

Ilse Fernanda Martínez Padilla y Mayra Cristina García Anaya

Una nueva terapia para la leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de leucemia que más afecta a niños mexicanos, donde el subtipo de células B es la más frecuente. Recientemente, la ingeniería genética ha desarrollado una nueva forma de tratamiento denominada terapia con células CAR-T. Esta terapia —que modifica las células del sistema inmunitario para que sean capaces de combatir las células cancerosas— ha demostrado ser una herramienta eficaz para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B.

Leucemia linfoblástica aguda: el origen de un caos en la médula ósea

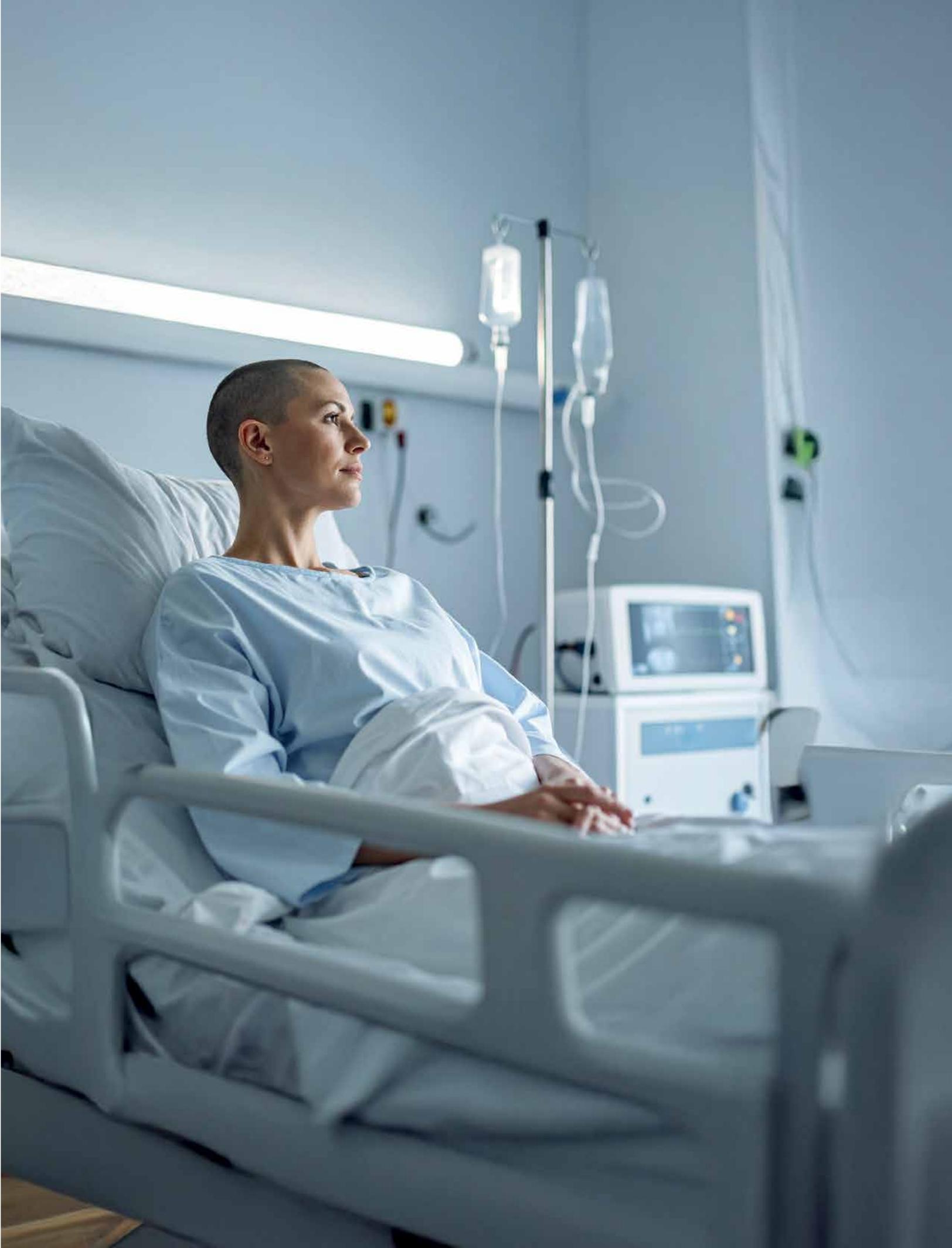
La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de cáncer de la sangre que comienza en la médula ósea, que es el lugar donde se fabrican las células sanguíneas (Figura 1). En este lugar se fabrican los glóbulos rojos (eritrocitos), que son como pequeños camiones repartidores encargados de transportar oxígeno desde los pulmones hacia todas las partes del cuerpo. En esta fábrica también se producen los glóbulos blancos (leucocitos), que actúan como un ejército de soldados al defendernos ante las enfermedades. Por último, tenemos la fabricación de plaquetas, que son los obreros de emergencia que nos ayudan a detener el sangrado cuando nos cortamos. Ahora bien, la LLA es una enfermedad que ocurre cuando esta fábrica empieza a funcionar mal. En lugar de producir células sanas y útiles, empieza a fabricar glóbulos blancos anormales, que no funcionan muy bien y crecen muy rápido. Esto deriva en una acumulación de células anormales en la médula ósea, lo que provoca un desplazamiento del lugar que ocupan las células sanas, incluidos los glóbulos rojos y las plaquetas. Como resultado, la persona es más propensa a infecciones, anemia y sangrados.

