

Guía de manejo de

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025



ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ^{EN} LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada
y cuenta con el aval científico de GELTAMO
(Grupo Español de Linfomas / Trasplante Autólogo de Médula Ósea):



Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Aravaca nº12, 1ºB
28040, Madrid
sc@geltamo.com

© de la información: los autores

© de la edición: Grupo Español de Linfomas y
Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2023)

Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-09-67756-6

Depósito Legal: M-27570-2024

COORDINACIÓN

Dra. Mariana Bastos-Oreiro. *Unidad de Linfomas. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Madrid. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid.*

Dr. Alejandro Martín García-Sancho. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBERONC. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.*

AUTORES

Dr. Pau Abrisqueta Costa. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.*

Dra. Mariana Bastos-Oreiro. *Unidad de Linfomas. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Madrid. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid.*

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano. *Jefe Asociado Hematología, Coordinador Unidad de Linfomas, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

Dra. Fátima de la Cruz Vicente. *FEA, UGC de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla.*

Dr. Carlos Grande García. *Médico Consultor, Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid.*

Dra. Eva González-Barca. *Unidad de Linfomas. Instituto Catalán de Oncología Hospitalet, Universidad de Barcelona, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge IDIBELL, Barcelona.*

Dra. Sonia González de Villambrosia Pellón. *Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander.*

Dr. Alejandro Martín García-Sancho. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBERONC. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.*

Dra. Ana Muntañola Prat. *Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

Dr. Antonio Salar Silvestre. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

Dra. Izaskun Zeberio Etxetxipia. *Hematóloga Hospital Universitario Donostia. Profesora Hematología Universidad País Vasco.*

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

ABREVIATURAS

- Anti-HB:** anticuerpo contra el antígeno de superficie de hepatitis B
- Anti-HBc:** anticuerpo contra el antígeno central de hepatitis B
- ASCO:** Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology*)
- ASTCT:** Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (*American Society of Transplantation and Cellular Therapy*)
- BiAb(s):** anticuerpos biespecíficos
- BiPAP:** presión positiva bifásica de las vías respiratorias (*Bilevel Positive Airway Pressure*)
- CAR-T:** células T con receptor de antígeno quimérico
- Células NK:** células *Natural Killer*
- CMV:** citomegalovirus
- CPAP:** presión positiva continua en la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*)
- CTCAE:** criterios terminológicos comunes para eventos adversos
- DOR:** duración de la respuesta
- e.v.:** endovenoso
- EA:** efectos adversos
- EBV:** virus Epstein-Barr
- EEG:** electroencefalograma
- EHA:** Sociedad Europea de Hematología (*European Haematology Association*)
- EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- Fab:** fragmento de unión a antígeno (*Fragment antigen-binding*)
- Fc γ R:** receptor Fc-gamma
- G-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos
- Glofit-GemOx:** glofitamab, gemcitabina, oxaliplatino
- Hb:** hemoglobina
- HBsAg:** antígeno de superficie de hepatitis B
- HGG:** hipogammaglobulinemia
- HLH:** linfohistiocitosis hemofagocítica
- HTIC:** hipertensión intracraneal
- i.v.:** intravenoso
- ICANS:** síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (*Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome*)
- ICE:** encefalopatía asociada a células efectoras inmunes (*Immune Effector Cell Encephalopathy*)
- IEC:** células efectoras inmunes
- IEC-HS:** síndrome HLH asociado a células efectoras inmunes (*IEC Associated HLH-like syndrome*)
- Ig:** inmunoglobulinas
- IGRA:** ensayo de liberación de interferón gamma (*Interferon-Gamma Release Assay*)
- IL:** interleuquina
- INR:** índice internacional normalizado del tiempo de protrombina
- LCBG:** linfomas de células B grandes
- LCR:** líquido cefalorraquídeo
- LDCBG:** linfoma difuso de células B grande
- LDH:** lactato deshidrogenasa
- LF:** linfoma folicular
- LIN:** límite inferior de la normalidad
- LNH-B:** linfomas no Hodgkin B
- LSN:** límite superior de la normalidad
- MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad

NCI: Instituto Nacional del Cáncer

PCR: reacción de cadena de la polimerasa

PJP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

QT: quimioterapia

R/R: recaídos / refractarios

RC: remisión completa

R-CH(O)P: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, (vincristina), prednisona

R-DHAX/C: rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino, carboplatino

RG: respuesta global

R-Gemox: rituximab, gemcitabina, oxaliplatino

RM: resonancia magnética

SAM: síndrome de activación macrofágica

SG: supervivencia global

SLC: síndrome de liberación de citoquinas

SLP: supervivencia libre de progresión

SLT: síndrome de lisis tumoral

SNC: sistema nervioso central

TAC: tomografía axial computarizada

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TP: tiempo de protrombina

TPTA: tiempo de trombina parcial activada

TRAE: eventos adversos relacionados con el tratamiento

UCI: unidad de cuidados intensivos

v.o.: vía oral

VHB/C: virus hepatitis B/C

VHS: virus herpes simple

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VNC: vacuna antineumocócica conjugada

VZV: virus varicela-zóster

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ^{EN} LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. DESCRIPCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS	13
<i>Dr. Raúl Córdoba Mascuñano</i>	
2.1. Introducción	13
2.2. Estructura.....	13
2.3. Tecnología de producción	13
2.4. Conclusión.....	16
2.5. Bibliografía	16
3. RESULTADOS DE EFICACIA	17
<i>Dra. Eva González-Barca</i>	
3.1. Eficacia clínica en monoterapia.....	17
3.1.1. Mosunetuzumab.....	17
3.1.2. Glofitamab.....	18
3.1.3. Epcoritamab	19
3.1.4. Odronextamab.....	20
3.2. Perspectivas futuras de los anticuerpos biespecíficos: adelanto de línea de tratamiento y tratamiento en combinación	21
3.3. Bibliografía	22
4. RESUMEN DE TOXICIDADES	25
<i>Dra. Mariana Bastos-Oreiro, Dr. Alejandro Martín García-Sancho</i>	
4.1. Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)	25

4.2. Toxicidad neurológica.....	25
4.3. Citopenias.....	26
4.4. Infecciones	26
4.5. Síndrome hemofagocítico.....	26
4.6. Síndrome de lisis tumoral.....	27
4.7. Consideraciones finales.....	27
4.8. Bibliografía	28
5. INCIDENCIA, EVALUACIÓN Y MANEJO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS.....	29
<i>Dr. Pau Abrisqueta Costa</i>	
5.1. Incidencia.....	29
5.2. Evaluación	29
5.3. Manejo	30
5.3.1. Premedicación	30
5.3.2. Manejo en función del grado.....	30
5.4. Bibliografía	36
6. INCIDENCIA, EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROLÓGICA ..	37
<i>Dra. Izaskun Zeberio Etxetxia</i>	
6.1. Evaluación de la neurotoxicidad	38
6.1.1. Evaluación recomendada en caso de sospecha de neurotoxicidad.....	38
6.1.2. Escala ICE	38
6.2. Manejo de neurotoxicidad según gradación ASTCT	39
6.3. Bibliografía	40
7. INCIDENCIA, EVALUACIÓN Y MANEJO DE CITOPENIAS	41
<i>Dra. Sonia González de Villambrosia Pellón</i>	
7.1. Incidencia.....	41

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

7.2. Fisiopatogenia y factores de riesgo	41
7.3. Evaluación y manejo de las citopenias.....	43
7.4. Bibliografía	43
8. PROFILAXIS Y MANEJO DE INFECCIONES.....	45
<i>Dr. Carlos Grande García</i>	
8.1. Incidencia.....	45
8.2. Control de factores de riesgo de infección	46
8.2.1. Hipogammaglobulinemia (HGG).....	46
8.2.2. Neutropenia	47
8.3. Monitorización, prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones	47
8.3.1. Infecciones víricas	47
8.3.2. Infecciones bacterianas	50
8.3.3. Infecciones fúngicas	50
8.4. Recomendaciones sobre vacunaciones.....	51
8.5. Bibliografía	53
9. MANEJO DE OTRAS COMPLICACIONES: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO, SÍNDROME DE LISIS TUMORAL, OTRAS	55
<i>Dra. Fátima de la Cruz Vicente</i>	
9.1 Síndrome hemofagocítico asociado a las terapias con células efectoras del sistema inmune (IEC-HS)	55
9.1.1 Criterios diagnósticos	56
9.1.2 Graduación del IEC-HS ²	56
9.1.3. Tratamiento ²	57
9.1.4. Tratamiento de soporte ²	57
9.1.5. Monitorización y seguimiento ²	59
9.2. Reacción de exacerbación del tumor o “ <i>Tumor flare reaction</i> ”	59
9.2.1 Manejo ^{3,4}	60

