



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: AVANCES EN NUEVAS TERAPIAS
DIRIGIDAS ANTITUMORALES Y CAR-T.**

Presentado por: Nuria López Jiménez.

Tutora: Paloma Marín Vivanco.

ÍNDICE

1-Listado símbolos y siglas	2
2-Resumen y palabras clave	3
2.1-Resumen	3
2.2-Abstract.....	3-4
2.3-Palabras clave	4
3-Introducción	5-8
4-Justificación.....	9
5-Objetivos	10
6-Hipótesis	10
7-Material y Método	13-14
7.1-Método PRISMA.....	14
8-Resultados y Discusión	15-46
6.1-Resultados.....	15-45
6.2-Discusión	45-46
9-Conclusiones	47-48
10-Bibliografía	49-50
11-Anexos.....	51

1-LISTADO SÍMBOLOS Y SIGLAS

- CAR-T: Terapia con células T con Receptores de Antígenos Quiméricos.
- CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- FDA: Agencia Europea de Medicamentos y Administración de Drogas y Alimentos de EEUU.
- ICAS: Células Efectoras Inmunitarias
- LH: Linfoma de Hodkin.
- LLA: Leucemia Linfocítica Aguda.
- LLC: Leucemia linfocítica Crónica
- LMA: Leucemia mieloide aguda.
- LNH: Linfoma no Hodkin.
- MM: Mieloma Múltiple.
- SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas
- TAA: Antígenos específicos Asociados a Tumores.
- TCR: Receptores específicos.
- TME: Micromambiente tumoral.
- TRUCK: Células T redirigidas para la destrucción iniciada por citoquinas sin restricción de Antígenos.

2-RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

2.1-Resumen

La inmunoterapia está suponiendo un avance favorable en las terapias contra tumores malignos la cual no deja de evolucionar mediante estudios y ensayos clínicos presentándose como un tratamiento innovador y efectivo para el cáncer, destacando la terapia CAR-T específicamente hacia neoplasias hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin (LH), el linfoma Hodgkin (LH), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mieloide aguda (LMA). Surge así una opción alternativa de las terapias convencionales por una terapia celular, como un tema de actualidad modificando células T con el fin de que expresen receptores de antígenos quiméricos (CAR) hacia células diana. Enlazando los objetivos con los resultados se encuentran beneficios como su efectividad, especificidad, persistencia o selectividad de células, entre muchos otros, abordándolo desde un ámbito multidisciplinar, con profesionales y centros capacitados para todo el proceso que conlleva, desde su fabricación, infusión a pacientes tipo y cuidados de postratamientos con la importancia de la enfermería y desventajas como la necesidad de formar a personas capacitadas, los grandes costos de producirla y administrarla, la efectividad parcial y los diversos efectos adversos que se encuentran como SLC y neurotoxicidad. Se emplea una metodología propia de revisión bibliográfica obteniendo la información en bases de datos con una selección de 16 artículos científicos, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión y estrategias de búsqueda. Es una terapia con grandes expectativas y muy innovadora la cual en la actualidad está continuamente investigándose y se obtienen cinco conclusiones distintas respondiendo a los objetivos del trabajo.

2.2-Abstract

Inmunotherapy is assuming a favorable advance in therapies of malignant tumors, which continues to evolve through studies and clinical trials, presenting itself as an innovative and effective treatment for cancer, highlighting CAR-T therapy specifically for hematological malignances such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), multiple myeloma (MM), non-Hodkin lymphoma (ML), Hodgkin lymphoma (HL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), and acute myeloid leukemia (AML). Thus, an alternative option to conventional therapies for cell therapy arises, modifying T cells so that they express chimeric antigen receptors (CAR) towards target cells. Linking the objectives with the results can be found benefits such its effectiveness, specificity, persistence or cell selectivity, among many others seen from a multidisciplinary perspective, with professionals and centers trained for the entire process involved, from its manufacture, infusion to patients and post-treatment care with the importance of nursing and disadvantages like how novel it is and the need to train people, the high costs of producing and administering it, the partial effectiveness and adverse effects like SCL and neurotoxicity. It is used a properly literature review methodology, obtaining the information in databases with a selection of 16 scientific articles, following the inclusion and exclusion criteria and search strategies. It is a therapy with great

expectations and very innovative which is currently being continuously investigated and five different conclusions are obtained responding to t

2.3-Palabras clave

Células CAR-T, Inmunoterapia, Linfocitos T, Neoplasias hematológicas y cáncer, terapias avanzadas, autoinmunidad, receptor antígeno quimérico

3-INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer se ha convertido en una de las enfermedades con mayores tasas de mortalidad (siendo la segunda causa de muerte en el mundo tras las enfermedades cardiovasculares) y, por tanto, con una incidencia entre la población muy alta, así como impactos sociales, económicos y políticos en la vida de las personas a nivel mundial. Por ello, en la sanidad, la investigación, formas de diagnosticar y tratar supone un problema recurrente, con mucha importancia y necesidad de avanzar, descubrir nuevos métodos y terapias para conseguir reducir este gran impacto, así como mejorar los pronósticos de los pacientes, según Cuenca et al. (2022).

En Medicina y más en concreto en la oncología, los profesionales tienen como reto llegar a diagnosticar de forma eficaz y específica, para poder tratar de una forma adecuada con la terapia más oportuna para ese tipo de tumor, aportándole calidad de vida al paciente, seguridad y un pronóstico de mejoría favorable, por eso es tan relevante el desarrollo de nuevas técnicas, tratamientos e información para abordar de la mejor forma esta enfermedad de una manera progresiva y actualizada.

Actualmente el cáncer obtiene una definición mucho más amplia siendo esta una enfermedad multifactorial, un grupo heterogéneo de enfermedades, como bien describen Dongil et al. (2020) que comparten características semejantes y destacan en la acumulación de mutaciones en el genoma de las células, desequilibrando la proliferación celular y mecanismos recurrentes de muerte celular, implicadas en deleciones, amplificaciones, mutaciones del ADN afectando a múltiples niveles al mismo tiempo (molecular, celular, tisular y sistémico) y por tanto conllevando, en muchas ocasiones, a la muerte del paciente.

A lo largo del tiempo, se han podido descubrir más de doscientos tipos de cáncer, con diversos síntomas, tratamientos, formas de afectar a órganos o capacidad de evolucionar, y después de muchos estudios, se han descrito ciertas causas que podrían estar relacionadas con la aparición de estas alteraciones, como estilos de vida dentro de factores externos (tabaquismo, obesidad, exponerse de forma frecuente a radiaciones, consumir alcohol, entre otros). Todos estos factores de riesgo, cuando se exponen de forma directa a las personas, pueden producir ciertas alteraciones en el ciclo celular aunque de primeras sea un paciente sano, ya sean alteraciones génicas (sobre todo en genes supresores de tumores, oncogenes y reparadores) activando protooncogenes y produciendo una resistencia a la apoptosis, angiogénesis y crecimiento tumoral, colonización e inmortalización replicativa de células, descrito por Lin et al. (2020) (debido a que no existe un adecuado equilibrio entre la proliferación de células y apoptosis y aparece la carcinogénesis, las células normales se convierten en cancerígenas y crecen sin control).

En la mayoría de los casos, los pacientes que padecen esta enfermedad están sometidos a uno de los mayores retos de sus vidas, ya que les supone un cambio de vida, rutinas y son

afectados no sólo físicamente si no también psicológicamente, con todos los efectos o problemas que se pueden desencadenar como ansiedad o similares. Por eso y mucho más, el papel de la enfermería es tan importante en este tipo de pacientes y en el trabajo se recalcará en múltiples ocasiones, explicando sus intervenciones y acciones que realizarán en estos casos, tal y como mencionan Mirones et al. (2020).

Otro de los aspectos característicos dentro de los tratamientos de la oncología y de los métodos para acabar con ella, es la identificación de biomarcadores y con la ayuda de estos, guiarnos con las nuevas terapias y las respuestas que pueden producir en el organismo de cada persona, sobre todo con las terapias en las que se va a centrar este trabajo, blanco-moleculares. Hoy en día, debido a mucha investigación y ensayos clínicos, existen varias formas de tratar la oncología, siendo los tratamientos más conocidos o recurrentes la quimioterapia y la radioterapia. Pero a pesar de que estos dos tipos tienen muchos beneficios, no consiguen curar todos los tipos de cáncer. Por ello surge la necesidad en el ámbito sanitario-oncológico de desarrollar nuevas terapias para tratar ciertos tumores, resaltado por Yan et al. (2020), avanzar y progresar en nuevas técnicas para obtener los resultados que se requieren y acabar con los tumores de una forma efectiva.

A su vez, tal y como explica Echeverry et al. (2019) se ha podido comprobar que al igual que hay pacientes que se tratan de una misma forma cuando tienen un tipo específico de tumor, existen muchas otras ocasiones en las que cada uno puede mostrar una fisiopatología molecular distinta y por tanto necesitar algún tratamiento más específico para su caso. Así es cómo van surgiendo las nuevas terapias o terapias dirigidas, basadas en fármacos contra el cáncer que se relacionan con blancos moleculares (o dianas) muy específicas, situadas en zonas que conllevan a un crecimiento o progresión tumoral. Por esto mismo, las TMD (terapias moleculares dirigidas) tienen que ser seleccionadas en relación a las alteraciones que favorecen la carcinogénesis (inestabilidad genómica, respuesta inflamatoria tumoral por células inmunes, modificación metabolismo celular para la proliferación de células neoplásicas y evasión de destrucción inmunológica por linfocitos T, B, macrófagos y NK).

La necesidad del empleo de las terapias dirigidas, también está directamente relacionada con el deseo de evitar terapias citotóxicas no específicas e invasivas, es decir, las terapias convencionales como la quimioterapia y radioterapia. Por ello en la tasa de aceptación de las terapias convencionales no se incluyen los efectos negativos comentados anteriormente, ya que tienen mucho éxito en la mayoría de las situaciones, pero muchos otros aspectos que los contrarrestan. Por otra parte, en cuanto a las terapias dirigidas, nos encontramos con muchos beneficios contrarios a la quimioterapia como la selectividad, mencionados por Young et al. (2023), un daño inferior a las células sanas, mejora de calidad de vida y reducción de efectos secundarios de la terapia.

Por todo esto y sabiendo que los principales tipos de tratamiento para el cáncer son la radioterapia, quimioterapia, cirugía y terapias dirigidas, en este trabajo vamos a hacer énfasis sobre este último tipo y todos los avances que están conllevando. La terapia dirigida se basa principalmente en aproximaciones antitumorales referidas a antígenos o proteínas que se encuentran específicamente en células tumorales y por tanto evitando la toxicidad y estrecho margen terapéutico que presentan los tratamientos convencionales citados anteriormente.

Dentro de los tipos de terapia dirigida que existen en la actualidad, el trabajo se centrará en las inmunoterapias, pero para ponernos en contexto hay que realizar una breve introducción sobre las terapias dirigidas que tenemos en la actualidad, citadas por Huang et al. (2022):

- Terapias hormonales: detienen crecimiento tumoral o lo ralentizan interfiriendo en la acción de las hormonas.
- Moduladores de expresión génica: modifican funcionalmente ciertas proteínas con control génico.
- Inhibidores de la angiogénesis y transducción de señales (bloqueando suministros nutrientes y oxígeno y actividades moleculares) e inductores apoptosis (las células cancerígenas intentan evitar este proceso de muerte celular y con la terapia se favorece).
- Anticuerpos monoclonales: causan muerte de células cancerígenas uniéndose a ellas con ciertas toxinas.
- Inmunoterapias: favoreciendo el sistema inmunitario para destruir este tipo de células, siendo algunos anticuerpos monoclonales (o destruyen moléculas o se unen a células inmunitarias para ayudar a combatir mejor las células tumorales).

Como ya se ha comentado anteriormente, el trabajo se va a centrar principalmente en las inmunoterapias, uno de los avances más prometedores en las terapias contra el cáncer, usando el sistema inmunitario y todos los beneficios que aporta (supervivencia y proliferación de sus componentes o capacidad de respuesta frente a tumores con lisis celular). Esta terapia funcionará atacando a las células cancerígenas o estimulando sus componentes. Como la inmunoterapia aún está en proceso de investigación y dándose a conocer en la actualidad (aunque se ha empleado mucho en pacientes y ha obtenido resultados favorables), es importante actualizar conocimientos por parte de los profesionales para aportar excelentes cuidados, expresado por Raony et al. (2022) saber informar a los pacientes, en qué consiste, efectos secundarios y una larga lista de factores que se desarrollarán en los siguientes puntos. Con una buena información al paciente, nos aseguramos como profesionales a reducir su estrés y preocupación frente a la enfermedad y realizaremos un cuidado integral correcto del paciente, abordando su calidad de vida, un buen manejo de la enfermedad y aspectos mentales y físicos.

