

Nuevas terapias en hematología

¿De dónde venimos y para dónde vamos?

New therapies in hematology

Where have we come from, and where are we going?

STEPHANY CORREA-FLÓREZ • NEIVA (COLOMBIA)
MAURICIO GONZÁLEZ-FIERRO, ÁLVARO MONDRAGÓN-CARDONA,
JUAN CAMILO BAENA-VALENCIA • CALI (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4896>

Resumen

Las neoplasias hematológicas representan un desafío significativo en la práctica clínica, debido a su alta morbilidad y resistencia a los tratamientos convencionales. En este contexto, la inmunoterapia ha emergido como una estrategia terapéutica innovadora, ofreciendo nuevas oportunidades para el manejo de estas enfermedades. Esta revisión explora los avances históricos y actuales en inmunoterapia aplicada a patologías hematológicas, destacando su impacto clínico y los desafíos aún por afrontar. Los principales enfoques inmunoterapéuticos incluyen el uso de anticuerpos monoclonales, inhibidores de punto de control inmunológico y terapia con células CAR-T. Estos tratamientos han mejorado la tasa de respuesta y supervivencia en pacientes con enfermedades hematológicas refractarias o en recaída. No obstante, presentan limitaciones como toxicidad asociada, mecanismos de escape inmunológico y altos costos que restringen su aplicabilidad generalizada.

Se han desarrollado estrategias innovadoras para optimizar la eficacia y seguridad de estos tratamientos, incluyendo anticuerpos biespecíficos, nano-inmunoterapia y enfoques combinados con moduladores epigenéticos. Estas innovaciones han demostrado potencial para mejorar la respuesta terapéutica y reducir los efectos adversos. A pesar de los desafíos actuales, la inmunoterapia sigue evolucionando hacia un papel más protagónico en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Se espera que en el futuro, estos enfoques se integren en esquemas terapéuticos de primera línea, con mayor personalización basada en el perfil molecular del paciente. La investigación en curso permitirá una mejor comprensión del microambiente tumoral y la identificación de nuevas dianas terapéuticas para superar la resistencia inmunológica. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4896>*).

Palabras clave: *inmunoterapia, neoplasias hematológicas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de punto de control, CAR-T.*

Abstract

Hematological neoplasms are a significant challenge in clinical practice due to their high morbidity and mortality and resistance to conventional treatments. Within this context, immunotherapy has emerged as an innovative therapeutic strategy offering new opportunities for the treatment of these diseases. This review explores historical and current advances in immunotherapy applied to hematological diseases, highlighting its clinical impact and the challenges still to be faced. The main immunotherapeutic approaches include the use of monoclonal antibodies, immunological checkpoint inhibitors and CAR T-cell therapy. These treatments have improved the response rate and survival of patients with refractory or relapsed hematological diseases. However, they have limitations like associated toxicity, immunological escape mechanisms and high costs, which restrict their widespread applicability.

Innovative strategies have been developed to optimize the efficacy and safety of these treatments, including bispecific antibodies, nanoimmunotherapy, and combination approaches with epigenetic modulators. These innovations have shown potential for improving therapeutic response and reducing adverse effects. Despite the current challenges, immunotherapy continues to evolve toward a more prominent role in the treatment of hematological neoplasms. In the future, these approaches

Dra. Stephany Correa-Flórez: Internista. Miembro Grupo Investigación MIDneurosy, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva (Colombia).
Dr. Mauricio González-Fierro: Residente Medicina Interna, Universidad Libre de Cali; Dr. Álvaro Mondragón-Cardona: Médico Internista, Universidad Surcolombiana. Hematólogo y Oncólogo Clínico Clínica Mediláser, Fundación Valle del Lili - Universidad ICESI, LiliCarT: División de Terapia Adoptiva Celular Fundación Valle del Lili; Dr. Juan Camilo Baena-Valencia: Médico Internista, Hematólogo y Oncólogo Clínico, Fundación Valle del Lili - Universidad ICESI, LiliCarT: División de Terapia Adoptiva Celular Fundación Valle del Lili. Cali.
Correspondencia: Dra. Stephany Correa-Flórez. Neiva (Colombia).
E-Mail: stephany.correa.florez@gmail.com

are expected to be included in first-line treatment schemes, with more personalization based on the patients' molecular profiles. The current research will provide a better understanding of the tumor microenvironment and help identify new therapeutic targets to overcome immunological resistance. (*Acta Med Colomb* 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4896>).

Keywords: *immunotherapy, hematological neoplasms, monoclonal antibodies, checkpoint inhibitors, CAR-T.*

Introducción

Las neoplasias hematológicas son un grupo diverso de patologías que generan una alta carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Para el año 2020 reportaron 1.3 millones de casos nuevos (1). Tradicionalmente su manejo se ha basado en quimioterapia, radioterapia y trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), tratamientos que presentan limitaciones como toxicidad y resistencia a largo plazo (2). La inmunoterapia ha emergido como un pilar fundamental en el tratamiento de entidades como leucemias, linfomas y mieloma múltiple mediante la manipulación del sistema inmunológico permitiendo abordar selectivamente células malignas (3). Dentro de los avances destacan: anticuerpos monoclonales, inhibidores de punto de control inmunitario, terapias de células T con receptores quiméricos (CAR-T) y vacunas tumorales. Estrategias que han permitido mejorar la respuesta clínica en pacientes con enfermedad refractaria o recaída, generando un avance importante en hematología (1, 2).

