efectiva en pacientes donde la quimioterapia ya no es eficaz.

Fowler et al. (2022) realizó un estudio piloto de tisagenlecleucel en Linfoma Folicular (FL) r/r donde 98 pacientes inscritos recibieron la terapia del fármaco tisagenlecleucel (CAR-T) con un seguimiento de 16 meses. Se evidenció que el 71% (n=70) de los pacientes lograron una respuesta completa (RC) LF r/r con un intervalo de confianza de 95% y un ORR de 86,2%. Asimismo, en la 8ava semana el 48,5% de los pacientes presentaron síndrome de liberación de citosinas seguido de eventos neurológicos en un 37,1%, pero no causó mayor riesgo siendo tratados con éxito. Finalmente, la investigación determinó que el medicamento Tisagenlecleucel es eficaz y seguro para el tratamiento de LF r/r inclusive en pacientes de alto riesgo.

Pasquini et al. (2021) analizaron los resultados de seguridad y eficacia acerca de los pacientes que recibieron un tratamiento con tisagenlecleucel. El estudio fue prospectivo no intervencionista con 410 pacientes de los cuales 255 padecían LLA y 155 LNH con una mediana de seguimiento de 13 y 11 meses para LLA y LNH respectivamente. Los pacientes con LLA tuvieron una tasa inicial de remisión completa de 85,5% seguidamente de los pacientes con LNH con una tasa inicial de 61,8%. No obstante, al cabo de unos meses la tasa aumentó en 70,7% en algunos casos se notificaron síndrome de liberación de citosinas y neurotoxicidad en un 11,6% y 7,5%. Los autores concluyeron que los resultados de los pacientes demuestran seguridad y eficacia en la inmunoterapia con células CAR-T.

Ulate (2021) mostró la utilidad de las CAR-T (*células T con receptor de antígeno quimérico*) para tratamiento del cáncer hematológico. Consultó diferentes bases de datos como Pubmed, Science Direct, SciELO y realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados desde el año 2012 al 2021. Asimismo, comparó diferentes fuentes para poder analizar críticamente la información. Según el análisis, evidenció una remisión completa de tasas altas de entre 70%, 82% y 94 % en Linfoma de Células B no Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crónica y Leucemia Linfocítica Aguda respectivamente demostrando resultados prometedores. El autor tuvo como conclusión que, la inmunoterapia CAR-T es prometedora y esperanzadora para el tratamiento de cáncer hematológico.

Kayal (2020) recopiló los avances obtenidos y determinó el potencial de la inmunoterapia CAR-T. A través de bases de datos logró recopilar 50 artículos científicos con 5 años de antigüedad en pacientes de hasta 25 años de edad. Según lo analizado, el 91 % de los pacientes inscritos presentaron una remisión completa en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), seguido de 83 % y 81% (n=60) en pacientes con LLA-B. Concluyó que, los datos registrados durante la recopilación demuestran una alta tasa de remisión completa (RC) variando entre el 70 y 93% en pacientes con Leucemia linfoblástica Aguda (LLA) siendo una inmunoterapia potente ofreciendo una mejor oportunidad de obtener una remisión completa en neoplasias hematológicas.

Sermer et al. (2020) compararon los resultados de la terapia con CAR-T cell y terapias alternativas (no Car-T). El tipo de estudio fue observacional retrospectivo de un centro conformado por 215 pacientes mayores de 40 años diagnosticados con Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) R/R tratados con CAR T y terapias alternativas en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York (MSKCC). Los pacientes que recibieron el tratamiento la terapia autóloga CAR-T frente a otras terapias alternativas mostraron una tasa de RC del 52 % a diferencia del 22 % respectivamente ($p < 0,001$). Los autores concluyeron que, sostuvieron que la terapia con Car-T demostraron remisiones prolongadas, siendo un tratamiento eficaz contra las neoplasias hematológicas.

Danylesko et al. (2019) describieron casos de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) precursora B con r/r previa exposición con blinatumomab o IO, que fueron tratados con células T CAR anti-CD19 con dominio coestimulador CD28. Incluyeron 5 pacientes adultos con LLA-B, tres tenían enfermedad activa y 2 presentaban remisión morfológica completa con enfermedad mínima residual. Al cabo de 28 días, dos pacientes consiguieron una RC con EMR (enfermedad mínima residual completa). Posteriormente, al cabo de 10 meses tres pacientes todavía presentaban RC. Finalmente, la terapia CAR-T CD19 en pacientes con LLA-B en r/r es viable y logra resultados de respuesta prometedoras en estos casos.

Zambrano (2019) dio a conocer las ventajas, desventajas e indicadores del tratamiento con CAR-T en neoplasias hematológicas. Por medio de la búsqueda de artículos científicos en repositorios, libros, bases de datos como NCBI, PubMed y páginas web oficiales como

American Cancer Society, National Cancer Institute, entre otros, realizó una revisión bibliográfica durante los años 2019-2020. Determinó que el tratamiento para LLA-B y LNH llegaron a alcanzar tasas de respuesta completa con un 90% y 70% respectivamente, siendo avances prometedores en pacientes con neoplasias hematológicas a pesar de algunos efectos adversos controlados. Concluyó, que la terapia CAR-T ha avanzado mucho en los últimos años con prometedores resultados en neoplasias hematológicas.

Grigor et al. (2019) realizaron una revisión sistemática con la finalidad de analizar los beneficios y riesgos de la inmunoterapia con células CAR-T en pacientes con cáncer hematológicos de casos clínicos publicados. Realizaron búsqueda en bases de datos como Embase, MEDLINE, y Cochrane evaluando la eficacia, seguridad y recaídas obteniendo un total de 42 estudios (775 pacientes). De 486 pacientes hematológicos el 54,4%, experimentó una respuesta completa en 27 estudios con CAR-T CD19 y el 24,4 % experimentó una respuesta completa con CAR-T no CD19. No obstante, el 37, 2% de los pacientes con neoplasias hematológicas experimentaron neurotoxicidad. A pesar de los datos obtenidos la fuerte señal de eficacia de la inmunoterapia con células CAR-T en pacientes es óptima, ayudando a clasificar y generar nuevos artículos fortaleciendo la base teórica e implementar la práctica.

Schuster et al. (2019) evaluaron la eficacia del nuevo medicamento inmunocelular autólogo tisagenlecleucel (CAR-T) en pacientes mayores con linfoma difuso de células B grandes refractario (LDCBG). Realizaron un estudio pivotal internacional de fase 2 con tisagenlecleucel fabricado en instalaciones Morris Plains en New Jersey y en Fraunhofer Institut für Zelltherapie, Alemania. Posteriormente, se trató a 93 pacientes que recibieron infusión conteniendo las CAR-T y se les realizó seguimiento por 3 meses. Evidenció que la mejor tasa de respuesta dentro de los 3 meses fue de 52% pero a medida que pasaron los meses aumentó en un 81% concluyendo que la terapia de células T con CAR en LDCBG condujo tasas altas de respuestas duraderas usando tisagenlecleucel.

Maude et al. (2018) demostraron la eficacia de tisagenlecleucel con remisión duradera y persistencia a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B. Realizaron una infusión de tisagenlecleucel en 75 pacientes pediátrico y adultos jóvenes lo cual se evidenció que la tasa de remisión general fue de un 81% (n=61) en los 3 primeros

meses. Asimismo, se detectó la permanencia de tisagenlecleucel en la sangre durante 20 meses. No obstante, el 77% de los pacientes desarrolló un síndrome de liberación de citoquinas lo cual fueron tratados exitosamente con tocilizumab. Por lo tanto, los autores concluyeron que este estudio global demostró proporcionar una remisión duradera con persistencia a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LLA de células B.

Miliotou y Papadopoulou (2018) describieron el diseño básico de los CAR para determinar su seguridad y experiencia clínica. Mencionaron que la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) implica que dichas células sean genéticamente modificadas de manera autóloga (del mismo paciente) para expresar un CAR específico para un antígeno tumoral, seguido de la expansión celular *ex vivo* y la reinfusión al paciente. La modificación genética de las células T puede ocurrir mediante métodos de transferencia de genes basados en virus o métodos no virales. A finales de 2016 hubieron cerca de 8000 pacientes en el mundo para realizar ensayos clínicos, de los cuales el 85% fueron en EE. UU y en China. El 92% de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) mostraron una recuperación completa concluyendo como una terapia muy prometedora en pacientes en etapa terminal.

Finalmente, se debe recalcar que no se presentan antecedentes nacionales ni regionales debido a la ausencia de investigaciones en el país acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneo.

2.2. Bases teóricas

Los CAR-T, por su acrónimo en inglés “*Chimeric Antigen Receptor*” son receptores artificiales modificados genéticamente para reprogramar funcionalmente los linfocitos T, diseñados con el objetivo de favorecer el reconocimiento a un antígeno tumoral específico y otorgarles un direccionamiento más detallado, específico y eficaz hacia las células cancerígenas que se encuentren (Catalá et al., 2022). Debido al conjunto de técnicas y áreas que se ven involucradas en la creación de los receptores, el tipo de terapia puede denominarse inmunoterapia, terapia génica, terapia contra el cáncer, terapia biológica o terapia CAR-T (Mohanty et al., 2019). Por otro lado, cada célula del sistema inmunitario tiene moléculas en

su superficie que son específicas de cada tipo de célula y se les denomina clusters de diferenciación (CD) (Kayal, 2020). Las células CAR-T dirigen su acción sobre las CD19.

Los CD son antígenos celulares que se expresan en las membranas de las células tumorales, y en el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda-B se expresa en el biomarcador CD19. Sin embargo, es necesario mencionar nuevamente a los linfocitos T los cuales se encargan de eliminar células extrañas del organismo, pero no todas y de manera inespecífica. Es por ello, que se utiliza el termino CAR-T, el cual hace referencia al linfocito T modificado con un receptor de antígeno quimérico (CAR) (Globerson, et al., 2021). Por lo estudiado con anterioridad, CAR es una terapia biológica autóloga emergente en diversas neoplasias malignas. Dentro de los CAR se detallan cuatro generaciones:

- **CAR de primera generación**

El modelo CAR-T de primera generación está conformado por una cadena CD3 como transmisor clave de señales de los TCR endógenos (Zhang et al., 2017). Después de adquirir resultados sobresalientes en los ensayos preclínicos, esta primera generación del fármaco apertura los primeros ensayos preclínicos para leucemia y linfoma, así como también otras neoplasias (Schepisi et al., 2023). Los componentes que forman parte de la estructura del receptor de células B o anticuerpos son las cadenas pesada y ligera llamados scFv, el cual se agrupan con el dominio CD3 o la cadena encargada de la activación de células T del TCR con la finalidad de crear moléculas receptoras activadoras no restringidas por MHC (Mohanty et al., 2019)

Es posible que las células modificadas tengan la habilidad y característica de realizar una mejor detección de antígenos de células T y citotoxicidad al dirigirse de manera más precisa a las células cancerígenas. Es importante mencionar que, la primera versión original de CAR fue diseñado conformando un receptor de anticuerpo scFv de manera directa con el dominio CD3. Luego, este modelo fue llamado “enfoco de cuerpo T” y estos receptores de señalización sintéticos ahora son conocidos como receptores inmunitarios quiméricos o CAR (Globerson et al., 2021).

- **CAR de segunda generación**

Debido a la respuesta exitosa de los CAR en ensayos clínicos de fase 1 explotó el camino para la terapia de células T con CAR de segunda generación. En este caso el fármaco CAR-T tuvo como objetivo generar una respuesta antileucémica con mayor eficacia en ensayos clínicos de Fase I mostrando un alto 90% en RC en personas que padecen de LLA-B recurrente (Schepisi et al., 2023). De este modo, las células T anti-CD19 de 2da generación se conforman en un dominio coestimulador CD28 o 4-1BB encontrándose unido al dominio CD23. No obstante, la seguridad y eficacia generan preocupación (Mohanty et al., 2019).

- **CAR de tercera generación**

Los CAR de esta generación incluyen dos dominios de señalización y cadena CD3 (como CD3, CD28-OX40) y CD3 (CD28-4-1BB) para extender la eficacia antitumoral, consiguen una señal de activación mejorada, proliferación prolongada, producción elevada de citosinas y función eficaz. Asimismo, algunas células CAR T funcionan como células de memoria, lo que previene la recaída del tumor (Schepisi et al., 2023; Mohanty et al., 2019).

- **CAR de cuarta generación**

En su mayoría, los CAR anteriormente se basaron en una estrategia precisa y ayudaron a mediar la respuesta anticancerígena de las células T. Sin embargo, se pudo observar diversas limitantes, incluso se evidenció la falta de actividad antitumoral contra tumores sólidos ocasionado por la gran heterogeneidad fenotípica y al daño ocasionado a las células neoplásicas al antígeno (Schepisi et al., 2023). Es por ello que, el CAR de la presente generación se incorporó para establecer los antecedentes del tumor a través de la expresión inducible de modificadores inmunitarios transgénicos como la interleucina (IL)-12 que activan células inmunitarias innatas y mejoran activación de células T (Mohanty et al., 2019).

La inmunoterapia de receptor de antígeno quimérico (conocido por sus siglas en inglés CAR) nace por la combinación de la manipulación genética de los linfocitos T (células CAR-T) y del desarrollo en terapia humoral específica contra el tumor para ser utilizada en tratamientos contra el cáncer. Los CAR-T está diseñada por dominios que se van a encargar de generar el reconocimiento al antígeno obtenidos de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligera de un anticuerpo monoclonal específico, unidas entre sí formando un anticuerpo de cadena simple (scFv). Este scFv se acopla a un dominio de señalización derivando el dominio intracelular de la cadena CD3 del complejo del receptor de la célula T-CD3 (Mirones et al, 2020).

Por un lado, los CAR de “primera generación” presentan un solo dominio de señalización (cadena zeta CD3), esta tecnología ha ido evolucionando incorporando dominios de señalización adicionales que insertan moléculas coestimuladoras, como lo son CD28, 4-1BB, OX40, para tener una mejora en la activación de los linfocitos T (CAR de segunda y tercera generación). Es por ello que, el progreso de las células CAR de segunda generación principalmente (CD28 o 4-1BB) significó un paso trascendental e importante hacia la mejora y progreso de su eficacia clínica, particularmente en las neoplasias malignas de células B (Briones, 2019).