9.3. Síndrome de lisis tumoral (SLT) ¹⁴	61
9.3.1 Manejo	63
9.4. Bibliografía	65
10. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y MANEJO MULTIDISCIPLINAR EN HOSPITALES PEQUEÑOS Y MEDIANOS <i>VERSUS</i> GRANDES.....	67
<i>Dra. Ana Muntañola Prat, Dr. Antonio Salar Silvestre</i>	
10.1. Entornos de tratamiento	68
10.2. Administración de BiAbs en centros NO CAR-T (escenarios 2b y 2c).....	69
10.2.1 Consideraciones generales.....	69
10.2.2. Administración hospitalaria	70
10.2.3. Administración ambulatoria	72
10.3. Bibliografía	75
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	76
COLABORACIONES.....	77

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN

LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

1. INTRODUCCIÓN

La incorporación de la inmunoterapia ha supuesto un gran avance en el tratamiento de los linfomas de células B. En concreto, las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) y los anticuerpos biespecíficos (BiAbs), han demostrado una eficacia notable en el tratamiento de estas neoplasias. Las células CAR-T han revolucionado el tratamiento de los linfomas B en recaída o refractarios, especialmente de los linfomas de células B grandes (LCBG)¹. A pesar de ello, su largo proceso de fabricación (que dura aproximadamente de 3 a 6 semanas) puede hacer que algunos pacientes con enfermedad avanzada no sean aptos para esta terapia. Además, la terapia CAR-T se asocia con mucha frecuencia a toxicidades severas como la neurotoxicidad y el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que requieren equipos multidisciplinares específicamente entrenados en su manejo, lo que conlleva que solo pueda ser administrada en grandes centros especializados. Por otro lado, los BiAbs suponen una terapia de uso inmediato y parecen tener un perfil de seguridad más favorable, con menor incidencia de SLC y neurotoxicidad que la terapia CAR-T², lo que supone que puedan ser utilizados en una población más amplia y, potencialmente, en cualquier hospital.

Los BiAbs CD3xCD20, epcoritamab, glofitamab, mosunetuzumab y odronextamab han sido aprobados recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de pacientes con LCBG y/o linfoma folicular (LF) en recaída o refractario tras el fracaso de 2 líneas previas. Por ello, se prevé que su uso en España irá progresivamente en aumento a corto plazo y se extenderá a hospitales no familiarizados en el manejo de las toxicidades asociadas a la activación inmune, especialmente el SLC. Además, dada la reciente incorporación de estas terapias a la práctica clínica, no hay un consenso claro sobre la prevención y el manejo de otras toxicidades que pueden ser muy relevantes, como la inmunosupresión y las infecciones.

En este contexto, con el soporte del Grupo Español de Linfomas, GELTAMO, se ha creado un panel de investigadores con experiencia en el uso de BiAbs para el tratamiento de los linfomas, con el objetivo principal de desarrollar una guía de consenso sobre el manejo de los eventos adversos asociados a los BiAbs. De forma específica, en la presente guía se revisará brevemente el mecanismo de acción y la eficacia de los diferentes BiAbs aprobados para el tratamiento de los linfomas y se establecerán recomendaciones para la evaluación y manejo del SLC, de la toxicidad neurológica, de las citopenias, infecciones y otros eventos adversos menos frecuentes como el síndrome hemofagocítico o el síndrome de lisis tumoral (SLT). Finalmente,

se expondrá una propuesta de protocolo de actuación y manejo multidisciplinar en hospitales pequeños y medianos *versus* hospitales grandes.

1.1. Bibliografía

1. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
2. Haydu JE, Abramson JS. The rules of T-cell engagement: current state of CAR T cells and bispecific antibodies in B-cell lymphomas. *Blood Adv*. 2024;8(17):4700-10.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

2. DESCRIPCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano

2.1. Introducción

El paradigma de tratamiento de los linfomas no Hodgkin B (LNH-B) ha cambiado profundamente a lo largo de los últimos años con la introducción de inmunoterapias altamente activas que funcionan aprovechando el sistema inmunológico del paciente. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, que mejoró significativamente las posibilidades de curación de los pacientes con linfoma agresivo y aumentó notablemente la supervivencia global (SG) de aquellos con diagnóstico de linfoma indolente, actúa principalmente a través de la movilización mediada por el receptor Fc-gamma ($Fc\gamma R$) de las células inmunitarias citotóxicas y fagocíticas del huésped, al igual que hacen otros anticuerpos monoclonales como tafasitamab, aunque frente a otra diana como es CD19.

Una nueva estrategia de tratamiento son los BiAbs, cuyo mecanismo de acción es activar las células inmunes endógenas periféricas e intratumorales mediante la co-selección de antígenos tumorales y células T o células NK de una manera independiente del $Fc\gamma R$ y del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

2.2. Estructura

Los BiAbs pueden dividirse en aquellos que poseen un fragmento cristalizante y, por lo tanto, una estructura similar a la de la inmunoglobulina (Ig), y aquellos que no lo poseen. Se han utilizado diferentes tecnologías de fabricación para la síntesis de BiAbs, cada una de las cuales da como resultado construcciones con propiedades estructurales y farmacológicas únicas que hace que cada BiAb sea diferente.

2.3. Tecnología de producción


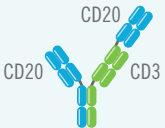


La mayoría de los BiAbs en desarrollo para el LNH-B tienen una estructura completa similar a la de la IgG, que comparte las propiedades farmacológicas de los anticuerpos monoclonales. El primer enfoque y el mejor caracterizado para la fabricación de BiAbs similares a la IgG, ha sido la tecnología de *knobs-into-holes* (en castellano, “botón en ojal”), que permite inducir la interacción entre dos cadenas polipeptídicas no relacionadas y así generar heterodímeros biespecíficos. En esta tecnología se introducen

mutaciones complementarias en el dominio CH3 de cada fracción de anticuerpo, lo que permite un emparejamiento consistente de las cadenas pesadas. Con ello, se conserva la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo parental mientras muestran una avidéz variable por el epítipo objetivo y un potencial citotóxico distinto.

Otros elementos de diferenciación entre BiAbs incluyen el número, la distribución y la especificidad de los brazos Fab. Los BiAbs anti-CD20xCD3 pueden poseer uno o más Fab de unión a CD20 y, como consecuencia, diferente avidéz de unión al objetivo y capacidad para provocar funciones efectoras. *In vitro*, un anti-CD20xCD3 con dos sitios de unión a CD20 (formato 2:1) induce una lisis tumoral 40 veces mayor que su homólogo 1:1. Además, un BiAb con sitios de unión a CD20 y CD3 dispuestos de *head-to-tail* (en castellano, “cabeza a cola”) en el mismo Fab, tiene mayor potencia que la variante con un sitio de unión en cada Fab. En general, estas dos modificaciones dan como resultado una mayor avidéz de unión y una estabilización de la sinapsis tumor-célula T, lo que indica que la muerte tumoral *in vitro* mediada por BiAbs está en parte influenciada por la configuración espacial de las 2 fracciones de unión.

Además, distintos BiAbs reconocen diferentes epítipos en el antígeno CD20 (**Tabla 1**), lo que puede tener implicaciones importantes para las estrategias combinatorias.

Tabla 1. Resumen de las principales características estructurales de los cuatro BiAbs que cuentan con aprobación de la EMA en 2024¹.