La terapia CAR-T, ha mostrado resultados satisfactorios en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas. En el año 2017 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de tisagenlecleucel en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) para enfermedad refractaria y episodios de recaída. Actualmente, la FDA ha aprobado seis terapias CAR-T para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Kymriah (tisagenlecleucel) y Yescarta (axicabtagene ciloleucel) primeras aprobadas, ambas dirigidas contra el antígeno CD19 para el tratamiento de LLA de células B y linfomas de células B. Posteriormente, se aprobó Tecartus (brexucabtagene autoleucel), también dirigido contra CD19, específicamente para linfoma de células del manto. Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), anti-CD19, amplió las opciones terapéuticas para el linfoma de células B. En el contexto del mieloma múltiple, se aprobaron dos CAR-T dirigidos contra BCMA (antígeno de maduración de células B): Abecma (idecabtagene vicleucel) y Carvykti (ciltacabtagene autoleucel). Sin embargo, la implementación de esta terapia se ha encontrado con desafíos importantes debido a toxicidad asociada, posible variabilidad en respuesta y excesivos costos de la misma³. El uso de inhibidores de punto de control como los anticuerpos anti PD-1, PDL-1 y anti CTLA-4, clave en el tratamiento de linfomas, logrando superar la inmunosupresión inducida por el tumor y mejorar la respuesta inmune antitumoral. Sin embargo, su eficacia es variable y está limitada por mecanismos de escape

inmunológico, además de la presencia de efectos adversos relacionados (1, 2). A medida que transcurren los años, estas terapias continúan evolucionando hasta el punto del advenimiento de estrategias innovadoras como la nano-inmunoterapia, que combina el uso de nanomateriales para optimizar la entrega del fármaco, reducir efectos adversos y mejorar eficacia terapéutica (1). El objetivo de la siguiente revisión es dar a conocer la historia y los avances de la inmunoterapia en hematología, resaltando las virtudes y aplicaciones de esta, sin dejar a un lado los desafíos pendientes y las perspectivas futuras.

Historia de la inmunoterapia

En 1860 los médicos alemanes Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen observaron regresión tumoral en pacientes con erisipela, esto despertó el interés de William B. Coley, quien en el año 1890 inoculó bacterias vivas en pacientes con tumores malignos inoperables logrando regresión completa en varios casos, estas moléculas fueron conocidas como “toxinas de Coley”; en 1960 se suspendió dicha práctica debido a preocupaciones con agentes infecciosos, la falta de comprensión de mecanismos de acción y surgimiento de la radioterapia y la quimioterapia como tratamientos (3).

Una de las formas más antiguas de inmunoterapia es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACH), desarrollado por el ganador del premio nobel E. Donnall Thomas; reconocido “el padre del trasplante de células madre”; realizó el primer trasplante en 1968; inicialmente su utilidad limitaba al tratamiento de leucemias y linfomas, sin embargo actualmente es utilizado en tratamiento de múltiples trastornos hematológicos graves, tumores sólidos y condiciones no hematológicas, posicionándose como terapia fundamental en Hematología. Esta modalidad de tratamiento ha proporcionado indicios de inmunoterapia basado en la sensibilidad de las neoplasias hematológicas al efecto “injerto contra leucemia” o “injerto frente a tumor” siendo objetivo de investigación para el desarrollo de otras terapias (2, 4).

Los anticuerpos monoclonales hacen parte del advenimiento de la inmunoterapia en Hematología. En 1997 con la aprobación como tratamiento contra el cáncer del rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20 dirigido a células B, comienza su historia como base para el tratamiento de tumores malignos de este tipo de células. El rituximab es un anticuerpo tipo I, como mecanismo de acción presenta citotoxicidad dependiente de complemento

y anticuerpos. Se han desarrollado otros anti-CD20 de segunda generación como el ofatumumab y obinutuzumab útiles en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, aprobados por FDA en 2009 y 2013 (4). Durante muchos años el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) se encontraba estancado, los pacientes recibían según su estado funcional combinaciones de antraciclinas y citarabina, pese a esto pacientes con pobre estado funcional no contaban con una terapia que impactara en sus desenlaces clínicos más allá de los agentes hipometilantes; el poder clasificar diferentes subtipos de LMA basado en estrategias moleculares y citogenéticas ofrecieron luz en el manejo dirigidos. La introducción de anticuerpos monoclonales permitió a los investigadores emplear su especificidad como mecanismo para el desarrollo de agentes conjugados, dando paso al desarrollo del primer agente anticuerpo-fármaco como terapia de LMA recaída/refractaria, mediante la conjugación química de un agente citotóxico a un anticuerpo dirigido, bajo el principio de que el anticuerpo unido a un agente modificador de ADN reconocerá antígenos específicos en las células tumorales y lo entregará en un sitio específico. Aquí es donde nace gemtuzumab ozogamicin; entregando quimioterapia dirigida contra el clúster de diferenciación 33 (CD33), sin embargo fue retirado por la FDA por falta de eficacia, no obstante en el año 2017, reincorporado al demostrarse efectividad en diferentes metaanálisis (5).

