



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**UTILIDAD DE CÉLULAS CAR-T EN EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

**UTILITY OF CAR-T CELLS IN THE TREATMENT OF CHRONIC
MYELOID LEUKEMIA**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y BANCO DE
SANGRE**

AUTOR

TONY EDMUNDO TELLO ENRIQUEZ

ASESOR

BILLY JOEL SANCHEZ JACINTO

LIMA-PERÚ

2024

ASESOR(ES) DE TRABAJO ACADÉMICO

ASESOR

Billy Joel Sanchez Jacinto

Departamento Académico de Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-7106-4114

DEDICATORIA

Este trabajo a quienes conocí con Leucemia, en el desarrollo de mi vida profesional, que me mostraron fortaleza y fueron inspiración para concluir este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos los organismos públicos y privados, que están al frente en la lucha contra la leucemia mieloide crónica.

Agradezco a la Universidad Peruana Cayetano Heredia y a los docentes de la especialidad de Hemoterapia y Banco de Sangre, por incentivar la investigación, para encontrar soluciones que den mejor calidad de vida a grupo de personas con leucemia.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo monográfico es autofinanciado.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Declaro no tener conflictos de interés y que el presente trabajo es original, no infringe los derechos de propiedad intelectual y cumple con los principios básicos que rigen la práctica investigativa.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

UTILIDAD DE CÉLULAS CAR-T EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA

UTILITY OF CAR-T CELLS IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y BANCO DE
SANGRE

AUTOR

TONY EDMUNDO TELLO ENRIQUEZ

ASESOR

BILLY JOEL SANCHEZ JACINTO

LIMA-PERÚ

2024

11% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado

Fuentes principales

- 10% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 0% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsecuencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

TABLA CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
CUERPO.....	4
CAPITULO I: Leucemia mieloide crónica (LMC).....	4
1.1. Pruebas diagnósticas	4
1.1.1. Imágenes: esplenomegalia -hepatomegalia.....	5
1.1.2. Pruebas de laboratorio.....	5
1.2. Síntomas.....	6
1.3. Fases de evolución	7
1.3.1. Fase crónica:.....	7
1.3.2. Fase acelerada	8
1.3.3. Fase blástica	8
1.4. Tratamiento convencional.....	8
CAPITULO II: Terapia celular CAR-T	12
2.1. Definición: Linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos	12
2.2. Estructura básica de receptores antigénicos quiméricos	13
2.3. Etapas de la terapia.....	14
2.3.1. Preparación del paciente	14
2.3.2. Aféresis	15

2.3.3. Transducción del CAR.....	15
2.3.4. Expansión de células CAR-T.....	15
2.3.5. Formulación	15
2.3.6. Reinfusión	16
2.4. Terapia con células CAR-T.....	16
2.5. Complicaciones clínicas secundarias a la terapia con células CAR-T.....	18
CAPITULO III: Contexto del Sistema de Salud Peruano para la aplicación de la terapia CAR-T.....	20
3.1. Situación epidemiológica.....	20
3.2. Situación de la infraestructura y tecnología	21
CONCLUSIONES	22
RECOMENDACIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24
ANEXOS	36

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica, es una enfermedad hematológica que genera un deterioro prolongado, disminuye los años útiles de vida y que gracias al uso de tratamientos convencionales puede brindar más años de sobrevivencia, pero no ofrece una cura y en muchos casos generan resistencia e intolerancia al tratamiento. Un nuevo enfoque terapéutico denominado terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T), es un procedimiento innovador que en ensayos in vivo e in vitro recientes, ha demostrado ser una opción segura y duradera para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Este trabajo tiene por objetivo analizar el contexto de aplicación de la terapia CAR-T en la LMC, describir diversos estudios internacionales que demuestran la viabilidad de la terapia en pacientes con LMC en sus diferentes fases y describir el contexto peruano frente a la tecnología sanitaria presente, así como la situación epidemiológica que permita aplicar la terapia CAR-T. Para esto, se llevó a cabo una rigurosa búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos como Medline (PubMed), Scopus y SciELO Data. La revisión permitió concluir que, la terapia CAR-T es beneficiosa para pacientes con LMC, teniendo una mayor tasa de éxito frente al tratamiento convencional, sin embargo, aún no se aplica en el contexto peruano.

Palabras clave: Utilidad, Células CAR-T, Tratamiento, Leucemia mieloide crónica.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a hematological disease that causes prolonged deterioration, reduces the useful years of life and, thanks to the use of conventional treatments, can provide more years of survival, but it does not offer a cure and in many cases generates resistance and intolerance to treatment. A new therapeutic approach called chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T), is an innovative procedure that in recent in vivo and in vitro trials, has proven to be a safe and long-lasting option for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). This work aims to analyze the context of application of CAR-T therapy in CML, describe various international studies that demonstrate the viability of the therapy in patients with CML in its different phases and describe the Peruvian context in relation to current health technology, as well as the epidemiological situation that allows the application of CAR-T therapy. For this, a rigorous bibliographic search was carried out in various databases such as Medline (PubMed), Scopus and SciELO Data. The review concluded that CAR-T therapy is beneficial for patients with CML, having a higher success rate compared to conventional treatment, however, it is not yet applied in the Peruvian context.

Keywords: Utility, CAR-T cells, Treatment, Chronic myeloid leukemia.

INTRODUCCIÓN

La aparición de células neoplásicas es producto de un proceso de desregulación del ciclo celular. Desde el punto de vista de la biología molecular, el ciclo celular es producto del equilibrio entre la acción de genes protooncogenes y genes supresores tumorales. Los protooncogenes sintetizan proteínas que impulsan el ciclo celular, mientras que los genes supresores tumorales sintetizan proteínas que detienen el mismo. Cuando este ciclo se desequilibra, por alguna mutación que acontece en alguno de los dos tipos de genes antes citados, se produce el cáncer (1)

El cáncer se caracteriza por la mitosis descontrolada y tiene por nicho cualquier tejido del cuerpo, desde el cual, mediante un proceso conocido como metástasis, se extiende por el cuerpo, logrando colonizar los tejidos a los que llega, produciendo finalmente la muerte de los pacientes (2).

Las células tumorales escapan de los mecanismos inmunitarios, específicamente por la producción de neoantígenos, que son estructuras glucoproteicas que se encuentran en las membranas de las células y son tan variables que los receptores naturales de los linfocitos no pueden reconocer. Otro proceso de escape inmunitario de las células tumorales se debe a que expresan antígenos que normalmente se encontrarían en células no especializadas, como es el caso del CD-19 o el CD-38 (2,3).

La leucemia mieloide crónica (LMC)¹ es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por un incremento en la concentración de leucocitos de la línea mieloide y/o plaquetas. Los pacientes que tienen esta enfermedad presentan síntomas como:

¹ LMC, es la abreviatura de leucemia mieloide crónica.

pérdida de peso, sangrado, dolor óseo, cansancio generalizado y dolor abdominal debido a la esplenomegalia. Representa el 20% de los tipos de leucemia y se caracteriza por presentarse en la población adulta (3).

