



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**BENEFICIO DEL TISAGENLECLEUCEL VS AXICABTAGENE
CILOLEUCEL EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS B:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

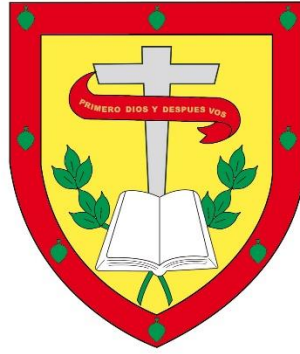
**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JULEYSI ALEXANDRA BARRETO MALLA
JUAN PABLO LUZURIAGA PALACIOS
DIRECTOR: CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA**

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**BENEFICIO DEL TISAGENLECLEUCEL VS
AXICABTAGENE CILOLEUCEL EN PACIENTES CON
LINFOMA DE CÉLULAS B: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JULEYSI ALEXANDRA BARRETO MALLA
JUAN PABLO LUZURIAGA PALACIOS
DIRECTOR: CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA**

CUENCA - ECUADOR

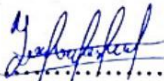
2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Juleysi Alexandra Barreto Malla portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1150078531 y Juan Pablo Luzuriaga Palacios portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0150740314. Declaramos ser los autores de la obra: “Beneficio del Tisagenlecleucel vs Axicabtagene ciloleucel en pacientes con Linfoma de células B: Revisión sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 14 de enero de 2025.

F: 

Juleysi Alexandra Barreto Malla

C.I. 1150078531

F: 

Juan Pablo Luzuriaga Palacios

C.I. 0150740314

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “Beneficio del Tisagenlecleucel vs Axicabtagene ciloleucel en pacientes con Linfoma de células B: Revisión sistemática”, realizado por Juleysi Alexandra Barreto Malla con documento de identidad No. 1150078531, y por Juan Pablo Luzuriaga Palacios con documento de identidad No. 0150740314 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 14 de enero de 2025.

 Dr. Msc. Cristian Ramirez P.
GENÉTICA MÉDICA
SENECYT. 88148-14-19551

F:

Dr. Cristian Carlos Ramirez Portilla

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Con especial cariño dedico mi proyecto de investigación a mi madre, por su amor incondicional y su constante apoyo a lo largo de mi vida; por enseñarme el valor del esfuerzo, la disciplina y la perseverancia, ya que, cada uno de mis logros es, en gran medida, fruto de sus enseñanzas y su ejemplo; a mi padre que a pesar de su ausencia física, sigue siendo mi guía y mi inspiración; su amor, su ejemplo de fortaleza y su fe en mí me impulsan cada día a seguir persiguiendo mis sueños y aunque no esté aquí para verlo, sé que su espíritu me acompaña en cada paso de este camino.

A mi familia, por estar siempre a mi lado en los momentos de desafío y éxito, sus palabras de aliento y confianza me han dado la fortaleza para continuar en los momentos más difíciles, recordándome siempre el verdadero valor de la unidad familiar, por lo tanto, este trabajo está dedicado a ustedes, que han sido mi inspiración y mi mayor motivación; cada paso en mi vida ha sido posible gracias a su amor y comprensión.

Juleysi Alexandra Barreto Malla

DEDICATORIA

Este proyecto de investigación es dedicado en primer lugar a mi hermano, mi héroe, mi mejor amigo y mi mayor orgullo. No hay palabras suficientes para describir lo mucho que te amo y lo agradecido que estoy por tenerte en mi vida, quien con su ejemplo me ha enseñado el verdadero significado de la valentía y la resiliencia. En ti encuentro la inspiración para enfrentar cada reto con determinación. Tu fuerza y liderazgo han sido una guía invaluable en mi vida, estoy convencido de que no podría haber pedido un compañero de vida mejor, y cada logro mío es, en parte, tuyo. Estoy infinitamente agradecido por ti y por todo lo que has hecho por mí. Eres sin duda, uno de los mejores regalos que la vida me ha dado.

A mis padres, quienes con su amor incondicional y perseverancia me han demostrado el poder de la dedicación y sacrificio. Su apoyo constante y su fe en mí han sido la base sobre la cual he construido este logro. Sin su sacrificio, tiempo y confianza, este camino habría sido imposible de recorrer. Me han demostrado que, con amor, esfuerzo y disciplina, todo es posible.

A mi novia Pau, mi cómplice, mi mejor amiga y mi apoyo incondicional. Tus palabras, tu presencia y tu amor me han dado la fuerza para seguir adelante, cuando más lo necesitaba. Tu presencia en mi vida ha sido mi refugio y mi fortaleza, siempre brindándome esa paz que solo tú sabes dar. No puedo imaginar haber llegado hasta aquí sin ti a mi lado, tu amor y ánimo cuando más lo necesitaba, esa paciencia y comprensión en momentos difíciles han sido esenciales para superar cada obstáculo.

A todos ustedes, este logro es tan suyo como mío.

Juan Pablo Luzuriaga Palacios

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi madre, quienes han sido mi mayor fuente de apoyo a lo largo de este viaje académico. Su amor, comprensión y paciencia me han permitido seguir adelante, incluso en los momentos más difíciles; sin su sacrificio y constante motivación, este logro no habría sido posible.

Extiendo mi gratitud a todos los docentes de la Universidad Católica de Cuenca, quienes me han guiado con su conocimiento y experiencia a lo largo de mi formación; gracias por compartir su sabiduría y fomentar en mí el deseo de aprender y superarme; en especial, quiero agradecer al Dr. Cristian Ramírez, mi director de tesis, por su dedicación, paciencia y valiosa orientación en cada etapa de este proyecto, su apoyo y compromiso con mi formación han sido clave para culminar exitosamente esta investigación.

Finalmente, agradezco a mi familia y a todas aquellas personas que, de una u otra forma, han sido mi red de apoyo; sus palabras de ánimo y su confianza en mí han sido luz en los días más oscuros, este logro no es solo el fin de una etapa, sino el fruto de todo el apoyo que me han brindado. Gracias, de corazón, por caminar conmigo en este viaje.

Juleysi Alexandra Barreto Malla

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las personas que han sido el centro de mi vida, mi hermano, mis padres y mi novia. A mi hermano le agradezco por ser una presencia constante de apoyo incondicional, siempre mostrándome que con esfuerzo cualquier camino me llevará hacia la meta; tu compañía y tus consejos me han impulsado en los momentos más desafiantes, y por eso te estoy eternamente agradecido. A mis padres, quienes desde el inicio me han brindado todo lo necesario para llegar hasta aquí, gracias por su amor, por enseñarme que, con trabajo duro y dedicación, se puede conseguir lo que sea; su fe en mí ha sido la base sobre la que eh construido cada uno de mis logros. Y a mi novia, que ha sido mi hogar, gracias por tu paciencia y por acompañarme con tanto amor en cada paso de este largo camino, tu presencia ha significado más de lo que las palabras pueden expresar.

En segundo lugar, extendiendo mi gratitud a todos mis docentes de la Universidad Católica de Cuenca, quienes han sido fundamentales en mi formación profesional, gracias a la experiencia que me han trasmitido en estos años, me han ayudado a desarrollar los conocimientos y habilidades que hoy me permiten llegar hasta este punto. Y con gran cariño y aprecio total, quiero destacar mis agradecimientos a mi director de tesis Dr. Cristian Ramírez, cuya orientación, paciencia y sabiduría han sido claves en la culminación de este trabajo de titulación. Gracias por confiar en mí, por guiarme con firmeza, pero también con comprensión, y por haber sido excepcional a lo largo de este camino.

Finalmente, agradezco a mis amigos y toda mi familia por su apoyo condicional. A mis amigos, gracias por su compañía, sus palabras de aliento y por estar siempre presentes, aun en los momentos más complejos de la carrera.

Sin todos ustedes, este logro no habría sido posible, y les dedico con gratitud y cariño este capítulo de mi vida.

Juan Pablo Luzuriaga Palacios

RESUMEN

Introducción

El linfoma de células B grandes (LCBG) es un tipo de linfoma no Hodgkin que representa el 4% de todos los cánceres a nivel mundial; los tratamientos convencionales, como la quimioterapia y el trasplante de células madre, no son viables para muchos pacientes con LCBG refractario o en recaída, lo que ha llevado al desarrollo de terapias CAR-T. Estas terapias, como Tisagenlecleucel y Axicabtagene Ciloleucel, ofrecen nuevas alternativas para aquellos pacientes que no son elegibles para trasplantes.