En las últimas décadas los anticuerpos biespecíficos se han desarrollado rápidamente, dentro de los cuales los activadores de células T surgen como moléculas dirigidas contra antígenos tumorales específicos y CD3 de forma simultánea para promover citotoxicidad. El concepto de esta terapia aparece en 1960 basado en la teoría de que los linfocitos T poseen un efecto citotóxico dirigido, conferido por un receptor antigénico; el cual está asociado a una glicoproteína invariable de la superficie celular, produciendo que los anticuerpos monoclonales contra la glicoproteína y su receptor puedan provocar variedad de respuestas en la células T como producción de linfoquinas, mitogénesis y la propia citotoxicidad. Los anticuerpos biespecíficos pueden reconocer tanto células T o NK como antígenos asociados a tumores (TAA), dirigiendo así las células inmunitarias para atacar las células cancerosas de manera más efectiva. Típicamente, se han desarrollado acopladores (o activadores) biespecíficos de células T (BiTEs) contra CD33/CD3 y CD123/CD3 para el tratamiento de malignidades hematológicas. De manera similar, se han desarrollado activadores biespecíficos y trispecíficos de células NK (BiKE y TriKE), vinculando receptores activadores de NK (por ejemplo, CD16) a TAAs. Su eficacia ha sido probada desde la aparición del Blinatumomab, un activador de células T biespecífico canónico CD3/CD19, aprobado por la FDA en 2014 para pacientes con LLA de progenitores B con cromosoma filadelfia negativo y en condición de recaída o refractariedad (6).

Las células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) son linfocitos T modificados genéticamente para expresar receptores de membrana con la capacidad de reconocer y atacar de manera eficaz células tumorales. A diferencia de los linfocitos T normales, que requieren la presentación del antígeno a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I o II, el cual suele ser inhibido por las células neoplásicas, los CAR-T pueden reconocer directamente un antígeno específico en la superficie de la célula maligna. Esto se logra mediante la introducción de un receptor quimérico compuesto por un dominio extracelular derivado de la fracción variable de cadena simple de un anticuerpo, usualmente inmunoglobulina G (IgG), que confiere especificidad contra el antígeno tumoral. De este modo, se fusiona en una sola proteína la capacidad de reconocimiento específico del anticuerpo con la activación citotóxica del linfocito T, permitiendo una respuesta inmune eficaz e independiente del CMH⁷. La terapia CAR-T nace en 1987 con los estudios de Yoshihisa Kurosawa en la Universidad de Aichi. Posteriormente, en 1993, el inmunólogo israelí Zelig Eshhar, del Instituto Weizmann, diseñó las primeras CAR-T, sentando las bases para el desarrollo de esta tecnología. Sin embargo, la primera aplicación clínica ocurrió en 2005 en carcinoma de células renales metastásico y cáncer de ovario. A pesar de estos avances, los estudios iniciales no lograron demostrar un beneficio terapéutico significativo. El primer caso de éxito clínico fue en 2009, un paciente con linfoma folicular refractario tratado por Steven Rosenberg. Posteriormente, en 2011, Carl June y David Porter, en colaboración con Dario Campana y Michel Sadelain, demostraron la eficacia del CAR-T en leucemia linfocítica crónica (LLC) y LLA-B. Estos investigadores fueron clave en el perfeccionamiento del diseño y la optimización de los receptores quiméricos (8).

Gracias al entendimiento de que las neoplasias pueden adueñarse de las vías de punto de control inmunológico, como la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y muerte programada 1 (PD-1), se desarrolla el bloqueo de puntos de control inmunológico. Las células T emplean dos mecanismos para “matar” células tumorales: uno a través de la señalización específica de antígenos mediante los receptores de células T (TCR), y por señales no específicas de antígenos. Este último está asociado con receptores coestimuladores (CD28) o receptores coinhibidores (CTLA-4 y PD-1). Las células T citotóxicas y las NK se suprimen al involucrar receptores coinhibidores, lo que permite el escape inmunitario de las células tumorales objetivo. Por lo tanto, bloquear los puntos de control inhibitorios con ICIs permite que células inmunitarias ataquen eficazmente células tumorales. Se ha demostrado que los ICIs han logrado incremento en la supervivencia de los pacientes.