Nombre	Representación esquemática	Formato	Tecnología	Ratio CD20:CD3	Clon CD3	Clon CD20	Mutaciones silenciadoras en fragmento Fc
Mosunetuzumab		IgG1	<i>Knobs-into-holes</i> (diferentes Fab)	1:1	UCHTv19 (CD3δ ϵ)	2H7 (epítipo tipo 1, idéntico a rituximab)	N297G (sin unión a Fc γ R)
Glofitamab		IgG1	Fusión <i>head-to-tail</i>	2:1	SP34-der. (CD3δ ϵ)	By-L1 (epítipo tipo 2, idéntico a obinutuzumab)	IgG1-P329G-LALA (sin unión a Fc γ R)
Epcoritamab		IgG1	Intercambio brazo Fab controlado	1:1	huCACAO (SP34-der.) (CD3δ ϵ)	7D8 (epítipo tipo 1, compartido con ofatumomab)	L234F, L235E, D265A (sin unión ni a Fc γ R ni a C1q)
Odronexamab		IgG4	Cadenas pesadas con diferentes afinidad	1:1	REG1250 (CD3δ ϵ)	3B9-10 (epítipo tipo 1, compartido con ofatumomab)	IgG4 modificado (sin unión a Fc γ RIII)

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

- Formato de inmunoglobulinas: los cuatro BiAbs tienen estructura de inmunoglobulina IgG, es decir, un monómero de inmunoglobulina completa con fracción Fc y Fab. Las inmunoglobulinas IgG1 tienen capacidad de unión al receptor FcR de células efectoras del sistema inmune innato (células NK y fagocitos), algo que no interesa que suceda en los BiAbs, cuya función es activar al linfocito T a través de su unión al CD3. Por lo tanto, los tres BiAbs de naturaleza IgG1 (mosunetuzumab, glofitamab y epcoritamab) tienen que inducir mutaciones en su fracción Fc para evitar ser reconocidos por el FcR. Las mutaciones silenciadoras ocurren en residuos aminoacídicos diferentes, lo que puede afectar a las interacciones físico-químicas y, por tanto, a una mayor o menor eficacia del silenciamiento. El único BiAb de naturaleza IgG4 y, por tanto, sin capacidad de unión al FcR, es odronextamab.
- Tecnología: los cuatro anticuerpos biespecíficos son generados con tecnologías diferentes. Mosunetuzumab utiliza la tecnología *knobs-into-holes*, utilizando diferentes Fab. En cambio, epcoritamab utiliza esta tecnología, pero controlando el intercambio de las Fab. Odronextamab utiliza varios tipos de cadenas pesadas con diferentes afinidades de unión. Glofitamab es el único que utiliza la tecnología de *head-to-tail* para unir un Fab de reconocimiento de CD20 a la cola de la proteína del Fab de reconocimiento de CD3.
- Ratio CD20:CD3: todos, a excepción de glofitamab, tienen una ratio 1:1, es decir, tienen un sitio de reconocimiento del CD20 y otro del CD3. Glofitamab es el único con ratio 2:1, con dos sitios de reconocimiento a CD20 y uno a CD3. El segundo Fab de reconocimiento de CD20 se une a la cola del Fab de CD3, permitiéndole mayor afinidad de unión en la sinapsis inmunológica que si estuvieran los dos Fab de CD20 seguidos uno a continuación del otro.
- Clon CD3: los clones utilizados para el reconocimiento del CD3 también son diferentes entre los cuatro BiAbs. Glofitamab y epcoritamab utilizan un clon dirigido a CD3-épsilon, mientras que con mosunetuzumab y odronextamab el clon va dirigido a CD3-delta y épsilon.
- Clon CD20: el sitio de reconocimiento del CD20 es también diferentes entre los cuatro BiAbs. Mosunetuzumab se une al CD20 en un epítipo que comparte con rituximab. Glofitamab se une en un epítipo idéntico al de reconocimiento de obinutuzumab y, epcoritamab y odronextamab reconocen el CD20 en un epítipo similar al de reconocimiento de ofatumumab, aunque reconocen epítipos diferentes dentro del CD20.

2.4. Conclusión

Los cuatro BiAbs tienen estructuras biológicas diferentes, se han generado con tecnologías diferentes y, por tanto, se deben de esperar consecuencias biológicas diferentes, tanto en la afinidad del reconocimiento antigénico del CD20, como en la capacidad de activación de linfocito T a través de su unión al CD3.

2.5. Bibliografía

1. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*.2023;141(5):467-480.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN

LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

3. RESULTADOS DE EFICACIA

Dra. Eva González-Barca

3.1. Eficacia clínica en monoterapia

3.1.1. Mosunetuzumab

Mosunetuzumab se ha evaluado en pacientes con LNH-B recaídos o refractarios (R/R) en varios estudios. En el ensayo fase 1¹, se administró mosunetuzumab intravenoso cada 3 semanas. En el grupo A se inició a dosis completas desde el ciclo 1, y en el grupo B se fue escalando la dosis los días 1, 8 y 15 del primer ciclo. Se administraron un total de 8 ciclos a los pacientes que lograban remisión completa (RC) y hasta 17 ciclos al resto. Se incluyeron 230 pacientes, 197 en el grupo B, que fue el que se seleccionó como mejor opción. Se evaluaron dosis de hasta 2,8 mg y 60 mg en los grupos A y B, respectivamente; no se excedió la dosis máxima tolerada. Aproximadamente, un tercio de los pacientes tenían LNH-B indolente, mientras que el resto eran LNH-B agresivos. La mediana de terapias previas fue de 3 y el 10% de los pacientes había recibido previamente terapia CAR-T. En el grupo B, los eventos secundarios más frecuentes fueron neutropenia (28,4%), SLC (27,4%), hipofosfatemia (23,4%), fatiga (22,8%) y diarrea (21,8%). El SLC fue de bajo grado en la mayoría de los pacientes (grado ≥ 3 : 1%) y se limitó principalmente al ciclo 1. La tasa de respuesta global (RG), RC y la mediana de la duración de la respuesta (DOR) en pacientes con LNH-B agresivo fue de 35%, 19% y 7,6 meses, respectivamente, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 1,4 meses, mientras que en aquellos con LNH-B indolente, estas cifras fueron del 66%, 48%, 16,8 meses y 11,8 meses, respectivamente. Se observaron respuestas en todos los grupos de riesgo, incluidos los pacientes previamente expuestos a la terapia CAR-T¹.

Se han publicado los resultados de un ensayo pivotal fase 2, en el que se incluyeron 90 pacientes con LF R/R tratados con la dosis de 30 mg². Con un seguimiento de 18,3 meses, la RG fue del 80% y la RC fue del 60%. Se observaron respuestas en todos los grupos demográficos y de riesgo, incluidos pacientes mayores de 65 años³ refractarios a anticuerpos anti-CD20 y a agentes alquilantes, y aquellos con progresión temprana después del tratamiento de primera línea⁴. La mediana de DOR y SLP fueron 22,8 meses y 17,9 meses, respectivamente, y la tasa de SG estimada a 18 meses fue del 90%. Estos datos llevaron a la aprobación de mosunetuzumab, para pacientes con LF R/R después de ≥ 2 líneas de tratamiento previas, por parte de la EMA.

En la última actualización publicada se mantienen estos resultados. Con una mediana de seguimiento de 37,4 meses, las medianas de DOR y SLP fueron de 35,9 meses y 24 meses, respectivamente, y la SG estimada a los 3 años fue del 82,4%.⁵ En el último congreso Americano de Hematología, se actualizaron los datos de este estudio, y con una mediana de seguimiento de 49,4 meses, las medianas de DOR y SLP fueron de 46,4 meses y 24 meses respectivamente, y la SG estimada a los 4 años fue del 82,7%.⁶

3.1.2. Glofitamab

Glofitamab se ha estudiado en un ensayo internacional fase 1, en el que se incluyeron 171 pacientes con LNH-B CD20 positivo, con una mediana de 3 líneas previas de tratamiento, y el 91% refractarios al tratamiento previo; 127 (74%) tenían LNH agresivo y el resto LNH-B indolentes. Los pacientes recibieron una dosis única inicial de 1000 mg de obinutuzumab seguida de una dosis fija o escalonada (según la rama del estudio) de glofitamab intravenoso cada 2 o 3 semanas. La tasa de RG fue de 54% y de RC de 37%. Entre los pacientes con LNH agresivo, la tasa de RG fue de 48% y de RC de 33%. La RC se alcanzó en la mayoría de los casos tras el 3^{er} ciclo de tratamiento. En los LNH agresivos, la mediana de DOR fue de 5,5 meses, y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta completa⁵.