De tal manera que, durante el año 2013 se marca un acontecimiento importante durante la historia de la inmunoterapia antitumoral, debido que los trabajos que se habían realizado con anterioridad mostraron resultados en los ensayos clínicos con células CAR-T. Dichos resultados presentaron eficacia terapéutica de cerca del 90 % en enfermedades hematológicas como leucemias linfoblástica aguda de células B (LLA-B), y niños con ALL y linfomas no Hodgkin (Abbott & Ustoyev, 2019). Debido a estos resultados, la FDA en 2017 aprobó la primera terapia CAR-T para B-ALL denominada tisagenlecleucel en pacientes de 25 años máximo (Cano, 2023).

La perspectiva terapéutica de la terapia biológica autóloga es una forma experimental de terapia génica la cual, potencia el direccionamiento de los linfocitos T para erradicar las células cancerosas. La terapia es iniciada por un proceso de leucoféresis. La aféresis se usa comúnmente para aislar la sangre de los pacientes y separarla en sus componentes, con la

finalidad de ser modificado genéticamente y posteriormente reinyectarlos en el cuerpo del paciente, por ello es conocido como una terapia autóloga. En la actualidad, los bancos de sangre realizan el trabajo de aféresis para obtener plaquetas para el tratamiento de diversas afecciones, y ahora se está trabajando en cánceres (Mohanty et al., 2019).

Finalmente, esta terapia ha tenido un gran avance en los últimos años debido los prometedores resultados evidenciados en ensayos clínicos exitosos en pacientes con cáncer hematológico siendo autorizado en Estados Unidos, parte de Europa y España. No obstante, en el caso de tumores sólidos todavía no existe ninguna aprobación debido a la complejidad que presentan (Zambrano & Sánchez, 2019).

Vectores

En los inicios de 1970, el uso de virus para conducir su entrada en las células indicadas, la manipulación genética y la adición de elementos reguladores atrajo a los científicos hacia el estudio de la terapia génica como forma de añadir copias de un gen para: inactivar un gen, modificar un gen o corregir una mutación genética a base de tecnología recombinante (Ghassemi et al., 2022). No obstante, es de esperarse que, para poder realizar estas alteraciones de interés para el beneficio y la utilidad de terapias, es necesario la aplicación de vectores. Lo que novedosamente se ha venido realizando en terapias novedosas como viroterapia oncolítica, terapia biológica génica o inmunoterapia.

Dando una definición, el vector es el medio transportador que permitirá introducir el material genético de interés en el paciente (Chinea, 2018). Actualmente, se ha llevado a cabo una serie de descubrimientos importantes, acerca de su probable uso en terapia génica siendo principalmente lentivirus y retrovirus. Las tecnologías disponibles han hecho posible la terapia génica tanto *ex vivo* (transducción de células fuera del cuerpo, después son introducidas en el paciente, es por ello que el vector no es administrado directamente al cuerpo del paciente) e *in vivo* el cual el vector es inyectado de manera directa en el paciente y las células son corregidas dentro de el para adquirir el efecto de interés en la terapia.

La estrategia de transferencia génica *in vivo* es caracterizada por tres elementos: el vector, el gen de interés que se plantea transferir y el tejido blanco escogido para introducir el gen (Milones, 2018). También, es necesario e importante tener en cuenta cuales son las condiciones favorables e idóneas para escoger el vector más apropiado, por lo general, se

debe tener en cuenta el tipo de terapia, los Kbp del virus que será utilizado como vector, el proceso de replicación una vez dentro del huésped, como también, la entrada a la célula diana, el potencial de unión, la transferencia adecuada del material genético al núcleo, ausencia de toxicidad e incluso la habilidad de expresión prolongada del inserto.

Dentro de los vectores que pueden ser utilizados para la transferencia del material genético se ha detallado los virus y vectores no virales. En ocasiones, los vectores virales que son utilizados para la inmunoterapia han sido lentivirus o retrovirus, siendo el primero el más idóneo. Por otro lado, los vectores no virales insertan una inyección directa de ADN (ácido desoxirribonucleico), ya sea en productos desnudos de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o plásmidos empleando dispositivos como sonoporación, electroporación, pistolas de genes o magnetofección con la finalidad de que la entrada a la célula y núcleo sea factible y facilitada (Serra et al., 2019).

Lentivirus

Los lentivirus son miembros de virus envueltos de la familia Retroviridae, estos han tenido un realce cada vez más sobresaliente para los productos biofarmacéuticos, ya que conducen a la integración estable de los transgenes que se expresarán tanto en las células en división como en las que no se dividen (Moreira et al., 2020). Otro punto a destacar es que sus patrones de integración parecen tener menos riesgos que los vectores retrovirales lo que favorece y justifica su utilización desde la genómica funcional hasta los estudios de ingeniería celular, como es el caso de la producción de terapia génica clínica y proteínas recombinantes (Moreira et al, 2020).

Desde hace ya unos años, se ha evidenciado que el número de ensayos clínicos de terapia génica basados en vectores lentivirales (LV) ha crecido hasta alcanzar el 10,1% del total de ensayos de terapia génica en 2019 (Moreira et al., 2020). No hace mucho se publicó una revisión minuciosa de las aplicaciones clínicas de lentivirales (Milone & O'Doherty, 2018). En 2017 la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó dos terapias de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) para el tratamiento de leucemia de células B y linfoma evidenciando las ventajas de estos vectores virales y el éxito en su práctica clínica (Moreira et al., 2020).

Como se mencionó líneas arriba, CAR es una proteína de fusión donde la estructura está compuesta por cuatro partes: dominio extracelular, bisagra, dominio transmembrana y dominio extracelular (Zaragozá, 2020). Detallando un poco cada estructura, se tiene el dominio extracelular el cual es el encargado de reconocer el antígeno y suele ser un fragmento variable proveniente de un anticuerpo monoclonar que queda ensamblado de manera específica a un antígeno tumoral. Asimismo, el sitio de unión se compone por una cadena simple, ligera, variable otorgándole especificidad y otra cadena variable pesada. Estas se encuentran separadas entre sí por una secuencia estable de más de 12 aminoácidos simulando la estructura Fab (Hughes et al., 2020).

También, el dominio intracelular viene de una de las cadenas del CD3, la cual, origina reacciones de señalización intracelular y es un punto crucial para el comportamiento de las células T, debido que regula la activación, proliferación y citotoxicidad mediante diferentes vías de señalización. Entre los dos dominios está ubicada una bisagra y una región transmembrana la cual va a conectar a CAR a la membrana plasmática del linfocito T (Zaragozá, 2020). La presente estructura conformaba la base con la que se diseñó inicialmente CAR-T, no obstante, demostraron notables problemas como la eficacia y el mantenimiento del efecto cuando se introducía en el paciente, siendo uno de los más importantes (Maldonado, 2023).

Los dos medicamentos de CAR-T autorizados por la FDA son tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel, detallando ciertas diferencias en la configuración del receptor quimérico, ambos se dirigen a la misma célula diana siendo CD19. No obstante, cumplen una idéntica función, la cual es identificar la célula cancerígena una vez hayan realizado el proceso de infusión del paciente con sus propios linfocitos T, generando señalización y posteriormente la eliminación (Hughes et al., 2020).

La terapia consta en extraer sangre de un paciente por técnica de leucoaféresis, separando los linfocitos del resto de las células sanguíneas con la finalidad de actuar únicamente sobre las células (Zaragozá & Villaescusa, 2020). En líneas generales, los vectores víricos como lentivirus (los más usados puesto a la experiencia) o retrovirus, suelen ser más utilizados para la transfección del material genético, estos vectores aseguran el mantenimiento de la expresión transgénica a largo plazo, lo que vendría a ser la durabilidad

del efecto. No obstante, en este momento inicia algunos de los problemas, debido que este proceso necesita semanas en biorreactor lo que genera ejecutar con elevados requisitos de calidad que requieren las agencias que regulan (Ulate, 2021).

Esto conllevaría a que el vector a utilizar debe ser producido por un agente especializado externo con infraestructura estrictas y detallada, lo que incrementaría el precio evidente. Posteriormente, una vez que las células T ya pasaron por el proceso de modificación genética, continuaría la expansión *ex vivo* requiriendo experiencia en líquidos nutricionales, pH, aporte de oxígeno entre otras condiciones para obtener CAR-T idóneos y de calidad. Y como uno de los últimos pasos sigue el lavado, concentración y criopreservación así como también sería necesario pasar por un segundo periodo de incubación y cultivo hasta alcanzar el número requerido de células para cada paciente. Finalmente, son introducidas en una bolsa de infusión y el medicamento está apto y preparado para la administración (Ulate, 2021).

Durante el tiempo de ensayos clínicos, se ha puesto en evidencia que la inmunoterapia con CAR-T ha dado resultados óptimos con tasas de remisión completa sin rastro de enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos y en algunas ocasiones adultos (Boira, 2021). Es por ello que esta terapia ha sido dirigida rápidamente al campo clínico debido a la gran demanda de atender a pacientes con estas dolencias (Mirones et al., 2020) Los resultados iniciales de los CAR son prometedores. No obstante, a pesar de sus grandes éxitos se han reportado diferentes efectos adversos como síndrome de respuesta a citoquinina (SRC), toxicidad neurológica, tumores sólidos siendo unos menos frecuentes que otras.

Toxicidad neurológica

La toxicidad neurológica o también denominada neurotoxicidad es la segunda mayor causa de toxicidades relacionadas a la infusión e activación de células CAR-T (Hansen et al., 2021). Comúnmente, estos efectos adversos han sido observados dentro de las primeras semanas de terapia (entre los días 5-6 después de haber iniciado con la infusión de CAR-T) (Rubin & Vaitkevicius, 2021) presentando síntomas como cefaleas, desorientación, delirio, déficit neurológico focal, afasia, y en los casos más severos se ha manifestado pérdida del estado de consciencia y convulsiones, pero de forma limitada (Cuenca et al., 2022). En su mayor parte, los casos que presentan estos síntomas son reversibles.

Esta afección estila cursar casi simultáneamente junto a SLC o, en repetidas ocasiones posterior a ello (Salter et al., 2018). Otro punto es que, dentro de los factores de riesgo que coopera al desarrollo de la toxicidad neurológica es presentar una carga elevada de dosis de CAR-T, alta carga tumoral y preexistencia de síntomas neurológicos (Cuenca et al., 2022) es por ello que el paciente debe ser minuciosamente analizado con anterioridad, antes de iniciar el tratamiento con células CAR-T para tener en cuenta si existe la posibilidad de que la persona afectada pueda desarrollar dicha afección.

Pese a que aún se ha llegado a un acuerdo sobre el surgimiento de la neurotoxicidad, los científicos han teorizado algunos postulados. Una de ellas es la difusión de citosinas inflamatorias al cerebro debido a los niveles elevados de IL-15 e IL-6 y el direccionamiento de linfocitos CAR-T al sistema nervioso central señalada por la detección de células CAR-T en el líquido cefalorraquídeo (Cuenca et al., 2022). Además de eso, el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo por lo general se encuentra elevado, planteando una disrupción de la barrera hematoencefálica. Disfunción renal o hepática, al igual que infecciones e hipoxemia son factores predisponentes que conllevarían a desarrollar la encefalopatía por CAR-T.

La neurotoxicidad producida por la administración de células CAR-T es medianamente común, siendo observada en un 40-62 % en pacientes que reciben el tratamiento para leucemias y en 23-67 % en pacientes con linfoma (Cano, 2023). Tanto en el síndrome de respuesta a citoquina como en la neurotoxicidad son tratados con Tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) o corticoides. Generalmente el manejo es parecido con el que se trata SRC, sin embargo, se le puede adicionar levetiracetam en caso de que el paciente presente convulsiones (Neelapu et al., 2018). No obstante, si el paciente no responde a los medicamentos previos y presenta fallas orgánicas, este deberá ser llevado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Aplasia de células B

Otros de los efectos secundarios que puede aparecer luego de la inmunoterapia de células CAR-T contra las CD19 es la aplasia de células B asociada con hipogammaglobulinemia (Gutierrez et al., 2018). La disminución transitoria o prolongada de

células B no patológicas puede ser tolerada de buena manera, regularizando los niveles en gran parte de los pacientes cuando las células CAR-T van disminuyendo a lo largo del tratamiento (Carvajal, 2022). En cambio, la aplasia y su reducción de inmunoglobulinas dispone anticipadamente a los pacientes a adquirir infecciones oportunistas. Por tal motivo, mensualmente durante seis meses se trata al paciente con infusiones de inmunoglobulinas de manera exitosa (Vergara et al., 2021).

Tumores solidos

Se conoce que el progreso de la terapia CAR-T en cánceres hematopoyéticos es de gran importancia debido a sus evidencias en la práctica clínica con remociones prometedoras y óptimas. Pero, ocurren lo contrario en tumores sólidos, pues poseen diversas limitaciones hasta el momento. Investigaciones producidas en este campo han sugerido que la terapia en tumores sólidos se siga evaluando a futuro y largo plazo debido que atender tumores sólidos puede ser más complejo que tratar cánceres sanguíneos porque es necesario que el tumor sea hallado por la célula genéticamente modificada, entrar en el microambiente del tumor y permanecer allí, lamentablemente, pueden encontrar obstáculos que aún no se han detallado (Silva et al., 2023) (Martinez & Kyung, 2019).

La infiltración de células T en el sitio del tumor se ve obstaculizada por el entorno del tumor instalado en el sitio, quimosinas como CXCL1, CXCL12 y CXCL5 y la falta de receptores en las células CAR-T dificultan el acceso al sitio (Ma et al., 2019). Además, la infiltración de células T depende de procesos como rodadura, adhesión y quimiotaxis, una de las obstrucciones para la infiltración son los fibroblastos asociados al tumor. El microambiente tumoral tiene células inmunosupresoras, un pH bajo, citoquinas propias del tumor y entre otros mecanismos que perjudican a las células T para efectuar su acción en la destrucción de células tumorales (Ma et al., 2019).

Durante el 2021 se han ejecutado cerca de 200 experimentos en múltiples países para algunos tumores sólidos usando la terapia CAR-T, pero aún se han encontrado limitaciones y restricciones que no han sido esclarecidos (Silva et al., 2023). De los antígenos más evaluados son el glicano-3 (GPC3), la mesotelina (MSLN), antígeno carcinoembrionario (CEA), el factor receptor crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), crecimiento receptor

del factor epidérmico y sus variantes (EGFR/EGFRvIII), antígeno prostático específico (PSA), claudina y el antígeno de membrana específico de células próstata (PSMA) (Butantan, 2023; Chung et al, 2022).