Existen diversas terapias para la LMC. Una de esas terapias alternativas es el uso de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)², el cual consiste en la extracción de los linfocitos del organismo, mediante un mecanismo de leucoféresis, su manipulación genética para que tengan la capacidad de reconocer diversos antígenos de las células tumorales, por ejemplo, el CD-19, y poder eliminarlas (4,5).

En el Perú la LMC es una de las cinco neoplasias malignas más frecuentes en varones (Navarro, 2010) Su tratamiento básicamente se realiza en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)³ y su tratamiento básico consiste en la quimioterapia, que tiene mucha toxicidad y representa porcentajes de éxito muy variables, dependiendo de la respuesta de cada paciente (3,6).

Así pues, la quimioterapia es la única opción de los pacientes con LMC en Perú, sin embargo, no es la única terapia en el mundo. Existen otras terapias que pueden extender el tiempo de vida de los pacientes y darles más expectativas, siendo la terapia CAR-T una de ellas. Y gracias a los descubrimientos de los antígenos correctos para la elaboración de las células CAR-T, son una terapia viable. Es por esto, que la presente monografía trata de explorar los aspectos técnicos y epidemiológicos de la terapia CAR-T, analizando su posibilidad de aplicación en el sistema de salud peruano, buscando siempre el beneficio del paciente (7,8).

² CAR-T, es la abreviatura en inglés para linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos.

³ INEN, son las siglas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

OBJETIVOS

- Analizar el contexto de aplicación de la terapia celular CAR-T en leucemia mieloide crónica.
- Describir ensayos, que demuestran la viabilidad del uso de la terapia celular CAR-T en pacientes con leucemia mieloide crónica.
- Describir en el contexto peruano, la situación epidemiológica y tecnologías sanitarias frente a leucemia mieloide crónica

CUERPO

CAPITULO I: Leucemia mieloide crónica (LMC)

La leucemia es un tipo de cáncer originado en las células madre sanguíneas, estas se pueden clasificar en aguda o crónica; dependiendo de su progresión sin administración de tratamiento; aguda si progresa rápidamente y genera células inmaduras y crónica si produce lentamente células inmaduras y se llega a tener una proporción de células maduras. A la vez las leucemias se pueden clasificar según el tipo de glóbulo blanco que se vuelve canceroso ya sea de linaje mieloide o linfocítico (9,10).

La leucemia mieloide crónica es de progresión lenta, se la considera como una enfermedad mieloproliferativa crónica que tiene como base genética la formación de un oncogén de fusión conocido como ABL-BCR, produciendo una oncoproteína denominada Bcr-Abl, que es una tirosina cinasa constitutivamente activa que desencadena una serie de señales de transducción que inducen la proliferación celular no controlada e inhiben la apoptosis de las células madre de la línea mieloide. Este protooncogén resulta de una translocación entre el cromosoma 9 y 22, y es conocido como “cromosoma Philadelphia- Ph”, que puede observarse mediante pruebas de citogenética molecular (FISH, por ejemplo) en una biopsia de médula ósea (2,11).

1.1. Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la LMC, está basado en la clasificación de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴, en su versión revisada el 2016 y

⁴ OMS, son las siglas de Organización Mundial de la Salud.

criterios brindados por diversas sociedades internacionales, en las cuales las pruebas morfológicas y genéticas, se hacen indispensables.

1.1.1. Imágenes: esplenomegalia -hepatomegalia

La esplenomegalia es un síntoma que se encuentra en un 50% de los casos con LMC y la hepatomegalia en un 10% de los casos; causado por la infiltración de sinusoides hepáticos y pulpa roja por las células mieloides; que generan los síntomas de: sensación de saciedad precoz por compresión gástrica, dolor en hipocondrio izquierdo y distensión abdominal. Estos síntomas aparecen en la etapa crónica de la LMC, y un examen de imágenes puede permitir un diagnóstico precoz (1,12,13).

1.1.2. Pruebas de laboratorio

- Análisis hematológicos:

Hemograma: Esta prueba permite evaluar el número de leucocitos eritrocitos, plaquetas, hemoglobina. En los pacientes con LMC, es común encontrar: aumento de leucocitos, disminución de eritrocitos y hemoglobina, aumento o disminución de la cantidad plaquetaria según el estadio de la enfermedad y disminución en el número de las células blásticas (14).

Frotis de médula ósea roja: esta prueba permite una evaluación directa de las anomalías de maduración de las células sanguíneas, su cantidad, distribución y contenido de hierro. En la fase crónica, según la OMS, se detecta hiperplasia, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie leucopoyética, escasos blastos, predominio de mielocitos y metamielocitos (1)

- Análisis citogenéticos - Cromosoma Filadelfia (Ph): Este estudio de la morfología de los cromosomas, permite determinar las alteraciones numéricas y estructurales de las células como es el caso del cromosoma Philadelphia (Ph) (15).

- Análisis moleculares: Oncogén BCR-ABL: Esta prueba tiene la capacidad de detectar una célula leucémica entre 100,000 y 1,000,000 células normales. Puede ser un estudio BCR/ABL1 cualitativo (RT-PCR), para detectar la presencia del reordenamiento o un estudio BCR/ABL1 cuantitativo (qRT-PCR) que cuantifica los transcritos BCR-ABL1 respecto de un gen control (ABL) (12,14).

Este permite identificación del cromosoma Ph, de la translocación recíproca de t (9;22) (q34; q11), donde según la sociedad argentina de hematología el 95% de los casos presenta estas translocaciones y el 5% puede presentar variantes de la translocación clásica o cromosoma Ph enmascarado o críptico (1).

1.2. Síntomas

Hasta un 50% de los pacientes con LMC permanecen asintomáticos durante el desarrollo de la enfermedad, en la fase inicial un 50% de los casos es indolente “asintomática”, pero a medida que la enfermedad evoluciona, se produce la aparición paulatina de signos y síntomas, dividiendo a esta enfermedad en 3 fases marcadas: la fase crónica, fase acelerada y fase blástica (16,17).

a. Asintomática: Coincidente en su mayoría con la fase crónica que puede durar en promedio de 5 a 7 años, en la cual el recuento de células blásticas

es menor al 10% y hay un aumento en el número de leucocitos y plaquetas (18).

b. Sintomática: LMC, es una enfermedad de desarrollo lento, pero algunos signos y síntomas característicos que ayudan a su detección son (19):

- Debilidad
- Fatiga
- Anorexia
- Fiebre
- Sensación de plenitud abdominal (cuadrante superior izquierdo)
- Artritis gotosa
- Leucostasis
- Pérdida de peso
- Sudoración nocturna
- Hemorragias
- Hematomas
- Linfadenopatias

1.3. Fases de evolución

1.3.1. Fase crónica:

Esta fase tiene una duración variable, puede ser de 4 a 6 años, aquí se encuentran aproximadamente el 90% de las personas con LMC, y se caracteriza por que la sangre y médula ósea contiene menos del 10% de blastocitos. Clínicamente el paciente puede presentar fatiga, palidez, distensión abdominal, fiebre, pérdida

de peso, entre otros. Además, en esta fase el tratamiento es eficaz, logrando aumentar la esperanza de vida a los pacientes (20).