Objetivo General

Determinar el beneficio del tisagenlecleucel vs axicabtagene ciloleucel en pacientes con linfoma de células B, mediante una revisión sistemática cualitativa.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática basada en las directrices PRISMA 2020, se seleccionaron estudios de PubMed y Cochrane publicados en los últimos cinco años, en inglés y español. Los criterios de inclusión y exclusión fueron estrictos, y se evaluaron los estudios para riesgo de sesgo utilizando las herramientas ROB-2 y JBI Critical Appraisal Tools.

Resultados

De los 13 estudios seleccionados, Axicabtagene Ciloleucel mostró una tasa de respuesta del 78%, mientras que Tisagenlecleucel alcanzó el 52%. Ambos tratamientos presentaron efectos adversos, como síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad, pero estos fueron controlables. Axicabtagene Ciloleucel demostró una mayor supervivencia global, supervivencia libre de progresión y una mejor adherencia terapéutica.

Conclusiones

Ambas terapias CAR-T son eficaces en el tratamiento del linfoma de células B refractario, aunque Axicabtagene Ciloleucel mostró mejores resultados en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y una mejor adherencia terapéutica.

Palabras clave: CAR-T Cell Therapy, Immunotherapy, Lymphoma B-Cell.

ABSTRACT

Introduction

Large B-cell lymphoma (LBCL) is a type of non-Hodgkin lymphoma that accounts for 4% of all cancers worldwide; conventional treatments, such as chemotherapy and stem cell transplantation, are not viable for many patients with refractory or relapsed LBCL, leading to the development of CAR-T therapies. These therapies, such as Tisagenlecleucel and Axicabtagene Ciloleucel, offer new alternatives for patients who are not eligible for transplants.

General Objective

To determine the benefit of tisagenlecleucel versus axicabtagene ciloleucel in patients with B-cell lymphoma through a qualitative systematic review.

Methodology

A systematic review was conducted based on the PRISMA 2020 guidelines, selecting studies from PubMed and Cochrane published in the last five years in English and Spanish. The inclusion and exclusion criteria were strict, and the studies were assessed for risk of bias using the RoB 2 and JBI Critical Appraisal Tools.

Results

Of the 13 selected studies, Axicabtagene Ciloleucel showed a response rate of 78%, while Tisagenlecleucel reached 52%. Both treatments presented adverse effects, such as cytokine release syndrome and neurotoxicity, but these were manageable. Axicabtagene Ciloleucel demonstrated greater overall survival, progression-free survival, and better therapeutic adherence.

Conclusions

Both CAR-T therapies effectively treat refractory B-cell lymphoma, although Axicabtagene Ciloleucel showed better overall survival, progression-free survival, and improved therapeutic adherence.

Keywords: CAR-T Cell Therapy, Immunotherapy, Lymphoma B-Cell.

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	9
<i>ABSTRACT</i>	10
<i>INTRODUCCIÓN</i>	12
<i>MeTODOLOGÍA</i>	14
<i>RESULTADOS</i>	19
<i>DISCUSIÓN</i>	32
<i>CONCLUSIONES</i>	35
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	37
<i>GLOSARIO</i>	40
<i>ANEXOS</i>	42

INTRODUCCIÓN

Los linfomas abarcan un amplio espectro de trastornos neoplásicos cuyo punto de partida son los tejidos linfoides; el 95% son linfomas no Hodgkin (LNH), caracterizados por una multiplicación desproporcionada de precursores de células B, T o NK, su etiología se relaciona con una translocación cromosómica e inactivación de genes supresores de tumores (1); comprenden varios subtipos, sin embargo, el más frecuente en el 80% de los casos es el denominado linfoma de células B que comprende más de 30 subtipos (2).

A nivel mundial la Sociedad Americana de Oncología Clínica (3) reportó que 544,352 (3%) adultos han sido diagnosticados con linfomas de células B en 2020, por otro lado, la Sociedad Americana contra el Cáncer indicó que, representan el 4% de cánceres en Estados Unidos, estimando para finales de 2024 alrededor de 80,620 diagnósticos, de los cuales 36,030 (45%) serán mujeres y 44,590 (55%) hombres (4), con una variación según el nivel de ingreso económico (5).

La Organización Panamericana de la Salud (6) mencionó que, en Sudamérica es el segundo subtipo de linfoma más frecuente con una media de 64 años y el 55% con predominio en hombres (7); por otra parte, el Registro Nacional de Tumores de Ecuador reportó una incidencia de 12,2% y 49% de casos registrados (8).

Los factores de riesgo de LNH son diversos, pero se destaca los riesgo sociodemográficos como la edad mayor a 60 años, etnia caucásica y residencia en países desarrollados, al igual que con factores de causas infecciosas (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, virus de Epstein Barr, VIH/SIDA), inflamatorias (Sjögren, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis o artritis reumatoide), genéticas/hereditarias o por alteración inmunitaria ya sea por la interacción prolongada de antígenos, cambios directo en los linfocitos o por inmunodepresión (9).

El diagnóstico se basa en una correcta historia clínica, exploración física completa, aplicación de la escala ECOG, analítica con hemograma, bioquímica, función renal y hepática, LDH, pruebas de coagulación, beta 2 microglobulina, proteinograma, serología (VHB, VHC y VIH), biopsia escisional del ganglio linfático con su inmunofenotipificación y citología (10).

La Sociedad Americana de Hematología (11) desde 1986 el tratamiento de primera línea es el régimen quimioterapéutico CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) que fue el estándar de atención para LNH por más de 20 años; pero desde 1997 debido al aprobado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos se añadió al esquema el anticuerpo monoclonal quimérico tipo I anti CD20 (Rituximab), que actualmente se conoce como R-CHOP y como tratamiento de segunda línea se emplea quimioterapia en dosis alta y el autotrasplante de células madre ((TCMH); pero a pesar de estos significativos avances el LNH cuenta con una mortalidad elevada, causada por al diagnóstico tardío y la limitación del acceso a un trasplante autólogo (11).

El Instituto del Centro Nacional del Cáncer (12) señaló que, el 50% de pacientes presentó una enfermedad recidivante o resistente y en el 20% reaparece la enfermedad a los 24 meses tras su primera línea de tratamiento, a pesar de instaurar una quimioinmunoterapia de segunda línea, puesto que, la mayoría no son elegibles para un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) por su edad o comorbilidades (13).

El trabajo se justifica dado que, la terapia de células CAR-T representan una opción de tratamiento altamente eficaz para individuos afectados por linfoma de células B quimioresistentes no elegibles para TCMH y para aquellos cuyo linfoma progresa o recae después de TCMH, por lo que, esta terapia brinda la posibilidad de modificar el devenir de esta patología (14). Con los datos expuestos se realiza la siguiente pregunta de

investigación: ¿Qué medicamento presenta un mayor beneficio para el tratamiento del linfoma de células B, el Tisagenlecleucel o el Axicabtagene ciloleucel?

METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática fue realizada utilizando la declaratoria Prisma 2020 (15), para elaborar la pregunta de investigación se emplea la nemotecnia PICO, cuyos detalles se consignan en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con linfoma de células B
I	Intervención	Tisagenlecleucel
C	Comparación	Axicabtagene ciloleucel
O	Resultados	Beneficio terapéutico

Elaborado por los autores.

Obteniendo la siguiente pregunta de investigación ¿Qué medicamento presenta un mayor beneficio para el tratamiento del linfoma de células B, el Tisagenlecleucel o el Axicabtagene ciloleucel?

1. Criterios de elegibilidad

Dentro de los criterios se describe los siguientes:

1.1 Criterios de inclusión:

- Los estudios seleccionados serán en idioma inglés y español.
- Los artículos deben presentar acceso abierto y libre.
- Investigaciones publicadas en los últimos 5 años.

- Estudios efectuados en humanos.
- Tipo de estudios: ensayos clínicos y estudios observacionales.

1.2 Criterios de exclusión

- Bibliografía gris.
- Artículos con información incompleta o que la metodología no se adapte a nuestro estudio.

2. Fuentes de información

La información fue reunida de las bases expuesta a continuación: PubMed y Biblioteca Cochrane.

3. Estrategia de búsqueda

Las palabras claves fueron consultadas de la página descriptores en ciencias de la salud-DeCS, las cuales se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Palabras claves.