■ Pero, ¿qué origina la creación de glóbulos blancos anormales?

■ Todo comienza cuando las células madre hematopoyéticas sufren un cambio en su ADN, es decir, una mutación genética. Esta mutación impide que la célula madre, que próximamente se convertiría en leucocito, madure correctamente. En

Célula madre hematopoyética

Células madre especializadas que dan origen a otro tipo de célula sanguínea.



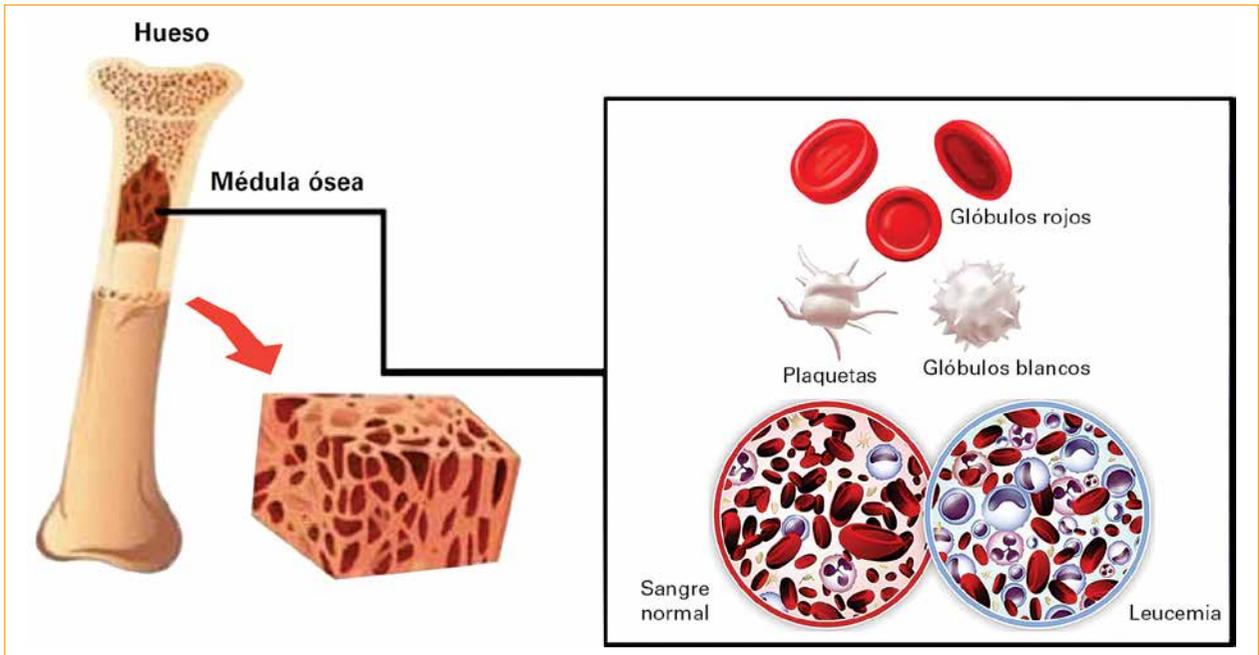


Figura 1. Leucemia linfoblástica aguda. De la fabricación de células sanguíneas a un caos en la médula ósea.

Linfoblasto
Células que dan lugar a los linfocitos.

lugar de convertirse en una célula funcional, se queda en un estado inmaduro (**linfoblasto**), pero sigue dividiéndose sin control. Así pues, estos linfoblastos anormales no maduran como deberían, y por lo tanto no funcionan bien para defendernos. Además, estos linfoblastos inmaduros pueden pasar a la sangre y desde ahí pueden invadir otros órganos.

■ **Pero, ¿cómo el cáncer hackea las defensas del cuerpo?**

■ El sistema inmunológico es un sistema de defensa que está en nuestro organismo y que lleva un registro de todas las sustancias o agentes extraños que entran en él. Cuando esto sucede, el sistema enciende una alarma, provocando que las células de defensa, denominadas leucocitos T y B, circulen por todo el organismo y ataquen al agente extraño. Así pues, puede surgir el siguiente razonamiento: si el cáncer genera células extrañas, ¿cómo es posible que nuestro sistema inmune no pueda combatirlas? La razón es muy sencilla: estas células malignas o extrañas en nuestro organismo generan mecanismos de escape para evadir o bloquear al sistema inmune. Esto les da la capacidad a las células extrañas de crecer y mul-

tiplicarse de una manera totalmente descontrolada, dando origen al cáncer (Ariza y cols., 2019).

■ **El enigma del linfoblasto en la leucemia linfoblástica aguda**