El sistema inmune es muy importante en el papel de reconocer agentes extraños, siendo un proceso basado en proteínas antigénicas con receptores celulares unidos y generando vías de señalización y respuestas celulares específicas. Las células tumorales, también contienen antígenos, pero si las células inmunes de nuestro cuerpo no contienen receptores específicos para ese tumor, no podrán interactuar de una forma completa para destruirlos (aparte de que las células malignas usarán mecanismos para evadir el sistema inmune o proliferar descontroladamente) como bien define Abbasi et al. (2023). Por esto mismo surge la inmunoterapia, como alternativa para aprovechar y aumentar la capacidad de defensa que tienen los organismos de cada uno para atacar y eliminar las células malignas. Dentro del sistema inmune, las células T son un componente muy importante en el sistema inmune adaptativo ya que aportan una memoria celular de antígenos a largo plazo (a diferencia de la innata) y tienen efectos citotóxicos.

De acuerdo con la introducción de las inmunoterapias, el trabajo se va a focalizar en un avance de ellas, un nuevo tipo ya probado en distintas partes del mundo llamado CAR-T, aprobada en Junio de 2018 por la Agencia Europea del Medicamento y en Agosto de 2017 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, mencionado por Huang et al. (2022). Esta terapia (*Chimeric Antigen Receptor T Cells* o linfocitos T con receptores antígenos quiméricos) es un avance para neoplasias hematológicas que consiste en que las propias células del paciente se procesan externamente (terapia autóloga ya que son propias del paciente, la extracción se realiza mediante el proceso de leucoaféresis, explicado posteriormente) y se vuelven a inducir de nuevo para combatir el tumor.

El Receptor de Antígeno Quimérico consta de, según Abbasi et al. (2023) una proteína compuesta por una parte de reconocimiento del antígeno (CD19, presente en células leucémicas de tipo B) y otras fracciones de señalización de células T (uno transmembrana perteneciente a la proteína CD28 que se anclará a la membrana plasmática y otro intracelular perteneciente a la CD3 que traspasará la señal de activación del linfocito). Una vez infundidas de nuevo, proliferan en el paciente y reconocen los antígenos de las células cancerígenas, llegando a su destrucción. Las células se deben modificar en un centro especializado, dotados de medios y con profesionales entrenados para ello.

Por todo ello, este trabajo se centrará principalmente en la revisión de las terapias dirigidas y en concreto de CAR-T, así como una correcta intervención enfermera y todo lo que lo relaciona (su descripción, para qué pacientes está indicado, efectos secundarios, todo el proceso de obtención y modificación de linfocitos T, su utilidad así como efectos beneficiosos y negativos en comparación con las terapias convencionales y muchos más factores a tener en cuenta de esta nueva inmunoterapia antitumoral).

4-JUSTIFICACIÓN

Las terapias dirigidas y en concreto de CAR-T son dos temas de gran importancia en la actualidad, ya que dentro del ámbito sanitario, la oncología está siendo una gran rama de interés en por toda la investigación que está dedicada, avances médicos, tecnológicos, terapéuticos y diagnósticos que están apareciendo estos últimos años. A su vez, la terapia en la que se ha decidido enfocar este trabajo, es un tema muy novedoso y actual, de hecho aún sigue investigándose y a pesar de que ya existen casos de pacientes en los que se han administrado estos tratamientos, aún queda mucho por descubrir y por ello la inmunoterapia antitumoral constituye uno de los principales sectores en el desarrollo de ensayos clínicos a nivel global.

Seguidamente, se ha resaltado la importancia de la intervención enfermera que tiene en este caso con los pacientes oncológicos. Los enfermeros realizan un papel fundamental en estos casos ya no sólo técnicamente en la práctica si no como apoyo del paciente. Son pacientes vulnerables y estas terapias, como ya se ha comentado, se usan sobre todo en recaídas o como alternativas, por lo que es muy importante hacer una valoración del paciente de forma integral, no solo centrarse en la parte patológica; son personas jóvenes (en caso de las neoplasias hematológicas) que necesitan que hagamos bien nuestro trabajo, y esto implica saber informarlos en cada momento, intentar reducir su preocupación o ansiedad así como hacer los cuidados enfermeros pertinentes de forma correcta.

Por estos motivos, los tratamientos para tumores hematológicos están continuamente evaluándose e investigándose para así poder avanzar con innovaciones de tratamientos en ciertas neoplasias que, a día de hoy, aún no son completamente curables. La terapia CAR-T (células con receptor de antígeno quimérico) es un ejemplo muy claro y eficiente de ello, empleando la inmunoterapia como tratamiento específico e individualizado de neoplasias hematológicas.

5-OBJETIVOS

Objetivo general: Dar a conocer los beneficios del tratamiento CAR-T en pacientes oncológicos.

Objetivos específicos:

- 1-Detallar el mecanismo de acción y utilidad de las inmunoterapias.
- 2-Sintetizar a qué tipos de neoplasias está dirigida esta terapia CAR-T, así como la selección de paciente o paciente tipo.
- 3- Establecer ventajas e inconvenientes del uso de inmunoterapias y CAR-T.
- 4-Destacar la importancia de la enfermería en el empleo de las CAR-T y cuidados integrales al paciente.

6-HIPÓTESIS

Las terapias dirigidas y CAR-T van a suponer una innovación favorable y un cambio drástico frente al empleo de fármacos citotóxicos e inespecíficos empleados en pacientes oncológicos.

7-MATERIAL Y MÉTODO

Para realizar el presente TFG se ha utilizado la pregunta PICO para impulsar la metodología empleada.

P	Problema	Pacientes oncológicos
I	Intervención	Terapia CAR-T
C	Comparación	X
O	Objetivos/ resultados obtenidos	Beneficios obtenidos con CAR-T

Por tanto, se plantea la siguiente cuestión: ¿Qué beneficios se encuentran empleando la terapia CAR-T en pacientes oncológicos con neoplasias hematológicas?

A partir de esta pregunta, se ha facilitado la búsqueda de la metodología en este proyecto.

Para abordar la metodología de dicho trabajo y conseguir los objetivos propuestos anteriormente, cabe destacar primero de todo que se trata de una revisión bibliográfica analizar la inmunoterapia CAR-T y realizar un estudio en terapias dirigidas, así como sus avances en comparación con otras terapias desde la enfermería. Para ello se ha utilizado la base de datos Mesh/DeCS para afianzar el tema trabajado y a su vez se ha realizado una búsqueda general en la bibliografía de bases de datos de ciencias de la salud como ScIELO, MEDLINE a través de PubMed, Medigraphic, Science Direct o algunos organismos como las OMS (Organización Mundial de la Salud) o SEOM (Sociedad Española de Oncología médica) y Google Scholar en un principio para ver el estado actual del tema y poder filtrar los datos requeridos.

Junto con las bases de datos citadas anteriormente, se han elaborado estrategias de búsqueda intercalando vocabulario relevante citado en el título o próximamente en el abstract, así como palabras clave o descriptores, empezando por fundamentales "CAR-T" ("CAR-T cells"), "inmunoterapia" ("immunotherapy"), "enfermería" ("nursing"), "terapias dirigidas" ("targeted therapy"), "antitumoral" ("antitumor"), "cáncer" ("cancer") y más complementarias como "tratamiento" ("treatment"), "síntoma" ("symptom"), "toxicidad" ("toxicity") o "quimioterapia" ("chemotherapy") para realizar un estudio más completo y concreto.

Para combinarlas se han utilizado operadores booleanos "AND", "OR", "NOT" con la finalidad de seleccionar artículos o revistas más específicos a nuestra búsqueda y filtrados, así como información relevante hacia nuestros objetivos.

Para llevarla a cabo, se han tenido en cuenta ciertos criterios de inclusión y exclusión, para localizar la información más adecuada y adaptada para desarrollar de una forma amplia, clara y objetiva el tema tratado. Estos criterios:

→Criterios de inclusión

-Rango de tiempo publicado, desde el año 2015 hasta 2023 incluidos.

- Texto completo de los artículos gratuitos.
- Artículos que aporten información relevante con los objetivos planteados (hematología, CAR-T, inmunoterapia).
- Artículos en castellano y en inglés.
- Artículos basados en humanos (no intervenciones en animales).
- Sin rangos de edad mínimo y máximo.
- Artículos dentro del área de Ciencias de la Salud.
- Artículos citables.

→Criterios de exclusión

- Artículos basados en tumores sólidos u otras terapias.

BASES DE DATOS	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA/ PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS LOCALIZADOS SIN APLICAR FILTROS	ARTÍCULOS APLICANDO FILTROS DE LA PÁGINA	APLICANDO CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN
SCIELO	CAR-T AND Inmunoterapia	3	3	1
	Inmunoterapia AND cancer	94	50	1
	Linfocitos T AND Inmunoterapia	17	9	2
	CAR-T AND Terapia	17	16	1
PUBMED	CAR-T AND Cancer AND liquid tumor	59	34	1
	CAR-T AND Nursing	82	28	1
	Inmunotherapy AND CAR-T AND Liquid tumor	53	34	1
	CAR-T AND Advantages AND Cancer	261	120	5
	CAR-T AND disadvantages AND Therapy	57	27	1
	CAR-T AND Targeted Therapy AND Toxicity AND Applications	179	87	1
SCIENCE DIRECT	Inmunoterapia AND CAR-T AND Cancer	129	13	1

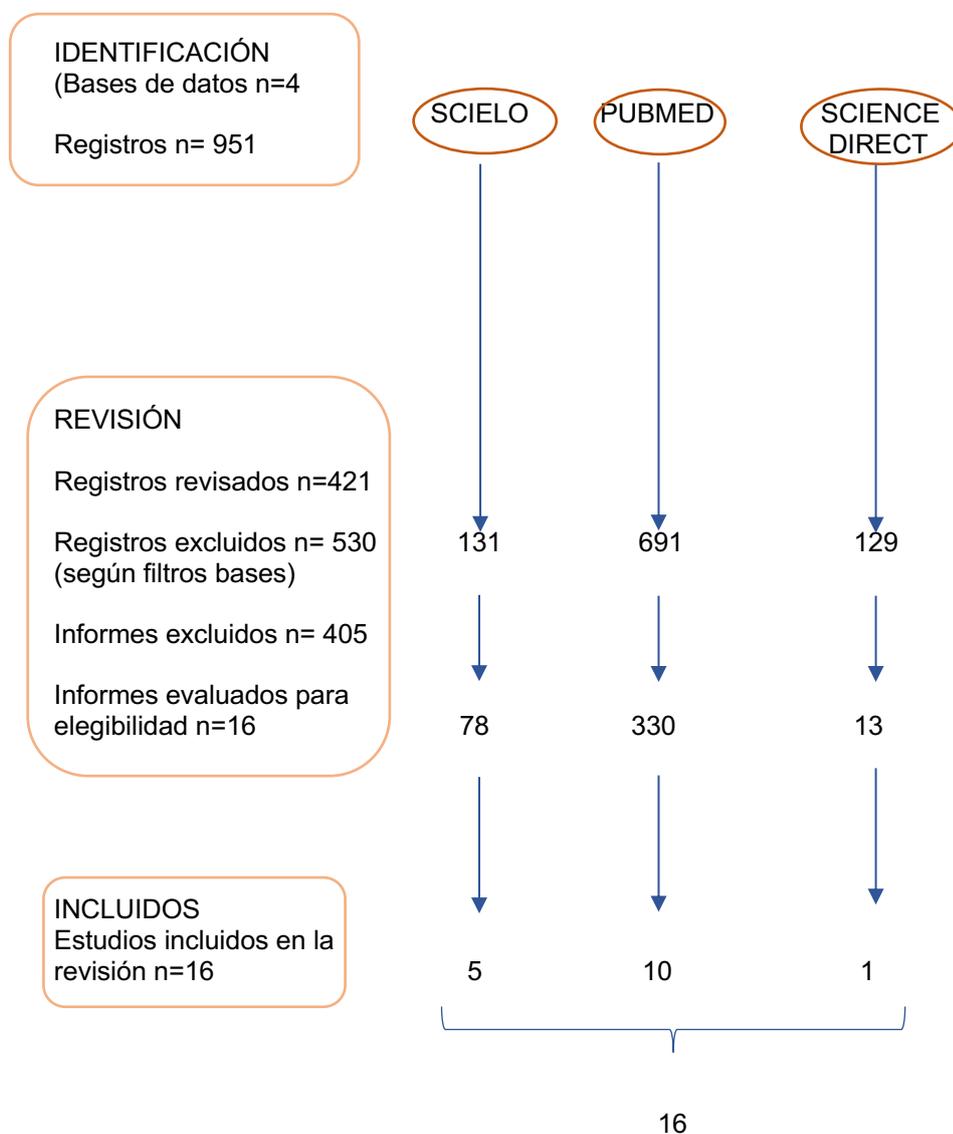
TOTAL: 16

Tabla 1: Bases de datos empleadas, estrategias de búsqueda y selección de artículos (elaboración propia).

Tras esta búsqueda de información en diferentes bases de datos, se localizan un total de 1001 artículos en las distintas bases de datos, así como 16 artículos seleccionados en total siguiendo los filtros aplicados en cada caso y los criterios que se han tenido en cuenta de inclusión y exclusión.

5.1- Método Prisma. Diagrama de flujo en Metodología.

Para realizar una adecuada presentación de la metodología de este trabajo fin de grado se ha empleado el método PRISMA modificado en 2020 para revisiones sistemáticas y poder organizarla de una forma visual con el siguiente diagrama de flujo.