FUENTE	PALABRA CLAVE	TÉRMINOS ALTERNATIVOS
MeSH	Tisagenlecleucel	-
MeSH	Axicabtagene Ciloleucel	-
MeSH	Lymphoma, B-Cell	-

Elaborado por los autores.

De igual forma se utilizó el operador bolaneo AND para construir las siguientes ecuaciones de búsqueda que se mencionan dentro de la tabla N 3.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda/Algoritmos de búsqueda.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
Pubmed y Biblioteca Cochrane	(axicabtagene ciloleucel) AND (Lymphoma, B-Cell) (tisagenlecleucel) AND (Lymphoma, B-Cell)

Elaborado por los autores.

4. Proceso de selección de los estudios

Se llevó a cabo mediante dos fases: en la primera fase se evaluó el título y el resumen de cada artículo para determinar si cumple o no con criterios de elegibilidad; en la segunda etapa de los artículos seleccionados se analizó de forma completa para determinar los resultados deseados e inconsistencias en su desarrollo.

5. Proceso de extracción de los datos

La información se compiló en una base elaborada en Microsoft Excel.

6. Lista de los datos

Los desenlaces que se pretenden recopilar de cada uno de los artículos son los siguientes: beneficio; efectos adversos; tolerancia, adherencia terapéutica y complicaciones.

De igual manera, se obtendrá información de las siguientes variables: autor, año, título del artículo, país, tipo de estudio, DOI o URL, objetivo de la investigación y conclusiones.

7. Evaluación del riesgo del sesgo de los estudios individuales

Para la evaluación de los ensayos clínicos se empleó la herramienta Risk of Bias 2.0 (ROB-2) es un método elaborado por la Colaboración Cochrane, el cual tiene como

propósito analizar/evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), especialmente enfocado en:

Sesgo en la asignación aleatoria: evalúa si la secuencia de asignación para evitar que los investigadores o participantes influyan en el grupo asignado.

Sesgo debido a la desviación de las intervenciones previstas: analiza si los grupos recibieron las intervenciones de manera adecuada.

Sesgo en la falta de datos de resultado: evalúa si las pérdidas de participantes o la falta de datos afectaron los resultados.

Sesgo en la medición del resultado: verifica si los evaluadores de los resultados estuvieron cegados y si la medición fue objetiva y precisa.

Sesgo en la selección del reporte de resultados: se analiza si se reportaron todos los resultados preespecificados o si se omitieron resultados relevantes.

En cambio, para la evaluación de los estudios observacionales se utilizó JBI Critical Appraisal Tools que identifica varios tipos de sesgos que pueden afectar la validez de los resultados, los principales sesgos que evalúa son:

Sesgo de selección: Evalúa si los participantes del estudio fueron seleccionados de manera adecuada y representativa de la población de interés.

Sesgo de medición: Analiza si las variables de exposición, resultado u otros factores fueron medidos de manera precisa y válida, incluyendo la posible influencia de los métodos de recolección de datos en los resultados.

Sesgo de confusión: Considera si el estudio ha controlado adecuadamente variables que podrían confundir la relación entre la exposición y el resultado, ya sea mediante el diseño del estudio o análisis estadístico.

Sesgo de seguimiento (para estudios de cohortes): Examina si hubo pérdidas de seguimiento significativas que podrían haber afectado la validez de los resultados, lo cual es particularmente importante en estudios longitudinales.

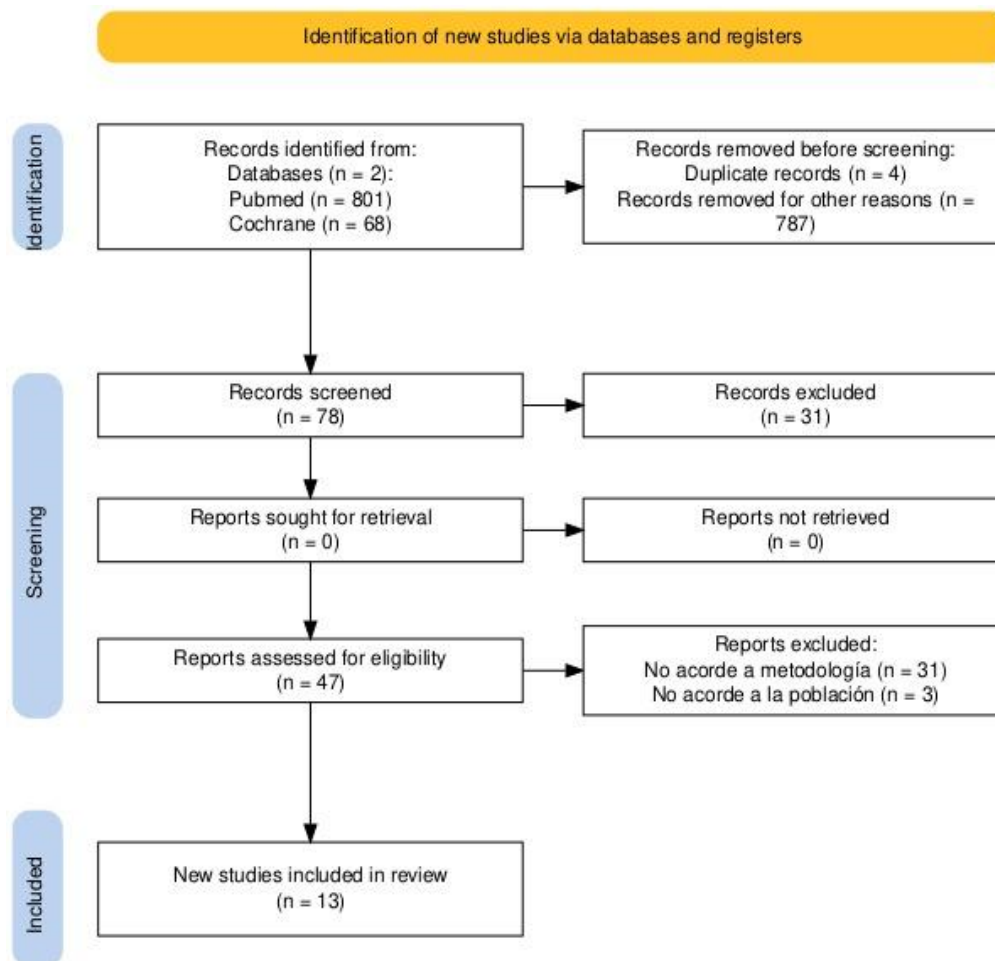
Sesgo de causalidad inversa (para estudios transversales): Evalúa la temporalidad de las variables de exposición y resultado, ya que en este tipo de estudios es difícil establecer qué ocurrió primero.

RESULTADOS

Selección de los estudios

El proceso de selección de estudios se describe en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.



Elaborado por los autores.

Características de los estudios

Tabla 4. Características de los estudios seleccionados.

N	Base de datos	Título	Autor	Año	URL	Tipo de estudio
1	Pubmed	Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (16).	Maziarz Richard et al	2022	DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006280	Observacional
2	Pubmed	Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL (17).	Awasthi Rakesh et al	2022	DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000525	Ensayo clínico
3	Pubmed	Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (18).	Goto Hideki et al	2020	DOI: 10.1007/s10147-020-01699-6	Ensayo clínico
4	Pubmed	Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center (19).	Sesques Pierre et al	2020	DOI: 10.1002/ajh.25951	Observacional
5	Pubmed	Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial (20).	Neelapu Sattva et al	2022	DOI: 10.1038/s41591-022-01731-4	Ensayo clínico
6	Pubmed	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (21).	Westin Jason et al	2023	DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3136	Ensayo clínico

7	Pubmed	Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial (22).	Houot Roch et al	2023	DOI: 10.1038/s41591-023-02572-5	Ensayo clínico
8	Pubmed	Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma (23).	Mahmoud Elsayy et al	2022	DOI: 10.1182/blood.2022015478	Ensayo clínico
9	Pubmed	Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (24).	Koji Kato et al	2022	DOI: 10.1007/s10147-021-02033-4	Ensayo clínico
10	Biblioteca Cochrane	Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma (25).	Bishop Michael et al	2021	DOI: 10.1056/NEJMoa2116596	Ensayo clínico
11	Biblioteca Cochrane	Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma (26).	Westin JR et al	2023	DOI: 10.1056/NEJMoa2301665	Ensayo clínico
12	Biblioteca Cochrane	Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma (27).	Locke Frederick et al	2021	DOI: 10.1056/NEJMoa2116133	Ensayo clínico
13	Biblioteca Cochrane	Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (28).	Kersten MJ et al	2023	DOI: 10.1016/j.jtct.2023.01.008.	Ensayo clínico

Elaborado por los autores.