Síndrome de la respuesta citoquina

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) es uno de los efectos secundarios más comunes que se pueden detectar en la inmunoterapia con células CAR-T. Dicha reacción se debe a que las células CAR-T se multiplican, liberando citoquinas a la sangre en grandes cantidades destacando IFN- γ , TNF- α , Interleucina 10 (IL-10) y particularmente interleucina 6 (IL-6), lo cual, activarían el sistema inmunológico y permitiría un incremento de la permeabilidad vascular, así como también el aumento de proteína C reactiva, ferritina y citocinas (Lerkvaleekul & Vilaiyuk, 2018).

Por lo general, este síndrome típicamente tiende a aparecer entre 1 y 14 días después de la infusión, y es producida por la presencia, activación y expansión de las células CAR *in vivo*. Al inicio, presenta una sintomatología similar a una gripe acompañado de fiebre que pueden aumentar rápidamente a niveles de 40.5° C (Boira, 2021). Normalmente, este síndrome puede presentarse de manera leve y ser tratado con antipiréticos y líquidos intravenosos. Como también, puede ocurrir otras complicaciones y necesitar intervención con terapia dirigida a las citoquinas. Es probable también que la escala a hipoxia, disfunción de órganos terminales, hipotensión, derrame pericárdico que puedan amenazar la vida del paciente (Boira, 2021).

Se debe tener en cuenta que los principales factores de riesgo para desarrollar esta afección es presentar un número elevado de CD19, alto grado de carga tumoral, trombocitopenia antes de iniciar el tratamiento, y una dosis elevada de CAR-T (Cuenta, 2022). Sin embargo, dicho estado de riesgo puede ser controlado al realizarse un diagnóstico a tiempo para poder instaurar el tratamiento adecuado, algunos medicamentos pueden ser un anticuerpo monoclonal contra el receptor de Interleucina 6 (IL-6) como tocilizumab, anticuerpos monoclonales quiméricos contra la IL-6 como el siltuximab, corticosteroides o glucocorticoides como dexametasona (Giráldez, 2021).

2.3 Definición de términos básicos

- **LLA:** Tipo de leucemia (cáncer de la sangre) que aparece y crece rápidamente. Esta neoplasia hematológica muestra linfoblastos (glóbulos blancos inmaduros) ya sea en médula ósea y sangre (Emadi & York, 2023).
- **MM:** Neoplasia iniciada en células plasmáticas (glóbulos blancos generadoras de anticuerpos). También, es conocido como enfermedad de Kahler, mielomatosis o mieloma de células plasmáticas (Berenson, 2023).
- **Receptor de Antígeno Quimérico:** Receptor artificial creado y diseñado en laboratorio con objetivo de unirse a diferentes proteínas específicas ubicadas en las células neoplásicas. CAR es conectado posteriormente a las células inmunitarias conocidas como células T. Este receptor ayuda a que las células T puedan encontrar y destruir las células cancerosas (Vázquez & Mendoza, 2022)
- **Inmunoterapia:** es un tipo de terapia génica, inmunológica y biológica usando sustancias producidas por organismos vivos para el tratamiento de cáncer (Medline, 2024)
- **Vectores virales:** mecanismo eficiente para transferir genes, pueden modificar específicamente a una célula o a un tejido, para inducir la expresión de genes terapéuticos (Legorreta, et al., 2022).

III. MÉTODOS Y MATERIALES

3.1 Tipo y diseño de investigación

La investigación fue descriptiva (Hernández,2014) según su enfoque fue de tipo documental (Behar, 2008).

3.2 Población y muestra

La población estuvo constituida por todos los artículos científicos relacionados con la utilidad inmunoterapia relacionadas a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneo publicados en las bases de datos Pubmed y Science Direct durante los años 2016 hasta el 2024.

- Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: artículos científicos o tesis experimentales y/o revisiones sistemáticas relacionados a inmunoterapia relacionados a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos que hayan obtenido resultados y datos finales. Asimismo, se incluyeron los artículos científicos que hayan utilizado la terapia CAR-T en todo tipo de cáncer sanguíneo o hematológicos.

- Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos en ensayos clínicos que no hayan reportado datos ni resultados previos. Asimismo, artículos científicos que no utilicen terapia CAR-T en pacientes con cáncer hematológicos o artículos científicos que utilicen CAR-T en otros tipos de cáncer.

3.3 Método, técnica, instrumentos y procedimiento

3.3.1. Método: cualitativo

3.3.2. Técnica: Revisión manual de artículos científicos y tesis.

3.3.3. Instrumento: Los instrumentos correspondieron a las bases de datos (Pubmed y Science Direct) y fuentes secundarias (artículos científicos). Asimismo, se utilizó el navegador web Google Chrome para la búsqueda, artículos científicos para el análisis, Microsoft Excel 2019 para el procesamiento de datos, y Microsoft Word 2019 para la redacción de la investigación. Además, se considerará equipos informáticos como laptops, computadoras y teléfonos móviles para el desarrollo del proyecto.

3.4. Procedimiento

Se realizó la búsqueda de fuentes secundarias (artículos científicos) en revistas especializadas en las siguientes bases de datos: Pubmed, Science Direct relacionados con las metodologías de “Utilidad de inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) en cáncer sanguíneo”. El plan de la búsqueda en las bases de datos consistió en las palabras clave “CAR-T Therapy Review” “CAR-T cell Immunotherapy” “CAR-T Therapy” “Terapia CAR-T” “Revisión de inmunoterapia CAR-T” “Inmunoterapia de células CAR-T”

Los criterios de inclusión fueron todos los artículos científicos publicados durante los años 2016-2024 (8 años) los cuales usan inmunoterapia de CAR-T para el tratamiento de cáncer hematológicos. Posteriormente, luego de la revisión y obtención de artículos se clasificó y se tabuló considerando año y autor (es), título con la finalidad de tener una visión general de los avances y beneficios en CAR-T en estudios oncológicos de sangre, así como también evitar la duplicidad de información al momento de realizar la recolección de datos. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron todos los artículos científicos publicados a la fecha anterior que no cuenten con ensayos pre clínicos e información de eficiencia y/o eficacia.

En este trabajo cada artículo fue evaluado siguiendo los lineamientos de PRISMA. Este marco establece estándares para una presentación transparente y de alta calidad en las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Cada artículo fue sometido a un análisis detallado basado en los elementos clave definidos por PRISMA, evaluando si el título refleja claramente el contenido del estudio, así como el resumen. Posterior a ello, se analizó la introducción verificando la justificación, objetivo y relevancia del tema presentados. En cuanto a los métodos, PRISMA señala que debemos inspeccionar la descripción detallada

del protocolo, estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, métodos de selección y evaluación de estudios, análisis estadístico, entre otros aspectos.

Para los resultados se revisó los hallazgos presentados en el estudio y se evaluó la discusión presentada analizando la interpretación de resultados, su relevancia y la identificación de limitaciones del estudio. Al finalizar, se analizó las conclusiones derivadas del estudio. Estos elementos, junto con otros criterios definidos por PRISMA, son cruciales para garantizar la claridad y la rigurosidad en la presentación de los estudios. El seguimiento de estos estándares permite que cada artículo sea más comprensible y valioso para la comunidad científica, asegurando su contribución significativa al cuerpo de conocimientos existente.

PRISMA fue consultado y se utilizó para orientar y direccionar la redacción del presente trabajo y, en el futuro, la publicación de esta revisión. De igual forma, para la redacción de la metodología se siguió los lineamientos y guías dado por Yepes-Núñez et al. (2021), por Linares et al. (2018) y por Sánchez (2010). Así como también, se consultaron las siguientes páginas como: Distiller SR, Covidence, con la finalidad de mantener el orden y el esquema de la realización de una revisión sistemática

a. Artículos científicos seleccionados sobre Inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de antígeno quimérico (CAR) en cáncer sanguíneos.

Los artículos científicos seleccionados se clasificaron en escalas nominales basadas en características distintivas como, autor(es), año, base de dato, lugar de publicación, efectividad/tasa de éxito, tipo de cáncer, tipo de terapia, dianas terapéuticas (CD), plataforma de transfección (vectores virales) resultado, reacciones adversas, beneficios. Asimismo, se realizó un análisis de los datos recopilados, se identificarán patrones, similitudes y resultados obtenidos.

b. Obtención de resultados sobre Inmunoterapia relacionada a CAR-T en cáncer sanguíneos.

Los resultados fueron organizados de manera sistemática para facilitar la comparación y el análisis de dichos estudios. Esto incluyó tablas o gráficos para representar visualmente las categorías y hallazgos.

c. Interpretación de resultados sobre Inmunoterapia relacionada a CAR-T en cáncer sanguíneos.

Se interpretaron los datos de los artículos seleccionados dentro del contexto más amplio de la investigación de la inmunoterapia CAR-T, discutiendo las implicaciones de los hallazgos y sugiriendo posibles direcciones para futuras investigaciones, ya sean revisiones sistemáticas-metaanálisis o trabajos experimentales.

La presente investigación siguió los lineamientos dados por el grupo PRISMA (Yepes, et al., 2021) para la mejor comprensión de la metodología del presente trabajo. Asimismo, se consultó la guía de metodología de una revisión sistemática de Linares et al., (2018) para mejorar y fortalecer el esquema metodológico del trabajo.

3.5 Aspectos éticos

Siendo una investigación de tipo documental bibliográfica cuya información se obtuvo haciendo uso de internet no se solicitó aprobación del comité de ética debido a que no hubo manipulación ni tratamientos en personas. Asimismo, los artículos científicos fueron utilizados de manera responsable y veraz obtenidos de las bases de datos de Pubmed y Science Direct.

3.6 procesamiento y análisis de datos

Para el análisis de datos y presentación de la información acerca de la inmunoterapia relacionada a células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneo durante 2016-2024 fueron registrados, procesados y analizados con la finalidad de obtener el análisis estadístico descriptivo. Además, se organizó por tablas y figuras por medio del programa Microsoft Excel 2019.

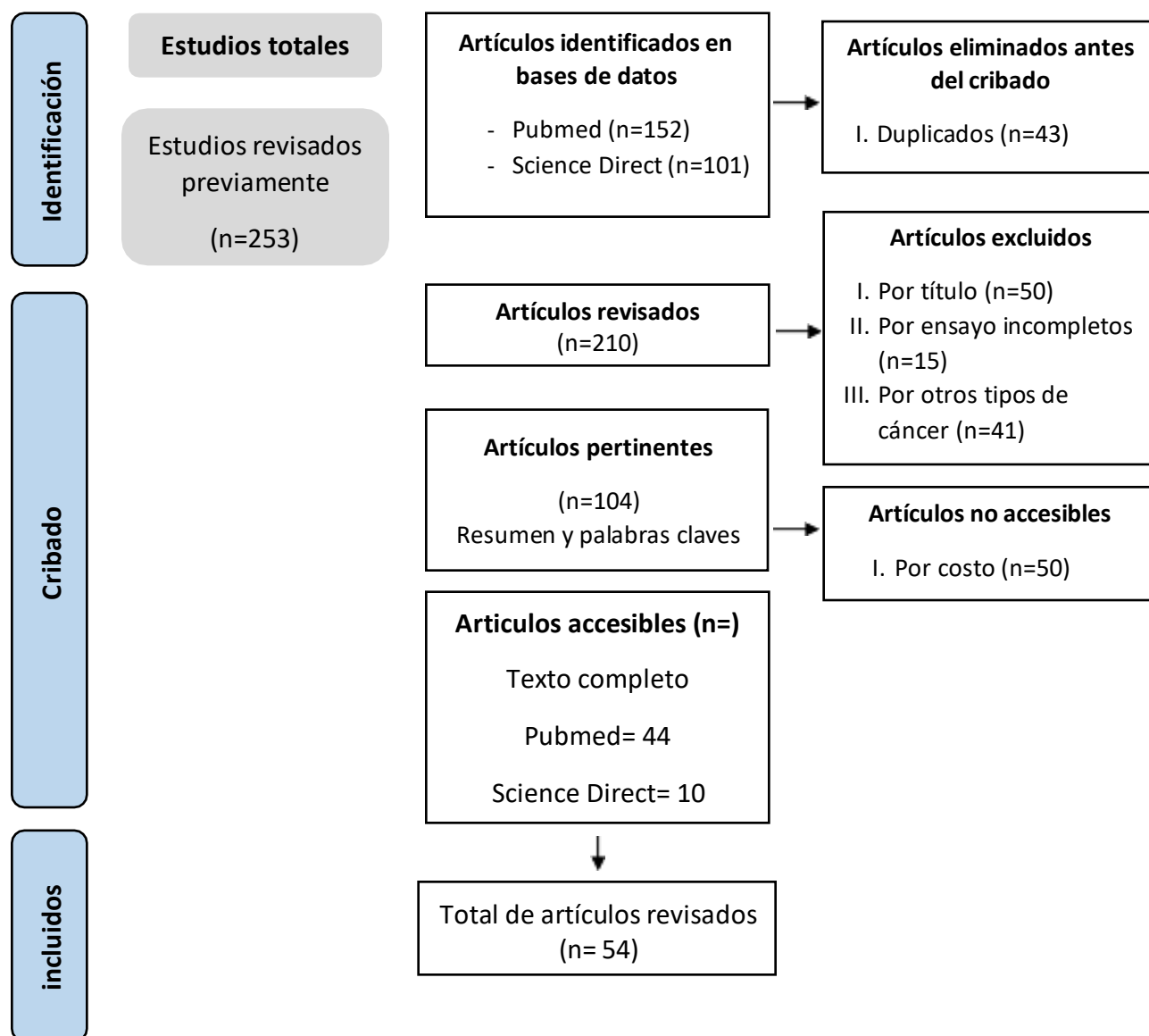
IV. RESULTADOS

4.1 Flujograma de la revisión sistemática CAR-T según el enfoque PRISMA durante 2016-2024.

De un total de 253 artículos científicos. Se eliminaron 199 por duplicados, título, ensayos clínicos incompletos, tipos de cáncer, costo. En total, 54 artículos científicos fueron analizados y sintetizados (Figura 1).

Figura 1

Flujograma de la revisión sistemática con el enfoque PRISMA.*



*Formato tomado de Linares et al. (2018); Fernández y Guevara (2023)

4.2 Determinación de efectividad / tasa de éxito de CAR-T cáncer sanguíneo durante 2016-2024.

Un total del 70,37 % (n=38) tuvieron una efectividad muy alta, mientras que solo un artículo (1,85%) se reportó con una tasa baja de efectividad (Tabla 1).