En el estudio pivotal fase 2, se incluyeron 154 pacientes evaluables, con LBDCG, que recibieron tratamiento con 12 ciclos de glofitamab a la dosis recomendada de 30 mg. La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3; 90 (58%) eran pacientes refractarios primarios y 51 (33%) habían recibido terapia CAR-T previamente. El evento adverso más común fue el SLC, en el 63% de los pacientes (≥ 3 : 4%). Los eventos neurológicos de grado 3 o superior aparecieron en el 3% de los pacientes. Las tasas de RG y RC fueron del 52% y 39%, con tasas similares de RC en los sujetos previamente expuestos a CAR-T. Con una mediana de seguimiento de 12,6 meses, la mediana de DOR fue de 18,4 meses, de SLP de 4,9 meses y de SG de 11,5 meses⁷. La SLP a los 12 meses fue del 37%. Estos datos llevaron a la aprobación de glofitamab en monoterapia por parte de la EMA, para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. Estos datos han sido actualizados en el congreso Americano de Hematología de 2024, donde con una mediana de seguimiento de 37,7 meses, la mediana de duración de la RC fue de 29,8 meses (IC95% 22-NA). Asimismo, en pacientes en situación de RC al final de la inducción, la SLP y SG a 2 años fueron de 55% y 77% respectivamente. El 56% de los pacientes que alcanzaron RC en cualquier momento como mejor respuesta, están vivos a 2 años⁸.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN

LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

En un análisis de pacientes con LF R/R tratados con dosis escalonadas de glofitamab con (n=19) o sin (n=21) obinutuzumab concomitante, se observaron respuestas similares, independientemente de la administración de obinutuzumab⁹. Finalmente, en un ensayo fase 1/2 con 61 pacientes con linfoma de células del manto R/R (mediana de 2 líneas de tratamiento previo), se observó una tasa de RG del 85% con una RC del 78% con glofitamab, que fue también muy activo en pacientes que habían recibido terapia previa con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (RG 74%, RC 71%)¹⁰.

3.1.3. Epcoritamab

Epcoritamab se ha estudiado en un ensayo de fase 1/2 en 73 sujetos con LNH-B R/R en dosis que oscilaron entre 0,0128 y 60 mg¹¹. El tratamiento se administró por vía subcutánea, inicialmente de forma semanal, después cada 2 semanas y finalmente en ciclos de 28 días, de forma indefinida hasta progresión o intolerancia. Entre los 22 pacientes con LNH-B tratados con dosis entre 12 mg (la dosis mínima clínicamente activa) y 60 mg, la tasa de RG fue del 68%, la tasa de RC fue del 45%, y la mediana de tiempo hasta la RG y hasta la RC fue de 1,4 y 2,7 meses, respectivamente. En el mismo estudio de fase 1/2, 9 de los 10 pacientes con LF R/R lograron una respuesta, incluidos 5 RC, y se observó actividad en una pequeña cohorte de pacientes con linfoma de células del manto¹².

Más recientemente se han publicado los resultados del ensayo pivotal fase 2, en el que se incluyeron 157 pacientes con LBDCG R/R, que se trataron con la dosis recomendada de 48 mg. La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3, 96 (61%) pacientes tenían enfermedad primariamente refractaria, y 61 (39%) habían recibido terapia previa con células CAR-T. Los eventos adversos más frecuentes fueron el SLC en el 50% de los pacientes (grado 3: 2,5%), pirexia en el 24% y fatiga en el 23%. El síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias se presentó en el 6,4%. Las tasas de RG y RC fueron del 63% y el 39% respectivamente, observándose tasas de respuesta similares en individuos con o sin tratamiento previo con CAR-T (RG, 54 %; RC, 34 % vs. RG, 69%; RC, 42%, respectivamente). La mediana de tiempo para obtener respuesta fue de 1,4 meses¹². La última publicación del estudio pivotal en 2024 mostró con una mediana de seguimiento de 25,1 meses, una mDR de 17,3 meses y una mSG de 18,5 meses¹³. Estos datos llevaron a la aprobación de epcoritamab en monoterapia por parte de la EMA, para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. La última actualización de este estudio, se ha presentado en el Congreso Americano de Hematología de 2024, donde con 36 meses de mediana de seguimiento, la mediana

de SG fue de 18,5 meses (95% CI, 11,7–27,7); pero no fue aún alcanzada en los pacientes en RC (95% CI, 36.4–NR). Asimismo, a los 36 meses, el 63% de aquellos que habían alcanzado RC estaban vivos¹⁴.

Epcoritamab tiene además aprobación en monoterapia también en el linfoma folicular en base al ensayo clínico EPCORE NHL-1. En este estudio se incluyeron 128 pacientes con LF R/R pre-tratados con una mediana de 3 líneas. Con una mediana de seguimiento de 17,4 meses, las tasas de RG y RC fueron del 82% y 62,5%, respectivamente. Hay que destacar que 86 pacientes adicionales se incluyeron en una cohorte de optimización de la escalada de dosis, con la adición de una dosis intermedia de 3 mg de epcoritamab el día +15 del ciclo 1, lo que esto se tradujo en una reducción de la incidencia y gravedad del CRS (48% de CRS global y 9% grado 2, sin eventos de mayor grado)¹⁵.

3.1.4. Odronextamab

Odronextamab se estudió en un ensayo de fase 1¹⁶, en 145 pacientes con LNH-B R/R a dosis de 0,1 a 320 mg por vía intravenosa semanales durante 9 semanas y luego cada dos semanas hasta la progresión o intolerancia. Los pacientes incluidos habían recibido una mediana de 3 líneas de terapias previas, el 82% habían sido refractarios al tratamiento previo, y el 29% habían recibido previamente terapia CAR-T. Se observó actividad clínica con dosis ≥ 80 mg en pacientes con LBDCG y ≥ 5 mg en aquellos con LF. La dosis recomendada para el estudio fase 2 en LBDCG fue de 160 mg, y para el LF de 80 mg. En pacientes con LBDCG sin terapia CAR-T previa, y que recibieron dosis de 80 mg o mayores, la tasa de RG fue de 53%, todas las respuestas fueron RC. Las respuestas de los pacientes con LBDCG que habían recibido terapia CAR-T fueron: RG 33% y RC 27%. Entre los pacientes con LF que recibieron dosis mayores a 5 mg, la tasa de RG fue del 91% y de RC de 72%¹⁵. Los eventos adversos de grado 3 o superior más comunes fueron: anemia (25%), linfopenia (19%), neutropenia (19%) y trombocitopenia (14%). Se produjo SLC en 89 (61%) pacientes, la mayoría de grado 1-2 (en 79 de los 89 pacientes).

En el estudio de fase 2 ELM-2, odronextamab demostró una tasa de RG del 80% y una tasa de RC del 73,4% en 128 pacientes con FL R/R después de dos o más líneas de terapia sistémica. Con una mediana de seguimiento de 20,1 meses, la mediana de la duración de la respuesta completa fue de 25,1 meses, y la mediana de la SLP fue de 20,7 meses¹⁷. En términos de toxicidad, la incidencia de CRS global fue del 56%, con solo 1,7% de grado 3 o superior.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN

LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Estos estudios permitieron la aprobación la Agencia Europea del Medicamento de odronextamab en pacientes con LDCBG o LF, en ambos casos tras 2 líneas de tratamiento previo.

3.2. Perspectivas futuras de los anticuerpos biespecíficos: adelanto de línea de tratamiento y tratamiento en combinación

Los BiAbs como agentes únicos también se están investigando en pacientes con LNH-B no tratados previamente. En pacientes con LBDCG recién diagnosticado no aptos para inmunoterapia, mosunetuzumab produjo una tasa de RG del 68% con una RC del 42%¹⁸. Se están realizando estudios similares en pacientes con otros LNH-B, cuyos resultados están pendientes.

Existen datos que confirman que los anticuerpos biespecíficos pueden combinarse de forma segura y eficaz con otras terapias, y hay muchos ensayos clínicos que actualmente están reclutando pacientes con diferentes combinaciones. Al no poder ser exhaustivos por la longitud de esta guía, presentaremos algunos de los más relevantes.

Por una parte, se han presentado resultados en el último congreso de la Sociedad Europea de Hematología (EHA) 2024, de un ensayo de fase 3 que compara glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (Glofit-GemOx) con la combinación estándar de rituximab con GemOx (R-GemOx), en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)¹⁹. En el ensayo se incluyeron 274 pacientes, 56% tenían enfermedad refractaria primaria. Con una mediana de seguimiento de 20,7 meses, Glofit-GemOx demostró una mediana de SG superior (25,5 meses frente a 12,9 meses; HR 0,62; IC 95%: 0,43-0,88), una mediana de SLP superior (13,8 meses frente a 3,6 meses; HR 0,40; IC 95%: 0,28-0,57) y una mayor tasa de RC (58% frente a 25 %) en comparación con R-GemOx. La mediana del número de ciclos recibidos fue mayor con Glofit-GemOx frente a R-GemOx (11 frente a 4). Las tasas de eventos adversos fueron más altas con Glofit-GemOx, pero al ajustar las diferencias de tiempo de exposición, las tasas se igualaron entre ambos brazos. En los pacientes expuestos a glofitamab, el SLC fue el efecto adverso más frecuente (44%), la mayoría grado 1-2 (42%), y se notificaron eventos compatibles con el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias en 4 (2,3%) pacientes. Glofitamab también se ha combinado con R-CHOP en LDCBG de primera línea y se ha comparado con polatuzumab combinado con R-CHP (*NCT03467373*).