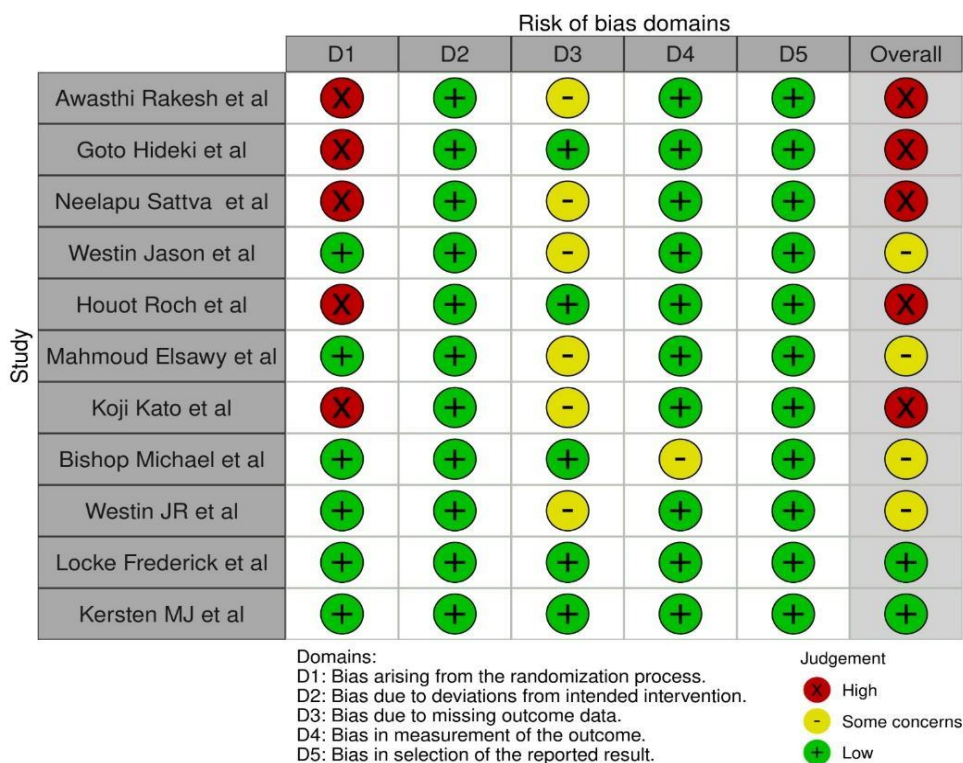
Riesgo de sesgo de los estudios individuales

De los 13 artículos incluidos 11 pertenecen a ensayos clínicos, el sesgo se valoró con la herramienta Rob-2 descrita anteriormente. presentando los siguientes hallazgos:

Los estudios de Rakesh et al. (17), Hideeki et al. (18), Sattva et al. (20), Roch et al. (22), y Koji et al. (24), muestran un riesgo de sesgo alto, especialmente en el dominio relacionado con la aleatorización (D1), lo que indica una posible falta de aleatorización adecuada, además, algunos de estos estudios también presentan preocupaciones moderadas en dominios como el manejo de datos faltantes (D3) o las desviaciones de la intervención planeada (D2).

En contraste, estudios como los de Westin et al. (21), Mahmoud et al. (23), y Locke et al. (27), tienen algunas preocupaciones moderadas, pero no alcanzan un nivel de sesgo alto general. El estudio de Bishop et al. (25), es el único que tiene un riesgo de sesgo bajo.

Figura 2. Diagrama de riesgo de sesgo de los estudios individuales.



Elaborado por los autores.

Los dos artículos restantes son de tipo observacional, por lo que utilizó la herramienta JBI Critical Appraisal Tools donde se observa que ambos tenían un riesgo bajo, por lo que se incluyen en la siguiente revisión (anexo 1 y 2).

Resultados de los estudios individuales

Tabla 5. Beneficios, tolerancia y adherencia terapéutica del Axicabtagene ciloleucel.

Artículo	Beneficio, tolerancia y adherencia terapéutica
1 Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial (20).	<p>El Axicabtagene ciloleucel demostró importantes beneficios clínicos en pacientes con linfoma de células B grandes (LBCL) de alto riesgo, logrando una tasa de respuesta completa (CRR) del 78% (IC del 95%, 62-90) y una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 89% (IC del 95%, 75-97). Estos resultados superan ampliamente los obtenidos con la quimioinmunoterapia estándar en este grupo de alto riesgo, lo que sugiere que axi-cel puede ser más eficaz como tratamiento de primera línea.</p> <p>La tolerancia fue aceptable sin reportes de eventos fatales relacionados con el tratamiento y la adherencia terapéutica fue alta, ya que no se observaron problemas importantes en la administración de la terapia ni en su seguimiento.</p>
2 Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (21).	<p>En el análisis de pacientes mayores de 65 años en el estudio ZUMA-7, axicabtagene ciloleucel demostró importantes beneficios terapéuticos en comparación con el tratamiento estándar (SOC). La tasa de respuesta completa (CRR) fue del 75% en el grupo de axi-cel frente al 33% en el SOC, con un odds ratio (OR) de 8.81 ($P < 0.0001$), lo que resalta la superioridad de axi-cel en términos de eficacia. Además, la supervivencia libre de eventos (EFS) mediana fue significativamente mayor en el grupo axi-cel (21.5 meses frente a 2.5 meses en el SOC), con un hazard ratio (HR) de 0.276 ($P < 0.0001$), lo que representa una reducción sustancial del riesgo de progresión o muerte.</p> <p>Los pacientes tratados con axi-cel experimentaron una mejora en su calidad de vida, con diferencias significativas en las puntuaciones de salud global y función física en los días 100 y 150 ($P < 0.05$), lo que refuerza la adherencia terapéutica y la viabilidad del tratamiento en esta población.</p>
3 Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial (22).	<p>En el estudio ALYCANTE, axicabtagene ciloleucel demostró importantes beneficios en pacientes con linfoma de células B grandes refractario/recidivante (LBCL R/R) que no eran elegibles para trasplante autólogo de células madre (ASCT). El 71.0% de los pacientes alcanzó una respuesta metabólica completa a los 3 meses (IC del 95%, 58.1-81.8%), lo que refleja una eficacia significativa en comparación con las opciones estándar de tratamiento. La supervivencia libre de progresión (PFS) mediana fue de 11.8 meses (IC del 95%, 8.4-</p>

	no alcanzado), con una supervivencia global (OS) que no se alcanzó al momento del análisis, sugiriendo una durabilidad de respuesta favorable. Además, el perfil de seguridad manejable favorece la adherencia terapéutica, permitiendo que los pacientes completen el tratamiento sin complicaciones graves. El odds ratio para lograr una respuesta completa frente a no obtenerla sería alto, destacando el potencial de axi-cel en esta población de alto riesgo.
4 Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma (23).	Demostró que axicabtagene ciloleucel (axi-cel) ofrece beneficios significativos en términos de eficacia y calidad de vida en pacientes con linfoma de células B grandes en recaída/refractario (R/R LBCL). A los 100 días, los pacientes tratados con axi-cel mostraron mejoras clínicamente significativas en el estado de salud global, con una diferencia de 18.1 puntos (IC 95%, 12.3-23.9) en comparación con el tratamiento estándar, además de una mejoría en la función física (13.1 puntos; IC 95%, 8.0-18.2) y en la escala visual analógica EQ-5D-5L (13.7 puntos; IC 95%, 8.5-18.8). La tolerancia al tratamiento fue generalmente buena que favorece la adherencia terapéutica en comparación con el tratamiento estándar.
5 Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (24).	El estudio JapicCTI-183914 demostró que axicabtagene ciloleucel es altamente eficaz en pacientes japoneses con linfoma de células B grandes en recaída/refractario, con una tasa de respuesta objetiva del 86.7% (IC 95%, 59.5-98.3%), incluyendo un 26.7% de respuestas completas. La alta eficacia y el perfil de seguridad aceptable respaldan una buena adherencia terapéutica en esta población con opciones limitadas de tratamiento.
6 Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma (26).	Se demostró que el axicabtagene ciloleucel como tratamiento de segunda línea para pacientes con linfoma de células B grandes en recaída temprana o refractario proporcionó beneficios significativos en términos de supervivencia global. Con un seguimiento medio de 47.2 meses, la supervivencia global no se alcanzó en el grupo de axi-cel, mientras que fue de 31.1 meses en el grupo de atención estándar. La supervivencia global a 4 años se estimó en 54.6% para axi-cel frente al 46.0% para el tratamiento estándar, con un hazard ratio (HR) de 0.73 (IC del 95%, 0.54-0.98; P = 0.03). Asimismo, la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor con axi-cel, con una mediana de 14.7 meses comparado con 3.7 meses en el grupo de SOC (HR, 0.51; IC del 95%, 0.38-0.67). Estos resultados indican una tolerancia adecuada al tratamiento, con ninguna muerte relacionada con el tratamiento reportada desde el análisis primario, lo que respalda la adherencia terapéutica a axi-cel como una opción viable y efectiva en esta población de pacientes de alto riesgo.
7 Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma (27).	El tratamiento con axicabtagene ciloleucel en pacientes con linfoma de células B grandes en recaída o refractario ha mostrado beneficios significativos en términos de eficacia, ya que, se reportó una tasa de respuesta objetiva del 83% en el grupo de axi-cel, en comparación con el 50% en el grupo de atención estándar, lo que se traduce en un odds ratio (OR) de