Tabla 1

Efectividad/tasa de éxito de CAR-T en cáncer sanguíneos durante 2016-2024

EFECTIVIDAD/TASA DE ÉXITO	ARTICULOS CIENTIFICOS	
	Nº	(%)
Muy alta	38	70,37
Alta	7	12,97
Moderada	8	14,81
Baja	1	1,85

4.3 Determinación de lugar de publicación de los artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneo durante 2016-2024.

Estados Unidos y China fueron los países con mayores investigaciones realizadas en CAR-T con 53,71% y 18,52 % respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2

Lugar de publicación de los artículos científicos recopilados de CAR-T en cáncer sanguíneos durante 2016-2024

LUGAR DE PUBLICACIÓN	ARTICULOS CIENTIFICOS	
	Nº	(%)
Estados Unidos	29	53,71
China	10	18,52
Israel	2	3,71
Portugal	1	1,85
Japón	1	1,85
India	3	5,55
Estados Unidos/Israel	1	1,85

Italia	1	1,85
Singapur	2	3,71
Suiza	1	1,85
Inglaterra	1	1,85
España	1	1,85
Irán	1	1,85

4.4 Frecuencia del tipo de cáncer sanguíneo recopilados en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024.

Con un 44,45% la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B fue el tipo de cáncer más frecuente seguido del Linfoma no Hodgkin y Mieloma Múltiple con un 22,23% y 18,52% respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3

Cáncer más frecuentes identificados en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024

TIPO DE CÁNCER	ARTICULOS CIENTIFICOS	
	Nº	(%)
Leucemia Linfoblástica Aguda B	24	44,45
Mieloma Múltiple	10	18,52
Linfoma no Hodgkin	12	22,23
Leucemia Linfocítica Crónica	3	5,55
Linfoma de células del manto	1	1,85
Leucemia Mieloide Aguda	4	7,4

4.5 Terapias utilizadas en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024.

Se reportó que el 100% de las terapias utilizadas fue CAR-T (Tabla 4).

Tabla 4

Frecuencia de terapia según los artículos científicos recopilados de CAR-T durante 2016-2024

TIPO DE TERAPIA	ARTICULOS CIENTIFICOS	
	N°	(%)
CAR-T	54	100

4.6 Efectos adversos más frecuentes registrados en los artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneo durante 2016-2024.

Con un 40,73 % el Síndrome de Liberación de citoquinas y neurotoxicidad fue el efecto adverso más frecuente, mientras que el 18,52 % de los artículos no evidenciará efectos secundarios (Tabla 5).

Tabla 5

Efecto adverso más frecuente según artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneos durante 2016-2024

RIESGO	ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	
	N°	(%)
Síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad	22	40,73
Sin presencia de toxicidad	10	18,52
Síndrome de liberación de citoquinas	7	12,97
Efectos secundarios bajos	7	12,97
Aplasia de células B, neurotoxicidad, SLC	1	1,85
Toxicidad hematológica (neutropenia controlada)	2	3,71
Insuficiencia renal aguda y neurotoxicidad	1	1,85
SLC, Neurotoxicidad, neumonía por <i>Stenotrophomonas</i>	1	1,85
Neurotoxicidad, SLC, neutropenia, trombocitopenia, infecciones	1	1,85
Citopenias	1	1,85
Citopenias, neurotoxicidad, síndrome de liberación de citoquinas	1	1,85

4.7 Determinación de la media de efectividad de CAR-T con el tipo de cáncer según los artículos científicos revisados durante 2016-2024.

Se reportó que la terapia CAR-T ha generado mayor efectividad en Leucemias Linfoblásticas Aguda de células B (LLA-B) con una media de 0,86 (86 %) mientras que la Leucemia Linfoblástica Crónica tiene una media menos eficiente ocupando un 0,66 (66%) (Tabla 6).

Tabla 6

Media de efectividad de la terapia CAR-T según el tipo de cáncer sanguíneo de los artículos científicos recopilados durante 2016-2024

TIPO DE CANCER	MEDIA DE EFECTIVIDAD	%
LLA-B	0,86	86
LNH	0,77	77
MM	0,84	84
LMA	0,81	81
LLC	0,66	66

4.8 Frecuencia de dianas terapéuticas registrados en los artículos científicos de CAR-T en cáncer sanguíneo durante 2016-2024.

Se reportó que la diana terapéutica o CD más frecuente fue el CD19 con 38,93 % seguido de los antígenos CD19/CD20 y BCMA ambos con 11,1 % (Tabla 7).

Tabla 7

Dianas terapéuticas más frecuente de los artículos de CAR-T durante 2016-2024

DIANAS TERAPEUTICAS	ARTICULOS CIENTIFICOS	
	Nº	%
CD19	21	38,93
CD138	1	1,85
BCMA	6	11,1
CD19/CD138	1	1,85

CD28	3	5,55
CD19/BCMA	1	1,85
CD19/CD28	4	7,4
CD28/4-1BB	2	3,71
CD123	1	1,85
CD20	2	3,71
CD19/CD20	6	11,1
CD19/CD22	1	1,85
4-1BB	1	1,85
CD19/CD20/CD22	4	7,4

4.9 Frecuencia de las plataformas de transfección registrados en los artículos científicos de CAR-T durante 2016-2024.

Los lentivirus fueron la plataforma de transfección más frecuente con 61,1%, seguido de los retrovirales y adenovirales con 27,8 (n=15) y 7,4% (n=4) respectivamente (Tabla 8)

Tabla 8

Plataformas de transfección (vectores virales) más frecuente de los artículos científicos CAR-T durante 2016-2024

PLATAFORMA DE TRANSFECCIÓN (VECTORES)	ARTICULOS CIENTIFICOS	
	Nº	%
Lentivirus	33	61,1
Retrovirus	15	27,8
Adenovirus	4	7,4
Virus de herpes simple	1	1,85
Virus de Epstein-Barr	1	1,85

V. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática estuvo orientada a analizar la literatura bibliográfica acerca de los beneficios, eficacias y desafíos para la utilidad de la Inmunoterapia CAR-T en pacientes con cáncer de tipo sanguíneo. Se puede confirmar que más de la mitad de los artículos revisados (70,37 %) obtuvo un nivel de eficacia/tasa de éxito muy alto, siendo esta categoría abarcada por un porcentaje de efectividad que va desde los rangos de 80 a 100%, brindando resultados prometedores y sobresalientes en el campo de la inmunoterapia de CAR-T cáncer sanguíneos y hematológicos (ver tabla 1). Este hallazgo coincide con Martínez en 2023 quien concluye que para el tratamiento de cáncer hematológicos su análisis ha mostrado una efectividad y tasas de remisión muy altas, siendo la mayoría de ensayos superiores al 80% de remisión general y tres de ellos mostraron un 100%. Asimismo, Pettitt et al., 2018 concuerda con nuestra investigación al mencionar que la terapia CAR-T representa una modalidad de tratamiento anticancerígeno muy eficaz y potente, colocando a CAR-T como una terapia novedosa, prometedora y efectiva en el campo de la oncología y terapias biológicas.

Pérez en 2021 en un artículo con el Dr. Carlos de Larrea concuerda con nuestros resultados al realizar un ensayo clínico en un Hospital de Barcelona, de los cuales 30 pacientes resistentes a tratamientos oncológicos fueron sometidos al tratamiento con CAR-T teniendo como resultados que el 75% mantuvo la respuesta durante un 1 año y 60% obtuvo RC. Estos resultados pueden deberse a que actualmente la inmunoterapia de CAR-T viene desarrollándose y perfeccionándose en mayores países del mundo, fortaleciendo así su producción, desarrollo e investigación. Asimismo, diversos países de Europa han comenzado a realizar mayores investigaciones para llenar los espacios vacíos de conocimientos que conciernen a la terapia e CAR-T y así poder suplir los errores que anteriormente frenaba el avance en el tratamiento. Es por ello que, ahora, según lo analizado en la mayoría de artículos

científicos la inmunoterapia CAR-T ha generado mayor efectividad y tiene una elevada tasa de respuesta en pacientes con cáncer hematológicos que aplican a esta terapia biológica.

Según nuestros objetivos, se debe mostrar el avance de los estudios acerca de inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) en cáncer sanguíneos en Sudamérica. En cuestiones de similitud, Benerjee y Prasad, 2021 mencionan que China y Estados Unidos fueron los países con mayor desarrollo de investigación con 56 % y 37 % respectivamente. Igualmente, los estudios de Martínez en 2023 y Gou et al., 2019 suma evidencia al mencionar que Estados Unidos y China son los principales países en realizar ensayos clínicos teniendo evidencia considerable con mayor desarrollo de investigaciones. Estos estudios concuerdan con esta investigación al determinar que del 100 % de los resultados obtenidos (n=54 artículos científicos) el país con mayor frecuencia de recopilación de información e investigaciones experimentales fue Estados Unidos con poco más de la mitad de los estudios, para ser exactos, con un 53,71 %, seguido de China con 18,52 % de investigación y tratamientos experimentales (ver tabla 2).

En cuestiones de diferencias con las investigaciones de Martínez en 2023, Gou et al., 2019 y Benerjee y Prasad, 2021, nuestro trabajo también realiza un análisis más extenso y detallado en la información recopilada de América del sur dejando en evidencia que hasta el momento ningún país de Sudamérica ha realizado publicaciones acerca del Receptor de antígeno quimérico (CAR) en células T en cáncer hematológicos. Tenemos conocimiento de que Brasil ha sido uno de los pocos países en iniciar investigaciones de manera experimental, pero, por motivos de criterios de exclusión, sus investigaciones no han podido ser seleccionadas para el presente trabajo.

Como se menciona en el párrafo anterior, nuestra investigación ha mostrado una mirada desoladora en esta parte del continente, a pesar de ser una terapia prometedora desde los últimos años en el tratamiento de pacientes con cáncer hematológicos. Esto puede estar relacionado a que la mayoría de los laboratorios que actualmente desarrollan la inmunoterapia CAR-T en el mundo son de origen americano, es por ello que genera una mayor influencia y avance, tanto tecnológico como investigador viéndose reflejado en los resultados del presente trabajo, siendo Estados Unidos el país con mayor desarrollo de investigación y ensayos clínicos en la terapia biológica CAR-T contra cáncer hematológicos.

Según Pettitt et al. (2018) mencionó que la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B fue el tipo de cáncer con mayor frecuencia representando un 65,8% de su población estudiada. Al igual que Morales y Ambulay en 2020 en su investigación realizada en un hospital en Piura-Perú detallaron que el 60% de los cánceres hematológicos fue la Leucemia Linfoblástica Aguda, siendo este el tipo de cáncer más frecuente que padecía la población estudiada. Asimismo, Reyes en 2022 al estudiar y analizar los tipos de cáncer más frecuentes en su investigación concluyó que de los diferentes tipos de cáncer hematológicos incluidos en el grupo de estudio, el mayor porcentaje de los casos perteneció a la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) con 62,9% (n=100). Por lo tanto, estas investigaciones concuerdan con el presente trabajo, el cual concluimos que el tipo de cáncer que mayor frecuencia tuvo en los artículos recopilados fue la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) ocupando un 44,45 %, seguidamente del Linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple con un 22,23 % y 18,52 % respectivamente (ver tabla 3).

Nuestra investigación concuerda con las estadísticas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en conjunto con el Ministerio de Salud (MINSA) en 2022 mencionaron que, en el Perú, las LLA-B son unas de las neoplasias más comunes que se evidencia en la población infantil y adulta con más del 70% del cáncer en niños y jóvenes diagnosticados al año. Esta incidencia aún no se encuentra detallada, pues no existe una hipótesis acerca de la gran cantidad de padecientes con dicha afección. Actualmente, se desconoce la causa o razón para adquirir esta enfermedad. No obstante, es importante saber que las poblaciones de habla hispana tienen una mayor incidencia de leucemia Linfoblástica aguda que otras poblaciones raciales o étnicas debido en parte a polimorfismos en el gen ARID5B, el cual hace que sea más predominante a desarrollar este cáncer hematológico.

En cuestiones de similitud, Vergara et al. (2021) y Ferdi en 2022 afirmaron en cada uno de sus estudios de revisión sistemática que, todos los artículos revisados han utilizado el constructo CAR-T para el tratamiento de cáncer oncológicos en diversos estudios de diferentes países de Europa teniendo una posición muy similar a la presente investigación. Los resultados de esta investigación, destaca que el 100% de los artículos utilizaron la terapia de CAR-T, en algunos de los casos utilizándolo mediante una terapia puente o directa (ver tabla 4). Esto puede deberse a la notoria aprobación de las terapias biológicas, sobretodo de

CAR-T por el avance en el campo de la oncología generando el interés de muchos científicos, el cual, se encuentran interesados en aplicar esta terapia biológica y así tener una herramienta apta, idónea y rápida de tratamiento contra el cáncer hematológico. Los ensayos pre-clínicos, ensayos clínicos e investigaciones que viene realizándose motivan y generan interés en seguir demostrando la eficacia de la inmunoterapia CAR-T.

Unos de los aspectos claves para llevar a cabo el buen desarrollo de la terapia CAR-T y esta tenga mayor aceptación y expansión es analizar los efectos adversos que pueden aparecer durante y/o posterior a la infusión de células T modificadas genéticamente. En el presente estudio se detalla que el síndrome de Liberación de citoquinas y neurotoxicidad fueron unos de los efectos adversos más frecuentes en los estudios analizados con 40,73 %. No obstante, el 18,52 % no mostró presencia de toxicidad (ver tabla 5). En cuestiones de similitud, estos hallazgos coinciden con Martínez en 2023 y Liang et al. (2023), el cual, mencionan que el efecto adverso con mayor frecuencia encontrados en su investigación fue el síndrome de liberación de citoquinas con el 65% de pacientes y 40% respectivamente,

Continuando con el párrafo anterior, las investigaciones de Kansagra et al. (2019) y Zambrano en 2019 obtuvieron resultados similares donde el síndrome de liberación de citosinas se produjo en el 79% y 45% de pacientes post terapia respectivamente, siendo una de las reacciones adversas más frecuentes. Esto puede tener significado debido a la fuerte y rápida activación de células T, por lo que, aumenta la producción y proliferación celular de diversas citoquinas, dentro de las cuales pueden ser γ , IL- 2, IL- 6 e IL- 10. La IL-6. En este punto, cuando las CAR-T se encuentran en su máxima producción generaría el inicio de la cascada de señalización inflamatoria. No obstante, en diversos hospitales en los cuales se viene aplicando la inmunoterapia CAR-T ya se encuentran respaldados y preparados para todo tipo de contraindicación, sobre todo al generarse un problema con síndrome de liberación de citoquinas en el paciente.