1.3.2. Fase acelerada

Existen diversas definiciones para esta etapa, ya que presenta en 2 de cada 3 pacientes y tienen una duración aproximada de 18 meses, clínicamente se encuentra entre 10% - 19% de blastocistos en sangre y médula ósea roja; un 20% de basófilos en sangre periférica; esplenomegalia o trombocitopenia (20,21).

1.3.3. Fase blástica

En esta fase, el tiempo de supervivencia de los pacientes es aproximadamente de 2 a 4 meses, las células de la LMC, pueden presentar cambios genéticos y parecerse a células inmaduras de la leucemia linfoblástica. En esta etapa existe resistencia al tratamiento y clínicamente se caracteriza por la presencia de 30% más de células blásticas en médula ósea, fiebre, dolor, pérdida de peso y aumento del tamaño de nódulos linfáticos (20).

1.4. Tratamiento convencional

1.4.1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁵ a partir de un donante (trasplante alogénico)

Denominado trasplante de médula ósea, este es un procedimiento que requiere de obtención de células progenitoras, capaces de regenerar la función medular luego de ser trasplantadas. Debe llevarse a cabo entre dos individuos con diferencias genéticas, pero con la mayor identidad posible de antígenos del sistema HLA (22).

⁵ TPH, es la abreviatura de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Entre los años '60 y '70, el 90% de pacientes requería de un trasplante de médula ósea alogénico para recuperarse, aunque solo 1 de cada 4 pacientes sobrevivía al procedimiento. En el 2019 a nivel mundial se realizaron 3444 trasplantes de progenitores hematopoyéticos de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Siendo 1298 de estos alogénicos; datos que comparados con el 2018 evidencian un aumento del 2% de trasplantes (23).

A la vez en España un estudio analizó, la evolución de 68 pacientes con enfermedades genéticas sometidos a TPH, de los cuales la tasa de supervivencia a 9 años es de 0.74 y la tasa de supervivencia libre de evento es de 0.66; evidenciándose resultados favorables para el procedimiento de TPH (24).

1.4.2. Tratamiento farmacológico

Hoy en día, la mayoría de pacientes de leucemia mieloide crónica no requieren de un trasplante de médula ósea para su tratamiento, esto se reserva para casos muy excepcionales.

- Quimioterápicos: Son medicamentos que frenan indistintamente el crecimiento celular, permiten normalizar el recuento leucocitario, pero no actúan sobre el cromosoma Filadelfia, no curan, ni disminuyen el riesgo de evolución a fase aguda. Entre los más usados en el mercado actual están: hidroxiurea, citarabina, busulfán ciclofosfamida y vincristina (16,25).

- Inmunomoduladores: Estos fármacos, se usan para mejorar la respuesta inmunitaria, y permiten obtener respuesta en semanas al disminuir la proliferación de las células leucémicas. Entre ellos las más usados son los interferones (INF), específicamente el interferón alfa, una citocina que induce

la activación de los linfocitos citolíticos naturales y células dendríticas, además desacelera la multiplicación o estimula la destrucción de células cancerosas. También otra citocina comúnmente usada, son las interleucinas (IL), dentro de las cuales IL-2, genera un aumento de leucocitos específicamente las células T citolíticas y los linfocitos citolíticos naturales. Dentro de este grupo también resaltan algunos medicamentos como son la talidomida, lenalidomida, palidomida y imiquimod (26).

- Inhibidores de la tirosincinasa (TKI)⁶: Fármacos encargados de detener selectivamente el incremento de células leucémicas, mediante la inhibición de la tirosincinasa citoplasmática producida por el gen BCR-ABL, proteína que es causante de la translocación que da lugar al cromosoma Filadelfia (20).

Un estudio uruguayo, planteó como objetivo evaluar los resultados de 316 pacientes con tratamiento con inhibidores de tirosincinasa para LMC, desde enero del 2005 hasta mayo del 2016. Concluyendo que no existen diferencias en la sobrevida, ni en fallo de tratamiento entre las distintas marcas de imatinib, fármaco de primera generación; además los perfiles de seguridad son similares entre las diferentes marcas de imatinib y los inhibidores de tirosincinasa de segunda generación. En la actualidad se tienen cinco fármacos, disponibles para consumo (24):

- Imatinib
- Desatinib (Sprycell)
- Nilotimid
- Bosutinib

⁶ TKI, es la abreviatura para inhibidores de la tirosincinasa.

– Ponatibib (Iclusig)

Aunque el objetivo del tratamiento con TKI, es lograr en primera instancia una respuesta hematológica completa y luego una respuesta citogenética completa significativa, caracterizada porque ya no se encuentran células con el cromosoma Filadelfia en las pruebas citogenéticas de rutina. (comprobada con pruebas moleculares o citogenéticas). A la actualidad las investigaciones demuestran que este objetivo está lejos de poder lograrse con este tipo de tratamiento (27,28).

El uso de TKI, ha logrado mejorar la supervivencia ante la LMC, dando esperanza de 10 años o más aun 80% de pacientes y aunque este tratamiento comparado con la quimioterapia convencional ha mejorado la esperanza de vida, no es una cura y que existe un bajo nivel residual de positividad de la transcripción de BCR-ABL1 que se pudo detectar por PCR cuantitativa (29).

Tessa Holyoake, realizó ensayos que demostraron: la persistencia del gen BCR-ABL1 tras la inactivación de las células madre de la leucemia. También exploró los mecanismos subyacentes a la insensibilidad de las células madre de la LMC, en primera instancia al imatinib (medicamento TKI), concluyendo que es requerido otro método para tratar eficazmente la enfermedad (30).

En los últimos años se han realizado avances para encontrar una “cura” a LMC, una de las más revolucionarias es el uso de células T con CAR para que puedan atacar a las células madre de la LMC, la cual ensayos *in vitro* revelan conclusiones alentadoras (31).

CAPITULO II: Terapia celular CAR-T

La terapia celular con células T portadora de antígeno quimérico (con siglas en inglés CAR-T), es un tratamiento antitumoral, con resultados prometedores en neoplasias hematológicas; considerado dentro del grupo de inmunoterapias adoptivas. Este tratamiento se fundamenta en la posibilidad de lograr que mediante mecanismos externos las células T del paciente se adapten a reconocer antígenos de células tumorales y las destruyan, ejerciendo un efecto antitumoral (32,33).

El enfoque terapéutico del uso de estas células consiste, como describe Gómez y colaboradores en: *“recolectar células T policlonales de la sangre circulante por medio de aféresis, a las que mediante un vector viral se les insertan genes que codificarán un receptor antigénico quimérico, que a su vez consiste en una fracción scFv dirigida contra un antígeno tumoral conocido”* (4).

2.1. Definición: Linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos

Los linfocitos T, son células desarrolladas en el timo, que mediante reagrupamientos genéticos generan clones que poseen receptores de célula T (TCR)⁷, que químicamente es un heterodímero que se ancla a los linfocitos T, compuesto por dos subunidades alfa y beta que se unen con cadenas gamma, delta y épsilon y la cadena invariable CD3 ζ (31,34).

Luego los linfocitos T maduros vírgenes, circulan por la sangre hasta unirse a un antígeno, lo cual desencadena su diferenciación y proliferación en células de memoria. Para el reconocimiento del antígeno el linfocito requiere de las células presentadoras de antígeno (CPA)⁸, que procesan y presentan los péptidos

⁷ TCR, es la abreviatura de receptores de célula T.