7-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1-Resultados

AUTORES Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	SUJETO ESTUDIO	RESULTADOS
Vázquez et al.(2021)	México	Artículo de revisión	Células naturales con el receptor de CAR-T.	<p>Vázquez y Mendoza (2021) afirman que las terapias inmunológicas suponen un avance dentro de las terapias inmunológicas, se busca profundizar en el mecanismo del receptor CAR y de las células CAR-NK, así como siendo unas de las más novedosas en el mundo pero a su vez destacan las numerosas desventajas que se pueden encontrar aplicando esta terapia a pacientes. Se centran principalmente en el síndrome neurológico de efecto inmune y el lanzamiento masivo de citosinas, así como basan esta revisión en una comparación a grandes rasgos de la terapia CAR-T frente a CAR-NK, comentando que según sus estudios la terapia CAR-NK se encuentra con menos efectos citotóxicos.</p> <p>Dicho artículo obtiene múltiples resultados destacando la innovación del receptor quimérico de antígeno (CAR) y las células T que una vez modificadas reconocen el antígeno CD-18 de las células B pero al contrarrestar los beneficios con CAR-NK aprecian que estas últimas no dependen tanto de la expresión de antígenos tumorales. Otro de los resultados que resaltan sería las principales diferencias entre las funciones de CAR-NK y CAR-T, siendo las NK capaces de atacar de forma espontánea, producir citosinas INF y IL-3 y estimular masivamente a macrófagos.</p> <p>Dentro de las múltiples características que resaltan sobre el receptor CAR, Vázquez y Mendoza (2021) definen este receptor como una molécula con capacidades suficientes para redirigir funciones de células inmunes (T adaptativas y NK innatas) para que así se cree un blanco en los tumores y puedan atacar estas células. Se resalta la importancia de hacer una correcta transducción genética para una adecuada clonación y así adapta CAR la capacidad quimérica, pudiendo unirse a varios ligandos expresados por HLA. Otro de los resultados que hayan es que las células CAR-T pueden reconocer células tumorales de forma específica sin muchas moléculas de HLA</p>

				<p>(Vázquez y Mendoza lo citan como evasión inmunológica).</p> <p>Por otra parte se destaca las partes principales de la estructura de CAR, siendo una región de fragmento variable (especificidad y afinidad), una bisagra (sinapsis inmunológica), un dominio transmembranal y otros de señalización.</p> <p>Vázquez y Mendoza (2021) señalan de qué forma se une CAR con el antígeno y afirman que existen 3 formas (cadena scFv con fragmentos de Fab y de ligandos hermanos). También se hace hincapié en la importancia de la individualización de cada paciente, para que estas no sean reconocidas como extrañas y de hecho se ha estudiado que dependiendo de ciertas condiciones entre cadenas (longitud, espacio, etc) puede afectar a la especificidad.</p> <p>Se demuestra un inicio del empleo de esta terapia hace aproximadamente 40 años y resaltan las grandes complicaciones que se pueden encontrar con la infiltración tumoral de linfocitos (TIL), pero afirman que con el paso del tiempo se ha llegado a una cuarta generación de CAR, siendo más específica, mejorando la citotoxicidad y proliferación de las células inmunes (llamadas también "CAR's o TRUCKS"- "<i>T cells redirected for Universal Cytokine Killing</i>").</p> <p>Vázquez y Mendoza (2021) llegan a la conclusión del avance que ha tenido CAR con la última generación, buscando siempre optimizar los dominios de señalización y realizar un ajuste mucho más adecuado de la respuesta de células inmunes como T.</p> <p>En este artículo se destaca sobre todo las desventajas que pueden presentar las células CAR-T (tiempo, costo de manufactura y muy importante la toxicidad). Se demuestran dos tipos de toxicidad que podrían sufrir los pacientes como la neurotoxicidad (síndrome neurológico) y en el organismo (síndrome de lanzamiento de citocinas) teniendo que hospitalizar a los pacientes y aportando una opción sustitutiva como en este caso las Natural Killer.</p> <p>Basándose en las células NK enfrentándolas con T, Vázquez y Mendoza las presentan con una citotoxicidad rápida y una fácil sensibilización a células cancerígenas pero resaltan que tienen una corta vida y seguridad; así como nos presentan los tipos de células NK que se utilizan mayoritariamente, siendo provenientes de</p>
--	--	--	--	--

				<p>sangre cordal (fenotipo inmaduro, fácilmente adquiribles), NK-92 (con radiación previa pero muy usadas), de sangre periférica (fenotipo maduro y poca capacidad clonación) y por último las de tallo pluripotenciales (baja citotoxicidad y clonación). Por ello entienden como evasión inmunológica procesos como secreción citosinas, desregulación ligandos e influencia del microambiente tumoral.</p>
Urrego-Callejas et al. (2022)	Colombia	Investigación original	Autoanticuerpos como efecto de la inmunoterapia.	<p>Este artículo obtiene resultados a partir de la realización de una investigación de autoanticuerpos y los efectos adversos que pueden producir. Urrego-Callejas et al. (2022) se basan en la inmunoterapia de puntos de control (ICC). Los autores encuentran efectos adversos en ciertos pacientes de los 24 que forman parte del estudio (todos oncológicos y con ICC). En total 15 de ellos presentan alguno, siendo los más repetidos dermatológicos y musculoesqueléticos, así como anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso.</p> <p>A su vez se afirma que los antígenos tumorales suponen una facilidad para que el sistema inmune pueda eliminar células malignas, así como destacan los métodos de evasión de la respuesta inmune: disminución antígenos e inhibición de la respuesta. Se obtiene por otra parte que las células T pueden prevenir ese desarrollo de respuesta y resaltan el antígeno linfocito T citotóxico 4 y la molécula de la muerte programada (PD-1), teniendo funciones inhibitorias pero destacan que las células del sistema inmune pueden propagar su reactividad a tejidos sanos y se encuentran efectos adversos como: eritema y prurito, manifestaciones gastrointestinales, vitíligo, altralgia, sequedad de mucosas, etc. Se confirma que estos efectos podrían reducirse con el cese de la administración y el ICC se considera un factor muy desencadenante, encontrando pacientes más susceptibles que otros.</p> <p>Otro concepto que destaca Urego-Callejas et al.(2022) es que sirve de gran ayuda tener a los pacientes como muestra de la enfermedad autoinmune en consecuencia de la inmunoterapia. Algunos efectos adversos que se encuentran son neurológicos, digestivos (colitis), dermatológicos (vitíligo), endocrino (tiroiditis), cardiovascular (miocarditis), etc. Por ello se destacan los anticuerpos antinucleares (ANA) como los más encontrados entre estos pacientes del estudio, pudiendo resultar eficaces como biomarcadores.</p>

<p>Montserrat et al.(2017)</p>	<p>Colombia</p>	<p>Artículo de revisión</p>	<p>Nuevos tratamientos contra el cáncer (inmunoterapia).</p>	<p>En este artículo, Montserrat, Aguilar-Córdova y Rojas-Martínez (2017) obtienen distintos resultados directamente relacionados con el sistema inmune y los nuevos enfoques terapéuticos, así como el bloqueo de señales inhibitorias y la activación de células efectoras junto con el bloqueo de puntos de control y la terapia génica (atrayendo linfocitos citotóxicos y moléculas que inhiban la inmunotolerancia del tejido tumoral).</p> <p>Relacionan el desarrollo del cáncer con la supresión del sistema inmune así como resaltan una gran importancia al microambiente tumoral y la inmunovigilancia (pudiendo inhibir la proliferación de linfocitos T). Sintetizan la innovación de la inmunoterapia y sus dos objetivos principales (atacar directamente al tumor o emplear el SI con terapias celulares). Las terapias celulares que destacan son la estimulación con antagonistas, el bloqueo de puntos de control inmunológico y las terapias génicas.</p> <p>Montserrat et al. (2017) presentan el SI y su estrecha relación con los tumores eliminando las células anormales a pesar de que confirman que algunas de ellas son resistentes por su inmunogenicidad. A su vez las células tumorales pueden tener cambios en sus marcadores y activan las células de la respuesta inmune innata y las células inflamatorias presentan factores de crecimiento tumoral y estimulan la angiogénesis. En la respuesta adaptativa se desarrollan los linfocitos T como unas de las células antitumorales más importantes realizando la lisis de estas (estando Th1 y Th2 con la inmunidad celular, actividad citotóxica y los linfocitos T reguladores reduciendo la inflamación).</p> <p>Otro de los resultados que extraen es que las células tumorales secretan quimiocinas con las cuales se suprimen la función de las células T y provocan una relación entre señales inhibitorias y activadoras de estas.</p> <p>Se realiza un gran hincapié en las funciones de linfocitos T, resaltando cuatro mecanismos de acción: supresión mediante citosinas inhibitorias, por citólisis (con granzima B), por alteraciones metabólicas y de la maduración. Junto con el mantenimiento de homeostasis inmunológica, suprimen la respuesta inmune contra antígenos propios como los TAA (poco frecuentes en células normales pero mucho en tumorales). También se estudia la regulación de respuesta de los linfocitos T</p>
--------------------------------	-----------------	-----------------------------	--	---

				<p>cuando reconoce a un antígeno por señales coestimuladores e inhibitorias, y para aumentar su función se puede inhibir las señales inmunosupresoras. Otro punto importante que presentan Montserrat et al. (2017) son las vías de control inmune que usan los tumores como mecanismo de resistencia ya que hay un mayor número de proteínas en los puntos de control y disminuye la función de linfocitos T.</p> <p>A su vez, presentan una serie de anticuerpos antitumorales que bloquean los puntos de control inmunológico y se relacionan con sus ligandos o linfocitos.</p> <p>Se trabaja mucho con dos receptores inhibitorios reguladores de la respuesta inmune que son: CTLA-4 y PD-1 pero consideran que provocan muchos efectos autoinmunes. Comparan CTLA-4 (blanco clínico de control inmunológico, forma parte de las inmunoglobulinas y se encuentra en la primera etapa de activación de linfocitos T así como su bloqueo puede acabar en la inactivación de los linfocitos potencializando los anticuerpos contra TAA) y PD-1 (siendo otra proteína importante en la regulación inmune suprimiendo la activación de células T y sus funciones, expresándose en tejidos linfoides y no linfoides). Estos dos receptores, según Montserrat et al. (2017) regulan la activación de las células T de manera negativa.</p> <p>Afirman que para que una célula T se active se necesitan tres señales esenciales como la unión del antígeno, la interacción del MHC y una señal coestimuladora.</p> <p>Por otra parte presentan la terapia génica suicida, afirmando que las células tumorales son resistentes a la apoptosis y a la senescencia, por lo que aplicando terapias dirigidas facilitaría el acceso a los tumores. Destacan dos tipos: terapia génica tóxica y la de activación enzimática de profármacos. Destacan que la proteína TK puede generar la presentación de TAAs y por tanto llevar a la citólisis de tumores. A su vez se desarrollan los efectos adversos que se pueden encontrar con estas terapias ya que se crea una gran respuesta humoral y celular pero son desventajas transitorias y nada graves. Por último Montserrat et al. (2017) presentan la combinación de la terapia génica con inmunoterapia para una mayor proliferación de células T, reforzar la respuesta inmunológica y que dure un mayor tiempo.</p>
--	--	--	--	--

Cuenca et al. (2022)	México	Artículo de revisión	Innovación de la terapia CAR-T	<p>Desarrollan el concepto CAR-T como una de las terapias más novedosas y avanzadas dentro de la inmunoterapia así como resultados muy favorables contrastándolas con la toxicidad de las quimioterapias convencionales. Cuenca et al. (2022) definen CAR-T como una terapia de células T con receptores de antígeno quimérico basada en el cambio genético de linfocitos T el cual se inserta y se traduce en un receptor de membrana quimérico muy específico hacia alguna proteína de un tumor. A su vez comentan que las acciones principales que producen los linfocitos T son respuestas inflamatorias hacia los tumores.</p> <p>A su vez, se resalta que estas terapias son dirigidas específicamente para la hematooncología y se usan como una alternativa hacia pacientes con tumores refractarios que ya han pasado por terapias convencionales. Cuenca et al. (2022) mencionan la molécula diana con la cual trabaja CAR-T de una forma específica y la citan como CD19, siendo un importante biomarcador que se expresa por los linfocitos B y le confiere una alta selectividad y especificidad de tumores.</p> <p>Por otra parte, detallan que este tipo de terapia va dirigida hacia leucemia linfocítica aguda y algunos tipos de linfoma no Hodgkin.</p> <p>Por ello, centrándose en la especificidad de esta molécula, definen su actividad antitumoral como respuesta innata (reconocen y destruyen) y adaptativa (selectivo de antígenos). Recalcan también la estructura del receptor quimérico formado por un dominio extracelular (cadenas de inmunoglobulina que se unen a las moléculas diana de las células tumorales), una transmembrana y un dominio intracelular (capta la señal de activación del linfocito T). También citan los avances de CAR-T en cuanto a las primeras generaciones respecto a la de ahora, teniendo más de un dominio de señalización (avance coestimulador, proliferación y producción de citocinas).</p> <p>Destacan un reto al cual se compromete esta terapia y es enfocarse en reconocer la molécula adecuada ya que ciertos antígenos pueden encontrarse también en moléculas normales y admiten que la terapia CAR-T contra CD19 se emplea favorablemente para tratar tumores de células B y se aprobó por la FDA en 2017.</p> <p>Seguidamente Cuenca et al. (2022) presentan los tres tipos de terapias CAR-T</p>
----------------------	--------	----------------------	--------------------------------	---