■ En condiciones normales, los linfoblastos pueden convertirse en los dos tipos principales de células del sistema inmune. En primer lugar, las células B, que actúan como detectives al producir anticuerpos que ayudan a reconocer intrusos en el organismo, como bacterias y virus. El segundo tipo son las células T, las cuales actúan como soldados atacando directamente al enemigo. En la LLA, los médicos pueden determinar en qué tipo de célula se iban a convertir los linfoblastos. Si son tipo B, se llama LLA de células B (LLA-B), pero si resultan tipo T, se llama LLA de células T (LLA-T). La determinación del tipo de leucemia es muy importante, ya que en función de esto se elige el tratamiento más adecuado.

■ **LLA-B: un enemigo silencioso**

■ La LLA es el subtipo de leucemia más frecuente en niños mexicanos, entre quienes la LLA-B se presen-

ta con frecuencias de hasta el 88.7 %, seguida del subtipo de células T (7.0 %) (Flores-Lujano y cols., 2022). Estas cifras indican que la LLA-B representa un reto significativo para México, especialmente en casos de recaída o resistencia a tratamientos convencionales pues, aunque la quimioterapia y el trasplante de médula ósea han mejorado la tasa de supervivencia, muchos pacientes no logran una remisión duradera (Tabla 1). Sidhu y colaboradores (2024) han reportado que del 10 al 15 % de los pacientes con LLA tratada sufren una recaída, haciendo que la reincidencia de la LLA resulte en una de las principales causas de muerte por cáncer infantil. Y ahora te preguntará: ¿en qué consiste una recaída o una resistencia al tratamiento? Pues bien, una recaída ocurre cuando las células leucémicas que sobrevivieron al tratamiento inicial comienzan a crecer nuevamente. Su detección puede presentarse en la médula ósea u otros órganos del cuerpo. Se considera que estas células son, en la mayoría de los casos, más resistentes a los tratamientos utilizados previamente. La LLA resistente, también denominada LLA refractaria, es una forma de la enfermedad que no responde al tratamiento estándar desde el principio, o bien no