Lo analizado en los artículos científicos arrojó que la terapia CAR-T ha generado mayor efectividad en LLA-B y MM mostrando una media de efectividad de 0,86 (86 %) y 0,84 (84%) respectivamente, mostrándose mejores resultados en el tratamiento de pacientes con estos tipos cáncer (ver tabla 6). En cuestiones de similitud, este hallazgo coincide con Han et al. (2021) afirmando que la inmunoterapia CAR-T ha demostrado un efecto curativo

clínico sobresaliente deseable para el tratamiento hematológico, siendo LLA-B el tipo de cáncer con mayor tasa de éxito. De igual forma, Zhang y su equipo de investigadores en 2020 constatan lo analizado al mencionar que un 0,93 (93%) de pacientes con cáncer hematológicos pudo tener una remisión morfológica, y un 0,87 (87%) mostró una negativa para enfermedad mínima residual (EMR) siendo los pacientes con LLA-B los que obtuvieron mejores tasas de efectividad concordando con la presente investigación.

De igual manera, Rodríguez en 2023 en su investigación detalló que la LLA-B es el tipo de cáncer con mejores remisiones completas, teniendo CAR-T una eficacia entre 70% a 90% en pacientes pediátricos y adultos en este cáncer hematológico. Esto es posible debido que estas neoplasias comparten la expresión generalizada del marcador CD19, el cual desempeña un papel fundamental y crucial en la proliferación y supervivencia de las células malignas cancerosas y, por lo tanto, la terapia CAR-T es una terapia biológica que se ha fortalecido en los marcadores CD19, por ende, el direccionamiento será más específico y potencial en tipos de cáncer sanguíneos como Leucemia Linfoblástica Aguda-B (LLA-B) y Mieloma Múltiple (MM).

Por otro lado, en la presente investigación muestra que el tipo de cáncer con menos eficacia frente a la terapia CAR-T fue la LLC ocupando un 66% de efectividad media. Estos resultados concuerdan con Zou et al., 2018 en su investigación al mencionar que la tasa de respuesta general para este tipo de cáncer es de 53%, pero solo el 26% de los pacientes logran una remisión sostenida. Estas conclusiones pueden deberse a que el microambiente de la LLC inhibe la activación y proliferación de células T, es decir, muchos de los pacientes con LLC presentan células T agotadas, con escasa capacidad de expansión, es por ello la baja eficacia para CAR-T, y, además, otro punto puede deberse a que la población que padece de LLC son, en su mayoría, personas de edad más avanzadas a diferencia de pacientes con LLA. Debido a estas dos razones podría explicarse la eficacia inferior de la terapia CAR-T para LLC a diferencia de la que genera mayor efectividad como LLA.

Un punto favorable en la creación y desarrollo de la inmunoterapia relacionada a las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) es la elección de los Cluster de diferenciación, es decir, los antígenos diana o también llamados dianas terapéuticas. Nuestra investigación muestra que las dianas terapéuticas más frecuentes y utilizadas fue el CD19

ocupando un 38,93 % seguido de BCMA y CD19/CD20 ocupando ambas un 11,1 % (ver tabla 7). Este hallazgo coincide con Martínez en 2023 al mencionar que los resultados obtenidos arrojaron que CD19 era la diana terapéutica más usada, seguidamente de CD19/CD22. Asimismo, Pettitt et al., 2018 detalla que el antígeno CD19 fue el más utilizado para el desarrollo de la terapia CAR-T mostrando un 55% llegando a la misma conclusión que la presente investigación.

Continuando con el párrafo anterior, Mirones et al., 2020 afirma que las terapias CAR-T dirigidas a las dianas terapéuticas CD19 han sido la inmunoterapia más exitosa siendo utilizada ya en algunas partes del mundo, tal como lo describe en su investigación, el direccionamiento a los CD19 puede deberse a su amplia y alta expansión en cáncer sanguíneos, ya sea células cancerígenas de leucemias o linfomas de células B, en comparación con otros antígenos presentes en las superficies de la célula, haciendo una terapia con un espectro más amplio en cáncer hematológico.

No obstante, en términos de diferencias, Pérez et al., 2023 contradice en su investigación mencionando que el antígeno diana al que se dirige con mayor frecuencia las terapias CAR-T es CD123, esto se debe a que el estudio de Pérez está centrado en las Leucemias Mieloides Agudas (LMA) y el CD123 se encuentra sobre expresado en altas cantidades de estas células cancerígenas. Esto hace que el CD123 sea una diana atractiva para la terapia CAR-T dirigidas a LMA, a diferencia de nuestra investigación que realiza un enfoque más específico en la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B), que tienen mayor sobreexpresión en los CD19.

Las plataformas de transfección o vector viral son requeridos para realizar traspaso de información genética con la proteína o gen de interés hacia la célula T a modificar, otorgándole el receptor de antígeno quimérico (CAR). Siguiendo nuestros resultados mostraron que las plataformas de transfección más frecuentes y usadas para la modificación genética de las células T fueron los lentivirus con 61,1 % seguidamente de los retrovirus con 27,8 % y adenovirus en menor proporción con 7,4 % (ver tabla 8), siendo estos los vectores más usados en los laboratorios para la elaboración de las CAR-T. En cuestiones de similitud, nuestros resultados coinciden con Tristán en 2023 quien detalla que, al utilizar lentivirus

como plataformas de transfección les permitió tener una generación más eficiente de potencial utilidad clínica, siendo estos vectores los más utilizados en transferencia génica.

Asimismo, Cano en 2023 en su estudio llega a la misma conclusión, mencionando que en la actualidad los lentivirus son los principales tipos de vectores más utilizados para las terapias génicas y/o virus oncolíticos. También, Bulcha et al., en 2021 concuerdan con los investigadores anteriores al plasmar en su investigación que el vector lentiviral es, actualmente, una de las herramientas preferidas para la administración de transgenes *ex vivo* aplicados a las terapias génicas, debido que tiene mayores características atractivas. Estos vectores han demostrado ser invaluable para la corrección y transferencia de genes. Dicha información puede deberse a que los lentivirus son los vectores menos susceptibles al silenciamiento por los factores de restricción del hospedador, también, tiene la capacidad de contener secuencias de DNA más grandes por lo que lo convierte en el vector más ideal y adecuado para realizar el tratamiento de CAR-T.

Continuando con el párrafo anterior, otro punto el cual los vuelve fuertes candidatos para ser seleccionados como vectores virales es que los vectores lentivirales se integran de manera aleatoria en el genoma, pero, tienden a ubicarse exactamente en sitios con genes transcripcionalmente activos, siendo la integración aleatoria generalmente segura. Asimismo, otra razón para escoger los lentivirus es la capacidad de transducir células tanto en división como en no división. Por lo tanto, todas estas características lo convierten en un vector versátil, adaptable y favorito para albergar la secuencia genética y ser utilizado para la modificación de células T. El éxito de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) para el tratamiento de leucemias y linfomas de células B ha sido especialmente asombroso y este enfoque se ha basado en gran parte en la transferencia de genes con la participación de lentivirus.

VI. CONCLUSIONES

- La inmunoterapia CAR-T promete un beneficio al tratamiento contra el cáncer sanguíneo.
- El 70,37% de artículos sobre inmunoterapia CAR-T demostraron un nivel de eficacia muy alto (80-100%) en el tratamiento contra cáncer sanguíneo.
- El síndrome de Liberación de Citoquinas y Neurotoxicidad fueron los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con CAR-T.
- No se registraron estudios de CAR-T relacionados a cáncer sanguíneos en Perú ni Sudamérica.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda proponer y promover nuevas investigaciones de revisión sistemática acerca de inmunoterapias, terapias biológicas o terapias génicas que aborden enfermedades de neoplasias, ya sea hematológicas o sólidas para la contribución de información y motivación a los investigadores nacionales.
- Se recomienda indagar en nuevas terapias prometedoras para el tratamiento de cáncer en el Perú, debido al gran problema de salud pública que este se acrecienta con el paso del tiempo.
- Se recomienda abordar con mayor realce información acerca de la oncología en el Perú con la finalidad de concientizar a la población.
- Se recomienda promover las investigaciones de revisión sistemática con la finalidad de recapitular, ordenar y sistematizar información que aporte al crecimiento científico en el país.

VIII. REFERENCIAS

- Aamir, S., Anwar, M., Khalid, F., Khan, S., Ali, M., & Khattak, Z. (2021). Systematic Review and Meta-analysis of CD19-Specific CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric and Young Adult Population: Safety and Efficacy Outcomes. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia*, 21(4), 334-350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573914/>
- Abbott, M., & Ustoyev, Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(5), 1-5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749208119301056?via%3Dihub>
- Aguilar, D. (2022). Inmunoterapia en la Leucemia Linfoblástica Aguda: de los anticuerpos bioespecíficos a las células CAR-T [tesis de Grado, Universidad de Cantabria] 1-34 <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/25738>
- Allegra, A., Innao, V., Gerace, D., Vaddinelli, D., & Musolino, C. (2016). Adoptive immunotherapy for hematological malignancies: Current status and new insights in chimeric antigen receptor T cells. *Blood cells, molecules and diseases*, 62, 49-63. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.11.001
- Anderson, M., Torosyan, A., & Halford, Z. (2022). Brexucabtagene Autoleucel: A Novel Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. *The Annals of pharmacotherapy*, 56(5), 609–625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340597/>
- Annesley, C., Summers, C., Ceppi, F., & Gardner, R. (2018). The evolution and future of CAR-T cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 103(4), 1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171004/>
- Avanzi, M., & Brentjens, R. (2017). Emerging Role of CAR-T cells in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 15(11), 1429-1437. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7045

- Behar, D. (2008). *Metodología de la investigación*. Shalom, 1-94
- Banerjee, R. & Prasad, V. (2021). Characteristics of Registered Studies of Chimeric Antigen Receptor Therapies: A Systematic Review. *JAMA network open*, 4(7), 1-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267610/>
- Beltrán, B., Soto, P., & Osada, J. (2023). Epidemiología del cáncer en el seguro social de salud del Perú: un análisis descriptivo del periodo 2019-2022. *Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación*, 1-19, <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/10/RRI-09-2023.pdf>
- Berenson, J. (2023). Mieloma múltiple. *Manual MSD versión para profesionales*. <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-las-c%C3%A9lulas-plasm%C3%A1ticas/mieloma-m%C3%BAltiples>
- Boira, I. (2021). *Revisión sistemática de ensayos clínicos con terapia CAR contra la leucemia linfoblástica aguda* [tesis de Grado. Universitat Jaume I] 1-39 <https://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/176557>
- Boragovac, A., & Siddiqi, T. (2024). Transforming CLL management with immunotherapy: Investigating the potential of CAR T-cells and bispecific antibodies. *Seminars in Hematology*, 1(5), 1-73. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196324000039#preview-section-cited-by>
- Boussi, L., Avigan, Z., & Rosenblatt, J. (2022). Immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *Frontiers in immunology*, 13, 1-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9649817/pdf/fimmu-13-1027385.pdf>
- Briones, J. (2019). Chimeric antigen-receptor (CAR) T Cells: The revolution of the cell and personalized therapy for cancer. *Farmacia Hospitalaria*, 43(6), 173-174. <https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v43n6/2171-8695-fh-43-06-173.pdf>

- Bulcha, J., Wang, Y., Ma, H., Tai, P., & Gao, G. (2021). Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 1-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558455/>
- Butantan. (2023). A História da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do cancer. *Portal do Butantan*, <https://butantan.gov.br/noticias/a-historia-da-terapia-car-t-60-anos-de-evolucao-e-pioneirismo-em-direcao-a-cura-do-cancer>
- Cadavid, L. (2022). *Aproximación neuropsicológica al deterioro cognitivo relacionado a la quimioterapia: una revisión sistemática* [tesis de Maestría. Universidad Del Pais Vasco]. 1-35. http://addi3.ehu.eus:8080/bitstream/handle/10810/61877/TFM_Laura_Cadavid.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Cano, J. (2023). *Nanomedicina aplicada a la terapia génica* [tesis de grado, Universidad de Cantabria] Repositorio Institucional https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/30470/2023_CanoMolinuevoJ.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Cano, V. (2023). *Imunoterapia clínica de células CAR-T usadas contra tumores- Uma revisão sistemática* [tesis de Grado. Universidade Federal de São Carlos]. 1-76. <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/17647>
- Callahan, C., Haas, L., & Smith, L. (2023). CAR-T cells for pediatric malignancies: Past, present, future and nursing implications. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 10(11), 1-10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2347562523000999>
- Carbajal, A. (2022). *Leucemia linfoblástica aguda cromosoma philadelphia positivo y tratamiento con células CAR-T* [tesis de Grado. Universidad de Salamanca] 1-24. https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/150072/TFG_CarvajalMorenoA_Leucemia.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- Casavilca, S., Custodio, N., Cancino, K., Liendo, R., y Vidaurre, T. (2017). Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Una problemática por definir en el Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 80(4), 1-14. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3237>
- Catalá, E., Iacoboni, G., & Barba, P. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with aggressive B-cell lymphomas. Current outlook after a decade of treatment. *Medicina clínica*, 158(7), 1-68. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775321006345>
- Chihara, D., Liao, L., Tkacz, J., Franco, A., Lewing, B., Kilgore, K., Nastoupil, L., & Chen, L. (2023). Real-world experience of CAR T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 142(12), 1-15. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497123014623>
- China, B. (2019). Terapia génica: Vectores virales y sus aplicaciones. *Psicología Latina*, 67-69. <https://psicologia.ucm.es/data/cont/docs/29-2019-02-15-China%20Rodr%C3%ADGuez.pdf>
- Chung, H., Jung, H., & Yoon, J. (2021). Emerging Approaches for Solid Tumors Treatment Using CAR-T Cell Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 1-21. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12126>
- Crespo, C. (2019). El cáncer alcanzará los 29,5 millones de casos nuevos en 2040. *National Geographic*. <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2019/02/el-cancer-alcanzara-los-295-millones-de-casos-nuevos-en-2040>
- Cuenca, J., Schettino, M., Vera, K., & Tamariz, L. (2022). Terapia de Células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura. *Gaceta Médica de Oncología*, 21(1), 17-25. <https://www.scielo.org.mx/pdf/gamo/v21n1/2565-005X-gamo-21-1-17.pdf>