				<p>que existen y tienen resultados eficaces en la actualidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tisagenlecleucel: para pacientes jóvenes con LLA (células refractarias) y adultos con linfoma no Hodgkin difuso (refractarios a dos o más terapias). -Axicabtagene ciloleucel: pacientes adultos con LBDCG (refractarios), linfoma B mediastínico o folicular. -Brexucabtagene autoleucel: linfoma de células de manto refractario. <p>Por ello, comentan que es una correcta opción señalada para neoplasias de células B graves y refractarias a la quimioterapia (teniendo una tasa favorable del 50%-90%).</p> <p>Centrándose en los tipos de tumores hematooncológicos a los cuales va dirigida esta neoplasia, Cuenca et al. (2022) separan los resultados en las cuatro siguientes neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Leucemia linfoide aguda: recaídas y adultos jóvenes de hasta 25 años con mal pronóstico y destacan la terapia combinada de varios fármacos con mayor duración y efectividad aunque observan que a mayor leucoblastos mayor toxicidad. -Linfoma no Hodgkin: refractarios a quimioterapia (linfomas). -Leucemia linfoide crónica: refractarios a la quimioterapia con gran eficacia de eliminación desde la médula hasta en los nódulos linfáticos (le dan importancia a la combinación de fármacos como la esperanza del futuro de LLC con CAR-T). -Linfoma de células del manto: tienen resultados escasos pero también con resultados prometedores. <p>Otro de los resultados a destacar de Cuenca et al. (2022) serían los cuatro efectos adversos que encuentran muy característicos tras el uso esta terapia. Entre esos nos encontramos con: síndrome de liberación de citosinas (muy recurrente, se produce en los primeros días del empleo de la terapia debido a la producción masiva de citosinas proinflamatorias al activar excesivamente los linfocitos T y a su vez se ve aumentada la proteína C reactiva y la ferritina) cursa con un cuadro de fiebre, hipotensión, taquicardias, hipoxia y los factores de riesgo sería un gran número de células CD19 (afirman que los pacientes que no padecen este síndrome puede que no tengan una gran respuesta al tratamiento) se trataría con anticuerpos monoclonales. El segundo efecto sería la neurotoxicidad (síntomas neurológicos, cefaleas, delirio,</p>
--	--	--	--	--

				<p>déficit, hasta llegar a la pérdida de consciencia e incluso irreversibles. Muy relacionado con la presencia alta de CAR-T que se trasladan hacia el cerebro y al SNC, junto con la cantidad de proteínas que se encuentran de por sí en el LCR y se trataría de forma similar al SLC. El tercero sería la aplasia de células B que, según Cuenca et al. (2022) que les conlleva a una mayor facilidad de desarrollar enfermedades infecciosas por la disminución de inmunoglobulinas y se trataría con infusiones periódicas de estas. Y por último citan el efecto de linfohistiocitosis hematofagocítica, un síndrome de hiperactivación de macrófagos y linfocitos, citosinas proinflamatorias, infiltración de tejido linfohistiocítico y el fallo de múltiples órganos (para diagnosticarlo se deben encontrar unos niveles de ferritina de más de 10,000 ng/ml siendo tu tratamiento como los anteriores terapia anti IL-6).</p> <p>Por último Cuenca et al. (2022) obtienen resultados sobre las ventajas de CAR-T, así como los beneficios que se pueden encontrar en comparación con la quimioterapia. Se destaca su duración y persistencia pero su escasa universalidad para pacientes (puede provocar un rechazo el déficit de linfocitos T contra CD19 o una respuesta inmunitaria contra CAR-T cuando poseen células en un microambiente tumoral inhibiendo las funciones de los linfocitos). Por ello se resaltan ciertos puntos interesantes a mejorar en cuanto a esta terapia: capacitación de los profesionales y conocimiento sobre el tratamiento, efectividad y remisión completa, desarrollo en tumores sólidos y métodos alternativos de terapias combinadas. Otro aspecto importante serían los CAR-T alogénicos que surgen como necesidad de un tratamiento más rápido y para ello se realiza una aféresis al paciente extrayendo las células de sistemas inmunitarios más decaídos e intentan avanzar con esta terapia con tal de que no se produzca un rechazo de injerto-receptor.</p>
Notario et al. (2020)	España	Artículo de revisión	Ventajas y desventajas CAR-T.	Basándose en el gran avance de las terapias génicas celulares, se extraen resultados de la terapia con células T dirigidas a blancos específicos antigénicos con receptores modificados (CAR-T) y presentan dos tipos de inmunoterapia celular que existen actualmente en España: tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel (las dos basadas en terapias autólogas en las cuales se extraen células del propio paciente, linfocitos T, mediante leucoaféresis, se modifican

				<p>genéticamente y así se generan receptores específicos que son los conocidos como CAR). Notario et al. (2020) las definen como proteínas responsables del reconocimiento de linfocitos T a otras proteínas en células tumorales (por eso se modifican en el laboratorio para multiplicarlos y volver a introducirlos por infusión con la finalidad de que destruyan las células cancerosas).</p> <p>Por ello, presentan la estructura de CAR como tres partes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dominio de reconocimiento de antígeno -Región bisagra (unión de la parte anterior con la transmembrana). -Dominio de señalización intracelular (del receptor de células T). <p>Con los avances de esta terapia se consiguió generaciones mejores para la señalización y eficacia, con más dominios de señalización. Por otra parte nos presentan la glicoproteína CD19 como esencial en la activación de células B (como resultado de las neoplasias de células B y por tanto un biomarcador clave).</p> <p>Seguidamente, Notario et al. (2020) focalizan sus resultados en la aceptación de esta terapia así como su financiación y concluyen que al ser medicamentos de terapias avanzadas, han pasado por varios controles para evaluar calidad, eficacia y seguridad así como señalan el concepto de evaluación acelerada (se aceptó la comercialización en toda la UE en 2018 de una forma prioritaria debido a la alta necesidad pero siempre teniendo en cuenta el beneficio clínico. Se relaciona tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de máximo 25 años con LLA o linfoma refractario, así como axicabtagene ciloleucel para LDCGB.</p> <p>Le otorgan una gran importancia a la selección de pacientes para el empleo de la terapia, si han sido tratados con otros tratamientos, células refractarias, elaboración de protocolos de inicio y seguimiento y un exhaustivo registro de resultados con los protocolos fármaco-clínicos (evaluación y seguimiento) así como una correcta gestión de manera programada, segura, eficiente y equitativa de CAR-T, teniendo en cuenta que tienen una cierta complejidad de fabricación, manipulación, toxicidades y centros especializados. Reclaman la necesidad de una buena gestión de recursos y una mejora de atención a los pacientes ya que estos fármacos siguen en investigación a pesar de que se han</p>
--	--	--	--	---

				<p>conseguido resultados esperanzadores. Por último, Notario et al. (2020) destacan la toxicidad de esta terapia y sus efectos adversos refiriéndose a cada tipo:</p> <p>-Tisagenlecleucel: SLC, infecciones, déficit de electrolitos, disnea, erupción, artralgia, etc.</p> <p>-Axicabtagene ciloleucel: taquicardia, anemia, hipoxia, disfunción motora u otros efectos similares a la anterior.</p> <p>Recalcan la necesidad de realizar una monitorización del paciente ya que pueden tener efectos mortales.</p>
Lin et al. (2020)	Taiwan	Artículo de revisión	Terapia CAR-T para neoplasias hematológicas	<p>Distinguen los antígenos específicos en la superficie de células malignas hematológicas y la eficacia y persistencia de las nuevas terapias, así como la relación con la enfermedad de Hodgkin y la leucemia, junto con la relación del alotransplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>Lin W, et al. (2020) detallan las distintas inmunoterapias de la actualidad como anticuerpos monoclonales, conjugados, activadores de células T, inhibidores de puntos de control y en la que más se buscan resultados en este artículo, las terapias de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR).</p> <p>Los autores de este artículo tratan primero de todo de extraer resultados sobre la estructura de estas proteínas de recombinación artificial (CAR) y concluyen con que están formadas por tres partes:</p> <p>1-Dominio de reconocimiento de antígeno extracelular (a partir de un anticuerpo monoclonal formado por un fragmento variable de cadena única; se une a los antígenos tumorales y desencadena la activación de linfocitos T, liberación de citosinas, proliferación de células y desgranulación citolítica).</p> <p>2-Dominio transmembrana (une los dominios intracelular y extracelular).</p> <p>3-Tirosina intracelular referida a la activación (indica la persistencia, fuerza y calidad de la respuesta de los linfocitos T hacia los antígenos tumorales).</p> <p>En los dominios externos se incorporan los tumores y en los internos se deja un espacio para mejorar las funciones de células CAR llegando hasta 5 generaciones.</p> <p>Por ello, Lin, W et al. (2020) obtienen resultados sobre los avances en células CAR respecto a sus generaciones: Comenzó una primera generación poco desarrollada y efectiva (insuficiente, vida corta) hasta que se le fueron añadiendo más</p>

				<p>dominios y mejoraron proliferación, respuesta, persistencia e inmunidad hasta llegar a la quinta generación: se inserta un dominio de cadena del receptor IL-2 con un lugar de unión para el receptor STAT3, consiguiendo grandes señalizaciones, especificidad y menos efectos adversos (así como formándose la cuarta generación llegaron a dos tipos de células, infiltrantes de tumores o TIL y asesinas naturales o TRUCK, mediante citosinas y modificación de microambientes tumorales).</p> <p>Siguiendo con el protocolo para administrar las células CAR-T y su terapia, Lin, W et al. (2020) basan sus resultados en un protocolo general que desarrollan a partir de las células T del paciente (recolectándolas, purificándolas y activándolas artificialmente). Seguidamente se transduce la molécula CAR en células T por transfección de lentivirus (también lo llaman traducción de retrovirus o electroporación). Seguidamente comentan que las células se multiplican in vitro y es cuando las infunden al paciente. Le otorgan una gran importancia a que antes de introducir estas células al paciente, este habrá tenido que recibir quimioterapia que reduce los linfocitos y se demuestra que aumenta la persistencia de la terapia con células CAR-T.</p> <p>Seguidamente extraen resultados sobre la eficacia de CAR-T en distintos tipos de neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Leucemia infoblástica aguda de células B: hasta una remisión del 93%, se aprobó por la FDA para tisagenlecleucel en adultos jóvenes con LLA de células B y también encuentran en estos resultados una mayor calidad de vida de los pacientes pero detallan que algunos sufrieron recaídas. -Linfoma de células B grandes: con un menor porcentaje de respuesta (52%) y una gran necesidad de seguir con tratamientos avanzados. Así como la enfermedad linfocítica y la leucemia mieloide (en las mieloides los antígenos diana de células tumorales y sanas no se diferencian mucho y deben evitar la destrucción en células hematopoyéticas normales) que se observan ciertas recaídas pero mas de la mitad de los pacientes tuvieron respuestas favorables, y el mieloma múltiple (que a diferencia de las anteriores sus células rara vez expresan CD19 y resulta más difícil para CAR-T identificar los antígenos). <p>Además, Lin, W et al. (2020) describen las diversas toxicidades a las cuales se puede</p>
--	--	--	--	---