⁸ CPA, es la abreviatura de células presentadoras de antígeno.

antigénicos en el marco de las moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad. Logrando que cada TCR sea específico para un antígeno (3). En contraparte las células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR)⁹, son células T con una construcción artificial, a estas se les ha introducido un gen artificial en el genoma, para modificar la estructura de TCR, la cual se logra obteniendo linfocitos T sanos mediante leucoféresis, seguido de su expansión in vivo y modificación genética para luego infundirlos nuevamente en los pacientes (31,33).

2.2. Estructura básica de receptores antigénicos quiméricos

La estructura del CAR, se puede dividir funcionalmente en tres regiones (31):

- Dominio extracelular: permite la identificación del antígeno y la afinidad general.
- Dominio intracelular: permite la transducción de señales.
- Región transmembrana: conecta los dominios mencionados.

La mayoría de diseños incluyen una región bisagra que ayuda a la unión de las partes. De las partes mencionadas, los linfocitos T con CAR, se entiende como la unión secuencial de dominios intracelulares, mejorados (31,35).

A la actualidad existen 4 generaciones de células T con CAR, en la primera generación, se unía un domino extracelular (que es un fragmento variable de cadena única (scFv), un espaciador y la cadena CD3 ζ); en la segunda generación se incluye la molécula CD28, para mejorar la activación de las células T; en la tercera generación, se incluyen una amplia gama de unidades de señalización (CD28,

⁹ CAR, es la abreviatura para receptores antigénicos quiméricos.

41BB, OX40, DAP10, junto con la cadena CD3 ζ), lo que aumento la potencia para secreción de citocinas y la persistencia *in vivo* y en la cuarta generación se incluyen señales (IL-12 e IGF- γ) para mejorar la secreción de citoquinas inducibles y su aplicación en tumores sólidos. Revisar figura N°1 (31,36,37).

Actualmente también se tienen CAR bioespecíficos y CAR compuestos, que son específicos y permiten identificar dos antígenos diferentes, para mayor especificidad; a la vez se hace uso de los CAR inhibidores, para un ajuste fino de la citotoxicidad y minimizar los efectos (31).

2.3. Etapas de la terapia

2.3.1. Preparación del paciente

Se realiza la evaluación de idoneidad a los pacientes, para determinar si son candidatos a someterse a esta terapia. Las características que debe poseer el paciente son: poseer un cáncer (+) para el antígeno al que se dirige CAR, poseer número adecuado de linfocitos que se puedan extraer para generar los CAR-T, no tener infecciones activas, no tener afecciones cardiovasculares, neurológicas o inmunológicas y poseer un aparente buen estado general de salud (38,39).

Diversos tratamientos CAR-T ya han sido aprobados por la agencia de administración de alimentos y medicamentos de los estados Unidos (siglas en ingles FDA)¹⁰. Sin embargo, al ser esta terapia altamente personalizada y estar asociada a efectos secundarios serios que pueden ser mortales requiere una

¹⁰ FDA, es la abreviatura en inglés para agencia de administración de alimentos y medicamentos de los estados Unidos.

adecuada comunicación al paciente y su consentimiento para someterse a este procedimiento (40).

2.3.2. Aféresis

Proceso por el cual se recolectan los linfocitos T, en el cual la sangre de una persona circula por una máquina que filtra los linfocitos y devuelve la sangre a la persona. Este proceso dura de 2 a 3 horas, en este proceso, los niveles de calcio pueden disminuir lo que genera en el paciente adormecimiento, hormigueos o espasmos musculares (39)

2.3.3. Transducción del CAR

Los productos de la aféresis, se crio-conservan, almacenan y transportan para ser activados in vitro a fin de favorecer la expresión del CAR, mediante la estimulación con anticuerpos anti-CD3, combinación con anticuerpos anti-CD28 o co-cultivo con células mononucleares de sangre periférica (35).

2.3.4. Expansión de células CAR-T

En este paso las células CAR-T, son expandidas in vitro, para incrementar su número y posteriormente realizar la formulación.

2.3.5. Formulación

Se realiza la manipulación genética de las células T, para introducir el CAR, que se dirige a un antígeno asociado a tumores específico. Esta transferencia genética, se realiza mediante vectores lentivirales, gamma-retrovirales o mediante electroporación (35).

A la vez se realiza la expansión de las células T modificadas, mediante matraces de cultivo celular, bolsas de cultivo estáticas, biorreactores o

utilizando el dispositivo CliniMACS Prodigy System. Luego estas se lavan, concentran, criopreservan y transportan para la administración al paciente. Las células CAR-T elaboradas deben a ver pasado por los controles de calidad, como son los que indica la FDA (41).

2.3.6. Reinfusión

Antes de realizar este paso, se aplica un tratamiento quimioterápico de linfodepleción, el cual debe realizarse días antes de la infusión con CAR-T, buscando que el recuento de linfocitos sea menos de 1000 células/uL, con el objetivo de mejorar la expansión y persistencia de las CAR-T, reducir la carga tumoral, mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad (39,41).

Durante la infusión de las células CAR-T, el paciente debe estar en buen estado general de salud, y las dosis de células infundidas son según el protocolo del producto. Después de la aplicación se realiza un monitoreo necesario por 10 días y se recomienda que el paciente permanezca cerca del centro de atención por 4 semanas por posibles efectos adversos (10).

2.4. Terapia con células CAR-T

La aplicación de las células T con CAR, se ha ampliado a la forma indolente de la leucemia mieloide, denominada LMC, la cual es una neoplasia con índice de prevalencia elevado a nivel mundial. Es así que diversos estudios revelan su potencial para atacar esta enfermedad (33).

Warda y colaboradores, desarrollaron un estudio preclínico el cual demostró por primera vez todo el proceso de producción y validación de células CAR-T, dirigidas a células madre de la LMC que expresan el IL1RAP, el cuál es un antígeno asociado

a tumores de superficie celular, que promete menor toxicidad y mayor eficacia. Concluyendo que la aplicación de las células CAR-T en LMC es beneficioso para pacientes que no responden o son intolerantes a las TKI y pacientes con LMC en fase blástica (42,43).

Otro estudio que proporciona una base sólida para mencionar la eficacia de la terapia basada en células CAR-T dirigidas al IL1RAP, en células madre de la LMC, es el de Agerstam y colaboradores, quienes realizaron la administración *in vivo* de anticuerpos IL1RAP en ratones trasplantados con células de LMC, lo cual resultó en respuesta terapéutica mediana, por lo cual concluyeron que el estudio de esta terapia contra LMC, es relevante (44).

También se puede mencionar, un reporte de caso informando del primer paciente con LMC con crisis blástica, luego de una larga remisión (5 años) sin tratamiento de TKI y con anomalías genéticas diferentes a la BCR-ABL1, tratado con células CAR, con antígeno dirigido a CD19 y CD22, en el cual se obtuvieron resultados favorables con la terapia. Concluyéndose que la inmunoterapia con CAR-T, ofrece opciones más efectivas (45).