se logra la remisión luego de varias fases de quimioterapia. Es decir, las células leucémicas persisten a pesar de los esfuerzos terapéuticos. Ambas situaciones representan un reto clínico que suele requerir estrategias terapéuticas más avanzadas. Es por ello que en los últimos años se ha planteado el desarrollo de terapias innovadoras, como la terapia con células CAR-T.

¿Qué es la terapia con células CAR-T?

La terapia con células CAR-T es un tratamiento especial que usa las propias células del sistema inmunológico del paciente para atacar y destruir el cáncer. Esta terapia ha surgido como parte de la ingeniería genética y lo que busca es extraer las células T del paciente, las que, recordemos, son los soldados de nuestro sistema inmunológico. Una vez que se extraen estas células, la idea es reproducirlas en el laboratorio para modificarlas. Para que te des una idea, es como si estuvieran en un entrenamiento especial para que reconozcan y ataquen a los glóbulos blancos anormales. Para ello, los especialistas les colocan un receptor especial denominado receptor

Tabla 1. Estudios sobre recaídas de leucemia linfoblástica aguda asociadas con fallos en el tratamiento.

Participantes	Tipo de tratamiento	Tasa de recaída	Estudio	País
Seguimiento a 341 niños con LLA por 7 años.	Quimioterapia	Entre los 69 casos de niños en los que fracasó el tratamiento, el 80 % fue por recaída.	"Factors associated with prognosis and treatment failure in children with acute lymphoblastic leukemia"	China
Seguimiento a 400 pacientes con LLA durante 10 años.	Quimioterapia	La tasa de fracaso del tratamiento fue del 38 %, incluyendo 122 recaídas (80.3 %).	"The factors related to treatment failure in children with acute lymphoblastic leukemia"	China
Seguimiento a 852 niños diagnosticados con LLA durante 53 meses.	Quimioterapia	146 recaídas.	"Survival and prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with the Chinese children's cancer group ALL-2015 protocol: a single center results"	China
Seguimiento a 124 pacientes con LLA durante 8 años.	Trasplante de médula ósea	Un 20 % de recaídas en pacientes con injertos de donantes humanos compatibles; 24 % de recaídas en pacientes con donantes no emparentados compatibles, y 47 % de recaídas en pacientes con donantes haploidénticos.	"Current allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphocytic leukemia: success, failure and future perspectives: A single-center experience, 2008 to 2016"	Estados Unidos