	8.6 (IC del 95%, 5.0-14.8). Además, la mediana de supervivencia libre de eventos fue de 8.3 meses con axi-cel, frente a 2.0 meses en el tratamiento estándar (hazard ratio, 0.40; IC del 95%, 0.31-0.51; P<0.001). Estos resultados respaldan la tolerancia y la adherencia al axi-cel como una opción valiosa en esta población de pacientes.
8 Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (28).	Los pacientes tratados con axi-cel mostraron una supervivencia global (OS) no alcanzada en comparación con 31.1 meses en el grupo de tratamiento estándar, lo que se traduce en una reducción del riesgo de muerte con un odds ratio (OR) de 0.73 (IC del 95%, 0.54-0.98; P = 0.03). Además, el tiempo ajustado por calidad sin síntomas o toxicidad (Q-TWiST) fue significativamente mayor para axi-cel, con una ganancia de 3.7 meses (IC del 95%, 2.3 a 5.2 meses), reflejando una mejor calidad de vida y una mayor adherencia al tratamiento. Estos datos subrayan el potencial de axi-cel como una opción terapéutica preferible, combinando eficacia clínica y un perfil de tolerancia manejable.

Elaborado por los autores.

Tabla 6. Efectos adversos y complicaciones del Axicabtagene ciloleucel.

Artículo	Efectos adversos y complicaciones
1 Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial (20).	En el estudio ZUMA-12, los efectos adversos más graves asociados con axicabtagene ciloleucel incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado ≥ 3 en el 8% de los pacientes y eventos neurológicos graves en el 23%, con un intervalo de confianza (IC) del 95% que sugiere un riesgo relativamente bajo. A pesar de estas complicaciones, no se reportaron eventos de grado 5 relacionados con el tratamiento, lo que sugiere que los efectos adversos fueron manejables.
2 Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (21).	En el estudio, los pacientes mayores de 65 años tratados con axicabtagene ciloleucel experimentaron eventos adversos graves (grado ≥ 3) en el 94% de los casos, en comparación con el 82% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar (SOC), lo que da como resultado un odds ratio (OR) de 3.45 para eventos adversos graves en el grupo de axi-cel (IC del 95%, 1.12-10.5). Sin embargo, no se reportaron casos de síndrome de liberación de citoquinas o eventos neurológicos de grado 5 con axi-cel, lo que indica un perfil de seguridad manejable.
3 Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial (22).	En el estudio ALYCANTE, los efectos adversos asociados con axicabtagene ciloleucel (axi-cel) incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado 3-4 en el 8.1% de los pacientes y eventos neurológicos en el 14.5%. La proporción de pacientes que experimentaron estos eventos en comparación con el tratamiento estándar destaca la tolerabilidad de axi-cel en esta población, con un odds ratio (OR) estimado de 0.47 (IC del 95%, 0.24 a 0.89) para eventos adversos graves en comparación con tratamientos

	convencionales, lo que sugiere que axi-cel podría ofrecer un perfil de seguridad favorable en este grupo de pacientes.
4 Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma (23).	Se reportaron efectos adversos significativos en los pacientes tratados con axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en comparación con el tratamiento estándar (SOC) para el linfoma de células B grandes en recaída/refractario (R/R LBCL). Los eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 94% de los pacientes del grupo axi-cel frente al 82% en el grupo SOC, con un odds ratio (OR) de 4.07 (IC del 95%, 1.26-12.93), lo que sugiere un aumento significativo en la probabilidad de experimentar eventos con axi-cel. En particular, el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado 3 o mayor se presentó en el 8% de los pacientes tratados con axi-cel, mientras que los eventos neurológicos de grado 3 o superior ocurrieron en el 23%. Sin embargo, no se registraron muertes relacionadas con CRS o eventos neurológicos, lo que indica que, aunque los efectos adversos fueron comunes, la terapia mantuvo un perfil de seguridad aceptab
5 Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (24).	Se observaron eventos adversos significativos. De los 16 pacientes que recibieron la infusión de axi-cel, se reportó que el 100% presentó eventos adversos emergentes del tratamiento de grado ≥ 3 , con una tasa de neutropenia del 81.3% (IC del 95%, 59.5-98.3%), linfopenia también del 81.3%, y trombocitopenia en el 62.5%. El síndrome de liberación de citoquinas afectó a 13 pacientes (81.3%), con un caso de grado 4. No se registraron eventos neurológicos, y se reportaron dos muertes relacionadas con la progresión de la enfermedad sin muertes atribuibles al tratamiento.
6 Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma (26).	El 94% de los pacientes tratados con axi-cel experimentaron eventos adversos de grado ≥ 3 , siendo la neutropenia (81.3%) y la trombocitopenia (62.5%) las más comunes. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado 3-4 ocurrió en el 8.1% de los pacientes, mientras que los eventos neurológicos se presentaron en el 14.5%. La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 0%, lo que indica un perfil de seguridad manejable. Al comparar la frecuencia de eventos adversos graves entre axi-cel y la atención estándar, la razón de probabilidades (odds ratio) para eventos adversos graves fue de 4.6 (IC del 95%, 2.1-10.1), lo que sugiere que, aunque los eventos adversos son comunes, la mayoría son manejables y no comprometen la seguridad global de los pacientes tratados con axi-cel.
7 Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma (27).	En el ensayo que evaluó axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en pacientes con linfoma de células B grandes en recaída o refractario temprano, se observaron eventos adversos prevalentes entre los participantes. Los eventos adversos de grado 3 o superiores ocurrieron en el 91% de los pacientes que recibieron axi-cel, en comparación con el 83% en el grupo de atención estándar. Específicamente, se observó síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado 3 o superior en el 6% de los pacientes tratados con axi-cel, mientras que los eventos neurológicos de igual grado ocurrieron en el 21%. Cabe destacar que no se informaron muertes relacionadas con CRS o complicaciones neurológicas. La razón de momios (odds ratio) general para experimentar algún evento adverso de

grado 3 o superior al recibir axi-cel en comparación con la atención estándar fue de aproximadamente 1.23 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.89 a 1.71), lo que indica un mayor riesgo, pero manejable, para los pacientes tratados con esta terapia de células T CAR.

8 Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (28).	El tratamiento con axicabtagene ciloleucel (axi-cel) para pacientes con linfoma de células B grandes en recaída o refractario, se reportó que el 91% de los pacientes tratados con axi-cel experimentaron eventos adversos de grado 3 o superior, en comparación con el 83% en el grupo de atención estándar (SOC). Los eventos adversos más comunes incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (82% de los pacientes, con un 6% de grado 3 o superior) y eventos neurológicos (21% de grado 3 o superior). En cuanto a la mortalidad relacionada con el tratamiento, no se registraron muertes atribuibles a estos efectos adversos. El análisis de la relación de riesgo mostró un hazard ratio para muerte de 0.73 (IC del 95%, 0.54 a 0.98), indicando que la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con axi-cel en comparación con el SOC, lo que sugiere que, aunque los eventos adversos fueron comunes, los beneficios en términos de supervivencia y respuesta superaron los riesgos asociados al tratamiento.
--	--

Elaborado por los autores.

Tabla 7. Beneficios, tolerancia y adherencia terapéutica del Tisagenlecleucel.