Otros ejemplos destacados son los ensayos con epcoritamab en combinación. En un ensayo, se están reclutando pacientes con LBDCG R/R de epcoritamab en

combinación con diferentes quimioterapias: con rituximab, citarabina, dexametasona y oxaliplatino/carboplatino (R DHAX/C) para pacientes candidatos a TAPH y con GemOx para pacientes no candidatos a TAPH (NCT04663347). También, se está realizando un ensayo fase 3 en primera línea de LBDCG comparando la combinación de epcoritamab y R-CHOP con el tratamiento estándar de R-CHOP (NCT05578976).

3.3. Bibliografía

1. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, *et al.* Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):481-491.
2. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, *et al.* Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-1065.
3. Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, *et al.* P1126: mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged <65 and ≥65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥2 prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *HemaSphere.* 2022;6(Suppl):1016-1017.
4. Budde LE, Sehn LH, Matasar MJ, *et al.* Mosunetuzumab monotherapy is an effective and well-tolerated treatment option for patients with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) who have received ≥2 prior lines of therapy: pivotal results from a phase I/II study. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):127.
5. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, *et al.* Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood.* 2024. doi: 10.1182/blood.2024025454. [Epub ahead of print].
6. Shadman M, Bartlett NL, Matasar M, *et al.* Mosunetuzumab Continues to Demonstrate Clinically Meaningful Outcomes in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies Including Those with a History of POD24: 4-Year Follow-up of a Pivotal Phase II Study. *Blood.* 2024;144(Supplement 1):4407.
7. Hutchings M, Morschhauser F, Lacoboni G, *et al.* Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1959-1970.
8. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220-2231.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

9. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Fixed duration Glofitamab monotherapy continues to demonstrated durable responses in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas: 3-year follow-up from a pivotal phase II study. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):865–867.
10. Morschhauser F, Carlo-Stella C, Dickinson M, *et al.* Glofitamab as monotherapy and in combination with obinutuzumab induces high complete response rates in patients (pts) with multiple relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):128.
11. Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2024;4:JCO2302470.
12. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, *et al.* Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169.
13. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, *et al.* Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024; 38(12):2653-2662.
14. Vose JM, Cheah CY, Clausen MR, *et al.* Year Update from the Epcore NHL-1 Trial: Epcoritamab Leads to Deep and Durable Responses in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):4480.
15. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, *et al.* Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2024;11(8):e593-e605.
16. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, *et al.* Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327–e339.
17. Kim TM, Taszner M, Novelli S, *et al.* Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2024;35(11):1039-1047.
18. Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, *et al.* Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):43-45.
19. Abramson J, Ku M, Hertzberg M, *et al.* Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-Gemox) for relapsed/refractory (R/R) diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): results of a global randomized phase III trial (STARGLO). *HemaSphere*. 2024;8(S1).Abstract #LB3438.



ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

4. RESUMEN DE TOXICIDADES

Dra. Mariana Bastos-Oreiro, Dr. Alejandro Martín García-Sancho

Los tratamientos que se basan en el *T cell engagement* o compromiso de la célula T, actúan evitando al MHC, conducen a la activación directa de las células T y a la muerte de las células tumorales. Este mecanismo genera una potente activación del sistema inmunológico, lo que puede dar lugar a diferentes toxicidades, especialmente a través de la liberación de citoquinas y la activación de diferentes vías inmunológicas. A continuación, se describen las toxicidades más frecuentes y sus mecanismos subyacentes.

4.1. Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

La activación de las células T provoca la producción masiva de citoquinas proinflamatorias, como interleucinas (IL-6, IL-1, IL-2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta liberación descontrolada de citoquinas puede resultar en un proceso inflamatorio sistémico. Los síntomas del SLC incluyen fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas y, en casos severos, pueden llevar a disfunción orgánica y *shock*^{1,2}.

4.2. Toxicidad neurológica

La neurotoxicidad asociada a la inmunoterapia, conocida como ICANS, puede ser desencadenada por la activación de las células T y la subsecuente liberación de citoquinas en el sistema nervioso central (SNC). Las citoquinas proinflamatorias pueden afectar la función neuronal y la barrera hematoencefálica, alterando la señalización neuronal y provocando inflamación cerebral. Además, el compromiso de células T puede llevar a la infiltración de células inmunitarias en el SNC.

Los síntomas de ICANS pueden variar desde confusión y alteraciones del estado mental hasta convulsiones y encefalopatía. En casos severos, puede haber deterioro neurológico significativo, lo que requiere una atención médica urgente y un manejo adecuado para minimizar el riesgo de daño cerebral permanente^{2,3}.

4.3. Citopenias

Las citopenias se presentan como efectos adversos relevantes en el contexto de la terapia con BiAbs anti-CD20/CD3. La robusta respuesta inmune desencadenada por estos anticuerpos con la consecuente activación de células T, si bien tiene como objetivo eliminar las células B neoplásicas, también puede resultar en la destrucción de células hematopoyéticas. Este fenómeno puede estar mediado por la liberación de citoquinas proinflamatorias que alteran el microambiente medular y favorecen la apoptosis celular. Adicionalmente, la mielosupresión directa inducida por el tratamiento puede contribuir al descenso de las líneas celulares hematológicas⁴.

4.4. Infecciones

La activación de las células T puede inicialmente aumentar la actividad inmunológica, pero también puede resultar en una inmunosupresión a medida que se agotan las células T o se alteran las funciones inmunitarias. Sumado a esto, la diana CD20 será responsable de una aplasia B, cuya profundidad y duración variará dependiendo del tipo de anticuerpo. Como consecuencia, los pacientes se tornan más susceptibles a infecciones bacterianas, virales y fúngicas, lo que puede en ocasiones complicar el tratamiento⁵.

4.5. Síndrome hemofagocítico

El síndrome hemofagocítico es una respuesta inmunológica extrema caracterizada por la activación excesiva de macrófagos y células T, lo que puede llevar a la hemofagocitosis. Este proceso está impulsado por la liberación descontrolada de citoquinas, que promueven una inflamación sistémica severa y la activación de las células del sistema inmunológico. Si bien es altamente infrecuente, sus consecuencias pueden ser fatales. Se manifiesta con síntomas como fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, citopenias (anemia, trombocitopenia y leucopenia) y disfunción orgánica. Puede ser potencialmente mortal si no se maneja adecuadamente⁶.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ^{EN} LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

4.6. Síndrome de lisis tumoral

El SLT es una complicación aguda que puede surgir en pacientes con linfoma, en especial en aquellos linfomas con alta tasa de proliferación y sobre todo tras el inicio de tratamientos de alta eficacia, como son los BiAbs. Este fenómeno ocurre debido a la rápida destrucción de células tumorales, que libera grandes cantidades de metabolitos intracelulares en el torrente sanguíneo, provocando desequilibrios en los electrolitos y alteraciones metabólicas⁷.

4.7. Consideraciones finales

El *T cell engagement* es un mecanismo poderoso que potencia la respuesta antitumoral, pero también desencadena una serie de toxicidades relacionadas con la activación del sistema inmunológico, que son de obligatorio conocimiento. Comprender estos mecanismos es fundamental para el manejo de las toxicidades y para el desarrollo de estrategias de manejo que minimicen los efectos adversos y optimicen los beneficios clínicos de los BiAbs en el tratamiento del LNH-B. En los siguientes capítulos, se describirán en detalle cada una de estas toxicidades, sus manifestaciones clínicas y recomendaciones de manejo.