La CTLA-4, primera molécula de la superfamilia de inmunoglobulinas identificada en células T CD8 activadas, hallazgo que se remonta a 1987 con estudios de Pierre

Goldstein. En 1992, los grupos de investigación de Jeffrey Bluestone y Peter Linsley demostraron que CTLA-4 actuaba como regulador negativo de respuesta inmune, modulando la actividad de las células T. Este descubrimiento clave para el desarrollo estrategias terapéuticas en inmunooncología. Posteriormente, James Allison logró diseñar un anticuerpo monoclonal humanizado contra CTLA-4, denominado ipilimumab, aprobado para melanoma con excelentes resultados. En reconocimiento a sus aportes en la regulación de la respuesta inmune y su impacto en la inmunoterapia, Allison fue galardonado en 2018 con el Premio Nobel de Fisiología-Medicina, junto con Tasuku Honjo, cuyo trabajo en la vía de PD-1 también revolucionó el campo de la inmunoterapia del cáncer (9).

Los estudios de clonación del gen PD-1 e investigaciones sobre su función se realizaron de manera muy similar a los de CTLA-4, este gen fue clonado como una nueva superfamilia de genes de inmunoglobulinas de un hibridoma de células T de ratones por Tasuku Honjo en 1992. Generó ratones PD-1 knockout quienes presentaron tardíamente reacciones

de artritis similares a lupus y glomerulonefritis, las células del ratón mostraron un fenotipo más activado que las de su comparador, demostrando el papel de PD-1 como molécula co-inhibitoria. Posteriormente los grupos de investigación de Lieping Chen y Drew Pardoll identifican PD-L1 y PD-L2 como ligandos del PD-1 mostrando que su interacción contribuyen negativamente a la regulación de las células T por interacción entre receptor/ligando. Desde 2011, siete ICIs, incluyendo ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab, lograron aprobación de FDA para tratamiento del melanoma metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, linfoma de Hodgkin y otras malignidades (9). La Figura 1 resume los principales mecanismos de acción de los fármacos empleados como inmunoterapia en Hematología.

Principales estrategias de inmunoterapia en hematología

Los anticuerpos monoclonales están posicionados como el componente principal de la inmunoterapia actual, gran número de patologías hematológicas son tratadas con

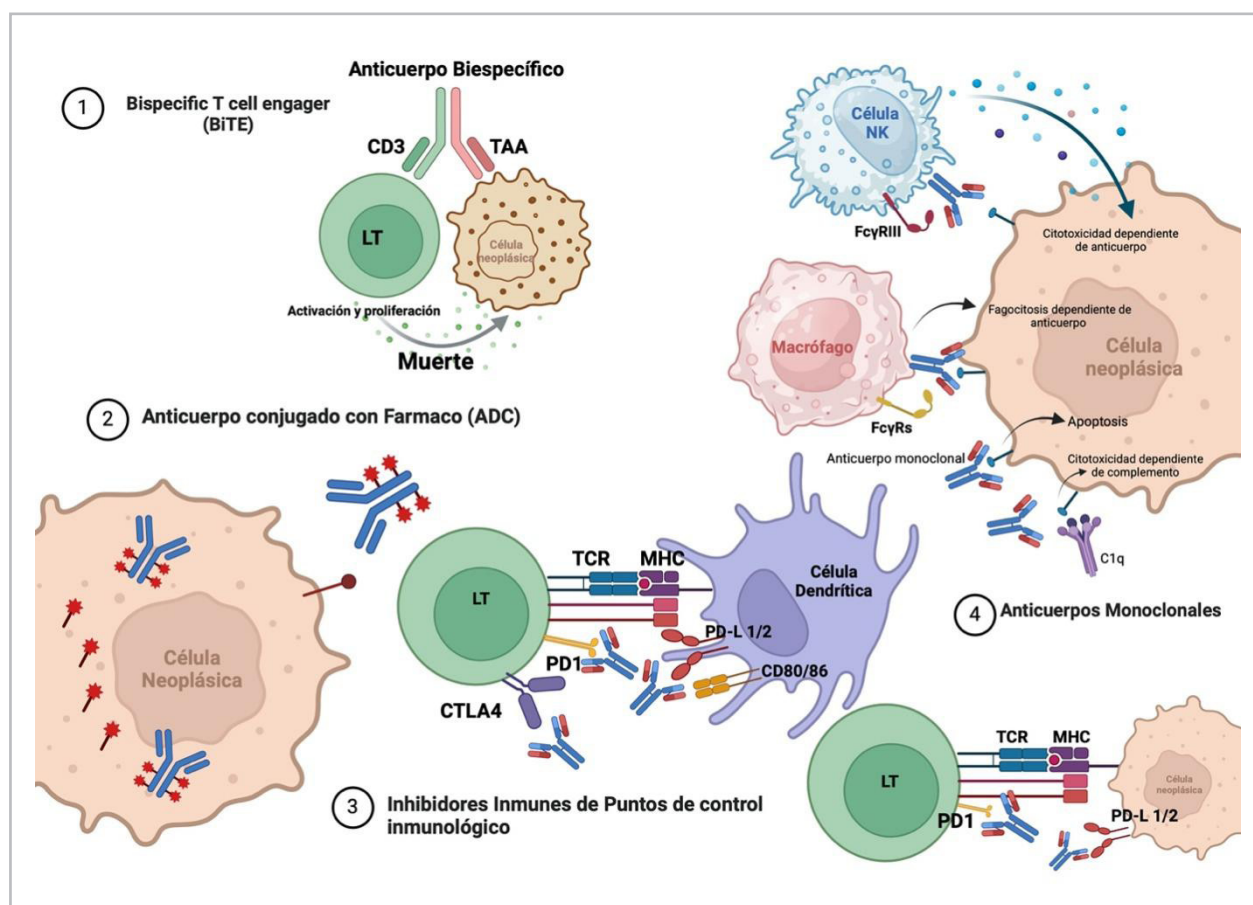


Figura 1. Mecanismos de los principales fármacos de inmunoterapia en hematología.