- Cui, X, Liu, R., Duan, L., Cao, D., Zhang, Q., & Zhang, A (2021). CAR-T therapy: prospects in targeting cancer stem cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(21), 9891-9904. DOI: 10.1111/jcmm.16939
- Danylesko, I., Chowers, C., Shoval, R., Besser, M., Jacoby, E., Shimoni, A., Nagler, A., & Avigdor, A. (2019). Treatment with anti CD19 chimeric antigen receptor T cells, after antibody-based immunotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Current research in translational medicine*, 68(1), 17–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31882377/>
- De Marco, R, Monzo, H, & Ojala, P. (2023). CAR-T cell therapy: A Versatile Living Drug. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 1-22. DOI: 10.3390/ijms24076300
- Emadi, A., & York, J. (2023). Leucemia Linfoblástica aguda (LLA). *Manual MSD versión para profesionales*. <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla>
- Feinberg, D., Paul, B., & Kang, Y. (2019). The promise of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in multiple myeloma. *Cellular immunology*, 345, 1-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492448/>
- Ferdi, S. (2022). Terapia CAR-T y la implementación de centros de producción académica [tesis de grado, Universidad de Girona]. Repositorio Institucional: <https://dugi-doc.udg.edu/bitstream/handle/10256/24286/TFGSoukaynaMahmoudiFerd.1%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Fernández, R. (2024). Cáncer: previsión de incidencia (nuevos casos diagnosticados) en el mundo 2020-2040. *Salud e industria farmacéutica*. <https://es.statista.com/estadisticas/1385708/cancer-prevision-del-a-cifra-de-nuevos-casos-de-cancer-en-el-mundo/>
- Fowler, N., Dickinson, M., Dreyling, M., Martínez, J., Kolstad, A., Mayordomo, J., Ghosh, M., Popplewell, L., Chávez, J., Bachy, E., Kato, K., Harigae, H., Kersten, M.,

- Andreadis, C., Riedell, P., Ho, P., Perez, J., Chen, A., Nastoupil, L., Von Tresckow, B., María, A., Teshima, T., Patrón, E., McGuirk, J., & Thieblemont C. (2022). Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 Elara trial. *Nature medicine*, 28, 325-332. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0>
- Frey, N., Shaw, P., Hexner, E., Pequignot, E., Gill, S., Luger, S., Mangan, J., Loren, A., Perl, A., Maude, S., Grupp, S., Shah, N., Gilmore, J., Lacey, S., Melenhorst, J., Levine, B., June, C., & Porter, D. (2020). Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults with acute lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(5), 415-425. DOI: 10.1200/JCO.19.01892
- Frigault, M., Rotte, A., Ansari, A., Gliner, B., Heery, C., & Shah, B. (2023). Dose fractionation of CAR-T cells. A systematic review of clinical outcomes. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 42(1), 1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36627710/>
- Ghaseemi, S., Durgin, J., Nunez, S., Patel, J., Leferovich, J., Pinzón, M., Shen, F., Cummis, K., Plesa, G., Cantú, V., Reddy, S., Bushman, F., Gill, S., O'Doherty, U., O'Connor, R., & Milone, M. (2022). Rapid manufacturing of non-activated proten CART cells. *Nature biomedical engineering*, 6(1), 118-128. <https://www.nature.com/articles/s41551-021-00842-6>
- Geyer, M., & Brentjens, R. (2016). Review: Current clinical applications of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells. *Cytotherapy*, 18(11), 1393–1415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592405/>
- Globerson, A., Rivière, I., Esshar, Z., & Sadelain, M. (2021). CAR T cells: Building on the CD19 paradigm. *European Journal of Immunology*, 51 (1), 2151–2163. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/eji.202049064>

- Gou, L., Gao, J., Yang, H., & Gao, C. (2019). The landscape of CAR T-cell therapy in the United States and China: A comparative analysis. *International Journal of Cancer*, 144(8), 2043-2050. <https://doi.org/10.1002/ijc.31924>
- Grigor, E., Fergusson, D., Kekre, N., Montroy, J., Atkins, H., Seftel, M., Daugaard, M., Presseau, J., Thavorn, K., Hutton, B., Holt, R., & Lalu, M. (2019). Risk and benefits of Chimeric Antigen Receptor T- Cell (CAR-T) Therapy in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfusion Medicine Review*, 33, 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.01.005>
- Gutierrez, C., McEvoy, C., Mead, E., Stephens, R., Munshi, L., Detsky, M., Pastores, S., & Nates, J. (2018). Management of the critically ill adult Chimeric Antigen Receptor-T cell therapy patient: A critical care perspective. *Critical Care Medicine*, 46(9), 1402-1410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939878/>
- Han, D., Xu, Z., Zhuang, Y., Ye, Z., & Qian, Q. (2021). Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Journal of Cancer*, 12(2), 326-334. <https://doi.org/10.7150/jca.48976>
- Hansen, D., Dam, M., & Faramand, R. (2021) Toxicities associated with adoptive cellular therapies. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 34 (3), 1-8. doi.org/10.1016/j.beha.2021.101287
- Harrington, K., Freeman, D., Kelly, B., Harper, J., & Soria, J. (2019). Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18, 686-706. [doi:10.1038/s41573-019-0029-0](https://doi.org/10.1038/s41573-019-0029-0)
- Haslauer, T., Greil, R., Zaborsky, N., & Geisberger, R. (2021). CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 1-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445701/>
- Hernández, R., Fernández, C., Baptista, M., Méndez, S., y Mendoza, S. (2014). *Metodología de la Investigación*. Interamericana editores. <https://www.esup.edu.pe/wp->

content/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-
Metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf

- Hill, L., Rouce, R., Wu, M., Wang, T., Ma, R., Zhang, H., Mehta, B., Lapteva, N., Mei, Z., Smith, T., Yang, L., Srinivasan, M., Burkhardt, P., Ramos, C., Lulla, P., Arredondo, M., Grilley, B., Heslop, H., Brenner, M., & Mamonkin, M. (2024). Antitumor efficacy and safety of unedited autologous CD5.CAR T cells in relapsed/refractory mature T-cell lymphomas. *Blood*, *143*(13), 1-11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497123147276>
- Hosen, N. (2020). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. *International Journal Of hematology*, *111*(4), 530-534. DOI: 10.1007/s12185-020-02827-8
- Hughes, H., Cross, R., & Jenkins, M. (2020). The evolving Protein Engineering in the Desing of Chimeric Antigen Receptor T cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(1), 1-15. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/1/204>
- Hungría, V., Piérola, A., Schmidt, J., Crusoe, E., Pessoa, R., Maiolino, A., & Rodriguez, P. (2023). CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a practical toolkit for treatment in Brazil. *Hematology, transfusion and cell therapy*, *45*(2), 1-18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922013049>
- Kansagra, A., Frey, N., Meravi, B., Laetsch, T., Carpintero, P., Savani, B., Heslop, H., Bolardo, C., Komanduri, K., Gastineau, D., Chabannon, C., Perales, M., Hudecek, M., Aljurt, M., Andritsos, L., Barrett, J., Bachanova, V., Bonini, C., Ghobadi, A., Gill, S., Hill, J., Kenderian, S., Kebriaei, P., Nagler, A., & Hashmi, S. (2019). Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)—an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). *Nature*, *54*, 1868–1880. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0451-2>

- Kayal, S. (2020). *La terapia CAR-T una revolución en el abordaje del cáncer* [tesis de Grado. Universitas Miguel Hernández]. 1-40.
<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/8043/1/Kayal%20Kharrat%2C%20Samer%20-%20TFG.pdf>
- Khan, A., Asija, S., Pendhari, J., & Purwar, R. (2024). CAR-T cell therapy in hematological malignancies: Where are we now and ehewew are we heading for?. *European journal of hematology*, 112(1), 6-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37545253/>
- Kharfan, M., Yassine, F., Moustafa, M., Iqbal, M., & Murthy, H. (2022). Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed or Refractory Diffuse large B cell lymphoma: what is the evidence?. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 15(4), 168-175. DOI: 10.1016/j.hemonc.2021.09.004
- Korell, F., Berger, T., & Maus, M. (2022). Understanding CAR T cell-tumor interactions: Paving the way for successful clinical outcomes. *Med*, 3(8), 1-26.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634022001830>
- Legorreta, M., Martínez, F., Hernández, F., & Zentella, A. (2022). Vectores virales y la transgénesis. *Vertientes, revista especializada en Ciencias de la salud*. 15 (1).
<https://www.revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/36380>
- Lerkvaleekul, B., & Vilaiyuk, S. (2018). Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 10, 117-128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214327/>
- Li, W., Ding, L., Shi, W., Wan, X., Yang, X., Wang, T., Song, L., Wang, X., Ma, Y., Luo, C., Tang, J., Gu, L., Chen, J., Lu, J., Tang, Y., & Li, B. (2023). Safety and efficacy of co-administration of CD19 and CD22 CAR-T cells in children with B-ALL relapse after CD19 CAR-T therapy. *Journal of translational medicine*, 21(1), 1-11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949487/>

- Liang, E., Albittar, A., Huang, J., Hirayama, A., Kimble, E., Portugués, A., Chapuis, A., Shadman, M., Hasta, B., Cassaday, R., Milán, F., Peter, H., Riddle, S., Tortuga, C., Maloney, D., & Gauthier, J. (2023). Factors associated with long-term outcomes of CD19 CAR-T- cell therapy for relapsed/refractory CLL. *Blodd advances*, 7(2), 6990-7005. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952923005475>
- Lin, W. Y., Wang, H. H., Chen, Y. W., Lin, C. F., Fan, H. C., & Lee, Y. Y. (2020). Gene Modified CAR-T Cellular Therapy for Hematologic Malignancies. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 1-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212810/>
- Linares, E., Hernández, V., Domínguez, J., Fernández, S., Hevia, V., Mayor, J., Padilla, B., & Ribal, M. (2018). Methodology of a systematic review. *Actas Urológicas Españolas*, 42(8), 499-506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731270/>
- Lovino, L., Wu, V., Voutsinas, J., Panaite, L., Mullane, E., Lynch, R., Ujjani, C., Smith, E., Gopal, A., Till, B., Milán, F., Chow, V., Gauthier, J., Tortuga, C., Maloney, D., & Shadman, M. (2022). Predictors of response to axicabtagene-ciloleucel CAR T cells in aggressive B cell lymphomas: A real-world study. *Journal of cellular and molecular medicine*, 26(24), 5976–5983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36453136/>
- Ludh, S., Jung, I., Dimitri, A., Vora, A., Melenhorst, J., Jadowsky, J. & Fraietta, J. (2020). Clinical practice: chimeric antigen receptor (CAR)T cells: a major breakthrough in the battle against cancer. *Clinical and experimental medicine*, 20(4), 469-480. DOI: 10.1007/s10238-020-00628-1
- Ma, S., Li, X., Wang, X., Cheng, L., Li, Z., Zhang, C., Ye, Z., & Qian, Q. (2019). Current Progress in CAR-T Cell Therapy for solid tumors. *International Journal of Biological Sciences*, 15(12), 2548–2560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754328/>

- Maldonado, N. (2023). *Generación de una plataforma para producción de células CAR-T alogénicas: estudio y eficacia y seguridad*. [tesis Doctoral. Universidad de Granada] 1-210.
<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/81235/87396.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
- Martínez, A. (2023). *Terapia CAR-T en leucemia Linfoblástica Aguda B Revisión sistemática* [tesis de grado, Universidad Católica de Valencia]. Repositorio Institucional <https://riucv.ucv.es/handle/20.500.12466/3016>
- Martínez, M., & Kyung, E. (2019). CAR-T Cells for Solid Tumors: New strategies for finding, infiltrating, and surviving in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 5(10), 1-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804938/>
- Maude, S., Laetsch, T., Buechner, K., Rios, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Baer, P., Verneris, M., Stefanski, B., Myers, G., Qayed, M., Moerlose, B., Hiramatsu, H., Schlis, K., Davis, K., Martín, P., Nemecek, E., Yanik, G., Peters, C., Baruchel, A., Boissel, N., Mechinaud, F., Balduzzi, A., Krueger, J., Junio, C., Levine, B., Madera, P., Tarán, T., Leung, M., Mueller, K., Zhang, Y., Sen, K., Lebwohl, D., Pulsipher, M., & Grupo, S. (2018). Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-cell lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 378 (5), 439-448. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709866?articleTools=true>
- Medlineplus. (2024). Inmunoterapia contra el cáncer. *Medlineplus*. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000903.htm>
- Miliotou, N., & Papadopoulou, L. (2018). Car-T therapy: A new era in Cancer Immunotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(1), 1-18. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180418095526>

- Milone, M., & O'Doherty, U. (2018). Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*, 32, 1529-1541. <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0106-0#citeas>
- Minsa. (2021). Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018. *Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades*, 1-163. https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020_27_120833.pdf
- Minsa. (2022). Boletín epidemiológico. *Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades*, Vol (31), 1-33. https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_20214_16_203924.pdf
- Minsa. (2023). Leucemia: el cáncer más frecuente en la población infantil peruana. *Gobierno del Perú*. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/700041-leucemia-el-cancer-mas-frecuente-en-la-poblacion-infantil-peruana>
- Minsa. (2023). Mieloma múltiple, el segundo cáncer hematológico más frecuente entre la población de Sullana. *Gobierno del Perú*. <https://www.gob.pe/institucion/has/noticias/800780-mieloma-multiple-el-segundo-cancer-hematologico-mas-frecuente-entre-la-poblacion-de-sullana>
- Mirones, I., Moreno, L., Patiño, A., Lizeaga, G., Moraleda, J., Toribio, M., & Pérez, A. (2020). Inmunoterapia con células CAR-T en hematooncología pediátrica. *Anales de Pediatría*, 93(1), 1-10. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320300163?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=7d8f221f09fc144d
- Mohanty, R., Roy, C., Arega, S., Sen, P., Ganguly, P. & Ganguly, N. (2019). CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncology reports*, 42, 2183-2195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578576/>