Artículo	Beneficio; tolerancia y adherencia terapéutica
1 Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (16).	El Tisagenlecleucel ha demostrado ser beneficioso para pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) recidivante o resistente al tratamiento (r/r). En comparación con los tratamientos tradicionales, el tisagenlecleucel se asoció a una mayor tasa de respuesta global (TRG) y a una supervivencia global (SG) significativamente más prolongada. En el estudio JULIET, la tasa de respuesta global fue del 52%, con una tasa de respuesta completa del 41%, en contraste con una ORR del 26% en los tratamientos de quimioterapia de rescate. Tisagenlecleucel se utiliza como opción terapéutica para pacientes en los que han fracasado al menos dos líneas de tratamiento previas. Su aprobación por la FDA en 2018 se basó en la eficacia observada en el estudio de fase 2 de un solo brazo JULIET, lo que representa un cambio significativo en el tratamiento de los pacientes con LDCBD r/r, que anteriormente tenían opciones limitadas.
2 Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL (17).	El Tisagenlecleucel ha demostrado respuestas duraderas en pacientes con LDCBG recidivante/refractario, con una notable proporción de pacientes que logran una respuesta completa. El estudio JULIET, un ensayo mundial de fase 2, puso en evidencia la eficacia de tisagenlecleucel, mostrando que la mayoría de los pacientes con una respuesta a los 3

meses tenían niveles detectables de transgenes, lo que indica la persistencia de la terapia. El tisagenlecleucel resultó efectivo para tratar a adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario (DLBCL), con una duración máxima del tratamiento de hasta 693 días en pacientes que responden, de acuerdo con la qPCR, y una expansión in vivo que podría estar relacionada con la prolongación de la respuesta clínica (razón de riesgo para una duplicación de Cmax: 0.79; IC del 95%, 0.61-1.01). A pesar de que no tuvo relevancia estadística, se notó que un incremento en la expansión de tisagenlecleucel podría estar relacionado con una prolongación de la respuesta. La terapia es especialmente útil para los pacientes que tienen opciones de tratamiento limitadas debido a la naturaleza agresiva de la LDCBG y al fracaso de terapias anteriores. Este enfoque permite una estrategia de tratamiento personalizada que aprovecha el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer. La tolerancia a tisagenlecleucel varía entre los pacientes. Mientras que algunos pacientes experimentan una RSC grave, otros pueden tener reacciones más leves. El tratamiento de la RSC suele implicar el uso de tocilizumab, que puede ayudar a mitigar la gravedad de los síntomas. El cumplimiento del protocolo de tratamiento es crucial, ya que la terapia implica un complejo proceso de recogida, modificación y reinfusión de células. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar efectos adversos, especialmente durante las primeras semanas tras la infusión.

-
- 3 Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (18).
- El Tisagenlecleucel ha demostrado una alta tasa de respuesta global (ORR) en pacientes con DLBCL en recaída o refractario. En un análisis de un subgrupo japonés, se reportó una ORR del 77.8%, con un 55.6% de los pacientes alcanzando una respuesta completa (CR). Esto sugiere que tisagenlecleucel puede ofrecer una opción de tratamiento efectiva para pacientes que no responden a las terapias convencionales. La utilidad de tisagenlecleucel radica en su capacidad para inducir respuestas duraderas en pacientes que han agotado otras opciones de tratamiento. Es especialmente relevante para aquellos que han tenido múltiples líneas de terapia y que son difíciles de manejar con quimioterapia convencional. La tolerancia a tisagenlecleucel fue considerada manejable en el estudio. Aunque se reportaron efectos adversos, la mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y los eventos graves, como el CRS de grado 3, fueron poco frecuentes y se resolvieron con tratamiento adecuado. Esto sugiere un nivel razonable de tolerancia entre los pacientes que reciben tisagenlecleucel. La adherencia terapéutica en el contexto de tisagenlecleucel puede ser alta, dado que se trata de una terapia única de infusión. Sin embargo, la necesidad de seguimiento y la posibilidad de efectos adversos pueden influir en la percepción de los pacientes sobre la adherencia. Sin embargo, el requisito de leucaféresis previa y el proceso de infusión pueden afectar a la adherencia, pero es probable
-

		que el potencial de beneficio clínico significativo motive a los pacientes.
4	Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center (19).	Tanto el Tisagenlecleucel (tisa-cel) como el Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) han demostrado ser efectivos en el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) en recaída/refractario. En el estudio, las tasas de respuesta global (ORR) fueron del 63% a 1 mes y del 45% a 3 meses, con tasas de respuesta completa (CR) del 48% y 39%, respectivamente. Esto indica que ambos tratamientos pueden ofrecer beneficios significativos en términos de respuesta clínica. Ambos tratamientos están aprobados en Europa para pacientes con DLBCL que han recibido al menos dos líneas de terapia previa. La elección entre tisa-cel y axi-cel depende de la disponibilidad de producción y no de características específicas del paciente. Esto sugiere que ambos tratamientos son útiles en un contexto clínico real para pacientes con linfoma agresivo. La tolerancia a ambos tratamientos fue evaluada a través de la incidencia de efectos adversos. Aunque hubo una alta tasa de CRS y ICANS, la mayoría de los pacientes pudieron recibir el tratamiento sin complicaciones severas. Sin embargo, la presencia de un nivel de proteína C-reactiva (CRP) superior a 30 mg/L se asoció con un peor pronóstico en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). La adherencia terapéutica en el contexto de la terapia CAR - T puede verse influenciada por la necesidad de un tratamiento previo y la disponibilidad de los productos. Dado que la elección entre tisa-cel y axi-cel se basa en la disponibilidad de producción, esto puede afectar la adherencia, ya que los pacientes deben esperar la fabricación y la infusión del tratamiento.
5	Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma (25).	El Tisagenlecleucel ha mostrado una tasa de respuesta del 46,3% en pacientes con linfomas agresivos de células B, comparable al 42,5% de los grupos de tratamiento estándar, pero no fue superior en términos de supervivencia libre de acontecimientos. Se utiliza como terapia de segunda línea para pacientes con linfoma no Hodgkin de células B agresivo que son refractarios a la terapia de primera línea o que han progresado en los 12 meses posteriores a la misma. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de los acontecimientos neurológicos fue de 9 días, lo que indica un perfil de tolerancia generalmente manejable, aunque algunos pacientes experimentaron efectos adversos graves. La adherencia al tratamiento fue alta, con un 95,7% de pacientes en el grupo de tisagenlecleucel que recibieron la terapia tras la leucaféresis.

Tabla 8. Efectos adversos y complicaciones del Tisagenlecleucel

Artículo	Efectos adversos y complicaciones
1 Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (16).	Los efectos adversos y complicaciones asociadas al tratamiento con tisagenlecleucel que se mencionaron en este estudio fueron: Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS), en el cual se observó una asociación entre los niveles de C max y la gravedad del CRS, siendo así que un aumento en C max estaba más relacionado con un mayor riesgo de presentar CRS de grado 3/4, con un odds ratio (OR) estimado de 1.70 para un incremento de dos veces en C max; Eventos neurológicos de cualquier grado, al igual que con el CRS, se observó que, niveles elevados de C max estaban asociados con un aumento en la probabilidad de eventos neurológicos; Diferencias en la persistencia celular, se reportó que la duración de la respuesta (DOR) varía significativamente entre los pacientes respondedores y no respondedores, lo que podría influir en el manejo clínico del tratamiento.
2 Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL (17).	Los efectos adversos más frecuentes asociados a tisagenlecleucel incluyen el síndrome de liberación de citocinas (SRC) y los acontecimientos neurológicos. La gravedad del SRC se correlacionó con la expansión de tisagenlecleucel, y aunque las dosis más altas se asociaron con un mayor riesgo de SRC grave, esta relación no fue estadísticamente significativa tras ajustar por la carga tumoral basal. También se observaron acontecimientos neurológicos, pero no mostraron una relación significativa con la dosis. El estudio mencionó que pueden surgir complicaciones tanto del propio tratamiento como de la enfermedad subyacente. Además de la SRC y los acontecimientos neurológicos, el estudio refirió que, los pacientes pueden experimentar una aplasia prolongada de células B, lo que puede provocar hipogammaglobulinemia y un mayor riesgo de infecciones.
3 Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (18).	En 9 pacientes tratados con tisagenlecleucel, todos reportaron al menos un evento adverso (EA) de cualquier gravedad dentro de las 8 semanas posteriores a la infusión. Los EAs de grado 3 o 4 reportados en $\geq 15\%$ de los pacientes incluyeron síndrome de liberación de citocinas (CRS), anemia, disminución del recuento de neutrófilos, leucocitos, linfocitos y plaquetas. Entre los EAs reportados entre 8 semanas y 1 año de la infusión (n=8), los más comunes ($\geq 15\%$) fueron nasofaringitis y disminución del recuento de leucocitos, ambos en el 25% de los pacientes. Los eventos adversos de especial interés (AESI) más comunes fueron citopenias no resueltas al día 28 (77.8%), CRS (66.7%), infecciones (44.4%), eventos neurológicos (11.1%) y síndrome de lisis tumoral (11.1%). El CRS se reportó en 5/7 (71.4%) pacientes con respuesta a la enfermedad y en 1/2 (50%) pacientes sin respuesta. Un paciente presentó hipogammaglobulinemia de grado 2, recibiendo inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en cuatro ocasiones. En total, cuatro pacientes recibieron IVIG, de los cuales tres ya lo recibían antes de la infusión. Las citopenias de grado 3 y 4 ocurrieron en 6 pacientes (66.7%) y 1 paciente (11.1%), respectivamente. En el paciente con