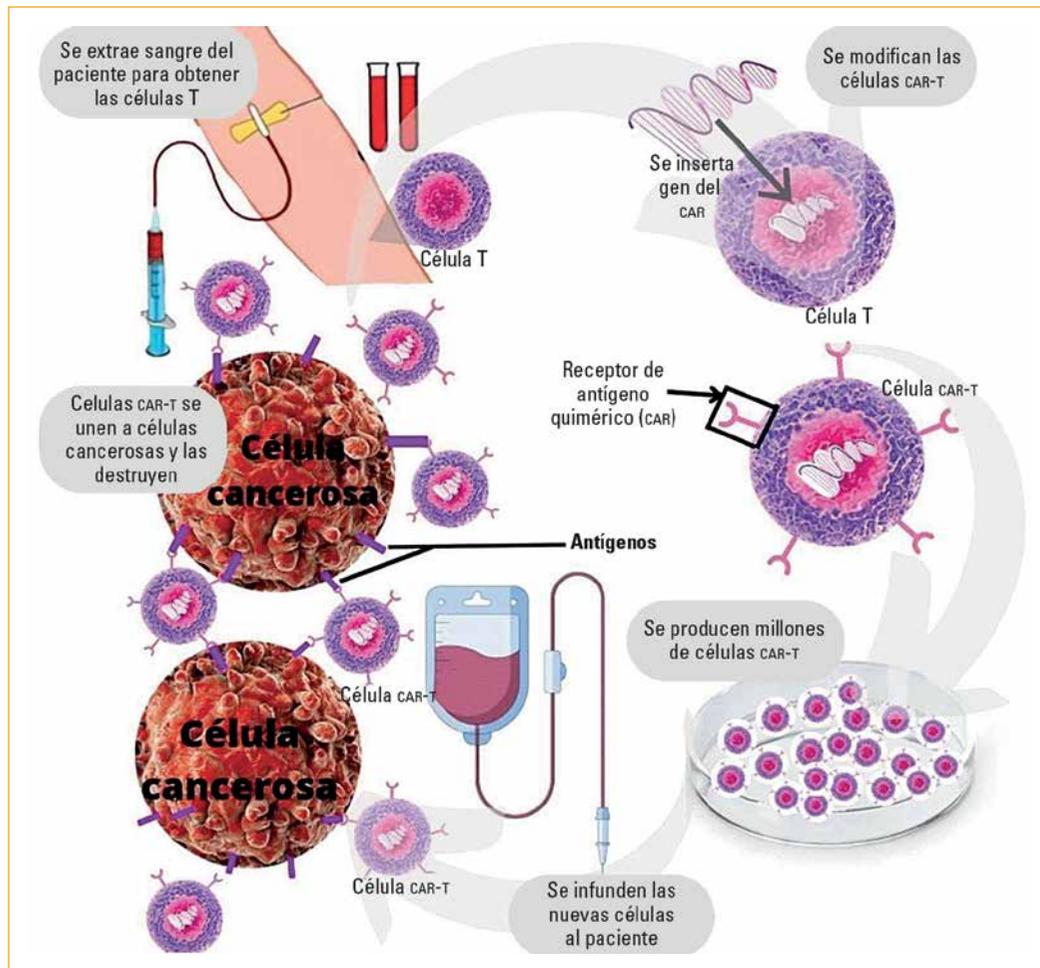


Figura 2. Implementación de la terapia de células CAR-T.

de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés), que básicamente es como si fueran unos lentes mágicos que permiten ver al enemigo. Posteriormente, estas células modificadas –ahora llamadas células CAR-T– se multiplican y son devueltas al paciente por medio de una infusión para que puedan ejercer su acción (Figura 2) (Ariza y cols., 2019; Burgatela, 2022; American Cancer Society, 2022).

■ ■ ■ **¡A combatir el cáncer!**

■ Una vez dentro del cuerpo del paciente, esas células CAR-T buscan y destruyen a las células leucémicas, que tienen una marca especial; es como si en su superficie llevaran una especie de banderas que las delatan. Estas banderas son antígenos específicos de las células B, denominados CD19, CD20 y CD22

(Testa y cols., 2024). Así pues, el objetivo primordial de esta terapia es reforzar la capacidad natural de las células T para atacar a las células cancerígenas. La adición de CAR a las células T hace que se vuelvan más específicas, aumentando su capacidad para reconocer las células leucémicas por medio de los antígenos (Burgatela, 2022; American Cancer Society, 2022). Este reconocimiento provoca un contacto entre ambas células y genera una respuesta inmune que provoca la destrucción de las células cancerígenas (Burgatela, 2022; Ariza y cols., 2019).