- Moradi, V., Omidkhoda, A., & Ahmadbeigi, N. (2023). The paths and challenges of “off-the-shelf” CAR-T cell therapy: An overview of clinical trials. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 169, 1-16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07533332223016864>
- Morales, A. (2020). *Propuesta de implementación de una guía: efectos adversos de las quimioterapias e intervenciones enfermeras* [tesis de Grado. Universidad de Laguna]. 1-60. <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/20281/Propuesta%20de%20Implementacion%20de%20una%20Guia%20Efectos%20Adversos%20de%20la%20Quimioterapia%20e%20Intervenciones%20Enfermeras.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Morales F., & Ambulay, R. (2020). Perfil clínico-hematológico y epidemiológico en los pacientes pediátricos con cáncer linfohematopoyéticos en un hospital de Piura-Perú, 2014-2018. *Archivos de medicina*, 20(1), 1-9. <https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/3374/5427>
- Moreira, A., Guia, D., Faria, T., Alves, P., Carrondo, M., & Peixoto, C. (2021). Advances in Lentivirus Purification. *Biotechnology Journal*, 16, 1-11. <https://doi.org/10.1002/biot.202000019>
- Munshi, P., & Ujjani, C. (2019). The acceleration of CAR-T therapy in non Hodgkin lymphoma. *Hematological oncology*, 37(3), 233-239. DOI: 10.1002/hon.2568
- Naranjo, T., & Rosero, D. (2023). Inmunoterapia del cáncer. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*, 5(3), 1-11. <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.420>
- Neelapu, S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F., Komanduri, K., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A., Loghin, M., De Groot, J., Adkins, S., Davis, S., Rezvani, K., Hwu, P., & Shpall, E. (2018). Chimeric antigen

- receptor T- cell therapy-assesment and management of toxicities. *Nature reviews clinical oncology*, 15, 47-62. <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.148>
- OMS. (2024). Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- OPS. (2024). Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios. *Organización panamericana de la salud*. <https://www.paho.org/es/noticias/1-2-2024-crece-carga-mundial-cancer-medio-creciente-necesidad-servicios> nn
- Pasquini, M., Hua, Z., Curran, K., Laetsch, T., Locke, F., Rouce, R., Pulsipher, M., Phillips, C., Keating, A., Frigault, M., Salzberg, D., Jaglowski, S., Sasine, J., Rosenthal, J., Ghosh, M., Landsburg, D., Margossian, S., Martín, P., Kamdar, M., Hematti, P., Nikifow, S., Tortuta, C., Perales, M., Steiner, P., Horowitz, M., Moskop, A., Pacaud, L., Yi, L., & Bleickard, E. (2021). Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood advances*, 4(21), 5414-5424. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003092>
- Pasvolsky, O., Kebriaei, P., Shah, B., Jabbour, E., & Jain, N. (2023). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: State-of-the-©ART and the road ahead. *Blood advances*, 7(14), 3350-3360. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009462
- Pérez, B. (2021, 17 de diciembre). *Investigadores catalanes desarrollan una segunda inmunoterapia pública contra el cáncer*. Sport Sociedad. <https://www.sport.es/es/noticias/sociedad/investigadores-catalanes-desarrollan-segunda-inmunoterapia-12996517>
- Pérez, L., Bataller, A., Delgado, J., Esteve, J, Juaan, M., & Klein, N. (2023). Advancing CAR-T therapy for acute myeloid leukemia: recent breakthroughs and strategies for future development. *Frontiers in immunology*, 14, 1-22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10720337/pdf/fimmu-14-1260470.pdf>

- Pettitt, D., Arshad, Z., Smith, J., Stanic, T., Hollander, G., & Brindley, D. (2018). CAR-T cells: A systematic Review and mixed methods analysis, of the Clinical trial Landscape. *Molecular Therapy: The journal of the American Society of genes Therapy*, 26(2), 342-352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835018/pdf/main.pdf>
- Qualls, D., & Salles, G. (2021). Optimizing CAR-T cell therapy in lymphoma. *Hematological oncology*, 39(1), 104-112. DOI: 10.1002/hon.2844
- Reyes, J. (2022). *Identificación microbiológica y sensibilidad antimicrobiana en los pacientes con neutropenia febril y cáncer hematológico en la UMAE H.E. NO. 14* [tesis de especialidad, Universidad Veracruzana]. Repositorio Institucional: <http://148.226.24.32:8080/bitstream/handle/1944/52414/ReyesMunozJorge.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Rodríguez, E. (2023). *Terapias celulares basadas en linfocitos CAR-T: nuevas oportunidades en el tratamiento frente al cáncer* [tesis de grado, Universidad Politécnica de Madrid]. Repositorio institucional: https://oa.upm.es/76388/1/TFG_PAULA_ERCILLA_RODRIGUEZ_B.pdf
- Rouce, R., Sharma, S., Huynh, M., & Heslop, H. (2017). Recent advances in T-cell immunotherapy for haematological malignancies. *British journal of haematology*, 176(5), 1-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318250/pdf/nihms828442.pdf>
- Rogosic, S., & Ghorashian, S. (2020). CAR-T cell therapy in paediatric acute lymphoblastic leukaemia - past, present and future. *British journal of haematology*, 191(4), 617-626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190266/>

- Rubin, D., & Vaitkevicius, H. (2021). Neurological complications of cancer immunotherapy (CAR T cells). *Journal of the Neurological Sciences*, 424, 1-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773767/>
- Saha, A., Jhaveri, K., Sarfraz, H., & Chavez, J. (2023). Tisagenlecleucel: CAR-T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Expert opinion on biological therapy*, 23(9), 869-876. DOI: 10.1080/14712598.2023.2248878
- Salter, A., Pont, M., & Riddell, S. (2018). Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond. *Blood*, 131(24), 2621-2629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728402/>
- Schepisi, G., Gianni, C., Palleschi, M., Bleve, S., Casadei, C., Lolli, C., Ridolfi, L., Martinelli, G., & De Giorgi, U. (2023). The New Frontier of Immunotherapy: Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell and Macrophage (CAR-M) Therapy against Breast Cancer. *Cancer*, 15, 1-21. <https://doi.org/10.3390/cancers15051597>
- Schroeder, B., Jess, J., Sankaran, H., & Shah, N. (2022). Clinical trials for chimeric antigen receptor T- cell therapy: lessons learned and future directions. *Current opinion in hematology*, 29(4), 225-232. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000723
- Schuster, E., Obispo, M., Tam, C., Waller, E., Borchmann, P., McGuirk, J., Jager, U., Jaglowski, S., Andreadis, C., Westin, J., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S., Ho, P., Mielke, S., Magenau, J., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L., Awasti, R., Chu, J., Anak, O., Salles, G., & Maziarz. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 380(1), 45-56. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1804980?articleTools=true>
- Shargian, L., Raanani, P., Yeshurun, M., Gafter, A., & Gurion, R. (2022). Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large

- B-Cell lymphoma: A systemic review and meta-analysis. *British journal of haematology*, 198(5), 838-846. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35765220/>
- SEHH. (2023). Avance en cáncer hematológico. *Sociedad Española de hematología y hemoterapia*. 1-70.
- Sermer, D., Batlevi, C., Palomba, M., Shah, G., Lin, R., Perales, M., Scordo, M., Dahi, P., Pennisi, M., Afuye, A., Silverberg, M., Ho, C., Flynn, J., Devlin, S., Caron, F., Hamilton, A., Hamlin, P., Horwitz, S., Joffe, E., Kumar, A., Matasar, M., Noy, A., Owens, C., Moskowitz, A., Straus, D., Von Keudell, G., Rodriguez, I., Falchi, L., Zelenetz, A., Yahalom, J., Younes, A., & Sauter, C. (2020). Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood advances*, 4(19), 4669-4678. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002118>
- Shahzad, M., Nguyen, A., Hussain, A., Ammad-Ud-Din, M., Faisal, M., Tariq, E., Ali, F., Butt, A., Anwar, I., Chaudhary, S., Lutfi, F., Ahmed, N., Singh, A., Hematti, P., McGuirk, J., & Mushtaq, M. (2023). Outcomes with chimeric antigen receptor T-Cell therapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a systemic review an meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 14,1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168849/>
- Silbert, S., Madan, S., Holanda, E., Steinberg, S., Poco, L., Foley, T., Epstein, M., Sarkisian, A., Lee, D., Nikitina, E., Kakumanu, S., Ruppin, E., Shalabi, H., Yates, B., & Shah, N. (2023). A comprehensive analysis of adverse events in the first 30 days of phase 1 pediatric CAR T-cell trials. *Blood Advance*, 7(18). 1-12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952923004111>
- Singh, H., Srour, S., Milton, D., McCarty, J., Dai, C., Gaballa, M., Ammari, M., Olivares, S., Huls, H., De Groot, E., Marin, D., Petropoulos, D., Olson, A., Anderlini, P., Sim, J., Khouri, I., Chitra, M., Rezvani, K., Champlin, R., Shpall, E., Cooper, L., & Kebriaei,

- P. (2022). Sleeping beauty generated CD19 CAR T-Cell therapy for advanced B-Cell hematological malignancies. *Frontiers in immunology*, 13, 1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36439104/>
- Silva, D., Moura, M., & Goes, S. (2023). *O futuro da imunoterapia: CAR-T uma inovadora terapia na onco-hematologia e suas limitações para tumores sólidos* [tesis de Grado. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas] 1-17. <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3329/2396>
- Susanibar, A., Cohen, A., & Garfall, A. (2019). Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for multiples myeloma: A review of current data and potential clinical applications. *American Journal of hematology*, 94(s1), 28-33. DOI: 10.1002/ajh.25428
- Talleur, A., Myers, R., Annesley, C., & Shalabi, H. (2022). Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Current Status and Clinical Outcomes in Pediatric Hematologic Malignancies. *Hematology/oncology clinics of North America*, 36(4), 701-727. DOI: 10.1016/j.hoc.2022.03.005
- Tristán, M. (2021). *Optimización de la inmunoterapia antitumoral con células CAR-T mediante el control de la expresión de genes* [tesis doctoral, Universidad de Granada]. Repositorio Institucional: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/70153>
- Ulate, M (2021). *Utilidad de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en el tratamiento de las neoplasias hematológicas*. [tesis de Maestría. Universidad de Costa Rica]. 1-73. <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/84274/TFG%20MARIA%20FERNANDA%20ULATE%20ULATE.pdf?sequence=1>
- Vázquez, A., & Mendoza, J. (2022). Células asesinas naturales con receptor de antígeno quimérico (CAR NK): terapia emergente contra el cáncer. *Nova*, 19(37), 11-24.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702021000200011

Vergara, B., Herrera, B., & Madero, L. (2021). Terapia CAR-T 19 en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda Refractaria o en recaída. Experiencia en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. *Anales Rannm*, 138 (2), 168-175. https://analesranm.es/wp-content/uploads/2021/numero_138_02/pdfs/ar138-rev07.pdf

Wang, Z., Chen, C., Wang, L., Jia, Y., & Qin, Y. (2022). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. *Frontiers in immunology*, 13, 1-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9814974/pdf/fimmu-13-1050522.pdf>

Wang, L., Cheng, Y., Liu, X., Li, Z., & Dai, X. (2021). The Application of CRISPR/Cas9 Technology for Cancer Immunotherapy: *Current Status and Problems*. *Frontiers in Oncology*, 11(7), 1-11. DOI: 10.3389/fonc.2021.704999

Wei, J., Guo, Y., Wang, Y., Wu, Z., Bo, J., Zhang, B., Zhu, J., & Han, W. (2021). Clinical development of CAR-T cell therapy in China: 2020 update. *Cellular & molecular immunology*, 18(254), 792-804. DOI: 10.1038/s41423-020-00555-x

Yang, L., Li, L., Meng, M., Tian, L., Yi Zhao, Y., Yang, S., Gao, H., Wei, T., Yang, Yang, L., Ju wang, W., Wei, L., & Liu Hou Z. (2023). IL-7 promotes CD19-directed CAR-T cells proliferation through miRNA-98-5p by targeting CDKN1A. *International Immunopharmacology*. 124(2). 1-13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576923012997>

Yang, Q., Li, X., Zhang, F., Yang, Q., Zhou, W., & Liu, J. (2021). Efficacy and Safety of CAR-T Therapy for Relapse or Refractory Multiple Myeloma: A systematic review and meta-analysis. *International journal of medical sciences*, 18(8), 1786-1797. DOI: 10.7150/ijms.46811

- Yepes, J., Urrútia, G., Romero, M., & Alonso, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Zambrano, M. (2019). *Inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T): la nueva era en el tratamiento del cáncer* [tesis de grado, Universidad de Sevilla].
Repositorio Institucional:
<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103574/ZAMBRANO%20CROCHE%20MARIA%20DOLORES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Zambrano, M., & Sánchez, M. (2019). Inmunoterapia CAR-T: la nueva era en el tratamiento del cáncer. *Juntosxtusalud*. <https://juntosxtusalud.com/inmunoterapia-car-t>
- Zaragozá F., & Villaescusa, L. (2020). Nuevas perspectivas en oncología. Las células CAR-T: una fuente inagotable de recursos terapéuticos. *Actualidad en Farmacología y terapéutica*, 18(2), 92-101. <https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2021/09/Nuevas-perspectivas-en-oncologia.pdf>
- Zhang, C., Liu, J., Zhong, J., & Zhang, X. (2017). Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*, 5(22). <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0102-y>
- Zhang, N., Shao, J., Li, H., Zhu, J., Xia, M., Chen, K., & Jiang, H. (2022). Humanized CD19-directed CAR-T Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia with CNSL or Neurological Comorbidity. *Journal of immunotherapy*, 45(9), 396–501. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36018262/>
- Zhang, X., Li, J., & Lu, P. (2020). Advances in the development of chimeric antigen receptor-T- cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Chinese medical journal*, 133(4), 474-482. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000638
- Zhang, X., Lu, X., Yang, J., Zhang, G., Li, J., Song, L., Su, Y., Shi, Y., Zhang, M., He, J., Song, D., Lv, F., Li, W., Wu, Y., Wang, H., Liu, H., Zhou, X., He, T., & Lu, P. (2020). Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with

B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features. *Blood advance*, 4(10), 2325–2338.