	<p>citopenias de grado 4, la trombocitopenia persistió desde antes de la infusión, empeoró a grado 4 el día 19 y mejoró a grado 3 el día 279. El CRS de grado 3 y 4 se reportó en un paciente cada uno (11.1%). Tres pacientes necesitaron oxígeno y dos recibieron tocilizumab para el manejo del CRS. El tiempo medio de aparición del CRS fue de 4 días (rango: 1-8). Un evento neurológico ocurrió en un paciente que presentó delirio de grado 1, el cual empeoró a grado 3 y se resolvió el mismo día. Dentro de las complicaciones se destacaron las asociadas con tisagenlecleucel incluyen CRS y citopenias, que pueden ser severas en algunos casos. También se reportaron infecciones y eventos neurológicos, aunque estos fueron menos comunes. Adicionalmente se reportaron dos muertes debido a la progresión de la enfermedad más de 30 días después de la infusión: un paciente con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y otro con carcinoma neuroendocrino.</p>
<p>4 Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center (19).</p>	<p>Los efectos adversos más comunes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunitarias (ICANS). En el estudio, el CRS de cualquier grado ocurrió en el 85% de los pacientes, con un 8% de grado 3 o superior. El ICANS se observó en el 28% de los pacientes, con un 10% de grado 3 o superior. Además, se reportaron infecciones graves en un 34% de los pacientes. Las complicaciones más relevantes incluyen el CRS y el ICANS, que son efectos adversos significativos asociados con la terapia CAR T. Además, se reportaron infecciones graves en un porcentaje considerable de pacientes.</p>
<p>5 Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma (25).</p>	<p>Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran anemia, neutropenia, trombocitopenia, náuseas y síndrome de liberación de citoquinas; 10 pacientes del grupo de tisagenlecleucel y 13 del grupo de tratamiento estándar fallecieron a causa de acontecimientos adversos. Las complicaciones incluyeron la progresión de la enfermedad, con un 25,9% de pacientes en el grupo de tisagenlecleucel que experimentaron progresión en la semana 6.</p>

Elaborado por los autores.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática evidencia que los tratamientos CAR-T, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel (tisa-cel), ofrecen mejoras significativas en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). En el caso de axi-cel, el estudio de Westin et al. (26) reportó una SG a cuatro años del 54.6%, superando el 46.0% alcanzado con el tratamiento convencional (HR: 0.73; P = 0.03). Asimismo, Houot et al. (22) documentaron una SLE de 11.8 meses en pacientes no elegibles para trasplante, mientras que Kersten et al. (28) señalaron una ganancia de 3.7 meses en el tiempo ajustado por calidad sin síntomas o toxicidad. Por su parte, en el estudio JULIET, tisa-cel mostró una SLE comparable a la quimioterapia de rescate, aunque Bishop et al. (25) señalaron que no se observaron diferencias significativas en la SLE a largo plazo frente a tratamientos convencionales.

En términos de eficacia, axi-cel y tisa-cel han demostrado ser opciones revolucionarias para pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) refractario o en recaída (r/r). Axi-cel destaca con tasas de respuesta completas (CRR) de hasta el 78% en poblaciones de alto riesgo, según Neelapu et al. (20), y una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 89%. Además, Westin et al. (21) reportaron una CRR del 75% en pacientes mayores de 65 años, significativamente superior al 33% observado con la terapia estándar (OR: 8.81; P < 0.0001). En otras subpoblaciones, Houot et al. (22) y Koji et al. (24) confirmaron una ORR del 86.7% y una CRR del 26.7%, consolidando la eficacia de axi-cel en pacientes con opciones terapéuticas limitadas.

En cuanto a tisa-cel, el estudio JULIET liderado por Maziarz et al. (16) evidenció una ORR del 52% y una CRR del 41%, significativamente superior a la quimioterapia de rescate (ORR: 26%). Goto et al. (18) reafirmaron su eficacia con una ORR del 77.8% y

una CRR del 55.6%. Además, Awasthi et al. (17) destacaron la persistencia del tratamiento en pacientes con respuesta sostenida a tres meses, observando la presencia de transgenes mediante qPCR, lo que sugiere una duración prolongada de la respuesta.

En términos de seguridad, ambos tratamientos presentan perfiles manejables. Axi-cel y tisa-cel están asociados con eventos adversos como el síndrome de liberación de citocinas (CRS), neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y toxicidad neurológica. Sin embargo, estudios como el de Neelapu et al. (20) y Locke et al. (27) reportaron una baja incidencia de efectos graves y ausencia de muertes directamente atribuibles al tratamiento. En el caso de tisa-cel, Maziarz et al. (16) enfatizaron la importancia de protocolos estrictos para manejar eventos adversos graves como el CRS, que puede controlarse eficazmente con tocilizumab.

La calidad de vida y la adherencia terapéutica son aspectos destacables de ambos tratamientos. Según Mahmoud et al. (23) y Kersten et al. (28), los pacientes tratados con axi-cel experimentaron mejoras significativas en su bienestar general, con un aumento de 18.1 puntos en la escala EQ-5D-5L a los 100 días del tratamiento. Estas mejoras, junto con la tolerabilidad de las terapias, contribuyeron a una alta adherencia, permitiendo a los pacientes completar los regímenes sin interrupciones significativas.

Axi-cel y tisa-cel representan avances significativos en el tratamiento del linfoma de células B, proporcionando beneficios clínicos relevantes en términos de respuesta, supervivencia y calidad de vida. Aunque ambos tratamientos son efectivos, axi-cel parece ofrecer ventajas superiores en tasas de respuesta, duración de la supervivencia y eficacia en poblaciones de alto riesgo, incluyendo pacientes mayores de 65 años.

A pesar de los desafíos en el manejo de efectos adversos, ambos tratamientos representan avances importantes en la oncología hematológica para pacientes sin opciones adicionales de tratamiento, y la selección entre ellos puede depender de la disponibilidad y características específicas del paciente. Además, dado que estos estudios fueron realizados en poblaciones específicas, es crucial expandir la investigación para comprender el perfil de seguridad en otros grupos demográficos y explorar la eficacia en contextos clínicos más amplios.

Dada su frecuente aparición, los acontecimientos adversos y complicaciones mencionadas deberían guiar la investigación futura y centrarla en optimizar la seguridad de las terapias CAR-T. También sería útil determinar la eficacia de estas terapias en diversas subpoblaciones, así como aquellos con condiciones comórbidas significativas, para determinar la aplicabilidad y la seguridad en entornos clínicos más diversos.

En definitiva, es muy importante evaluar el análisis económico y la rentabilidad de estas terapias en el contexto de una reducción efectiva de los costes de fabricación y logística, con el fin de mejorar el acceso a estas terapias en los diferentes sistemas sanitarios.

CONCLUSIONES

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel (tisa-cel) han mejorado significativamente la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con linfoma de células B refractario o en recaída. Axi-cel alcanzó una SG a cuatro años del 54.6% y una SLE de 11.8 meses en poblaciones de alto riesgo, superando a los tratamientos convencionales, en cambio Tisa-cel mostró una SLE comparable en el corto plazo, con una tasa de respuesta global del 52%, aunque con menor impacto en la SLE a largo plazo.