4.8. Bibliografía

1. Crombie JL, Graff T, Falchi L, *et al.* Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood.* 2024;143(16):1565-1575.
2. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, *et al.* ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638.
3. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al.* Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(4):387-405.
4. Bayly-McCredie E, Treisman M, Fiorenza S. Safety and efficacy of bispecific antibodies in adults with large B-cell lymphomas: a systematic review of clinical trial data. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9736.
5. Reynolds GK, Maclean M, Cliff ERS, *et al.* Infections in patients with lymphoma treated with bispecific antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2024;8(13):3555-3559.
6. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, *et al.* Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7): 438.e1-438.e16.
7. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-54.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

5. INCIDENCIA, EVALUACIÓN Y MANEJO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS

Dr. Pau Abrisqueta Costa

5.1. Incidencia

El SLC es la toxicidad más frecuente asociada al tratamiento con BiAbs, y puede observarse en el 40-60% de los pacientes. En el contexto del linfoma, la mayoría de los casos reportados son de carácter leve, de grado 1 o 2, aunque algunos pacientes pueden experimentar cuadros más graves que requieren un manejo complejo e intensivo. Su incidencia, así como el momento de aparición durante el tratamiento, dependen de varios factores, incluyendo el biespecífico utilizado, su ruta de administración (endovenoso o subcutáneo), su esquema de dosificación y la histología del linfoma (**Tabla 1**). En general, los eventos de SLC se presentan con mayor frecuencia y gravedad durante el primer ciclo del tratamiento, siendo poco frecuentes más allá del segundo ciclo. Su inicio suele ser entre los 0,5 y 2 días tras la administración del biespecífico y generalmente se resuelve en 1 a 3 días¹⁻⁵.

5.2. Evaluación

En el momento actual, todavía no disponemos de factores robustos para identificar los pacientes con mayor riesgo de presentar SLC y SLC de mayor severidad. A pesar de ello, algunas variables sí parecen asociarse a un mayor riesgo de SLC, como una alta carga tumoral o la presencia de leucemización. Por otro lado, también hay que tener en cuenta aquellos factores de los pacientes que pueden condicionar una peor tolerancia al SLC, como pueden ser la edad avanzada o la presencia de comorbilidades, particularmente las cardíacas, en relación a la tolerancia a los posibles cambios hemodinámicos que pueden aparecer en el contexto del SLC. Aunque los datos disponibles hasta la fecha son limitados, se ha reportado un modelo predictivo en el contexto del uso de glofitamab. Komanduri y cols. desarrollaron un modelo con 8 variables (edad, LDH sérica, recuento leucocitario, estadio de Ann Arbor, tamaño de las adenopatías, presencia de comorbilidades cardíacas, infiltración de médula ósea e infiltración de sangre periférica) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar SLC grado ≥ 2 ⁶. Recientemente, se ha reportado una simplificación de este modelo en el contexto de pacientes con linfoma agresivo, donde se utilizaron únicamente 5 factores (se eliminaron las variables infiltración de médula ósea, sangre periférica, y la presencia de comorbilidades cardíacas)⁷.

Clínicamente, el SLC incluye la presencia de fiebre, a la cual puede asociarse hipotensión, y/o hipoxia. Es importante tener en cuenta la relación temporal entre la administración del tratamiento y la aparición de los síntomas. Su reconocimiento temprano es clave para evitar su progresión a formas de mayor gravedad. Finalmente, la gradación del SLC es fundamental para un manejo adecuado de los pacientes y se realiza mediante los criterios de la *American Society of Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) de 2019 (**Tabla 2**)⁸.

5.3. Manejo

En primer lugar, hay que tener en cuenta las diferentes estrategias de profilaxis que se han desarrollado para mitigar el riesgo de SLC, que fundamentalmente incluyen una premedicación adecuada, una dosificación progresiva (o *step-up dosing*), así como la hospitalización preventiva de los pacientes en el momento de mayor riesgo de SLC, el cual difiere en función de cada biespecífico en concreto. En el caso de glofitamab, también se incluye la administración de una dosis única de obinutuzumab con el fin de reducir los linfocitos B circulantes (**Tabla 3**)².

5.3.1. Premedicación

La premedicación incluye el uso de paracetamol, un antihistamínico y corticosteroides con diferentes pautas en función del fármaco utilizado (**Tabla 3**). Entre los diferentes tipos de corticosteroides, la dexametasona parece asociarse a una menor tasa de SLC siendo el corticosteroide de elección a utilizar^{9,10}. La profilaxis con corticosteroides no es necesaria más allá del ciclo 2 en los pacientes que no han presentado episodios de SLC.

5.3.2. Manejo en función del grado

El manejo del SLC debe hacerse de forma acorde al grado del episodio, por lo que es fundamental su correcta evaluación y gradación (**Tabla 2 y 4**).

En el caso de un SLC de grado 1, caracterizado por la presencia de fiebre, se aconseja iniciar medidas de soporte, incluyendo el tratamiento antipirético junto con una correcta hidratación del paciente y monitorización de las constantes vitales (temperatura, presión arterial y saturación de oxígeno). Por otro lado, es aconsejable también tener en cuenta otras posibles causas de la fiebre, así como valorar estudios microbiológicos y cobertura antibiótica, que una vez confirmado el SLC pueden

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN

LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

suspenderse de forma precoz. Se recomienda una evaluación y el manejo hospitalario, a menos que se disponga de la posibilidad de un seguimiento estrecho a domicilio, incluyendo la monitorización de la presión arterial y saturación de oxígeno. En caso de fiebre recurrente (p. ej., $\geq 6-8$ horas después del primer episodio), en ausencia de otros síntomas, se pueden repetir los antipiréticos continuando con la monitorización del paciente. Así mismo, en caso de persistencia de la fiebre o recurrencia precoz (p. ej., $< 6-8$ horas del primer episodio), puede considerarse iniciar tratamiento con dexametasona (p. ej., dexametasona 10 mg) cada 24 horas hasta la resolución del episodio, particularmente en aquellos pacientes con edad avanzada, comorbilidades, o alta carga tumoral. Finalmente, en casos de persistencia de los síntomas (p. ej., > 48 horas) a pesar del tratamiento con antipiréticos y corticoesteroides, puede considerarse el añadir un agente anti-citoquinas, como tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-6) a dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg), fundamentalmente en aquellos pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades con el objetivo de prevenir la progresión a un SLC de grado superior.

En el caso de un episodio de SLC de grado 2, el manejo debe hacerse en el centro hospitalario para asegurar una correcta monitorización y soporte del paciente. A las medidas de soporte iniciales con antipiréticos debe añadirse un tratamiento con corticosteroides (p. ej., dexametasona 10 mg cada 12 horas) hasta la resolución de los síntomas. Asimismo, debe mantenerse una correcta hidratación con aporte de hidroterapia endovenosa para corrección de la hipotensión asociada, así como oxigenoterapia en los casos que lo precisen. En caso de persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento con dexametasona, se aconseja el inicio precoz de tocilizumab (8 mg/kg). Finalmente, también puede considerarse el inicio de tocilizumab en los pacientes que desarrollan un episodio de SLC de grado 2 mientras reciben corticosteroides como profilaxis primaria del SLC, como se recomienda con epcoritamab o con odronextamab. En cuanto a la dosificación del tocilizumab, no debe excederse un máximo de dos dosis de 8 mg/kg por evento de SLC, con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis, así como no administrar más de 3 dosis en un período de seis semanas. En el caso de requerir un tratamiento adicional con terapia anti-citoquinas, debe considerarse el uso de fármacos alternativos al tocilizumab, como puede ser anakinra (antagonista del receptor de IL-1) o siltuximab (anticuerpo monoclonal anti IL-6).

Tanto los casos de SLC de grado 3 como grado 4 constituyen una emergencia médica y se aconseja un manejo en la unidad de cuidados intensivos para asegurar las medidas de soporte adecuadas, incluyendo soporte vasoactivo y oxigenoterapia. Los pacientes deben recibir tratamiento antipirético, así como corticosteroides y tratamiento anti-

citoquinas. En el caso de un SLC grado 3, puede utilizarse una dosis de dexametasona de 10 mg cada 6 horas junto con tocilizumab, 8 mg/kg, con un máximo de dos dosis con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis, y considerar una terapia anti-citoquinas alternativa como anakinra tras haber alcanzado la dosificación máxima de tocilizumab. Si el episodio de SLC es de grado 4, se puede intensificar el tratamiento de dexametasona a dosis de 20 mg cada 6 horas. El tratamiento debe mantenerse hasta la resolución del SLC a un grado ≤ 1 , y posteriormente realizar una reducción gradual de la dosis de corticosteroides.

Tabla 1. Incidencia de SLC en linfomas según los diferentes BiAbs.