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/10/2325/456149/Efficacy-and-safety-of-anti-CD19-CAR-T-cell>

Zou, Y., Xu, W., & Li, J. (2018). Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), 1-12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247712/pdf/13045_2018_Article_676.pdf

ANEXOS

Anexo 1

Base de dato de los artículos científicos recopilados sobre la inmunoterapia de células relacionada a células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en cáncer sanguíneos durante 2016-2024, una revisión sistemática

Nº	AÑO	AUTORES	BASE DE DATOS	TIPO DE INVESTIGACIÓN	IDIOMA DE PUBLICACIÓN	LUGAR DE PUBLICACIÓN	TIPO DE CÁNCER	TIPO DE TERAPIA	DIANAS TERAPÉUTICAS	PLATAFORMA DE TRANSFECCIÓN (VECTOR VIRAL)	EFECTIVIDAD/TASA DE ÉXITO		REACCIONES ADVERSAS	BENEFICIO
1	2021	Yang, Q., Li, X., Zhang, F., Yang, Q., Zhou, W., Liu, J.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Mieloma Múltiple	CAR-T	CD19/CD138	γ-retrovirus	78%	Alta	Liberación de citoquinas/toxicidad	Eficaz
2	2023	Saha, A., Jhaveri, K., Sarfraz, H., Chavez, J.	Pubmed	Experimental	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	93%	Muy alta	Bajo	Muy eficaz
3	2022	Wang, Z., Chen, C., Wang, L., Jia, Y., Qin, Y.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Mieloma Múltiple	CAR-T	CD138	Virus de herpes simple	94%	Muy alta	5% de efectos secundarios	Muy eficaz
4	2022	Boussi, L., Avigan, Z., Rosenblatt, J.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Mieloma Múltiple	CAR-T	CD28	Lentivirus	81%	Muy alta	Efectos secundarios	Muy eficaz
5	2023	Pasvolsky, O., Kebriaei, P., Shah, B., Jabbour, E., Jain, N.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos/Israel	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	86,80%	Muy alta	Liberación de citoquinas	Muy eficaz
6	2023	De Marco, R., Monzo, H., Ojala, P.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Portugal	Leucemia Mieloide Aguda	CAR-T	CD28 y 4-1BB	Lentivirus	90%	Muy alta	Efectos secundarios	Muy eficaz
7	2021	Cui, X., Liu, R., Duan, L., Cao, D., Zhang, Q., Zhang, A.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Leucemia Mieloide Aguda	CAR-T	CD28	Lentivirus	80%	Muy alta	Efectos secundarios controlados	Muy eficaz
8	2023	Shahzad, M., Nguyen, A., Hussain, A., Ammad, U., Salman, M., et al	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia Mieloide Aguda	CAR-T	CD123	Retrovirus	65,2%	Moderada	Prevalencia liberación de citoquinas	Eficaz
9	2021	Wei, J., Guo, Y., Wang, Y., Wu, Z., Bo, Z.,	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Leucemia linfoblástica	CAR-T	CD19	Lentivirus	89%	Muy alta	Liberación de citoquinas	Muy eficaz

		Zhang, B., Zu, J., Han, W.					aguda de células B							
10	2018	Munshi, P., Ujjani, C.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD20	Retrovirus	85%	Muy alta	No menciona	Muy eficaz
11	2020	Housen, N	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Japón	Mieloma Multiple	CAR-T	BCMA	Lentivirus	88,2%	Muy alta	Liberación de citoquinas	Muy eficaz
12	2023	Khan, A., Asija, D., Pendhari, J., Purwar, R.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	India	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/BCMA	Lentivirus	93%	Muy alta	LC, Neurotoxicidad, costo	Muy eficaz
13	2019	Feinberg, D., Pablo, B., Kang, Y.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Mieloma Multiple	CAR-T	CD28/4-1BB	Retrovirus	88%	Muy alta	No menciona	Muy eficaz
14	2018	Zou, Y., Xu, W., Li, J.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Leucemia Linfocítica Crónica	CAR-T	CD19/CD20	Lentivirus	53%	Moderada	Aplasia de cell B, neurotoxicidad, RSC	Eficaz
15	2022	Schroeder, B., Jesus, J., Sankaran, H., Shah, N.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD20	Lentivirus	92%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz
16	2020	Pasquini, M., Huan, Z., Curran, K., Laetsch, T., Locke, F., Rouce, R., Pulpispher, C., Keating, A., Frigault, M., Salzberg, D., Jaglowski, S., Sasine, J., Rosenthal, J., Ghosh, M., Landsburg, D., Margosian, S., Martín, P., Kamdar, M., Hematti, P., Nikiforow, S., Cameron, T., Perales, M., Steinert, P., Horowitz, H., Moskop, A., Pacaud, L., Lanyi, Chawla, R., Bleickardt, E., Grupp S.	Pubmed	Experimental	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	85,5 %	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz
17	2020	Zhang, X., Li, J., Hua Lu, P.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD22	Adenovirus	90,6 %	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz
18	2020	Lundh, S., Jung, I., Dimitri, A., Vora, A., Melenhorst, J.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	80%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz

		Jadlowsky, J., Fraietta, J.												
19	2022	Talleur, A., Myers, R., Amesley, C., Shalabi, H.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	95%	Muy alta	Efectos secundarios controlados	Muy eficaz
20	2019	Adaniya, S., Cohen, A., Garfall, A.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Mieloma Múltiple	CAR-T	BCMA	Lentivirus	81%	Muy alta	Neurotoxicidad controlada	Muy eficaz
21	2017	Annesley, C., Veranos, C., Ceppi, F., Gardner, R.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD20	Lentivirus	93%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz
22	2022	Shargian, L., Raanan, P., Yeshurun, M., Gafer, A., Gurión, R.	Pubmed	Metanálisis	Inglés	Israel	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	4-1BB	Retrovirus	95%	Muy alta	Toxicidad hematológica (neutropenia controlada)	Muy eficaz
23	2017	Avanzi, M., Brentjens, R.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19/CD20/CD22	Virus de Epstein- Barr	73%	Alta	insuficiencia renal aguda y neurotoxicidad	Eficaz
24	2017	Rouce, R., Sharma, S., Huyh, M., Heslop, H.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	94%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz
25	2016	Allegra, A., Inao, V., Gerace, D., Vaddinelli, D., Musolino C.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Italia	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD20	Lentivirus	89%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas, Neurotoxicidad	Muy eficaz
26	2020	Danylesko, I., Chowers, C., Shoval, R., Besser, M., Jacoby, E., Shimoni, A., Nagler, A., Avigdor, A.	Pubmed	Experimental	Inglés	Israel	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD20	Retrovirus	70%	Moderada	Liberación de citocinas, toxicidad SN	Eficaz
27	2022	Kharfan, M., Farah, Y., Moustafa, M., Lqbal, M., Murthy, H.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19	Lentivirus	73%	Alta	Liberación de citocinas, toxicidad SN	Muy eficaz
28	2021	Qualls, D., Salles, G.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19/CD28	Retrovirus	93%	Muy alta	RSC y neurotoxicidad	Muy eficaz
29	2021	Ju Teoh, P., Joo, W.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Singapur	Mieloma Múltiple	CAR-T	BCMA	Lentivirus	82,4 %	Muy alta	Liberación de citocinas y neurotoxicidad	Muy eficaz
30	2023	Li, W., Ding, L., Shi, W., Wan, X., Yang, X., Wang, T., Song, L., Wang, X., Ma, Y., Luo, C., Tang, J., Gu, L., Chen, J., Lu, J., Tang, Y., Li, B.	Pubmed	Experimental	Inglés	Singapur	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD20	Retrovirus	100%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas	Muy eficaz
31	2019	Gou, L., Gao, J., Yang, H., Gao, C.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Leucemia linfoblástica	CAR-T	CD19/CD20/CD22	Lentivirus	77%	Alta	Síndrome de liberación de citoquinas	Muy eficaz

							aguda de células B							
32	2019	Frey, N., Shaw, P., Hexner, E., Pequignot, E., Gill, S., Luger, S., Mangan, J., Loren, A., Perl, A., Maude, S., Grupp, S., Shah, N., Gilmore, J., Lacey, S., Melenhorst, J., Levine, B., June, C., Porter, D.	Pubmed	Experimental	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	69%	Moderada	Síndrome de liberación de citoquinas, neurotoxicidad (bajo), neumonía por Stenotrophomonas	Eficaz
33	2022	Lovino, L., Wu, V., Voutsinas, J., Panaite, L., Mullane, E., Lynch, R., Ujjani, C., Smith, E., Gopal, A., Till, B., Milán, F., Chow, V., Gauthier, J., Tortuga, C., Maloney, D., Shadman, M.	Pubmed	Experimental	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19	Lentivirus	63,3%	Moderada	Toxicidad hematológica	Eficaz
34	2022	Zhang, N., Shao, J., Li, H., Zhu, J., Xia, M., Chen, K., Jiang, H.	Pubmed	Experimental	Inglés	China	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Lentivirus	94%	Muy alta	Ninguno presentó toxicidad	Muy eficaz
35	2021	Haslauer, T., Greil, R., Zaborsky, N., Geisberger, R.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Suiza	Mieloma Múltiple	CAR-T	BCMA	Retrovirus	86%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas/neurotoxicidad	Muy eficaz
36	2018	Miliotou, A., Papadopoulou, L.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Retrovirus	87%	Muy alta	Síndrome de liberación de citoquinas controlado	Muy eficaz
37	2019	Mohanty, R., Chowdhury, C., Arega, S., Sen, P., Ganguly, P., Ganguly, N.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	India	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Retrovirus	82%	Muy alta	No menciona	Muy eficaz
38	2020	Aamir, S., Anwar, M., Khalid, F., Khan, S., Ali, M., Khattak, Z.	Pubmed	Metanálisis	Inglés	India	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD20	Lentivirus	97%	Muy alta	Neurotoxicidad, liberación de citoquinas, neutropenia, trombocitopenia, infecciones	Muy eficaz
39	2020	Rogosic, S., Chorashian, S.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Inglaterra	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Retrovirus	90%	Muy alta	Liberación de citoquinas, neurotoxicidad	Muy eficaz

40	2016	Geyer, M., Brentjens, R.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de celulas B	CAR-T	CD19/CD20/CD22	Lentivirus	90%	Muy alta	Liberación de citoquinas moderada	Muy eficaz
41	2021	Anderson, M., Torosyan, A., Halford, Z.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma de células del manto	CAR-T	CD19	Retrovirus	85%	Muy alta	Citopenias, neurotoxicidad, síndrome de liberación de citoquinas	Muy eficaz
42	2020	Wen, L., Hsin, W., Yi, C., Chun-fu, L., Hueng, F., Yi, L.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	China	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19	Retrovirus	82%	Muy alta	RSC y neurotoxicidad	Muy eficaz
43	2023	Frigault, M., Rotte, A., Ansari, A., Gliner, B., Heery, C., Shah, B.	Pubmed	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia Mieloide Aguda	CAR-T	CD28	Lentivirus	90%	Muy alta	RSC y neurotoxicidad	Muy eficaz
44	2022	Singh, H., Srou, S., Milton, D., McCarty, J., Dai, C., Gaballa, M., Ammari, M., Olivares, S., Huls, H., De Groot, E., Marin, D., Petropoulos, D., Olson, A., Anderlini, P., Sim, J., Khouri, L., Chitra, M., Rezvani, K., Champlin, R., Shpall, E., Cooper, L., Kebriaei, P.	Pubmed	Experimental	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19	Lentivirus	51%	Moderada	Ninguno presentó toxicidad	Eficaz
45	2024	Boragovac, A., Siddiqi, T.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia Linfocítica Crónica	CAR-T	CD19	Lentivirus	75%	Alta	No menciona	Eficaz
46	2023	Yang, L., Li, L., Meng, M., Tian, L., Yi Zhao, Y., Yang, S., Gao, H., Wei, T., Yang, Yang, L., Ju wang, W., Wei, L., Liu Hou Z.	ScienceDirect	Experimental	Inglés	China	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19/CD28	Adenovirus	75%	Alta	No menciona	Eficaz
47	2023	Chihara, D., Liao, L., Tkacz, J., Franco, A., Lewing, B., Kilgore, K., Nastoupil, L., Chen, L.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19/CD28	Lentivirus	92%	Muy alta	No menciona	Muy eficaz

48	2023	Liang, E., Albittar, A., Huang, J., Hirayama, A., Kimble, E., Portugues, A., Chapuis, A., Shadman, M., Hasta, B., Cassaday, R., Milán, F., Kiem, H., Riddle, S., Tortuga, R., Maloney, D., Gauthier, J.	ScienceDirect	Experimental	Inglés	Estados Unidos	Leucemia Linfocítica Crónica	CAR-T	CD19	Lentivirus	70%	Moderada	Síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad	Eficaz
49	2023	Callahan, C., Haas, L., Smith, L.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19/CD20/CD22	Lentivirus	85,5%	Muy alta	Síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad	Muy eficaz
50	2022	Korell, F., Berger, T., Maus, M.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Adenovirus	80%	Muy alta	Síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad	Eficaz
51	2023	Hungria, V., Piérola, A., Schmidt, J., Crusoe, E., Pessoa, R., Maiolino, A., Rodríguez, P.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	España	Mieloma Múltiple	CAR-T	BCMA	Lentivirus	73%	Alta	Síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad	Muy eficaz
52	2023	Silbert, S., Madan, S., Holanda, E., Steinberg, S., Poco, L., Foley, T., Epstein, M., Sarkisian, A., Lee, D., Nikitina, E., Kakumanu, S., Ruppin, E., Shalabi, H., Yates, B., Shah, N.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda de células B	CAR-T	CD19	Adenovirus	66,2 %	Moderada	Síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad	Eficaz
53	2024	Hill, L., Rouce, R., Wu, M., Wang, T., Ma, R., Zhang, H., Mehta, B., Lapteva, N., Mei, Z., Smith, T., Yang, L., Srinivasan, M., Burkhardt, P., Ramos, C., Lulla, P., Arredondo, M., Grilley, B.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Estados Unidos	Linfoma no Hodgkin	CAR-T	CD19/CD28	Retrovirus	44%	Baja	Citopenias	Bajo

		Heslop, H., Brenner, M., Mamonkin, M.												
54	2023	Moradi, V., Omidkhoda, A., Ahmadbeigi, N.	ScienceDirect	Revisión sistemática	Inglés	Irán	Mieloma Multiple	CAR-T	BCMA	Lentivirus	85%	Muy alto	No menciona	Muy eficaz

* el autor colocó este tipo de formato de cuadro para una mejor comprensión y visibilidad del anexo

Anexo 2

Denominación de efectividad según los rangos referenciales

RANGOS % EFECTIVIDAD	DENOMINACIÓN
< 50	Baja
51-70	Moderada
71-79	Alta
80-100	Muy alta