1. Los Bispecific T cell engagers (BiTEs) unen simultáneamente un antígeno tumoral y CD3, activando y reclutando linfocitos T para potenciar la citotoxicidad.
 2. Los anticuerpos conjugados con fármacos (ADCs) liberan su carga citotóxica tras endocitosis, induciendo apoptosis y efecto "bystander".
 3. Los inhibidores de puntos de control (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) restauran la inmunidad antitumoral al liberar la activación de linfocitos T.
 4. Los anticuerpos monoclonales (mAbs) actúan por apoptosis directa, ADCC, CDC y fagocitosis, logrando eficacia en neoplasias hematológicas y tumores sólidos.
 (Referencia: figura creada por los autores en BioRender).

estos compuestos, en monoterapia o en combinación con otros fármacos. Estos tienen gran variedad de mecanismos de acción como familia y cada tipo de anticuerpo tiene múltiples mecanismos de acción en paralelo, entre estos se destacan la inducción directa de apoptosis, mecanismos inmunomediados que incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente del complemento y fagocitosis mediada por macrófagos (3). El rituximab, dirigido contra el antígeno CD20 en los linfocitos B, ha mostrado adecuados índices de respuesta para la terapia de linfomas no Hodgkin de células B, impactando la historia de la hematología al sumarse al tradicional protocolo de quimioterapia basada en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) para manejo de estos pacientes y logrando reducir la necesidad de trasplante. Así mismo, se ha utilizado con inmunomoduladores como lenalidomida en el tratamiento del linfoma folicular y demostró efectividad para el tratamiento de trastornos autoinmunes/aloinmunitarios como la enfermedad injerto contra huésped crónica. Se han desarrollado diferentes anticuerpos dirigidos contra distintos epítopos del antígeno CD20, obinutuzumab un anticuerpo monoclonal de segunda generación activo frente a linfomas de células B (10). En un ensayo clínico en pacientes con linfoma difuso de células B grandes, en dos esquemas de tratamiento basados en combinación de rituximab u obinutuzumab asociado a CHOP; evaluó la supervivencia libre de progresión a cinco años (SLP), demostrando que las tasas de SLP eran similares a expensas de cierto incremento en la tasa de infecciones con este último (11).

Los anticuerpos monoclonales también lograron impactar los desenlaces de pacientes con mieloma múltiple (MM). La terapia de inducción con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) seguido de TPHA con posterior consolidación con VRd, y mantenimiento con lenalidomida ha sido pilar de tratamiento para los pacientes elegibles a trasplante con MM, no obstante se han implementado nuevas estrategias para mejorar la respuesta clínica y prevenir las recaídas; Daratumumab, anticuerpo IgGκ monoclonal dirigido contra el antígeno CD38, aprobado para MM, los investigadores del grupo PERSEUS llevaron a cabo un ensayo clínico fase 3, aleatorizaron pacientes con MM elegibles a trasplante, un grupo fue asignado a recibir daratumumab subcutáneo combinado con VRd como terapia de inducción y consolidación, y mantenimiento con lenalidomida; el otro grupo recibió VRd, la SLP fue 84.3% para el grupo de daratumumab y 67.7% para el comparador, en ese sentido la tasa de respuesta completa fue más alta para daratumumab en combinación, sin mayor tasa de eventos adversos (12).

Algunos avances se han logrado para el tratamiento de LLA-B en adultos, incluyendo esquemas de quimioterapia intensiva basada en protocolos pediátricos, la evaluación de la enfermedad residual medible y el desarrollo de la inmunoterapia; a pesar de esto los desenlaces en pacientes

adultos con LLA-B son inferiores a los de los niños, posiblemente relacionados con la frecuencia de anomalías genéticas de alto riesgo y a mayor impacto de los efectos tóxicos de la quimioterapia en dosis altas. El blinatumomab, molécula acopladora de células T biespecífica compuesta por una región variable anti-CD19 unida a una región variable antiCD3 que acerca las células T a los blastos para formar uniones citotóxicas, fue puesto a prueba en un ensayo clínico fase 3 que aleatorizó adultos con LLA, que tuvieran enfermedad residual medible negativa posterior a la terapia de intensificación. Los pacientes recibían ciclos con blinatumomab en combinación con cuatro ciclos de quimioterapia de consolidación comparado con quimioterapia de consolidación sola, el desenlace primario fue la supervivencia global, demostrándose resultados a favor del blinatumomab con una tasa a tres años de 85% contra 68% en el grupo de quimioterapia sola (13).