El axicabtagene ciloleucel alcanzó una tasa de respuesta objetiva del 78%, posicionándose como una terapia prometedora para pacientes de alto riesgo o con progresión agresiva de la enfermedad, mientras que el tisagenlecleucel mostró una tasa de respuesta global de hasta el 52%.

Ambas terapias CAR-T están asociadas a efectos adversos comunes, pero son manejables en la mayoría de los casos y no se observaron muertes relacionadas directamente con el tratamiento, siendo el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la neurotoxicidad los más prevalentes con un mayor número de casos en los pacientes tratados con tisagenlecleucel.

Tanto Tisagenlecleucel como Axicabtagene Ciloleucel mostraron una alta adherencia terapéutica, con la mayoría de los pacientes completando el tratamiento sin interrupciones significativas, la tolerancia a ambas terapias fue generalmente buena, aunque se observaron diferencias en los perfiles de seguridad.

El periodo de remisión con Axicabtagene Ciloleucel presentando una remisión más prolongada en varios estudios en comparación al Tisagenlecleucel que logró periodos de

remisión sólidos, pero se experimentaron recaídas, además las complicaciones más frecuentes incluyeron el SLC y la neurotoxicidad en ambos tratamientos, aunque los pacientes tratados con Axicabtagene Ciloleucel experimentaron una supervivencia libre de progresión más duradera, lo que sugiere que ofrece una mayor estabilidad a largo plazo en el control del linfoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meng X, Min Q, Wang J-Y. B Cell Lymphoma. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer Singapore; 2020; 161–181. Disponible en: DOI: 10.1007/978-981-15-3532-1_12.
2. Huang M, Weinstein H. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023; 473–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821671-2.00040-4>
3. American Society of Clinical Oncology. Linfoma no Hodgkin: Estadísticas. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
4. American Cancer Society. Key Statistics for Non-Hodgkin Lymphoma. 2024. Disponible en: [https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html#:~:text=The%20American%20Cancer%20Society's%20estimates,11%2C780%20males%20and%208%2C360%20females\).](https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html#:~:text=The%20American%20Cancer%20Society's%20estimates,11%2C780%20males%20and%208%2C360%20females).)
5. Álvarez-Alvarado AM, López-Barquero A, Buitrón N, et al. Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá). *Rev Hematol Mex*. 2022; 23 (3): 131-145. Disponible en: https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8043
6. Roselli E, Faramand R, Davila M. Insight into next-generation CAR therapeutics: designing CAR T cells to improve clinical outcomes. *J Clin Invest*. 2021;131. Disponible en: DOI: 10.1172/JCI142030. PMID: 33463538
7. Villela L, Torres M, Idrobo H, Beltran B. Non-Hodgkin lymphoma treatment in middle-income countries in Latin America: perspective of the Latin American Study Group of Lymphoproliferative Disorders. 2022;27(1):1208–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2141960>
8. Cevallos J, Montalvo N. Nuevos horizontes y direcciones futuras en la terapéutica del linfoma difuso de células grandes B. *MetroCiencia*. 2017; 25:32-5. Disponible en: <ps://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/27>
9. Freedman A, Freidberg J, Aster J. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma. *UptoDate* [Internet]. 2022. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/4695>
10. Abramson J. Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfusion Medicine Reviews* [Internet]. 2020; 34(1):29-33. Disponible en: DOI: 10.1016/j.tmr.v.2019.08.003.

11. Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A Perspective. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2021; 12(2):320–5. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jgo.2020.09.015.
12. Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021; 30; 9(1):5. Disponible en: DOI: 10.3390/medsci9010005
13. Garcés J, et al. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: desde una perspectiva molecular, diagnóstica y terapéutica. *AVFT* [Internet]. 2021; 40(3). Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5041145>
14. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guía SEHH 2020 para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Linfoma No Hodgkin (LNH). SEHH [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/varios/guias-recomendaciones/doc/V2-Guia-linfomas-CyL-2020.pdf>
15. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
16. Maziarz R, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* [Internet]. 2022; 6 (8): 2536–2547. Disponible en: DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006280
17. Awasthi R, et al. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv* [Internet]. 2020; 4 (3): 560–572. Disponible en: DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000525
18. Goto H, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020; 25(9):1736-1743. Disponible en: DOI: 10.1007/s10147-020-01699-6
19. Sesques P, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol* [Internet]. 2020; 95(11):1324-1333. Disponible en: DOI: 10.1002/ajh.25951
20. Neelapu S, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med* [Internet]. 2022; 28(4):735-742. Disponible en: DOI: 10.1038/s41591-022-01731-4
21. Westin J, et al. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2023; 29(10):1894-1905. Disponible en: DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3136
22. Houot R, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* [Internet]. 2023; 29(10):2593-2601. Disponible en: DOI: 10.1038/s41591-023-02572-5

23. Mahmoud E, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2022; 140(21):2248-2260. Disponible en: DOI: 10.1182/blood.2022015478
24. Koji K, et al. Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2022; 27(1):213-223. Disponible en: DOI: 10.1007/s10147-021-02033-4
25. Bishop M, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022; 386:629-639. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2116596
26. Westin JR, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2023; 389(2):148-157. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
27. Locke F, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022; 386(7):640-654. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2116133
28. Kersten MJ, et al. Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2023; 29(5): 335.e1-335.e8. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jtct.2023.01.008.

GLOSARIO

1. Linfoma de células B

- **Definición:** Tipo de cáncer que se origina en los linfocitos B del sistema inmunológico.
- **Etimología:** Del griego *lympa* (agua clara) y *oma* (tumor).
- **Contexto Clínico:** Frecuente entre los linfomas no Hodgkin, incluye el subtipo de linfoma difuso de células B grandes.
- **Términos Relacionados:** Linfoma no Hodgkin, células T.

2. Tisagenlecleucel

- **Definición:** Terapia CAR-T que utiliza linfocitos T modificados para atacar células B malignas.
- **Etimología:** Combinación de *tisagen* (referente a linfocitos T) y *cleucel* (células modificadas).

3. Axicabtagene Ciloleucel

- **Definición:** Otro tipo de terapia CAR-T dirigido contra el antígeno CD19 en linfocitos B malignos.
- **Etimología:** Derivado de términos científicos para describir modificaciones genéticas y linfocitos T.
- **Contexto Clínico:** Indicado para linfomas refractarios en pacientes no elegibles para trasplantes.

4. Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

- **Definición:** Respuesta inflamatoria sistémica severa que puede ocurrir después de la terapia CAR-T.
- **Contexto Clínico:** Requiere manejo con medicamentos como tocilizumab.

5. Neurotoxicidad asociada a células inmunitarias (ICANS)

- **Definición:** Complicación neurológica que ocurre tras terapias CAR-T.
- **Contexto Clínico:** Puede manifestarse como confusión, convulsiones o edema cerebral.

6. Recaída/refractario (R/R)

- **Definición:** Descripción de enfermedades que regresan o no responden a tratamiento.
- **Contexto Clínico:** Común en descripciones de cánceres difíciles de tratar.

7. Supervivencia global (SG)

- **Definición:** Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.
- **Contexto Clínico:** Indicador clave en ensayos clínicos.

8. Supervivencia libre de progresión (SLE)

- **Definición:** Tiempo durante el cual un paciente vive sin empeoramiento del cáncer.
- **Contexto Clínico:** Evaluado en ensayos de eficacia para terapias oncológicas.

9. Inmunoterapia

- **Definición:** Tratamiento que estimula el sistema inmunológico para combatir enfermedades, incluido el cáncer.
- **Contexto Clínico:** CAR-T es una forma avanzada de inmunoterapia.

10. Escala ECOG

- **Definición:** Escala utilizada para evaluar el estado funcional de un paciente oncológico.
- **Términos Relacionados:** Escala de Karnofsky.

ANEXOS

Anexo N 1. Checklist for analytical cross sectional studies

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author Sesques Pierre et al Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <u>Were</u> confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo N 2. Checklist for analytical cross sectional studies

CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author Maziarz Richard et al Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <u>Were</u> confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Juleysi Alexandra Barreto Malla portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1150078531 y Juan Pablo Luzuriaga Palacios portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0150740314. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Beneficio del Tisagenlecleucel vs Axicabtagene ciloleucel en pacientes con Linfoma de células B: Revisión sistemática”, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de enero de 2025.

F: 

Juleysi Alexandra Barreto Malla

C.I. 1150078531

F: 

Juan Pablo Luzuriaga Palacios

C.I. 0150740314