Zhao y colaboradores diseñaron un forma de evaluar el efecto de las celular CAR-T específicas de IL1RAP en la inducción de la apoptosis en células de LMC, en la cual usaron IL1RAP, que es un marcador de superficie específico e indicador de carga tumoral, para el cual se diseñaron células CART-T, con señal secundaria de CD137, encontrando mayor tasa de apoptosis y menor proliferación de células leucémicas además durante el proceso no se detectaron secreción de citocinas por apoptosis de células diana mediadas por CAR-T. Concluyéndose que el uso de

CAR-T, tiene un potencial terapéutico, pero se recomienda más estudios de las especificaciones del IL1RAP *in vivo* (46).

Los estudios demuestran el éxito de la terapia CART-T, diseñada para IL1RAP, con correceptor para los receptores de IL1 e IL33 en estudios *in vitro* como *in vivo*, además de que la aplicación de esta técnica tiene un perfil de efectos secundarios poco dañinos sobre las células hematopoyéticas sanas (46,47).

2.5. Complicaciones clínicas secundarias a la terapia con células CAR-T

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC), originado por la infusión de células CAR-T, se asocia a complicaciones severas e incluso la muerte, por reacciones inmunológicas, cardiológicas o neurológicas. Este síndrome se manifiesta entre el primer y noveno día de tratamiento, aunque en algunos casos puede demorar 2 semanas a más en manifestarse (48).

Las primeras manifestaciones son fiebre, seguida de taquicardia sinusal e hipotensión, en algunos casos se puede presentar disnea e hipoxia secundaria a edema pulmonar por extravasación. Las alteraciones neurológicas, son los más preocupantes, inician con alucinaciones, delirio, trastornos cognitivos, ataxia, disfasia, convulsiones, parálisis, defectos de sensibilidad o somnolencia. Estos síntomas, son generados por la toxicidad neurológica asociada en el pico de proliferación de las células T *in vivo* y los niveles de citoquinas. También se pueden generar infecciones, ya que la terapia de CAR-T, reducen el número de glóbulos blancos, otros efectos son alteración hepática o renal, desequilibrio electrolítico, síndrome de lisis tumoral o alteraciones en la coagulación que generan diátesis hemorrágica (32,49).

Se debe tener en consideración que los efectos secundarios varían dependiendo de tipo de inmunoterapia, dosis, salud de la persona, tipo de cáncer, avance del cáncer; por lo que no todos los pacientes presentan complicaciones o hay variación entre los efectos producidos y los órganos que pueden ser afectados (32,50).

Los efectos graves mencionados como son la encefalopatía, coagulopatía, hipoxia y neurotoxicidad, pueden ser disminuidos cuando se aplican inhibidores del punto de control inmunitario para generar una disfunción en las células *natural killers* (NK), como se ha mencionado antes con los descubrimientos de los receptores específicos para diseño de las CAR-T, se generó un gran avance en esta terapia, disminuyendo los efectos secundarios (51).

En sus inicios cuando la terapia CAR-T, se aplicó a pacientes con leucemia mieloide crónica o aguda, generó efectos secundarios graves, debido a la expresión no restrictiva de los antígenos de la leucemia, el objetivo de las células T con CAR, era células mieloides y células precursoras de la médula en general, por lo que esto generaba una mielotoxicidad significativa y una fase citopénica prolongada (31,32).

Una vez empezado el tratamiento, es requerido un monitoreo continuo del paciente evaluando funciones vitales, parámetros neurológicos, hematológicos, electrolíticos, cardiológicos, así como marcadores de inflamación. Para la detección de anomalías y realizar tratamiento de soporte o tomar medidas para evitar un daño severo a órganos. Respecto a esto es necesario tener guías de tratamiento y medidas de soporte en los centros en los que se realiza este procedimiento (32).

CAPITULO III: Contexto del Sistema de Salud Peruano para la aplicación de la terapia CAR-T

En el 2010 se publicó un artículo en el cual un grupo de onco-hematólogos evaluaron las condiciones de los recursos sanitarios para tratar la LMC en Perú, el cual concluyó que: los recursos en atención sanitaria se distribuyen adecuadamente en relación a las pautas terapéuticas internacionales y a las demandas específicas de cada fase de la LMC. Sin embargo, también se menciona que la tasa de pacientes con resistencia a tratamientos con TKI es elevada y ocasiona un aumento en costos de los tratamientos con el imatinib o desatinib, por lo que se considera que los costos de implementar nuevas tecnologías, como es el CAR-T, deberían tomarse en cuenta (3).

3.1. Situación epidemiológica

En Perú, la LMC, es la patología diagnosticada en 15% del total de tipos de leucemias y con mayor frecuencia en varones. Respecto a los menores de 15 años representa del 2-3% de leucemias diagnosticadas, con una incidencia de 0.6-1.0 casos por millón y en adolescentes de 15-19 años representa el 9%, con una incidencia de 2.1 por millón. Además, en cuanto avanza la edad del paciente aumenta el riesgo de que la enfermedad presente características más agresivas (52,53) .

La vigilancia epidemiológica del cáncer registro que entre 2006 - 2011, un total de 5561, pacientes con neoplasia hematológica, así mismo se sabe que aproximadamente 1350 personas por año fallecen por leucemia (54).

Respecto a la leucemia crónica, Diario Médico, refiere en su publicación que el INEN reportó que se diagnostican de 30-35 nuevos casos al año, de los que el 65% son varones y el 50% jóvenes (55).

3.2. Situación de la infraestructura y tecnología

El 2022, el INEN, publicó un informe de revisión de tecnología sanitaria para leucemias, donde se observa que los tratamientos ofrecidos están en base a clofarabina, ciclofosfamida y etopósido, como a la vez los tratamientos convencionales que se manejan en los documentos técnicos, incluyen en su lista de medicamentos a la prednisona, vincristina, daunorubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, lenograstim, entre otros. Estos tratamientos son las medidas convencionales que ofrece el sistema de salud, pero que a comparación con otros tratamientos vanguardistas que se ofrecen a nivel mundial, muestran el poco interés que se tiene respecto a dar una real calidad de vida y mayor tiempo de supervivencia a las personas con LMC (56–58).

Desde el 2010 con el artículo de Navarro y colaboradores, se expresa, de forma científica y verificable la necesidad de invertir en nuevas tecnologías, que den mejor tratamiento a la LMC; como a su vez, desarrollar más investigación en esta área (3).

CONCLUSIONES

- La terapia con células CAR-T, es beneficiosa para pacientes con leucemia mieloide crónica, brindando resultados prometedores, al atacar específicamente a las células que expresan IL1RAP.
- La evidencia demuestra que el tratamiento convencional con TKI, genera resistencia y rechazo de medicación a largo plazo en cifras mayores al 50%, por lo que el uso de CAR-T, es beneficioso.
- En el contexto peruano, los tratamientos ofrecidos para la LMC, son los convencionales. Sin embargo, la necesidad de la inversión en tecnología de vanguardia es relevante por sus resultados comprobados para mejorar la calidad de vida e incrementar el tiempo de supervivencia de las personas con LMC.
- La especialización y capacitación del personal de salud proporcionan una visión amplia y transversal de todos los aspectos necesarios para poner en marcha esta terapia teniendo en cuenta los conocimientos y técnicas de ingeniería celular. Así pues, el tecnólogo médico especializado en banco de sangre, podría desarrollar más capacidades en beneficio de pacientes con LMC y de la población en general.