	Mosunetuzumab ¹	Glofitamab ²	Epcoritamab ^{3,11}	Odronextamab ^{4,5}
Incidencia global	44%	63%	49,7% (LBDCG) - 66% (LF)	53% (LDCGB) – 56,7% (LF)
G1	26%	47%	31,9% (LBDCG) - 40% (LF)	38,4% (LDCGB)
G2	17%	12%	15,3% (LBDCG) - 25% (LF)	13,7% (LDCGB)
G3	1%	3%	2,5% (LBDCG) - 2% (LF)	1,4% (LDCGB) – 1,7% (LF)
G4	1%	1%	0% (LBDCG) - 0% (LF)	0%
G5	0%	0%	0% (LBDCG) - 0% (LF)	0%
Incidencia por ciclos	C1D1: 23,3% C1D8: 5,6% C1D15: 36,4% C2D1: 10,3% C3+D1: 2,4%	C1D8: 54,5% C1D15: 30,4% C2: 26,8% C3+: 0,9% C4+: 2%	C1D1: 5,8% C1D8: 11,8% C1D15: 42,8% C1D22: 4,9% C3+: 3%	C1D1/2: 22%-24% C1D8/9: 27%-32% C1D15/16: 21%-35% C2D1: 14%-17% C2D8+: 9%-14%
Mediana de tiempo de aparición	C1D1: 5h C1D8: 20h C1D15: 27h C2D1: 38h	C1D8: 13,5h (rango: 6-52h)	C1D15: 20h	19,7 h (0,7-159h) (LF)
Mediana de duración (rango)	3 días (IQR 2-4)	30,5h (0,5-317h)	2 días (1-27 días)	7,7 h (0,6-184h) (LF)

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Tabla 2. Gradación del SLC (clasificación de consenso de la ASTCT)⁸.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Con hipotensión	No	Sin requerir vasopresores	Requerimiento de vasopresores	Múltiples vasopresores
y/o hipoxia	No	Dosis bajas de oxígeno (cánulas nasales a bajo flujo [≤ 6 l/minuto])	Dosis altas de oxígeno (cánula nasal de alto flujo [>6 l/minuto], mascarilla facial o mascarilla Venturi)	Presión positiva (p.ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

Tabla 3. Estrategias de mitigación de SLC.

	Mosunetuzumab ¹	Glofitamab ²	Epcoritamab ³	Odronextamab ^{4,5}
Step-up dosing	C1D1: 1 mg C1D8: 2 mg C1D15: 60 mg C2D1: 60 mg C3+D1: 30 mg	C1D1: obinutuzumab 1000 mg C1D8: 2,5 mg C1D15: 10 mg C2D1+: 30 mg	LDCGB C1D1: 0.16 mg C1D8: 0.8 mg C1D15: 48 mg C1D22: 48 mg C2D1+: 48 mg LF C1D1: 0.16 mg C1D8: 0.8 mg C1D15: 3 mg C1D22: 48 mg C2D1+: 48 mg	C1D1: 0,2 mg C1D2: 0,5 mg C1D8: 2 mg C1D9: 2 mg C1D15: 10 mg C1D16: 10 mg C2-C4: 80 mg (LF) o 160 mg (LDCGB) C5+: 160 mg (LF) o 320 mg (LDCGB)

Premedicación	<p>Paracetamol 500-1000 mg en C1 y C2</p> <p>Dexclorfeniramina 5 mg en C1 y C2</p> <p>Dexametasona (20 mg) o metilprednisolona (80 mg) en C1 y C2</p> <p>Continuar la premedicación en los siguientes ciclos en caso de SLC previo</p>	<p>Paracetamol 500-1000 mg previo a cada dosis</p> <p>Dexclorfeniramina 5 mg previo a cada dosis</p> <p>Dexametasona* (20 mg) o metilprednisolona (80 mg) en C1D8, C1D15, C2D1, y C3D1. Continuar si SLC en la dosis previa</p>	<p>Paracetamol 650-1000 mg previo a cada dosis del C1</p> <p>Dexclorfeniramina 5 mg previo a cada dosis del C1</p> <p>Dexametasona* (15 mg) o prednisolona (100 mg) previo a cada dosis de C1 y por 3 días consecutivos a cada dosis. (C1 D1-4; D8-11; D15-18; D22-25) Continuar en los ciclos posteriores si SLC grado ≥ 2 en la dosis previa</p>	<p>Paracetamol 650-1000 mg previo a cada dosis durante el <i>step-up dosing</i></p> <p>Dexclorfeniramina 5 mg previo a cada dosis durante el <i>step-up dosing</i></p> <p>Continuar la premedicación en los próximos ciclos en caso de SLC en la dosis previa</p> <p>Dexametasona 10 mg (v.o.) 12-24 h antes de la split dose, 20 mg (e.v) el día de la dosis, 10 mg (v.o.) el día posterior de la <i>step-up dosing</i></p> <p>A partir de la primera dosis plena, dexametasona 10 mg antes de cada dosis</p> <p>Continuar dexametasona si SLC en la dosis previa</p>
Hospitalización	Opcional (C1D1)	Opcional (C1D8)**	C1D15: 24 horas	Durante el periodo de <i>step-up dosing</i>

*La dexametasona es el corticosteroide de preferencia^{9,10}. **Opcional según la ficha técnica Europea, obligatorio según la ficha técnica Americana.

Tabla 4. Manejo del SLC en función del grado.

	Manejo
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Medidas de soporte, incluyendo hidratación, y valoración de otras causas de fiebre (cultivos microbiológicos, considerar cobertura antibiótica). Tratamiento antipirético. En caso de fiebre recurrente (p. ej., $\geq 6-8$ horas después del primer episodio), en ausencia de otros síntomas, repetir antipiréticos. Si fiebre persistente o recurrente ($< 6-8$ horas) considerar añadir dexametasona 10 mg cada 24 horas hasta resolución del episodio. Valorar una administración precoz en aquellos pacientes con edad avanzada, comorbilidades, o alta carga tumoral. Valorar añadir tocilizumab (8mg/kg [no exceder 800 mg]) si fiebre persistente a pesar de corticoides > 48 horas. Considerar iniciar de forma más temprana en aquellos pacientes con edad avanzada, comorbilidades, o alta carga tumoral.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Manejo hospitalario. Tratamiento antipirético y medidas de soporte (hidratación e.v., aporte de oxígeno según requerimiento). Iniciar dexametasona 10 mg/12 horas. En caso de no mejoría a las 4-6 horas de inicio de tratamiento con corticoides, administrar tocilizumab (8 mg/kg).

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Grado 3	<ul style="list-style-type: none">• Considerar manejo en Unidad de cuidados intensivos para asegurar un correcto soporte hemodinámico, hidratación e.v., vasopresores y oxigenoterapia adecuada según se requiera.• Tratamiento antipirético.• Iniciar dexametasona 10 mg/6 horas hasta la resolución hasta grado ≤ 1 y seguir con pauta de descenso gradual posterior.• Añadir tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg; máximo de dos dosis con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis). Si persistencia de la clínica una vez administrada la dosis máxima, considerar un agente anti-citoquinas alternativo (anakinra o siltuximab).
Grado 4	<ul style="list-style-type: none">• Ingreso en la Unidad de cuidados intensivos para asegurar un correcto soporte hemodinámico, hidratación e.v., vasopresores y oxigenoterapia adecuada según se requiera.• Tratamiento antipirético.• Iniciar dexametasona 20 mg/6 horas hasta la resolución hasta grado ≤ 1 y seguir con pauta de descenso gradual posterior.• Añadir tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg; máximo de dos dosis con un intervalo de al menos 8 horas entre dosis). Si persistencia de la clínica una vez administrada la dosis máxima, considerar un agente anti-citoquinas alternativo (anakinra o siltuximab).

5.4. Bibliografía

1. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, *et al.* Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-1065.
2. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220-2231.
3. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, *et al.* Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2238-2247.
4. Kim TM, Taszner M, Novelli S, *et al.* Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2024;35(11):1039-1047.
5. Ayyappan S, Kim WS, Kim TM, *et al.* Final analysis of the Phase 2 ELM-2 study: odronextamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood.* 2023;142(Supplement 1):436.
6. Komanduri KV, Belousov A, Byrtek M, *et al.* Development of a predictive model for cytokine release syndrome to inform risk stratification and CRS management following immunotherapy. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):1459.
7. Gritti G, Belousov A, Relf J, Dixon M, Tandon M, Komanduri K. Predictive model for the risk of cytokine release syndrome with glofitamab treatment for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;8(14):3615-3618.
8. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, *et al.* ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638.
9. Falchi L, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Dexamethasone is associated with a lower incidence and severity of cytokine release syndrome compared with other corticosteroid regimens when given as premedication for glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood.* 2023;142(Supplement 1):3130.
10. Vose JM, Feldman T, Chamuleau ED, *et al.* Mitigating the Risk of Cytokine Release Syndrome (CRS): Preliminary Results from a DLBCL Cohort of Epcore NHL-1. *Blood.* 2023;142 (Supplement 1):1729.
11. Vitolo U, Lugtenburg P, Chamuleau M, *et al.* r/r FL: Epcoritamab besser verträglich durch einschleichende Dosierung. *EHA Library.* 2024; 422338; S234.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

6. INCIDENCIA, EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Dra. Izaskun Zeberio Etxetxia

Se han descrito toxicidades neurológicas potencialmente relacionadas con la sobreactivación de las células T tras el empleo de anticuerpos biespecíficos, tales como cefalea o sensación de mareo. Otros síntomas neurológicos como temblor, disgrafía, dificultad para concentrarse, agitación, estado confusional, etc. son muy infrecuentes¹.