También se demostró eficacia de los anticuerpos biespecíficos en el linfoma difuso de células B grandes refractarios o en recaída, el grupo de trabajo de Michael J. Dickinson en la universidad de Melbourne, llevó a cabo un ensayo clínico fase 2 donde incluyeron pacientes con esta entidad que hubiesen recibido al menos dos líneas de tratamiento previamente, los pacientes recibieron pretratamiento con obinutuzumab para mitigar el síndrome de liberación de citocinas seguido de 12 ciclos de glofitamab en monoterapia, anticuerpo biespecífico emergente con configuración 2:1 entre tumor y células con bivalencia para CD20 y monovalencia para CD3. El objetivo de desenlace primario fue la respuesta completa demostrando una tasa de 32% al mes 12 (14).

Los inhibidores de punto de control no se quedan relegados como inmunoterapia emergente en hematología, inicialmente los pacientes con linfoma Hodgkin clásico en estadio avanzado recibían esquemas de quimioterapia combinada, brentuximab vedotin, anticuerpo conjugado dirigido contra el antígeno CD30, demostró mejoría en la supervivencia libre de progresión. Por otra parte un estudio multicéntrico fase 3 que involucró pacientes de 12 años en adelante con linfoma Hodgkin estadio III o IV, fueron aleatorizados a recibir un esquema basado en bentruximab vedotin con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina o nivolumab el cual bloquea la acción de PD-1 asociado a doxorubicina, vinblastina y dacarbazina; el estudio concluyó que los pacientes que recibieron la combinación con nivolumab tenían SLP mayor, con una tasa menor de efectos adversos (15).

Un área sorprendente de la inmunoterapia es el desarrollo de CAR-T, esta terapia implica atacar los antígenos tumorales y además aumentar efectores inmunitarios específicos. Las CAR-T están diseñadas para apuntar a antígenos de la superficie tumoral con especificidad antigénica e independencia de HLA. Estas células no solo reconocen los antígenos tumorales, sino que también eliminan los tumores mediante el propio receptor NK, otro

modelo de terapia CAR empleando células NK (3). Los investigadores del grupo ZUMA-7 demostraron eficacia del axicabtagene ciloleucel un CAR-T antiCD19 en pacientes con linfoma de células B grandes refractario/recaído no más de 12 meses después de la primera línea (16). La utilidad de la terapia con CAR-T no solo se resume al manejo de neoplasias de células B, también se ha descrito en el manejo del glioblastoma y neuroblastoma recurrente, teniendo como objetivo atacar el antígeno específico del tumor del receptor del factor de crecimiento epidérmico, demostrando tasas de regresión rápida con una sola aplicación intraventricular (17). Además se han realizado avances en patologías autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la miositis inflamatoria idiopática y la esclerosis sistémica. La **Tabla 1** resume las principales moléculas de inmunoterapia utilizadas en hematología aprobadas a la fecha por la FDA, su tipo farmacológico, target terapéutico e indicación.

Limitaciones y desafíos actuales

Entre las limitantes este tipo de terapias presentan perfiles de toxicidad únicos, relacionados con el mecanismo de acción específico (18). Con respecto a los anticuerpos monoclonales en terminos generales son bien tolerados sus reacciones adversas están asociadas a la infusión, predominantemente rash, fiebre, náuseas, emesis, cefalea, hipotensión y taquicardia; para reducir estos efectos se ha propuesto el uso de premedicación a base de glucocorticoides, paracetamol y un antihistamínico. En general las terapias que tienen como objetivo las células B, se asocian a citopenias, hipogammaglobulinemia y riesgo alto de infecciones, destacando reactivación infección por el virus de la hepatitis B, hepatitis C, herpes, así como leucoencefalopatía multifocal progresiva. Otros compuestos de esta familia de medicamentos se han asociado a toxicidad hematológica, neurotoxicidad y cardiotoxicidad (19).

Los inhibidores de punto de control debido a su mecanismo de acción basado en la estimulación del sistema inmunológico pueden ocasionar efectos tóxicos inmunomediados casi en cualquier órgano; miocarditis, neumonía, toxicidad renal o hepática. Siendo más común el compromiso gastrointestinal y dermatológico, generando diarrea, dermatitis, eritema nodoso o rash, incluso necrosis cutánea y síndrome de Steven-Johnson. El sistema endocrino no está exento y su toxicidad se puede manifestar como disfunción tiroidea, insuficiencia adrenal y diabetes tipo 1; el compromiso cardíaco y pulmonar aunque es raro puede ser fatal presentándose hasta doce semanas posterior a la administración de la terapia (19).