RECOMENDACIONES

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la aplicación de la terapia con células CAR-T, aplicadas a las leucemias linfoides como a otros tipos de cánceres.
- Incentivar al sector privado y público a aplicar tecnología de vanguardia, como es la terapia con células CAR-T, para que sea considerada como tratamiento de elección ante la leucemia
- Incentivar el estudio de la metodología CAR-T, para la aplicación de estos protocolos en una variedad de cánceres y poder brindar posibles soluciones a esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beligoy L, Bendek G, Bengió R, Bullorsky L, Enrico A, Franceschi E, et al. Leucemia mieloide crónica. In: Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología; 2019. p. 461–80.
2. ¿Qué es la leucemia mieloide crónica? [Internet]. [consultado 21 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/acerca/que-es-leucemia-mieloide-cronica.html>
3. Navarro Cabrera J, Carracedo Gonzáles C, Samanez Figari C, Vargas Castro O, Arteta Altamirano C, Garrido Lecca de la Piedra S, et al. Uso de recursos sanitarios para tratar la leucemia mieloide crónica en Perú. Acta médica Perú [Internet]. 2010 [consultado 21 de marzo de 2023];53–61. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172010000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. León AGD, Alvarado-Navarro DM, Rodríguez-Zúñiga AC, Coronado-Alejandro EU. Perspectivas sobre la terapia CAR-T en México. Revista Mexicana de Medicina Transfusional [Internet]. 2022 [consultado 21 de marzo de 2023];14(S1):s107-110. Disponible en: www.medigraphic.com/medicinatransfusionalwww.medigraphic.org.mx
5. Kayal S. La terapia CAR-T, una revolución en el abordaje del cáncer. Sant Joan d'Alacant; 2020.

6. Acebal C, Tutora A, González M, Garrachón V. Estrategias de producción de células CAR-T para uso alogénico: una revisión sistemática. 2022 [consultado 21 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/54668>
7. Jin X, Zhang M, Sun R, Lyu H, Xiao X, Zhang X, et al. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Mar 21];15(1):1–5. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01308-1>
8. Gamberale R. CAR T cells: Fundamentos de esta prometedora terapia inmunológica. *Sociedad Argentina de Hematología*; 2014. p. 28–31.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
10. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2023 Oct 23];359(6382):1361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567707/>
11. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017 Aug 1;81:116–29.

12. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer Journal* 2023 13:1 [Internet]. 2023 Apr 24 [cited 202 Aug 28];13(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00823-9>
13. González JLG, Núñez JM. Esplenomegalia gigante en la leucemia linfocítica crónica. *Revista Cubana de Cirugía* [Internet]. 2015 Feb 9 [consultado 22 de marzo de 2023];53(4):408–14. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
14. Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia mielode crónica: La información más reciente para pacientes y cuidadores. Vol. 1. New York; 2019. 1–68 p.
15. Cruz Velásquez J, Arcos Fonseca DM, Chávez Jacal MS, de la Paz Sánchez Hernández M, Margarita Sánchez Martínez D, Galicia Guerrero S, et al. Diagnóstico citogenético y seguimiento molecular en la leucemia mieloide crónica. *Especialidad Médica Quirúrgica*. 2013 Jul;18(3):253–9.
16. Cervantes F, Del Cañizo C, Román J, Sureda A, Tomás J. ¿Qué es la leucemia mieloide crónica? Información general sobre la enfermedad [Internet]. *AEAL Explica*. Vol. 1. Madrid: Asociación Española de Afectados por Linfomas, Mieloma y Leucemias.; 2008 [consultado 21 de marzo de 2023]. 1–50 p. Disponible en: www.aeal.es
17. Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Salama M, et al. *Hematology. Basic principles and practice* [Internet]. 8th ed. Vol. 1. Elsevier;

2022 [cited 2023 Oct 23]. 1–2512 p. Available from:
<https://www.us.elsevierhealth.com/hematology-9780323733885.html?nosto=nosto-page-category1>

18. Pablo Meza-Espinoza J, Ramón González-García J, Alfredo Contreras-Gutiérrez J, Judith Picos-Cárdenas V. Leucemia mieloide crónica: Un artículo de divulgación científica. *REVMEDUAS* 257 Rev Med UAS [Internet]. [consultado 22 de marzo de 2023];12(3):2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.010>
19. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Mfar, editor. Barcelona; 2020. 1–105 p.
20. Morales C, Torres Cárdenas V, Valencia Z JE, Ribón G, Manrique H RD. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *CES Medicina* [Internet]. 2010 [consultado 31 de marzo de 2023];24(1):97–108. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052010000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=es
21. Leucemia - mieloide crónica - CML - en adultos: Fases | Cancer.Net [Internet]. [consultado 11 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-mieloide-crónica-cml-en-adultos/fases>
22. Rifón JJ. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2006 [consultado 22 de abril del 2023];29(2):137–51. Disponible

en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. El trasplante de médula ósea ha crecido un 50% en la última década en España | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia [Internet]. [consultado 22 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/MemoriaREDMO>
24. López-Granados L, Torrent M, Sastre A, Gonzalez-Vicent M, Díaz de Heredia C, Argilés B, et al. Trasplante de progenitores hematopoyéticos con intensidad reducida en enfermedades genéticas. Experiencia del grupo GETMON (Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños). *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2018 Abr 1 [consultado 22 de abril del 2023];88(4):196–203. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-trasplante-progenitores-hematopoyeticos-con-intensidad-articulo-S1695403317300826>
25. Tratamiento de la leucemia mielógena crónica (PDQ®)–Versión para pacientes - NCI [Internet]. [consultado 22 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq>
26. Inmunomoduladores - NCI [Internet]. [consultado 22 de abril del 2023]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inmunomodulador>

27. Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Types of Treatment | Cancer.Net [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/types-treatment>
28. Ernesto Novoa-Gregorio J, Teixeira-Fernández R, Ernesto Novoa J. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia, a Change in the Paradigm. *Rev Hematol Mex.* 2014;
29. Carella AM, Goldman JM, Martinelli G, Melo J V., Perrotti D. Chronic myeloid leukemia: the basis of treatment for tomorrow. *Haematologica* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 May 23];96(12):1737–9. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6142>
30. Cools J. In memory of Tessa Holyoake and Her Work on Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells. *Hemasphere* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 26];1(1). Available from: </pmc/articles/PMC6745982/>
31. Pratap S, Zhao ZJ. Finding new lanes: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for myeloid leukemia. *Cancer Rep (Hoboken)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 May 22];3(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671999/>
32. Burgaleta Alonso de Ozalla C. Visión actual de la terapia con células CAR-T. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*. 2022 May 30;7(1):83–90.