				<p>encontrar un paciente recibiendo la terapia de CAR-T y detallan más precisamente el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad:</p> <p>-CRS:causado por una interacción inflamatoria de células T con CAR y las células B tumorales (liberando lisis celular con citoquinas, proinflamatorias y efectos como hipoxia, taquicardia, fiebre, etc) y encontrando ¼ pacientes muy grave. A su vez detallan que algunos factores de riesgo podrían ser: relacionados con el paciente como infecciones, relacionados con el tumor, tipo de enfermedad y carga, y relacionados con células T como su diseño o número.</p> <p>-Neurotoxicidad: asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS) o síndrome de encefalopatía relacionada con células T con CAR (CRES). Pueden tener síntomas muy variados y realmente graves, así como puede que se rompa la barrera hematoencefálica por citoquinas o relacionado con la expansión de CAR-T una infiltración en el SNC seguido de un alto grado de toxicidad y efectos como convulsiones o debilidad motora, aconsejándose monitorizar al paciente neurológicamente durante el tratamiento y como profilaxis de convulsiones levetiracetam o esteroides.</p> <p>Por otra parte, Lin, W et al. (2020) se centran en las limitaciones y desafíos de esta terapia innovadora y obtienen varios resultados como:</p> <p>-Ventajas CAR-T: reemplaza fármaco por célula, contacto continuo de CAR-T con células malignas y un buen seguimiento del curso de la terapia de los pacientes por sangre periférica.</p> <p>-Desventajas: citosinas e inflamación pueden estimular células tumorales, sistema inmunitario deficiente porque se generan ahí, susceptibles a enfermedades, evasión inmune fácil y por tanto una menor efectividad de CAR-T, tratamiento muy individualizado y costes altos.</p> <p>Respecto a los desafíos, se encuentra la persistencia, las recaídas, el reconocimiento de células y eliminación completa, combinaciones con otros anticuerpos, modificaciones estructurales y si después del tratamiento deberían recibir un trasplante de células hematopoyéticas. Así como reducir la enfermedad injerto contra huésped y tener muy en cuenta que esta terapia está indicada para adultos jóvenes pero hay muchas neoplasias hematológicas que se diagnostican en personas mayores y debido</p>
--	--	--	--	--

				a sus fragilidades necesitarían una estrecha vigilancia (dosificación, personalización, duración, calidad).
Echeverry et al. (2021)	Nueva York	Artículo de revisión	Nuevas generaciones para el cáncer, terapia CAR-T, toxicidad y definición terapia.	<p>Se interpreta la novedad de la inmunoterapia con las células T modificadas que junto con receptores de antígenos quiméricos (CAR) reconocen y destruyen células tumorales. Obtienen resultados favorables de remisión con esta terapia de un 50%-90% y consideran importante una estrecha vigilancia debido a los efectos adversos encontrados (SLC y neurotoxicidad) así como aspectos clínicos de manejo terapéutico, relevancia o toxicidades.</p> <p>Echeverry et al. (2021) definen las células CAR-T basándose de los linfocitos T, diferente de otros linfocitos ya que afirman que contiene un receptor de antígeno único en su superficie. Este linfocito pasa por diversas fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se manipula genéticamente -Se expresan receptores específicos (TCR) para ciertos antígenos tumorales -Los receptores son quiméricos ya que activan los linfocitos de forma independiente -Al final se activa CAR-T y destruye la célula tumoral mediante secreción de gránulos tóxicos y reclutamiento de otros. <p>Las células T reconocen antígenos mediante las presentadoras de estos (APC) y forma parte de la inmunidad adaptativa.</p> <p>Las células tumorales contienen ciertas moléculas en sus superficies que no son suficientes para que el linfocito T reconozca los antígenos ni se produzcan respuestas inflamatorias, proliferación, citotóxica y para evitar la actividad del sistema inmune las células cancerosas producen una actividad inhibitoria desactivando ciertos mecanismos internos así como las citoquinas (Echeverry et al. 2021). A su vez presentan la estructura de CAR como una parte de reconocimiento del antígeno, una bisagra y un segmento transmembrana y uno intracelular (señalización para activación de células T) y desarrollan la evolución que han tenido las generaciones de CAR-T empezando con la primera que no llegaba a conseguir activar y coestimular suficientemente las células T y cuando se fueron incorporando más dominios mejoraron la persistencia, activación, proliferación y reclutación de células inmunitarias así como la destrucción de tumores.</p> <p>Echeverry et al. (2021) especifican la identificación de antígenos dianas ideales (presentes en células tumorales y no en</p>

				<p>sanas) y en concreto de CD19, estando este muy presente en tumores de células B y facilitando su encuentro.</p> <p>Acerca de la administración de esta terapia a los pacientes, se establecen ciertos pasos desde recolectar los linfocitos de la sangre autóloga o alogénica por un proceso llamado aféresis de leucocitos y modificarlos con genes que codifiquen al receptor buscado, después de realiza transfección de células con vectores virales o similares y por último se infunden al paciente.</p> <p>Destacan el proceso de quimioterapia de acondicionamiento: administrársela al paciente unos cinco días antes para así reducir los linfocitos para potenciar el efecto de CAR-T mediante la eliminación de algunas células inmunitarias que podrían limitar los efectos de la terapia.</p> <p>Respecto a las complicaciones, Echeverry et al. (2021) determinan ciertas toxicidades leves o peligrosas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Síndrome de liberación de citosinas (SLC): con un porcentaje de aparición de un 70%-94% y siendo el efecto más grave de esta terapia (apareciendo síntomas de hipoxia, taquicardia, taquipnea a partir del segundo día de la infusión) producido por una liberación masiva de citosinas proinflamatorias así como coagulopatías y biomarcadores elevados, teniendo de principal tratamiento el antagonista de IL-6, Tocilizumab y corticoesteroides (menos indicados por su reducción de actividad de CAR-T). -Linfocitosis: una complicación del SLC, activación masiva de macrófagos y niveles de ferritina sérica muy elevados. -Neurotoxicidad: suele estar precedida siempre de un SLC, manifestada como una encefalopatía y con un seguimiento de neuroimágenes y EEG (se observarían edemas y enlentecimientos difusos), teniendo proteínas y citoquinas inflamatorias elevadas, síntomas como obnubilación, convulsiones y tratamientos indicados de esteroides y Tocilizumab (no llega a penetrar del todo en el SNC).. -Otras: citopenias, anafilaxias, lisis tumorales, etc. <p>Por otra parte, Echevarry et al. (2021) encuentran resultados relevantes de CAR-T y el trato de los pacientes, si deben ingresar en UCI por las toxicidades y tipos de fármacos administrados para efectos secundarios (antibióticos, antiinflamatorios, Tocilizumab para fiebres, etc). Así como detallan otras complicaciones que puede</p>
--	--	--	--	---

				llevar como edemas o derrames y la necesidad de aportes de oxígeno, por ello la neurotoxicidad suele coincidir con el pico de síntomas de SRC y hay tratamientos como corticoesteroides o antiepilépticos (los esteroides sí penetran el SNC). También señalan técnicas de reducir la presión intracraneal para la neurotoxicidad como exámenes neurológicos cada hora, EEG continuo, levantar la cabecera de la cama así como indican que los corticoesteroides pueden afectar a la función de células T y es necesario tener en cuenta ciertos factores: -Carga de la enfermedad -Tipo de tumor -Mecanismo de expansión, toxicidad y persistencia.
Huang et al. (2022)	California y Tokyo	Artículo de revisión	Perspectivas farmacológicas de las terapias antitumorales con células.	<p>Se determinan resultados sobre la cinética de las células T así como las terapias que existen en la actualidad de estas y ciertas técnicas cuantitativas y farmacológicas. Presentan el concepto de ACT (terapias de células adoptivas) como la base de CAR-T, siendo un procedimiento que extrae células al paciente, las modifican genéticamente y las vuelven a infundir.</p> <p>Huang, W et al. (2021) presentan cinco subtipos de tratamientos de CAR-T aprobados por la FDA: KYMRIAH, YESCARTA, TECARTUS, BREYANZI, ABECMA (esta de anti-BCMA y el resto anti-CD19, todas en recaída). Se observa que tienen: alta especificidad, persistencia, sensibilidad, actividad prometedora y en comparación de las tradicionales, estas están compuestas de una mezcla heterogénea de células vivas y son diversas entre pacientes (resultando un acierta complejidad).</p> <p>Centrándose en la farmacología, Huang W et al. (2021) basan sus resultados en la efectividad y toxicidad de la terapia, así como fases de absorción, distribución, metabolismo y excreción y destacan cuatro fases de los perfiles cinéticos: 1-Disminución inicial rápida por migración 2-Expansión exponencial por proliferación 3-Disminución del antígeno por apoptosis 4-Fase de persistencia Teniendo muy en cuenta ciertos parámetros como la vida media.</p> <p>Sobre la medida de células T o métodos bioanalíticos, destacan la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y la citometría de flujo (siendo esta menos sensible, pero aportando resultados</p>

				<p>absolutos de células por unidad de volumen, inmunogenicidad, fenotipos, determina la relación dosis-respuesta y la cinética celular). Determinan que la vida media de células CAR-T es difícil de definir por la activación continua pero que persisten durante años. Encuentran resultados favorables de dosis-respuesta con KYMRIA H Y ABECMA y parece no afectar la edad de pacientes a esta última (habría que tener en cuenta la selección de dosis, el diseño del estudio y el sujeto por la variabilidad interindividual que existe entre pacientes.</p> <p>Huang W et al. (2021) consideran importante las características heterogéneas del producto de leucoféresis inicial y del final, así como aclaran ciertos conceptos lícitos: Proliferación (activación de células T basadas en antígenos), contracción (eliminación de antígenos), persistencia (producción constante de estos) y mencionan que las citocinas y los inmunomoduladores son impulsores del CRS y neurotoxicidad.</p> <p>Emplean estos modelos principalmente para la cinética de células T y la interacción inmune-tumoral así como identificar los siguientes puntos: -Dosis/ producto (qué) -Paciente (quién) -Administración (cómo) Así como características del tumor para una mayor seguridad y selección de dosis, estando indicadas a neoplasias malignas hematológicas.</p> <p>Justifican que la simple presencia de células T en un tejido neoplásico puede que no sea suficientes si no están expandidas por todas las células tumorales.</p>
Sadat et al.(2019)	Nueva York	Artículo de revisión	Efectos adversos con la aplicación de CAR-T.	<p>Demuestran que las inmunoterapias tienen efectos muy exitosos en células malignas hematológicas refractarias y que el cáncer es la segunda causa de muerte en E.E.U.U pero sus resultados van más enfocados hacia los efectos adversos de este nuevo tratamiento y por tanto analizan estrategias para reducirlos, como estrecha vigilancia, diagnóstico rápido y seleccionar un tratamiento adecuado.</p> <p>Sadat et al. (2019) sintetizan la estructura de CAR como un dominio extracelular (la fracción que se une al antígeno tumoral) unida con una parte transmembrana a otro dominio intracelular (dominios coestimuladores). Así CAR es capaz de</p>

				<p>unirse a los tumores sin necesidad de un MHC y relacionan los efectos secundarios con la carga tumoral, la dosis y la persistencia y repiten el concepto de preacondicionamiento de la quimioterapia para reducir la carga tumoral, aliviando la intensidad y reduciendo los efectos secundarios.</p> <p>Las principales toxicidades que encuentran son: síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, síndrome de lisis tumoral (TLS), anafilaxia y toxicidad fuera del objetivo buscado (Sadat et al. 2019).</p> <p>Dentro del síndrome de liberación de citocinas, se encuentra uno de los factores de activación de células inmunitarias (como macrófagos o monocitos) y la liberación masiva de citoquinas, con cargas tumorales altas debido a la estimulación y proliferación rápida y brusca de células T. Se encuentra desde un pronóstico leve y reversible hasta letal con insuficiencia orgánica y muerte, así como puede derivar en linfocitosis (MAS) o activación de macrófagos que aconsejan una intervención rápida, vigilancia y consideran que la proteína C reactiva en respuesta a IL-6 sirve como más marcador que las citocinas. Así como recomiendan tratamiento basado en agentes inmunosupresores, corticoesteroides y anti-citocinas. Un punto a resaltar de Sadat et al. (2019) es que consideran que los síntomas del SLC es una buena señal de respuesta del paciente a la inmunoterapia y en cierto grado pueden ayudar a la eficacia de CAR-T y por tanto su objetivo sería evitar las complicaciones graves sin modificar la acción de CAR-T y por ello resaltan que los corticoesteroides no son de elección ya que sí que la modificarían, a diferencia de las anti-citoquinas.</p> <p>Presentan IL-6 como una citoquina inflamatoria clave la cual se encuentra en su máximo nivel de proliferación de CAR-T en SLC graves. Respecto al síndrome de lisis tumoral o la muerte celular masiva puede conllevar a complicaciones muy graves y se recomienda exhausta monitorización, hidratación venosa y administración de alopurinol como profilaxis. La neurotoxicidad tendría una sintomatología mas encarada a delirio, afasia, confusión e incluso coma y en este caso los corticoesteroides ayudarían más que tocilizumab ya que sí que traspasan la barrera hematoencefálica y pueden resultar efectivos también como profilaxis de convulsiones.</p>
--	--	--	--	--

				<p>Consideran que la expansión masiva de citoquinas y la infiltración de CAR-T en la barrera hematoencefálica son dos factores potenciales para desencadenar un edema cerebral.</p> <p>Sadat et al. (2019) presentan otras dos toxicidades importantes como la de fuera del tumor en el objetivo, basadas en antígenos que aparte de estar en células tumorales también se encuentran en sanas y al estimular linfocitos T puede que reconozcan antígenos normales, así como la aplasia de células y la anafilaxia (respuestas inmunitarias celulares y humorales que requieren una alta vigilancia y rápida intervención). Por eso concluyen con que es de vital importancia seguir investigando para afrontar ciertas toxicidades y conseguir unos mejores resultados de la terapia CAR-T en un futuro cercano.</p>
Abbasi et al. (2023)	Iran	Artículo de revisión	Especificidad de CAR-T en cada tipo de neoplasia hematológica, toxicidad y pronósticos.	<p>Examinan los últimos enfoques terapéuticos para el cáncer, así como citan la inmunoterapia adoptiva en la cual se encuentra la terapia CAR-T en la cual las células T reconocen antígenos de membrana específicos de ciertos tumores y acaban con la lisis celular, así como distinguen los distintos tipos de enfoques a neoplasias hematológicas, prolongando la supervivencia con las nuevas generaciones modificadas genéticamente para que reconozcan antígenos específicos asociados a tumores (TAA) y que activen las células T sin importar las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, es decir, sin ninguna dependencia a ellas (MHC) para después infundirlas al paciente y que reconozcan los antígenos produciendo, entre otras moléculas, citocinas proinflamatorias y citólisis de tumores.</p> <p>Por otra parte se centran en el concepto de CAR como unas proteínas artificiales compuestas por: dominio transmembrana, señalización intracelular y anticuerpo extracelular para una correcta selección (la parte extracelular facilitando la unión, activación, proliferación, producción de citocinas y desgranulación citolítica y la intracelular más encargada en la persistencia, calidad y fuerza de la respuesta de células T).</p> <p>Seguidamente describen las distintas generaciones por las que han pasado las células CAR-T hasta finalmente llegar a una quinta:</p>