La terapia CAR-T puede desencadenar respuesta inflamatoria sistémica dado que la activación de las células T produce liberación de citoquinas y quimiocinas tales como interleucina 2, interleucina 6, interferón gama y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, denominado; síndrome de liberación de citocinas, evento adverso más común de estas moléculas. La incidencia es

variable de 35-100%. Los pacientes presentan inicialmente síntomas constitucionales fiebre (factor necesario para diagnóstico), malestar general, mialgias, fatiga y rash; esta entidad puede ser fatal, su tiempo de inicio (primeras 24 horas a 14 días), algunos pacientes pueden desarrollar una presentación similar a linfohistiocitosis hemofagocítica o síndrome de activación macrofágica. Dado que altos niveles de IL-6 son factor de riesgo, se ha propuesto tocilizumab como terapia dirigida en casos graves asociado a la terapia con esteroides (18). El desarrollo de toxicidad neurológica es un evento mencionado, esta toxicidad varía en gravedad de presentación, la terapia con glucocorticoides es la estrategia de manejo aceptada. El conocimiento de la terapia CAR ha permitido identificar tiempos y formas de presentación, así como factores dependientes de la terapia, la enfermedad y el paciente que se relacionan con el desarrollo de estas complicaciones y así mismo desarrollar estrategias para su prevención y manejo.

Perspectivas futuras y nuevas estrategias

La inmunoterapia continúa siendo un campo de amplio interés y desarrollo, con múltiples enfoques de investigación para el futuro. Se están desarrollando nuevos agentes terapéuticos como el activador de células T, inhibidor de punto de control bifuncional, el activador de células T de interacción múltiple simultánea y el activador asesino trispecífico, con el fin de integrar diversas funciones inmunes en una sola molécula y por lo tanto mejorar la eficacia sin comprometer la seguridad. El estudio de enfoques combinados es un área de gran interés para mejorar la efectividad de la inmunoterapia (3). Aún existen zonas grises en la optimización del diseño de los CAR-T, la mejora de las tasas de remisión, la prolongación del efecto, la reducción de la toxicidad y la expansión de esta modalidad terapéutica a otros tipos de cáncer, hacen falta más estrategias innovadoras para mejorar la eficacia de las células CAR-T y disminuir la resistencia de las células tumorales, el esclarecimiento de los mecanismos de resistencia y escape inmunológico; los mecanismos epigenéticos son un factor importante en la regulación inmune antitumoral y en el desarrollo de tumores por lo que los epifármacos representados por los inhibidores de la metilación del ADN y la desacetilación de histonas pueden reducir los efectos de escape inmunológico y mejorar la inmunidad antitumoral (20).

La tendencia actual está encaminada a utilizar la inmunoterapia como una opción terapéutica de segunda, tercera y más líneas, cuando los pacientes ya no cuentan con otro tipo de alternativas, sin embargo, basado en la evidencia actual con respecto a resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad, se espera que se convierta en la primera línea de tratamiento en el futuro (3). La efectividad demostrada de terapia CAR-T y anticuerpos bispecíficos, en situaciones de muy mal pronóstico como linfomas no Hodgkin, abre la puerta para el planteamiento de estudios cabeza a cabeza contra los estándares de manejo en primera

Tabla 1. Medicamentos inmunoterapéuticos de interés en hematología, aprobados por la FDA.

Tipo de medicamento	Nombre del fármaco	Target	Indicación
CAR-T monoespecífico	Tisagenlecleucel	CD19	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B y linfoma de células B grandes
CAR-T monoespecífico	Axicabtagene ciloleucel	CD19	Linfoma de células B grandes
CAR-T monoespecífico	Brexucabtagene autoleucel	CD19	Linfoma de células del manto
CAR-T monoespecífico	Lisocabtagene maraleucel	CD19	Linfoma de células B grandes
CAR-T monoespecífico	Idecabtagene vicleucel	BCMA	Mieloma múltiple
CAR-T monoespecífico	Ciltacabtagene autoleucel	BCMA	Mieloma múltiple
Anticuerpo monoclonal	Rituximab	CD20	Linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC)
Anticuerpo monoclonal	Ofatumumab	CD20	Leucemia linfocítica crónica (LLC)
Anticuerpo monoclonal	Obinutuzumab	CD20	Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crónica (LLC)
Anticuerpo monoclonal	Daratumumab	CD38	Mieloma múltiple
Anticuerpo monoclonal	Isatuximab	CD38	Mieloma múltiple
Anticuerpo monoclonal	Elotuzumab	SLAMF7 (CS1)	Mieloma múltiple
Anticuerpo biespecífico	Blinatumomab	CD19/CD3	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, linfoma de células B grandes
Anticuerpo biespecífico	Mosunetuzumab	CD20/CD3	Linfoma folicular
Anticuerpo biespecífico	Teclistamab	BCMA/CD3	Mieloma múltiple
Anticuerpo biespecífico	Glofitamab	CD20/CD3	Linfoma de células B grandes
Anticuerpo biespecífico	Epcoritamab	CD20/CD3	Linfoma de células B grandes, linfoma folicular
Anticuerpo conjugado (ADC)	Inotuzumab ozogamicin	CD22	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B
Anticuerpo conjugado (ADC)	Polatuzumab vedotin	CD79b	Linfoma de células B grandes
Anticuerpo conjugado (ADC)	Brentuximab vedotin	CD30	Linfoma de Hodgkin clásico, linfoma anaplásico de células grandes
Anticuerpo conjugado (ADC)	Belantamab mafodotin	BCMA	Mieloma múltiple
Anticuerpo conjugado (ADC)	Gemtuzumab ozogamicin	CD33	Leucemia mieloide aguda (LMA)
Inhibidor de punto de control inmunológico	Pembrolizumab	PD-1	Linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de células B grandes
Inhibidor de punto de control inmunológico	Nivolumab	PD-1	Linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de células B grandes
Inhibidor de punto de control inmunológico	Atezolizumab	PD-L1	Linfoma de Hodgkin clásico
Inhibidor de punto de control inmunológico	Durvalumab	PD-L1	Linfoma de Hodgkin clásico
Inhibidor de punto de control inmunológico	Ipilimumab	CTLA-4	Linfoma de Hodgkin clásico