33. Caron J, Parth S. CAR T-Cell t, An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America. Vol. 1. Elsevier; 2023. 1–240 p.
34. Chávez Sánchez FR, Rojas-Lemus M, Fortoul van der Goes TI, Tenorio Zumárraga EP. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2017 [consultado 28 de mayo de 2023];36–44. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500036
35. Davila ML, Brentjens R, Wang X, Rivière I, Sadelain M. How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19. Oncoimmunology [Internet]. 2012 Dec 12 [cited 2023 Jun 11];1(9):1577. Available from: </pmc/articles/PMC3525612/>
36. Kozani PS, Kozani PS, O'Connor RS. Humanized Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells. Journal of Cancer Immunology; Volume 3(Issue 4):183-187 [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2023 May 28]; Available from: <https://www.scientificarchives.com/article/humanized-chimeric-antigen-receptor-CAR-t-cells>
37. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, Nisar S, Merhi M, Hashem S, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. Journal of Translational Medicine 2023 21:1 [Internet]. 2023 Jul 7 [cited 2023 Oct

- 23];21(1):1–36. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-04292-3>
38. Leukemia & Lymphoma Society | Blood Cancer Leaders | LLS [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.lls.org/>
39. Dolores M, Croche Z. Inmunoterapia de células T con receptot de antígeno quimérico (CAR-T): La nueva era en el tratamiento del cáncer. Sevilla; 2019 Feb.
40. American Cancer Society. cancer.org. 2022 [consultado 30 agosto del 2024]. Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html>
41. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jun 11];53:164–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462761/>
42. Warda W, Larosa F, Da Rocha MN, Trad R, Deconinck E, Fajloun Z, et al. CML Hematopoietic Stem Cells Expressing IL1RAP Can Be Targeted by Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells. *Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 23];79(3):663–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514753/>

43. Rivière I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors: A Cell and Gene Therapy Perspective. *Mol Ther* [Internet]. 2017 May 3 [cited 2023 Oct 23];25(5):1117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456379/>
44. Ågerstam H, Hansen N, Von Palffy S, Sanden C, Reckzeh K, Karlsson C, et al. IL1RAP antibodies block IL-1–induced expansion of candidate CML stem cells and mediate cell killing in xenograft models. *Blood*. 2016 Dec 8;128(23):2683–93.
45. Miao YR, Liu W, Zhong Z, You Y, Tang Y, Li W, et al. Case Report: Multi-Omics Analysis and CAR-T Treatment of a Chronic Myeloid Leukemia Blast Crisis Case 5 Years After the Discontinuation of TKI. *Front Oncol*. 2021 Sep 21;11:3604.
46. Zhao K, Yuan S, Yin L, Xia J, Xu K. Potential Efficacy of Human IL-1RAP Specific CAR-T cell in Eliminating Leukemic Stem Cells of Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Leukemia* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 23];5(2):1–3. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/potential-efficacy-of-human-il1rap-specific-cart-cell-in-eliminating-leukemic-stem-cells-of-chronic-myeloid-leukemia-24433.html>
47. Hsieh YC, Kirschner K, Copland M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. *Leukemia* 2021 35:5 [Internet]. 2021 Apr 8 [cited 2023 May 22];35(5):1229–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01238-w>

48. Notario Dongil C, Fraga Fuentes M, Gómez Lluch M, Marcos de La Torre A, Andrés Navarro N, Valenzuela Gámez J, et al. CAR-T: luces y sombras. *Revista de la OFIL* [Internet]. 2020 [consultado 3 mayo del 2023];30(4):329–33. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
49. Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios [Internet]. [consultado 6 mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html>
50. Lemiale V, Meert AP, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, Van de Louw A, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care*. 2019 Dec 1;9(1).
51. Allison M, Mathews J, Gilliland T, Mathew SO. Natural Killer Cell-Mediated Immunotherapy for Leukemia. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 May 23];14(3). Available from: </pmc/articles/PMC8833963/>
52. Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de leucemia mieloide crónica en niños y adolescentes. 2022 Nov [consultado 9 de noviembre de 2023];1–32. Disponible en: <https://www.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf>

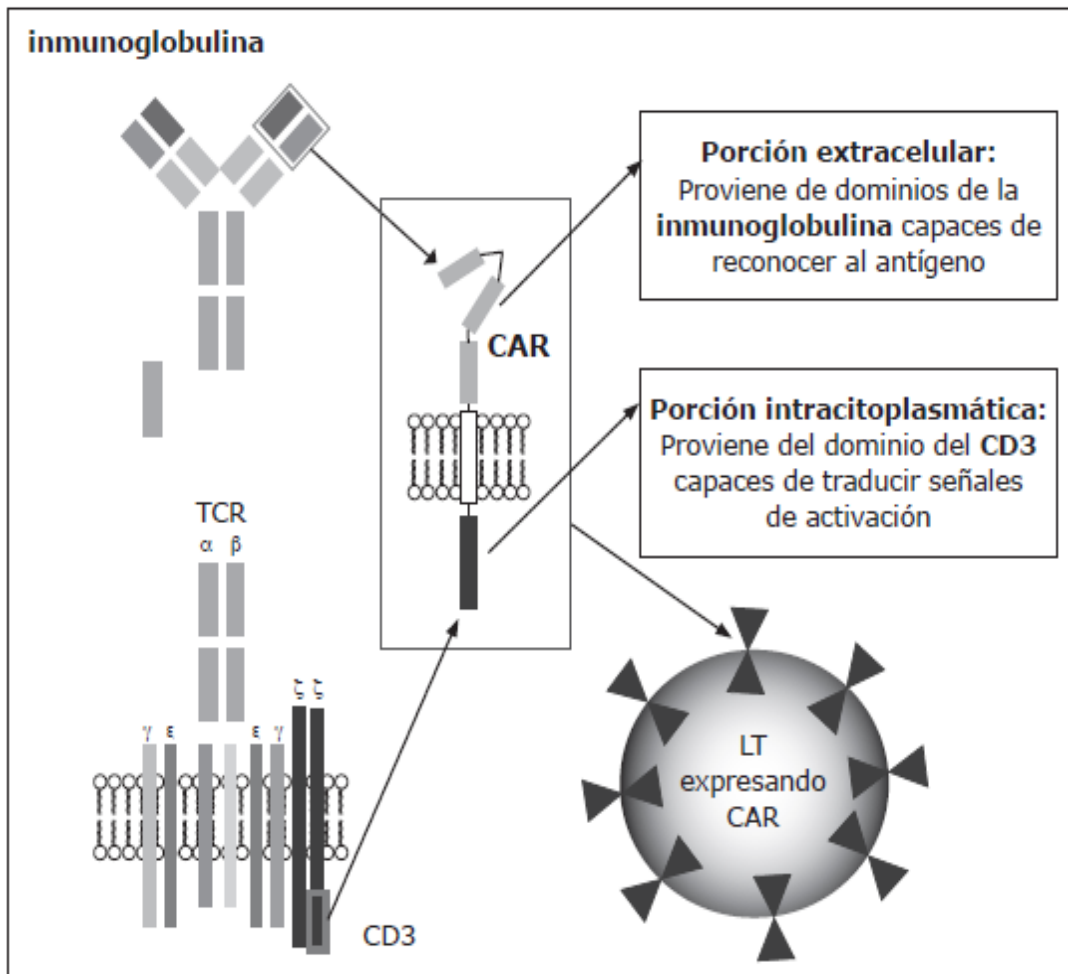
53. Dia mundial de la leucemia mieloide crónica - SPOM [Internet]. [consultado 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.spomedica.org/dia-mundial-de-la-leucemia-mieloide-cronica/>
54. Ramos Muñoz W. La carga de las leucemias en el Perú. Boletín epidemiológico (Lima) [Internet]. 2014 Agos 9 [consultado 9 de noviembre de 2023]; 23:630–1. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>
55. Antara D. Más del 65% de casos de leucemia mieloide crónica se da en varones. Diario Médico [Internet]. 2022 Sep 28 [consultado 15 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.diariomedico.pe/mas-del-65-de-casos-de-leucemia-mieloide-cronica-se-da-en-varones/>
56. Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN [Internet]. 2021 Dic 17 [consultado 15 de junio de 2023];1–15. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1412795/revision-rapida-n-037-2021.pdf>
57. Unidad Funcional de evaluación de tecnologías sanitarias. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o

más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN [Internet]. 2022 Feb 25 [consultado 9 de noviembre de 2023];1–27. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/panamazonica/biblio-1400396>