				<p>-Primera: endodominio (señalización intracelular).</p> <p>-Segunda y tercera: dominio coestimulador (proliferación y persistencia coestimulando CD28 y 4-1BB).</p> <p>-Cuarta: se agregan citoquinas como IL-12 (desempeñando funciones vitales mediante reclutamiento y refuerzo de células inmunitarias y activación de células T citotóxicas), mayor activación y citotoxicidad.</p> <p>Quinta: sitio de unión para el factor STAT3 y el receptor IL-2 para estimular la producción masiva de citocinas.</p> <p>Detallan el término “TRUCK” como un método para redirigir las células T para eliminar las citoquinas.</p> <p>Abbasi et al. (2023) afirman que tras haber sido aprobada esta terapia por la EMA y FDA (Agencia Europea de Medicamentos y Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) se han encontrado múltiples toxicidades y efectos adversos, así como limitaciones, ventajas, desventajas y recaídas después del tratamiento. Especifican un porcentaje del 60%-93% de remisiones de neoplasias hematológicas tras esta terapia así como presentan el primer fármaco aceptado por la FDA para células CAR-T llamado tisagenlecleucel para menores de 25 años con LLA refractaria y axicabtagene ciloleucel para pacientes con linfoma de células B grandes refractarios y lo amplían afirmando que en tumores sólidos se observa una menor efectividad (debido a la poca persistencia, el microambiente tumoral inmunosupresor o la escasa expresión del antígeno específico).</p> <p>A su vez presentan los distintos tipos de neoplasias a los que va dirigida esta terapia, entre otras:</p> <p>-leucemia linfobástica aguda: proliferando células anormales en la médula ósea con grandes tasas de remisión parcial y total pero administrándose a menudo en pacientes con LLA-B.</p> <p>-Leucemia linfobástica crónica: con muy mal pronóstico encontrándose muchas recaídas, se observa que permanece la terapia CAR en muchos pacientes más de 6 meses en la médula ósea y en la sangre, así como destacan la combinación de esta con quimioterapia para remisiones completas.</p> <p>-Leucemia mieloide aguda: suele darse en niños proliferándose descontroladamente células mieloides inmaduras y se dirige CAR a los antígenos CD33 y CD123 aunque con una baja eficiencia.</p>
--	--	--	--	---

				<p>-Mieloma múltiple: producen inmunoglobulina monoclonales y proliferan células plasmáticas, con CAR-T se trata de inhibir el crecimiento de estas células y se encuentra una tasa de respuesta entre estos pacientes de un 85% con una tasa de remisión completa del 45%, así como destacan la terapia de células BCMA CAR-T por su efectividad.</p> <p>-Linfoma de Hodkin: se pierden los antígenos de células B específicos y se aumenta la expresión de CD30 (sería un buen objetivo para esta). Se encuentran remisiones completas, transitorias y parciales, así como ningún efecto secundario.</p> <p>-Linfoma No Hodkin: existen muchos subtipos de este linfoma y la tasa de mortalidad es muy alta, con características muy graves y CAR-T está enfocado hacia CD20, siendo menos eficaz por su repercusión.</p> <p>En cuanto a las toxicidades o efectos adversos de CAR-T, Abbasi et al.(2023) citan el síndrome de liberación de citoquinas (una inflamación inmune sistémica que secreta masivamente citoquinas cuando se infunde CAR-T al paciente, elevando los niveles de la proteína C reactiva, con el tratamiento de Tocilizumab contra IL-6 sin afectar a CAR-T, así como síntomas de hipoxia, fiebre, hipotensión e incluso coagulación intravascular diseminada (CID) con la cual se podría usar corticoesteroides y agentes inmunosupresores), neurotoxicidad (asociada al SLC o CRS, tras una acumulación de citoquinas en el cerebro con la que recomiendan tratar con Siltuximab hasta para profilaxis o convulsiones, encontrando síntomas como delirio, dolor de cabeza, confusión, etc), toxicidad fuera del objetivo (se atacan los tejidos normales cuando no se distinguen las células malignas de las sanas y los antígenos específicos, pudiendo deberse a la persistencia de CAR-T, el escape-pérdida-regulación de antígenos y llevando a una aplasia de células B).</p> <p>Describen ciertas limitaciones de la terapia interesantes como la disponibilidad y costo elevado (son terapias personalizadas, células aisladas del paciente, no pueden producirse en masa ni ser universales, disminuye el número de equipos e instalaciones capacitados para prepararla, se necesitan entornos estériles, etc) a su vez que plantean ciertos desafíos para mejorar de la terapia como la persistencia limitada o insuficiente expansión, a pérdida de</p>
--	--	--	--	---

				<p>antígeno, las recaídas y por tanto la poca expresión de TAA, la toxicidad fuera del tumor objetivo entre otros.</p> <p>Finalizan los resultados con el pronóstico a futuro de la terapia, tratando de mejorar la efectividad y durabilidad de ña terapia, así como reducir efectos adversos</p>
Pettitt et al. (2017)	Reino Unido	Artículo de revisión	Estudio eficacia CAR-T.	<p>Examinan ciertos factores necesarios para que CAR-T sea una terapia favorecedora en un futuro. Destacan la leucemia como el cáncer más común dentro de los hematológicos y tratan la factibilidad de fabricación del tratamiento, la calidad y persistencia y como llevar a este tipo de pacientes. Pettitt et al. (2017) desarrollan la terapia CAR-T como un empleo de propias células T que se modifican genéticamente para enfrentarse específicamente a neoplasias malignas de células B refractarias a la quimioterapia. Destacan las ventajas de células CAR-T frente a trasplantes alogénicos por evitar la enfermedad de injerto contra huésped y los beneficios frente a la quimioterapia de ser específicas (aunque no logran distinguir las células malignas de las normales, suelen ser tratamientos prolongados y tienen una calidad de vida reducida). Mencionan la evolución de las células CAR-T con la incorporación de CD28 o 4-1BB a la segunda y tercera generación (para mejorar la activación de células T y aumento de secreción de citoquinas. Citan los efectos adversos de esta terapia: síndrome de liberación de citocinas (reacción inmunitaria rápida y grave de liberación masiva de citoquinas pudiendo ser mortal), la actividad fuera del objetivo (reconociendo antígenos con tumorales causando daños colaterales realizando ataques autoinmunes). En sus ensayos le otorgan mucha importancia a la producción de datos y la evidencia para la logística operativa así como una mayor precisión de resultados. También, Pettitt et al. (2017) comentan que la mayoría de ensayos clínicos de células CAR-T se están realizando en Estados Unidos y China, y la UE poco a poco se está convirtiendo en otro impulsor más de esta terapia. Se buscan ensayos innovadores, simplificados, garantizando seguridad y minimizando los efectos secundarios. Ellos parten de 20 ensayos clínicos de 11 pacientes cada uno con objetivos principales de evaluar la viabilidad o seguridad de células CAR-T y secundarios sobre toxicidad, dosis máximas, expansión y persistencia. Los participantes tenían de media 50 años (entre 5 y 81) y utilizaron el</p>

				<p>antígeno CD19 en 11 de los estudios (junto con CD28 y CD137. La expansión y persistencia se midió mediante citometría de flujo y PCR (una expansión de 1000 a 7000 veces más altos que el injerto inicial y persistencia con una media de 3 meses) y se encuentran ciertos problemas con la seguridad y la aplicación del tratamiento (dificultad, personalizado). Tienen efectos y resultados variables y limitados a enfermedades específicas en comparación con los tumores sólidos (tienen un microambiente inmunosupresor más hostil y existe una disponibilidad limitada de antígenos específicos). En la actualidad esta terapia es un tratamiento específico y no universal listo para usar, tienen que superar ciertos protocolos de calidad y evaluaciones, así como cumplir con las demandas poblacionales y las necesidades de procesos de fabricación óptimos y estandarizados y un cambio de ensayos centrados en farmacocinética a ensayos clínicos adaptables, flexibles, y con respuestas que aporten datos fiables. Crean una relación estrecha entre la cantidad de dosificación y toxicidad, así como la preocupación por la seguridad y la heterogeneidad con medidas primarias (seguridad y viabilidad, dosis máxima tolerada, viabilidad de generar esta terapia y la respuesta clínica, persistencia, recopilación de datos, variabilidad, funcionalidad, estructura y manejo de pacientes). Por todo ello confirman que es una terapia con mucho potencial hacia las neoplasias hematológicas aunque aún están en continua investigación para mejorar su calidad en muchos aspectos, más seguras y sostenibles.</p>
--	--	--	--	--

Kiesgen et al. (2021)	Nueva York	Artículo de revisión	Análisis de medida de la citotoxicidad de CAR-T.	<p>Basan sus resultados en ensayos que miden la activación de linfocitos T, proliferación, eficacia, inhibición y agotamiento así como muestran varios ensayos de citotoxicidad in vitro (liberación de cromo, bioluminiscencia, impedancia y citometría de flujo) mientras destacan las funciones de la inmunoterapia con la lisis de células tumorales y el microambiente tumoral (atrayendo estas células del sistema inmunitario adaptativo y celular para crear respuestas). Afirman que la terapia celular adoptiva tiene como principio el aislamiento y la expansión de células inmunitarias modificadas inmunitariamente con el objetivo de que expresen un receptor quimérico (CAR) específico de antígeno y son linfocitos propios del paciente que se vuelven a inducir y funcionar con actividades de proliferación, expansión, persistencia hacia las neoplasias hematológicas.</p> <p>Kiesgen et al (2021) encuentran una necesidad de seleccionar los mejores agentes terapéuticos de alta eficacia tras observar la complejidad de los fármacos vivos creados, y por ello recalcan la utilidad de ensayos clínicos basados en la detección de agentes con capacidad de destrucción de células malignas y su citotoxicidad y describen ensayos que cuantifican la lisis de células diana como una medida de la citotoxicidad de las células y por tanto expresan los ensayos citados anteriormente (entre ellos bioluminiscencia o impedancia) y varían mucho entre ellos, encontrando diversos resultados en cuanto a las células objetivo, tiempo de cultivo, medidas de citotoxicidad, ventajas y limitaciones, heterogeneidad, rendimiento, etc.</p> <p>1-Ensayo CR (liberación de cromo, ⁵¹Cr): miden la citotoxicidad de células diana según la pérdida de integridad de membrana de una forma muy laboriosa. Las células diana se marcan con cromo radioactivo y se incuban con células efectoras. Mientras se realiza la muerte celular de células efectoras, los objetivos o diana pierden integridad en la membrana y por tanto liberan cromo (⁵¹Cr) que resulta una radioactividad proporcional al número de células diana muertas. Mencionan que es una técnica poco costosa en comparación con otras pero no todas las instalaciones están capacitadas para trabajar con radioactividad (almacenamiento, eliminación, etc).</p> <p>2-Ensayo de bioluminiscencia mediado por luciferasa (BLI): mide la citotoxicidad de</p>
-----------------------	------------	----------------------	--	---

				<p>células diana mediante la luz (los fotones) emitida por estas células transducida por un gen codificador de luciferasa. Este sustrato solo se reconoce por células vivas y por tanto si BLI16 se observa reducido se puede cuantificar su citotoxicidad. Observan como resultado que tanto el ensayo anterior de cromo como el de BLI presentan un aumento proporcional de la citotoxicidad dependiente de la relación efector-objetivo pero BLI proporciona un mayor porcentaje de lisis celular específica y mayor relación señal/fondo que el ensayo 51Cr. El ensayo BLI tiene ciertos requisitos como que se encuentre la expresión de luciferasa en las células diana y por tanto la transfección de estas requiere mucho tiempo así como no es factible para todo tipo de células.</p> <p>3-Ensayo basado en la impedancia: único en el que no se requiere ningún marcaje celular. Usa microelectrodos los cuales miden la impedancia de flujo de una corriente eléctrica entre los electrodos tras la adhesión celular (sin adhesión la impedancia sería 0 y con las células depende de múltiples factores como viabilidad, tamaño, morfología y grado de fuerza de adhesión). Este ensayo sirve para medir la citólisis de las células objetivo adherentes por parte de las efectoras (las T). Kiesgen et al. (2021) hacen un contraste con BLI y 51Cr, este ensayo proporciona un control en tiempo real de la citólisis y citotoxicidad durante un intervalo de tiempo, hasta en varios días, lo cual es una ventaja en contraste con las otras, mostrando un porcentaje mayor de lisis celular en los ensayos, a su vez encuentran una mayor sensibilidad que en 51Cr debido a su capacidad para medir las células en proporciones más bajas de efecto-objetivo sin manipular las diana.</p> <p>4-Ensayo de flujo: proporciona una cuantificación y análisis de la citotoxicidad de células en mezclas heterogéneas (ventaja de susceptibilidad, distinción de células diana y efectoras por tinción y características, más sensible que 51Cr pero al centrarse en las células de forma individual, requiere más tiempo y las citometrías de flujo son más laboriosas). Analiza de forma simultánea la muerte de células objetivo y el fenotipo de células efectoras, la relación entre la señalización estimuladora e inhibitoria en un entono multicelular en una sola fase pero hay que comprobar los resultados con otros ensayos por su variabilidad.</p>
--	--	--	--	--