línea, caso del ensayo clínico ZUMA-23 del cual esperamos resultados con atención.

En el futuro, la inmunoterapia con células CAR-T continuará evolucionando para mejorar su eficacia y seguridad en el tratamiento de neoplasias hematológicas y, potencialmen-

te, de tumores sólidos. Los avances en la ingeniería genética permitirán desarrollar CAR-T de próxima generación con mayor persistencia, reducción del agotamiento celular y menor toxicidad. Además, la integración de nanobiotecnología y biomateriales en la terapia CAR-T podría optimizar

la administración y el control de estas células, superando barreras como la heterogeneidad tumoral y la inmunosupresión del microambiente tumoral. Asimismo, el desarrollo de estrategias combinadas con inhibidores de puntos de control inmunológico, terapias dirigidas y nuevas formulaciones de CAR-T universal o alogénico podría ampliar el acceso y la aplicabilidad de esta terapia en un mayor número de pacientes (21).

Conclusiones

La inmunoterapia ha emergido como un pilar fundamental en el tratamiento de las neoplasias hematológicas, revolucionando el abordaje terapéutico y mejorando significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedades refractarias o en recaída. La introducción de anticuerpos monoclonales, inhibidores de punto de control inmunológico y células CAR-T ha transformado el panorama clínico, ofreciendo respuestas terapéuticas más específicas y duraderas en comparación con los enfoques tradicionales. El continuo avance en la comprensión del microambiente tumoral y los mecanismos de escape inmunológico permitirá optimizar el diseño de terapias personalizadas y mejorar su aplicabilidad en la práctica clínica. Se espera que, con el refinamiento de estas estrategias y la integración de enfoques combinados, la inmunoterapia se convierta en la primera línea de tratamiento para diversas neoplasias hematológicas en un futuro cercano. Como el célebre poeta William Shakespeare dejó plasmado en su obra Hamlet “los males desesperados exigen desesperados remedios o jamás se curan”.

Referencias

- Xu J, Liu W, Fan F, et al. Advances in nano-immunotherapy for hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* 13, 57 (2024).
- Tang L, Huang Z, et al. Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Aug 18;8(1):306.
- Mitra A, Barua A, et al. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol*. 2023 May 15;14:1188049.
- Im A, Pavletic SZ. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 24;10(1):94.
- Egan PC, Reagan JL. The return of gemtuzumab ozogamicin: a humanized anti-CD33 monoclonal antibody-drug conjugate for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Onco Targets Ther*. 2018 Nov 22;11:8265-8272.
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, et al. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 14, 75 (2021).
- Wrona E, Potemski, P. (2019). A novel immunotherapy — the history of CAR T-cell therapy. *Oncology in Clinical Practice*, 15(4), 202–207.
- Bourbon E, et al. CAR-T cells, from principle to clinical applications. *Bull Cancer*. 2021 Oct;108(10S):S4-S17.
- Lee JB, Kim HR, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in 10 Years: Contribution of Basic Research and Clinical Application in Cancer Immunotherapy. *Immune Netw*. 2022 Feb 14;22(1):e2.
- Ghosh K, et al Monoclonal antibodies used for management of hematological disorders. *J Hematol Allied Sci* 2021;1(1):12-21.
- Sehn LH, Martelli M, et al A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 6;13(1):71.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, et al, PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):301-313.
- Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):320-333.
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2220-2231.
- Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024 Oct 17;391(15):1379-1389.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):640-654.
- Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T Cells in Recurrent Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2024 Apr 11;390(14):1290-1298.
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020 Mar;70(2):86-104.
- Aksymowicz M, Podhorecka M. Adverse events of monoclonal antibodies use in therapy of hematological malignancies. *Hematology in Clinical Practice*, 12(3-4), 121–131. 2021
- Xu, Y. et al. Epi-immunotherapy for cancers: rationales of epi-drugs in combination with immunotherapy and advances in clinical trials. *Cancer Commun*. 42,493–516 (2022).
- Baena, J. C., Pérez, L. M., Toro-Pedroza, A., Kitawaki, T., & Loukanov, A. (2024). CAR T cell nanosymbionts: Revealing the boundless potential of a new dyad. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13157). <https://doi.org/10.3390/ijms252313157>.