58. Departamento de Oncología Médica. Documento técnico: Tratamiento médico oncológico de la leucemia linfoblástica aguda en adolescentes y adultos. Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas - INEN [Internet]. 2019 [consultado 9 de noviembre de 2023];1–115. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/10/RJ-364-2019.pdf>

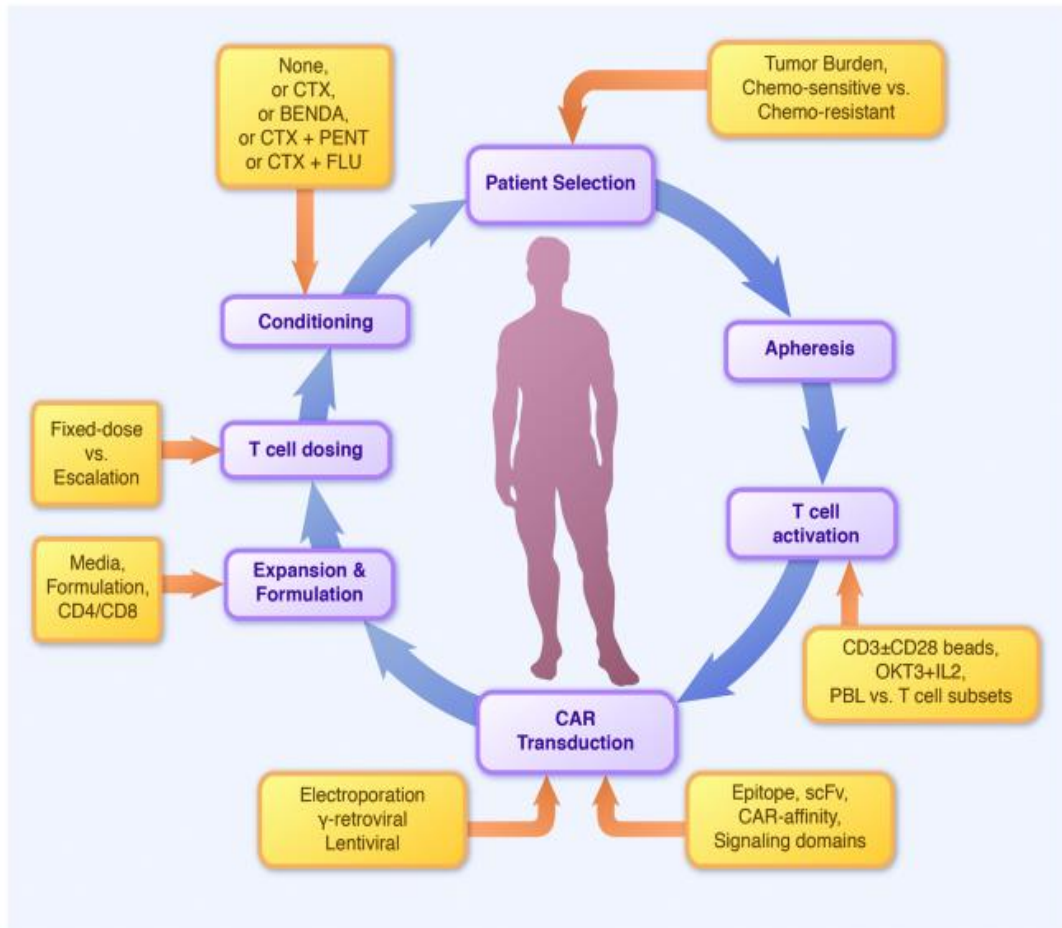
ANEXOS

ANEXO 1: Estructura básica de la célula CAR-T



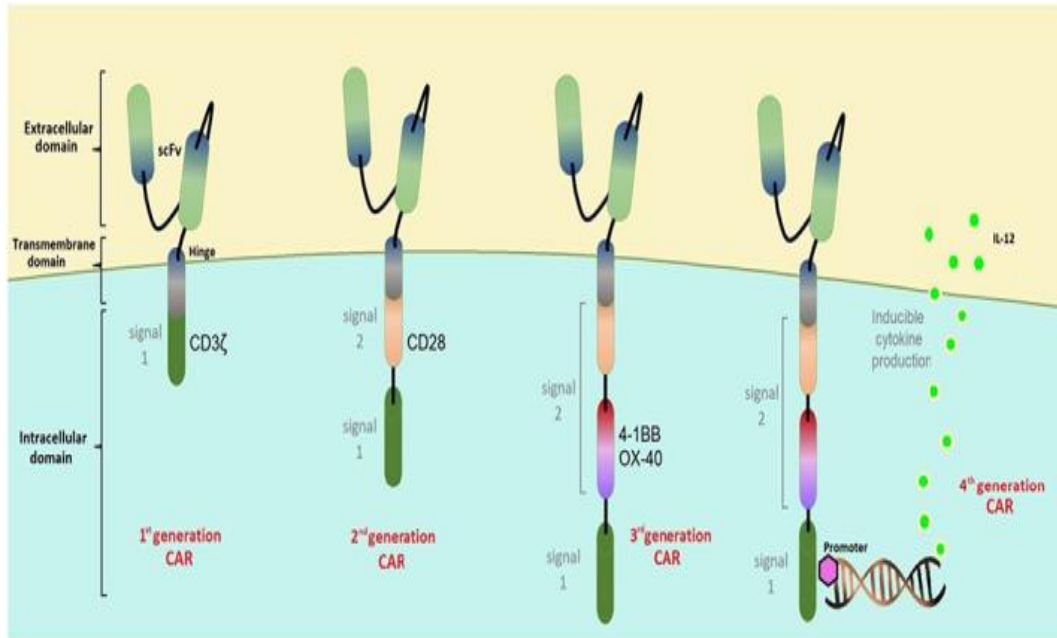
Fuente: Gamberale, Romina. CAR T cells: Fundamentos de esta prometedora terapia inmunológica, Sociedad Argentina de Hematología (2014) 28-31 (8)

ANEXO 2: Proceso de elaboración de células CAR-T



Fuente: Davila M, Brentjens R, [...], How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19. *Sadelain M* *Oncoimmunology* (2012) 1(9) 1577 (35)

ANEXO 3: Generaciones de antígeno CAR-T



Fuente: Pratap S, Zhao Z, [...], Finding new lanes: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for myeloid leukemia. Cancer reports (Hoboken, N.J.) (2020) 3(2) (31)