				<p>5-Ensayos alternativos: miden directamente la lisis de las células objetivo como los ensayos de liberación de calceína y europio y afirman que para garantizar la precisión de mediciones, la viabilidad de células efectoras tiene que ser >95%.</p> <p>Una exposición crónica y constante del antígeno puede conllevar a la inhibición de las funciones de secreción citolítica y citocinas agotándose las células T. Estos ensayos se pueden combinar para investigar de forma simultánea la expansión de células T, memoria, cambios fenotípicos de agotamiento y la secreción de citocinas, así como la citotoxicidad, expansión o recuento de células. Kiesgen et al. (2021) expresan que para que se trate de una inmunoterapia exitosa no tiene que fijarse únicamente en la actividad citotóxica de las células efectoras, sino también en la infiltración, expansión, secreción de citocinas, migración y persistencia tumoral (desencadenada por el agotamiento de células). Confirman que solo la actividad citotóxica conlleva a la reducción de carga tumoral. Por tanto todos estos ensayos han implicado un marcaje de células diana o la tinción de anticuerpos de interés, la activación de la enzima, detección de células unión y liberación de compuestos de células efectoras.</p> <p>Algunas de las características que exigen para que los ensayos de citotoxicidad sean procedimientos versátiles son: especificidad y sensibilidad, relejar el modo de acción, amplio rango de concentración, robustez, reproducibilidad, escalabilidad y automatizabilidad. Aunque el ensayo 51Cr ha sido una medida muy útil para la citotoxicidad, ahora se busca menos radiactividad y más sensibilidad para buscar fármacos de alto rendimiento.</p>
Young R et al. (2023)	Filadelfia USA	Artículo de revisión	Avance de las nuevas terapias con CAR-T. Beneficios para el futuro.	<p>Desarrollan el concepto de CAR-T como nueva terapia para el futuro encarada a patologías como leucemia, linfoma y mieloma, definiendo el concepto CAR como receptores de antígenos quiméricos sintéticos que guían a las células T hacia células cancerosas independientemente del complejo principal de histocompatibilidad. Las células T expresan un CD19 para reconocer CAR y se suele usar este tratamiento en recaídas. Young R et al. (2023) afirman que solo el 50% de pacientes jóvenes con LLA estarán vivos y curados después de un año con este tratamiento y un 31% con una mayor carga de enfermedad. Se estudia la posibilidad de construir un CAR definido eficaz para evitar la recaída de</p>

				<p>antígenos, cambiando los dominios de CAR aunque esta modificación afecte de forma total a la función de CAR, la cinética de la inmunotoxicidad y el umbral de toxicidad fuera del tumor. Se menciona que las terapias celulares son independientes del genotipo del tumor (no como las de agentes citotóxicos) pero dentro de los tumores de células B hay un riesgo de susceptibilidad a las células CAR T por CD19 (menos tasas de respuestas que LLA, siendo un 50% frente a un 80%).</p> <p>Para mejorar la función de CAR-T se propone fabricar CAR-T autólogas a partir de células T menos disfuncionales ya que comprobaron que tienen mejor capacidad proliferativa si han estado menos expuestas a citotóxicos o en una fase temprana. También proponen conferir la actividad de secretar citocinas activas (TRUCK) para la inmunomodulación o destrucción universal de citocinas (y así la función de células T se vuelve menos dependiente de una señal externa). Se resalta la combinación de terapias, así como la contaminación a células beneficiosas.</p> <p>Alguno de los inconvenientes o riesgos que encuentran son el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped y el de rechazo de injerto de células T por parte del sistema inmunitario. Proponen la modulación del genoma o los beneficios de combinarla con células NK (más proliferación, menos toxicidades. Ciertos aspectos de la eficacia de células CAR-T depende de la cantidad, funcionalidad y persistencia de células T y por la heterogeneidad y naturaleza inmunosupresora del microambiente tumoral. Se aconseja la mejoría de preservar el tejido normal seleccionando cuidadosamente el antígeno. A su vez mencionan que las células T que ya han sido expuestas en un tejido inmunosupresor, pueden verse disfuncionales o agotadas limitando su eficacia terapéutica si se estimulan crónicamente después de la eliminación del tumor y observarse cambios o cicatrices limitando otras respuestas en el futuro. Resaltan la combinación de CAR-T con otras terapias, mejorando su función, expansión y restricción de desarrollo de células inmunosupresoras activando la inmunidad antitumoral.</p>
Yan et al. (2020).	China	Artículo de revisión	Aplicaciones de la terapia CAR-T y aspectos negativos.	Describen la inmunoterapia con células T como tratamiento para neoplasias hematológicas teniendo estrategias principales para restaurar la activación de células T como: reemplazo (eliminar células T senescentes para mantener homeostasis

				<p>de las efectoras), restauración (de timo) y reprogramación (prolongando la vida de las células).</p> <p>Yan et al.(2020) presentan CAR-T como la introducción del gen receptor de antígeno quimérico en las células T a través de ciertos procedimientos, extrayéndolas de la sangre y transfiriéndolas in vitro para producir una cantidad de células CAR-T y reinyectándolas en el paciente con tumores para comenzar con la actividad antitumoral.</p> <p>Destacan la estructura de CAR diferenciándola con tres partes: el dominio extracelular (fragmento variable para el reconocimiento de antígenos), el intracelular (activa las vías de señal) y el transmembrana (mantener estructura). A su vez a lo largo del tiempo, Yan et al. (2020) mencionan que CAR ha sufrido distintas evoluciones y por tanto generaciones de desarrollo, contando hasta cuatro. La primera no tiene un dominio coestimulador (poca citotoxicidad, apoptosis), la segunda añaden un dominio señal coestimulador como CD28 para mejorar capacidad de activación, más efectividad. La tercera combinan dos dominios de señal coestimuladores y las de cuarta aumentan la actividad antitumoral tras mejorar las modificaciones genéticas y aparece la segregación de citocinas.</p> <p>La IL-12 se dirige a reclutar células inmunitarias para destruir células tumorales que no las identifica CAR-T, está relacionada con la proliferación, diferenciación terminal y agotamiento celular. La IL-15 mantiene la homeostasis de las células T de memoria, mejora la actividad antitumoral. La IL-18 presenta una actividad tumoral continua.</p> <p>Por otra parte dirigen esta terapia hacia tipos concretos de neoplasias, entre ellas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Leucemia linfoblástica aguda (causada por blastos anormales en la médula ósea y proliferación excesiva, teniendo CD19 como objetivo ideal para pacientes con recaídas. Se observan resultados hasta 6 meses después y con tisagenleucelucel hasta 20 meses). -Leucemia infocítica crónica (similar al anterior, con CD19 como objetivo y con una persistencia de 6 meses). -Linfoma no Hodgkin: usando un estudio encarado a CD20 aunque en este caso se encuentran más recaídas. -Linfoma de Hodgkin: en células B sobreexpresando CD30.
--	--	--	--	---

				<p>-Mieloma múltiple: en la etapa final del desarrollo de las células, con CD19 u otros objetivos.</p> <p>-Leucemia mieloide aguda: con gran actividad antitumoral aunque una gran tasa de recaída en adultos.</p> <p>Seguidamente extraen resultados sobre las desventajas de CAR mencionando el síndrome de liberación de citocinas (SLC) como una inflamación general tras introducir las células CAR-T en el paciente encontrando síntomas como hipotensión, cambios neurológicos, fiebre por la gran cantidad de citocinas producidas. A su vez resaltan de tratamiento corticoesteroides y tocilizumab (hasta medida profiláctica) y el aumento de la proteína C reactiva sirviendo como buen indicador, así como el síntoma grave de coagulación intravascular diseminada (CID). Como segundo efecto recurrente describen la neurotoxicidad, mostrando síntomas de trastorno del lenguaje, cefaleas, convulsiones, encefalopatías, transcurriendo la mayoría de veces tras un SLC y citando como tratamiento los corticoesteroides, terapia dirigida con IL-6 y atención de apoyo. Por otra parte resaltan la toxicidad fuera del tumor (inespecificidad) y las recaídas. Encuentran desafíos como mejorar la eficacia y durabilidad, más especificidad, y tratar el gran problema del costo de la terapia.</p>
Silveira et al. (2022)	Brasil	Artículo de revisión	El papel importante de las citoquinas en las terapias antitumorales y síndrome de liberación.	Relacionan la terapia CAR-T con el gran papel de las citocinas, impactando en el curso terapéutico y regulando las vías inflamatorias, contribuyendo al microambiente tumoral supresor (TME). Se obtiene el desarrollo de CAR-T hasta una cuarta generación con otros genes expresando citocinas proinflamatorias favoreciendo la eficacia y sufriendo un impacto las células T por su activación, expansión, polarización, persistencia y resistencia a la apoptosis. Mencionan el síndrome de liberación de citocinas tras infundir CAR-T al paciente así como mecanismos de inmunosupresión como secreción de citocinas, reclutamiento y polarización de células T y expresión de puntos de control. Analizan que las células inflamatorias que se infiltran en el tumor son atraídas por las citocinas TME secretadas por las células tumorales (estas tienen un papel importante debido a la inflamación crónica, como modular respuestas antitumorales, transformación celular y proliferación de la malignidad (creando un

				<p>ambiente hostil relacionado con la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia). Silveira et al. (2022) destacan algunas citocinas como IL-2, IFN-γ, IL-6, TRUCK o células T redirigidas.</p> <p>Observan un papel importante de las citocinas en la formación de CAR-T centrándose en la calidad y funcionalidad del producto final: aislamiento y enriquecimiento de células T, extrayendo los linfocitos de leucafarésis, separándolos mediante centrifugación, consiguiendo el enriquecimiento mediante microesferas magnéticas como CD3+, realizando la transferencia mediante vectores virales (información genética) y expandiendo las células CAR-T mediante métodos de cultivo ex vivo y sometiendo al producto final a una criopreservación, jugando un papel importante las citocinas (activación, expansión, calidad de células T para la fabricación de CAR-T). Se informa que IL-15 puede aumentar las actividades antiapoptóticas, la persistencia in vivo y la funciones e lisis, así como IL-21 (expansión inferior) o IL-15. Destacan como efecto adverso el síndrome de liberación de citocinas.</p>
Mirones et al. (2020)	España	Artículo de revisión	Células CAR-T en hematología fabricación, impacto social, administración y otros aspectos básicos de estas.	<p>Mirones et al. (2020) contemplan el cáncer como la primera causa de mortalidad por enfermedad pediátrica en España y un gran avance en los tratamientos con la inmunoterapia, cubriendo el mayor sector de ensayos clínicos en la actualidad, destacando la terapia de CAR-T con más de 700 ensayos activos en todo el mundo y encontrando un total de:</p> <ul style="list-style-type: none"> -9 centros con infraestructuras de instalaciones autorizadas para la administración de terapias celulares y la fabricación de medicamentos de terapia avanzada (MTA). -4 centros con acreditación <i>Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy Europe and European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> (JACIE). <p>Describen la inmunoterapia como la combinación de nuevos avances en la terapia humoral contra tumor y manipulación genética de linfocitos T, destacando la estructura de CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dominios de reconocimiento antigénico obtenidos de diversas cadenas unidas entre sí para formar un anticuerpo (scFv) acoplado a un dominio de señalización del dominio intracelular. También citan el desarrollo de las diversas generaciones y las dos terapias

				<p>comerciales (tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel).</p> <p>Observan que el desarrollo de medicamentos necesita superar varias fases de calidad, seguridad y eficacia del producto, y cuando se confirma la eficacia en fase III conduce a la solicitud de autorización de comercialización. Encuentran complicaciones con CAR-T como SLC, alteraciones neurológicas, citopenias y aplasias de linfocitos B. Para ello se requiere un equipo multidisciplinar desde la administración al paciente y los cuidados de después (estudio, admisión, recolección del material, envío, preparación del paciente con quimioterapia de linfodepleción, infusión de células CAR-T y seguimiento y complicaciones. Se encuentran dos planes aprobados (Nacional y regional) para organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de estos medicamentos con un total de 8 centros autorizados para adultos con LDCGB, tres para pediátricos con LLA-B refractario con abordajes integrales.</p> <p>Seguidamente, Mirones et al. (2020) continúan con la fabricación de CAR-T y presentan la normativa GMP (<i>Good Manufacturing Practice</i>) y establecen unas directrices específicas para la fabricación e integración de estos medicamentos, surgiendo una administración con los siguientes pasos:</p> <p>1-Se aprueba el tratamiento y se comienza la linfoaféresis del paciente. Necesitando una cifra mínima de linfocitos T con capacidad de expansión (momento crítico, preservar cantidad y calidad, criopreservación) garantizando la seguridad, y trazabilidad con un personal especializado en aféresis y terapias celulares, así como una posterior farmacovigilancia.</p> <p>2-La duración de la fabricación de CAR-T (comercialización, aféresis, envío a la compañía y recepción del producto fabricado) está entre 17 y 60 días.</p> <p>3- Preparación del paciente días antes de la infusión evaluando su enfermedad y su estado clínico comenzando con la linfodepleción y observar al final los efectos adversos. Tener en cuenta no solo el coste del tratamiento sino los de hospitalización, tratamiento de soporte y fármacos para los efectos adversos.</p>
--	--	--	--	--

				Encuentran de desafíos la necesidad de un futuro de atender con calidad a pacientes refractarios con múltiples recaídas siendo una de los mayores retos
--	--	--	--	---

7.2- Discusión

A partir de los 16 artículos científicos nos encontramos ante resultados muy diversos en cuanto a las inmunoterapias y CAR-T, y siguiendo con los objetivos planteados, existe una variedad de datos extraídos. Yang et al. (2020), entre otros, describen la inmunoterapia con células T como tratamiento para neoplasias hematológicas teniendo estrategias principales para restaurar la activación de células T como: reemplazo (eliminar células T senescentes para mantener homeostasis de las efectoras), restauración (de timo) y reprogramación (prolongando la vida de las células).