■ ■ ■ **La revolución inmunológica en la aplicación de células CAR-T**

■ En el año 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus

siglas en inglés) aprobó el uso de esta terapia en adultos y niños, convirtiéndose en la primera terapia de modificación genética celular aprobada por esa entidad (Vergara y cols., 2021; Gómez de León y cols., 2022). Desde su aprobación, esta terapia ha revolucionado el tratamiento de la LLA-B, especialmente en pacientes con LLA-B refractaria o en recaída, logrando aumentar las tasas de remisión (Testa y cols., 2024). La aplicación de la terapia con células CAR-T todavía enfrenta algunos retos; entre ellos, la presencia de recaídas tras una respuesta inicial exitosa. Este fenómeno se debe principalmente a un sistema de defensa por parte de la célula leucémica que provoca la pérdida o la modificación del antígeno CD19, el cual ha sido el objetivo principal de la terapia. Pero, ¿qué significa esto? Que la terapia CAR-T dirigida a un único antígeno no logra mantener una remisión a largo plazo. Por esta razón, las investigaciones en

los últimos años se han dirigido a desarrollar células CAR-T con capacidad de detectar nuevos objetivos antigénicos (CD20, CD22), así como también células CAR-T que reconozcan múltiples antígenos; es decir, en combinaciones (CD19/CD22, CD19/CD20). La ventaja de estas combinaciones es que si las células leucémicas pierden uno de los antígenos de reconocimiento (por ejemplo, CD19), las células CAR-T aún seguirían atacando las células mediante los otros dos objetivos (CD20 y CD22). Esto reduce el riesgo de una recaída por “escape antigénico”, lo que mejora su eficacia. Esta estrategia ha logrado aumentar las tasas de remisión hasta en un 80 % (Tabla 2).

Al igual que otras terapias, la terapia de células CAR-T puede tener ciertos efectos adversos, incluidos el síndrome de liberación de citosinas, el cual causa fiebre alta, escalofríos, dificultad para respirar, náu-

Tabla 2. Aplicaciones de la terapia de células CAR-T en pacientes con LLA-B refractaria o en recaída.

Estudio	Antígeno diana de la terapia CAR-T	Población	Eficacia	País
“Sequential CD19-and CD22-CAR-T cell therapies for relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”	CD19 y CD22 secuencial	24 pacientes con LLA-B en recaída con trasplante de médula ósea.	Un 83.3 % de remisión completa.	China
“Long-term follow-up of CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”	CD19	34 pacientes con reincidencia de LLA-B tras un trasplante de médula ósea.	Un 85.7 % de remisión completa a los 25 días. Sin embargo, después de 20 meses se observó recaída en 17 pacientes.	China
“Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia”	CD19/CD22	6 pacientes con LLA-B en recaída tras quimioterapia.	Un 100 % de remisión completa.	China
“CAR-T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial”	CD19/CD22	15 con LLA-B en recaída o refractaria con terapias previas (trasplante, terapia CAR-T, Blinotumomab, o Inotuzumab).	El 86 % de remisión completa después de 1 mes.	Reino Unido
“CAR-T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B-cell malignancies: a phase 1 trial”	CD19/CD22	17 pacientes con LLA-B en recaída o refractaria con terapias previas (trasplante, blinotumomab, o inotuzumab).	El 82 % de remisión completa en un mes y 88 % de remisión completa en 6 meses.	Estados Unidos
“CD19-specific CAR-T cell treatment of 115 children and young adults with acute B lymphoblastic leukemia: long-term follow-up”	CD19	115 pacientes con LLA-B en recaída o refractaria.	El 96.5 % de remisión completa después de un mes.	China

seas, vómito, diarrea intensa, mareo, dolor de cabeza, taquicardia, cansancio en exceso, dolor muscular o articular. Asimismo, se ha informado sobre pacientes con toxicidad neurológica que provoca problemas en el sistema nervioso, como dolor de cabeza, cambios de conciencia, confusión, convulsiones, temblores, dificultad en el habla y comprensión, o pérdida de equilibrio (American Cancer Society, 2022; Ariza y cols., 2019). Por este motivo se están investigando nuevas estrategias para predecir, prevenir y manejar los efectos adversos, de modo que haya una administración más segura (Safarzadeh Kozani y cols., 2021).