Vázquez y Mendoza (2021) afirman que las terapias inmunológicas suponen un avance dentro de las terapias inmunológicas, se busca profundizar en el mecanismo del receptor CAR y de las células CAR-NK. A su vez se afirma que los antígenos tumorales suponen una facilidad para que el sistema inmune pueda eliminar células malignas, así como destacan los métodos de evasión de la respuesta inmune: disminución antígenos e inhibición de la respuesta.

Abbasi et al. (2023) define entre muchos otros autores la terapia CAR-T como unas proteínas artificiales compuestas por dominios los cuales, como estructura de CAR-T, Lin et al. (2020) define un dominio de reconocimiento de antígeno extracelular (a partir de un anticuerpo monoclonal formado por un fragmento variable de cadena única; se une a los antígenos tumorales y desencadena la activación de linfocitos T, liberación de citosinas, proliferación de células y desgranulación citolítica) otro dominio transmembrana (une los dominios intracelular y extracelular) y la tirosina intracelular referida a la activación (indica la persistencia, fuerza y calidad de la respuesta de los linfocitos T hacia los antígenos tumorales).

Cuenca et al. (2022) y Notario et al. (2022) presentan los distintos fármacos existentes en la actualidad de CAR-T: Tisagenlecleucel: para pacientes jóvenes con LLA (células refractarias) y adultos con linfoma no Hodgkin difuso (refractarios a dos o más terapias), Axicabtagene ciloleucel para pacientes adultos con LBDCG (refractarios), linfoma B mediastínico o folicular y Brexucabtagene autoleucel indicado para linfoma de células de manto refractario.

En los dominios externos se incorporan los tumores y en los internos se deja un espacio para mejorar las funciones de células CAR llegando hasta 5 generaciones, otro de los aspectos repetitivos en los artículos, que tienen en común entre ellos en cuanto a lo mucho que ha evolucionado esta terapia con el paso del tiempo.

En cuanto a los efectos adversos de la terapia, tanto Echeverry et al. (2021) como Huang et al. (2021) ponen en común ciertas complicaciones: el síndrome de liberación de citocinas (SLC) apareciendo síntomas de hipoxia, taquicardia, taquipnea a partir del segundo día de la infusión,

producido por una liberación masiva de citosinas proinflamatorias así como coagulopatías y biomarcadores elevados, teniendo de principal tratamiento el antagonista de IL-6, Tocilizumab y corticoesteroides (menos indicados por su reducción de actividad de CAR-T). Linfocitosis: una complicación del SLC, activación masiva de macrófagos y niveles de ferritina sérica muy elevados y neurotoxicidad entre otros.

Centrándose en los tipos de neoplasias que va dirigida esta terapia, citan la leucemia linfobástica aguda, Leucemia linfobástica crónica, Leucemia mieloide aguda, Mieloma múltiple, Linfoma de Hodkin y Linfoma No Hodkin.

Mirones et al. (2020) centra su estudio en la administración de CAR-T describiéndola como: Primero se aprueba el tratamiento y se comienza la linfoaféresis del paciente. Necesitando una cifra mínima de linfocitos T con capacidad de expansión (momento crítico, preservar cantidad y calidad, criopreservación) garantizando la seguridad, y trazabilidad con un personal especializado en aféresis y terapias celulares, así como una posterior farmacovigilancia. Segundo la duración de la fabricación de CAR-T (comercialización, aféresis, envío a la compañía y recepción del producto fabricado) está entre 17 y 60 días. Tercero la preparación del paciente días antes de la infusión evaluando su enfermedad y su estado clínico comenzando con la linfodepleción y observar al final los efectos adversos. Tener en cuenta no solo el coste del tratamiento sino los de hospitalización, tratamiento de soporte y fármacos para los efectos adversos.

Aprecian beneficios de la terapia como la gran selectividad de antígenos y especificidad, individualización de pacientes y persistencia de la terapia, así como grandes desafíos como tener equipos multidisciplinares y capacitados para administrarla, costes altos de la terapia, complejidad, recaídas de pacientes entre otros.

8-CONCLUSIONES

En este apartado se van a desarrollar las conclusiones del trabajo organizadas cada una con los objetivos en los que se basa esta revisión.

Objetivo general: Dar a conocer los beneficios del tratamiento CAR-T en pacientes oncológicos.

-Conclusión 1: Se encuentran numerosos beneficios de la terapia CAR-T entre los cuales resaltan especificidad, selectividad de células tumorales, persistencia, individualización de pacientes, duración, reemplazo de fármaco por célula, contacto continuo de células CAR-T con el tumor, identificación rápida de antígenos y potencialización de células T.

Conclusiones de objetivos específicos

Detallar el mecanismo de acción y utilidad de las inmunoterapias.

-Conclusión 2: Las inmunoterapias suponen un avance dentro de los tratamientos antitumorales en la actualidad reduciendo los efectos tóxicos sistemáticos en contraste con las tradicionales y potenciando los beneficios hacia la muerte tumoral. Son terapias más selectivas y específicas, encontrando los anticuerpos monoclonales, inmunoterapias no específicas, con virus oncolíticos, vacunas contra el cáncer o en este caso con células T. Se dirigen específicamente a la célula diana neoplásica para crear una reducción o remisión total del tumor mediante propias células del paciente.

Sintetizar a qué tipos de neoplasias está dirigida esta terapia CAR-T, así como la selección de paciente o paciente tipo.

-Conclusión 3: La terapia CAR-T está dirigida principalmente a neoplasias hematológicas, en concreto a la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin (LH), el linfoma Hodgkin (LH), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mieloide aguda (LMA). Los pacientes tipo para esta terapia son pediátricos o jóvenes menores de 25 (dependiendo de la neoplasia) y sobre todo pacientes con tumores refractarios o con recaídas, al ser una terapia utilizada como segunda opción a las convencionales.

Establecer ventajas e inconvenientes del uso de inmunoterapias y CAR-T.

-Conclusión 4: Las principales ventajas que se encuentran del uso de las inmunoterapias y CAR-T es su alta selectividad de células tumorales y el aumento de actividad y funcionalidad inmunológica como método antitumoral, potenciando las células T en el caso de la terapia CAR-T. A su vez, existe una gran especificidad y persistencia del tratamiento en los tumores hematológicos, uniéndose a receptores específicos y teniendo una eficacia muy potente.

Respecto a sus inconvenientes se encuentran los altos costos de la terapia (fabricación, modificación de células, administración), la complejidad del tratamiento, así como la necesidad de tener personal e infraestructuras adaptadas para realizarla y los efectos adversos que producen (SLC y neurotoxicidad) pudiendo llegar hasta a la muerte del paciente.

Destacar la importancia de la enfermería en el empleo de CAR-T y cuidados integrales al paciente.

-Conclusión 5: El papel de la enfermería en esta terapia es muy importante desde principio a fin, comenzando por el estudio de casos individualizados de cada paciente con un seguimiento de su curso clínico, siguiendo por la preparación del paciente a su previa administración con la linfodepleción y la leucoaféresis para recoger las células T necesarias y siguiendo con su posterior infusión pero sobre todo con los cuidados del post-tratamiento. Estos cuidados son esenciales ya que suelen aparecer efectos adversos a los días y los enfermeros son los encargados de brindar cuidados de calidad, administrar la medicación necesaria y mejorar la salud del paciente tratando de mantenerlos estables y aliviar los síntomas. Para ello se debe tener un equipo multidisciplinar de profesionales y otorgar cuidados integrales a los pacientes.

9-BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi, S., Asghari, M., Abbasi, M., Hajazimian, S., Goleij, P., Behroozi, J., Shademan, B., Isazadeh, A., Baradaran, B. (2023). Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: novel cell therapy for hematological malignancies. *Cancer Medicine*, 12, 7844-7858.
- Cuenca, J., Schettino, M., Vera, K., Tamariz, E. (2022). Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 21 (1), 17-25.
- Dongil, N., Fuentes, F., Lluch, G., De la Torre, M., Navarro, A., Gámez, V. (2020). CAR-T: Luces y sombras. *Ofil-Ilaphar*, 30 (4), 329-333.
- Echeverry, G., Fischer, G., Mead, E. (2019). Next generation of cancer treatments: CAR-T cell therapy and its related toxicities, a review for perioperative physicians. *Anesth Analg.*, 129 (2), 434-441.
- Huang, W., Li, J., Liao, M., Liu, S., Yu, J., Jing, J., Kotani, N., Kamen, Lynn., Guelman, S., Miles, D. (2022). Clinical pharmacology perspectives for adoptive cell therapies in oncology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 112 (5), 968-981.
- Kiesgen, S., Messigner, J., Chintala, N., Tano, Z., Adusumili, P. (2021). Comparative analysis to measure CAR-T cell-mediated cytotoxicity. *Nat Protoc*, 16 (3), 1331-1342.
- Lin, W., Wang, H., Chen, Y., Lin, C., Fan, H., Lee, Y. (2020). Gene modified CAR-T cellular therapy for hematologic malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 8655.
- Sadat, Z., Shahabuddin, S. (2018). Adverse effects associated with clinical applications of CAR engineered T cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 66(4), 283-288.
- Mirones, I., Moreno, L., Patiño, A., Liezeaga, G., Moraleda, J., Toribio, M., Pérez, A. (2020). Inmunoterapia con células CAR-T en hematooncología pediátrica. *Anales de Pediatría*, 93 (1), 59e1-59e10.
- Montserrat, M., Aguilar-Córdova, E., Rojas-Martínez, A. (2017). Inmunoterapia y terapia génica como nuevos tratamientos contra el cáncer. *Colombia Médica*, 48 (3), 137-146.
- Pettitt, D., Arshad, Z., Smith, J., Stanic, T., Holländer, G., Brindley, D. (2018). CAR-T cells: a systematic review and mixed methods analysis of the clinical trial landscape. *Molecular Therapy*, 26 (2), 342-353.

-Raony, C., Corveloni, A., Rigotto, S., Araújo, N., Moscheta, N., Haddad, F., Risuqe, T., Viani de Andrade, P., Delgado, M., Luiz, R. (2022). Cytokines as an important player in the context of CAR-T cell therapy for cancer: their role in tumor immunomodulation, manufacture and clinical implications. *Frontiers in Immunology*.

-Urrego-Callejas, T., Soto-Restrepo, J., Sandoval-álvarez, S., Chvatal-Medina, M., Gómez R., Vásquez, G. (2022). Autoanticuerpos: una manifestación de los eventos adversos inmunológicos de la inmunoterapia en cáncer. *Revista Colombiana de Reumatología*, 29 (1), 3-8.

-Vázquez, A., Mendoza, J. (2021). Células asesinas naturales con el receptor de antígeno quimérico (CAR-NK): terapia emergente contra el cáncer. *Nova*, 19 (37), 11-21.

-Yan, w., Liu, Z., Liu, J., Xia, Y., Hu, K., Yu, J. (2020). Application of chimeric antigen receptor T cells in the treatment of hematological malignances. *BioMed Research International*.

-Young, R., Engel, N., Uslu, U., Wellhausen, N., June, C. (2022). Next generation CAR-T cell therapies. *Cancer Discov.*, 12 (7), 1625-1633

10-ANEXOS

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS TERAPIAS CAR-T
Aumenta el tiempo de hospitalización de pacientes
Se eleva el coste en fabricación y terapias
Toxicidad neurológica produciendo neurotoxicidad
Toxicidad sistémica produciendo síndrome de liberación de citocinas

Tabla 2: Efectos adversos de las terapias CAR-T. Elaboración propia