Otras de sus limitaciones son su difícil accesibilidad, su elevado costo y el tiempo necesario para la preparación de las células, como mínimo de dos semanas (Gómez de León y cols., 2022). Para mitigar esto, la investigación actual se está enfocando en el desarrollo de células CAR-T alogénicas (de donantes sanos), para así reducir costos y mejorar los tiempos de tratamiento (Del Bufalo y cols., 2023; Testa y cols., 2024).

Pese a sus limitaciones, el avance de la tecnología está permitiendo el uso y la aprobación de terapias innovadoras, como la terapia de células CAR-T, para el tratamiento de la LLA-B refractaria o en recaída. Como se observó, esta terapia tiene muchos beneficios. Entre ellos, su corta duración de tratamiento, su elevada tasa de efectividad, el que es una terapia poco invasiva y con efectos secundarios mínimos; por ello, resulta ser una terapia con buenas expectativas.

Ilse Fernanda Martínez Padilla

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
al217241@alumnos.uacj.mx

Mayra Cristina García Anaya

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
mayra.garcia@uacj.mx



Referencias específicas

- Ariza, P., K. D. Epieyú, M. Macías y L. Carranza (2019), “Inmunoterapia de células T con CAR para el tratamiento del cáncer”, *Revista Mente Joven* [en línea]. Disponible en: https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/mente_joven/article/view/7552, consultado el 28 de julio de 2025.
- Burgaleta Alonso, C. (2022), “Vista de Visión actual de la terapia con células CAR-T”, *RIECS*, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá. Disponible en: <https://www.riecs.es/index.php/riecs/article/view/312/397>, consultado el 28 de julio de 2025.
- Flores-Lujano, J., D. A. Duarte-Rodríguez, E. Jiménez-Hernández, J. A. Martín-Trejo, A. Allende-López et al. (2022), “Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL”, *Frontiers in Public Health*, 10:918921.
- Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios (2022, 1 marzo), *American Cancer Society*. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html>, consultado el 28 de julio de 2025.
- Vergara, B., B. Herrero y L. Madero (2021), “Terapia CAR-T 19 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída. Experiencia en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús”, *Anales RANM*, Real Academia Nacional de Medicina de España. Disponible en: https://analesranm.es/revista/2021/138_02/13802_rev07, consultado el 28 de julio de 2025.

Lecturas recomendadas

- American Cancer Society (2022), “Terapia con interferón para la leucemia mieloide crónica”, *American Cancer Society* [en línea]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento/terapia-con-interferon.html>, consultado el 28 de julio de 2025.
- Del Bufalo, F., M. Becilli, C. Rosignoli, B. de Angelis, M. Algeri et al. (2023), “Allogeneic, donor-derived, second-generation, CD19-directed CAR-T cells for the treatment of pediatric relapsed/refractory BCP-ALL”, *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*, 142(2):146-157.
- Gómez de León, A., D. M. Alvarado, A. C. Rodríguez y E. U. Coronado (2022), “Perspectivas sobre la terapia CAR-T en México”, *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 14. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=107039>, consultado el 28 de julio de 2025.
- Safarzadeh Kozani, P., P. Safarzadeh Kozani y F. Rahbarizadeh (2021), “Optimizing the clinical impact of CAR-T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia: looking back while moving forward”, *Frontiers in Immunology*, 12:765097.
- Sidhu, J., M. P. Gogoi, S. Krishnan y V. Saha (2024), “Relapsed acute lymphoblastic leukemia”, *Indian Journal of Pediatrics*, 91(2):158-167.
- Testa, U., S. Sica, E. Pelosi, G. Castelli y G. Leone (2024), “CAR-T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia”, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 16(1):e2024010.