Aunque se ha empleado el término *ICANS-like (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome-like)* para describir estos efectos adversos (EA), la patogénesis y la presentación clínica de la toxicidad neurológica asociada a los BiAbs y a la terapia con células CAR-T (para la cual se acuñó el término ICANS), no son superponibles.

Las células CAR-T pasan al LCR, produciendo un aumento de los niveles de proteínas y citoquinas², y se pueden unir a las células que expresan CD19 en el cerebro³. En cambio, no hay evidencia sobre la presencia de BiAbs o la elevación de citoquinas proinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo en pacientes que desarrollan neurotoxicidad tras la administración de BiAbs.

Por otra parte, los EA neurológicos en los ensayos clínicos con BiAbs han sido poco frecuentes, aparecen de forma más precoz, generalmente son leves y muchas veces se resuelven por sí solos en cuestión de horas desde su aparición⁴⁻⁸ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Incidencia de neurotoxicidad asociada a BiAbs CD3×CD20 en LNH.

	Mosunetuzumab	Epcoritamab	Glofitamab	Odronextamab
G1-2	3%	4.5%	5%	4% (LDCBG)
G3	0%	1.3%	3%	0%
G4	0%	0%		
G5	0%	0.6%	0%	0%

6.1. Evaluación de la neurotoxicidad

Puesto que la neurotoxicidad es poco frecuente, no es preciso realizar exámenes neurológicos rutinarios en pacientes asintomáticos. Es importante educar a los pacientes, cuidadores y profesionales que atienden a estos pacientes sobre potenciales signos y síntomas de efectos adversos neurológicos.

En caso de que aparecieran, se recomienda emplear para su gradación y manejo las escalas ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) diseñadas para terapia CAR-T¹ (**Tabla 2**) y realizar un manejo multidisciplinar implicando al servicio de neurología.

6.1.1. Evaluación recomendada en caso de sospecha de neurotoxicidad

- Realizar anamnesis y exploración física.
- Evaluar medicación recibida que incluya la última dosis de antipiréticos, corticoides o tocilizumab.
- Realizar la escala ICE (*Immune Effector Cell Encephalopathy*).
- Debido a la rareza de la neurotoxicidad, descartar otras causas que pudieran producir la sintomatología.
- Valorar la necesidad de exploraciones complementarias según la clínica, como TAC cerebral, EEG, RM o punción lumbar.
- Evaluar y tratar si SLC concomitante: fiebre, hipotensión, hipoxia.

6.1.2. Escala ICE

1. Orientación en año, mes, ciudad, hospital → 4 puntos
2. Nombrar 3 objetos → 3 puntos
3. Seguir órdenes simples → 1 punto
4. Escritura de una oración completa → 1 punto
5. Atención: contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 → 1 punto

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Tabla 2. Gradación ICANS ASTCT¹.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ICE score	7-9	3-6	0-2	0
Depresión nivel conciencia	Despierto/a	Despierta con estímulos auditivos	Despierta con estímulos táctiles	Coma o estupor
Convulsiones	No	No	Hallazgos EEG/convulsión resuelta rápidamente	Convulsión prolongada (>5min) /convulsiones repetidas
Déficit motor	No	No	No	Hemiparesia/paraparesia
HTIC/edema cerebral	No	No	Edema focal	Edema difuso/decorticación/parálisis VI par/papiledema/tríada Cushing

6.2. Manejo de neurotoxicidad según gradación ASTCT

Tabla 3. Manejo ICANS según ASTCT.

Manejo ICANS	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Según situación clínica o situación social se puede observar y realizar seguimiento estrecho en consulta externa. Valorar dexametasona 10 mg dosis única.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Ingreso para monitorización. Valoración por neurología. Dexametasona 10 mg i.v. cada 12 horas, con pauta descendente rápida en cuanto ICANS grado 1 o menor.
Grado 3/4	<ul style="list-style-type: none"> Ingreso en unidad de cuidados intensivos. Valoración por neurología. Dexametasona 10 mg i.v. cada 6 horas, con pauta descendente rápida en cuanto ICANS grado 1 o menor. Valorar profilaxis antimicrobiana. Si la sintomatología persiste a las 24 horas, valorar metilprednisolona 1g/24h i.v. (3 días) o añadir anakinra 100 mg cada 12 horas hasta resolución.

6.3. Bibliografía

1. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, *et al.* ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4): 625-638.
2. Gust J, Finney OC, Li D, *et al.* Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy. *Ann Neurol.* 2019;86(1):42-54.
3. Parker KR, Migliorini D, Perkey E, *et al.* Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. *Cell.* 2020;183(1):126-142.e17.
4. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, *et al.* Single agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose escalation study. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):481-491.
5. Hutchings M, Morschhauser F, Lacoboni G, *et al.* Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1959-1970.
6. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, *et al.* Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet.* 2021; 398(10306):1157-1169.
7. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, *et al.* Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20- positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(5):e327-e339.
8. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, *et al.* Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2238-2247.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

7. INCIDENCIA, EVALUACIÓN Y MANEJO DE CITOPENIAS

Dra. Sonia González de Villambrosia Pellón

7.1. Incidencia

Las citopenias son una complicación común de la terapia con fármacos biespecíficos, especialmente durante los dos primeros ciclos de tratamiento¹⁻⁷ (Tabla 1). En los ensayos pivotaes, se observó neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado 3 o superior en el 15-26%, 6-25% y 5-14% de los pacientes, respectivamente.

7.2. Fisiopatogenia y factores de riesgo

La fisiopatogenia de estas citopenias aún no está bien definida. Los BiAbs actúan a través de la activación de las células T efectoras, por lo que de forma concomitante se pueden activar otros subgrupos de células T (p. ej. células T reguladoras inmunosupresoras) que contribuyen a generar un microambiente inmunosupresor en la médula ósea que altera la hematopoyesis, lo que pudiera causar la citopenia prolongada durante el uso de estos fármacos⁸. Existen factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de citopenias, como son la presencia de citopenias previas, la infiltración de la médula ósea por el linfoma, fenómenos proinflamatorios y la aparición de síndrome de liberación de citoquinas tras la infusión del BiAb.

Tabla 1. Citopenias descritas con los diferentes BiAbs.

	Neutropenia Global/grado>3, N (%)	Linfopenia Global /grado>3, N (%)	Anemia Global /grado>3, N (%)	Trombocitopenia Global /grado>3, N (%)
BiAbs CD3XCD20 en monoterapia				
- Mosunetuzumab ²	26(28%)/24(26%)	NR	12(14%)/7(8%)	9(10%)/4(4%)
- Glofitamab ³	58(38%)/41(27%)	-	47(31%)/10(6%)	38(25%)/12(8%)
- Epcoritamab LBDCG ⁷ LF ⁶	34(21.7%)/23(14,6%) 36(29%)/32(26%)	NR 16(13%)/14(11%)	28(17,8%)/16(10,2%) 19(15%)/8(6%)	21(13,4%)/9(5,7%) 16(13%)/7(6%)
- Odronextamab ELM-1 ¹ ELM-2 ⁵	35(25%)/27(19%) 50(39%) Global	32(22%)/28(19%) NR	55(38%)/36(25%) 43(33,6%) Global	40(28%)/20(14%) NR
BiAbs CD3XCD20 en monoterapia en vida real				
- Glofitamab ⁹	17 (39.5%)/10 (23.2%)	NR	16 (37.2%)/8(18.6%)	12 (27.9%)/8 (18.6%)

7.3. Evaluación y manejo de las citopenias

Se deberá realizar un despistaje de los posibles diagnósticos diferenciales que puedan provocar citopenias (uso de fármacos mielotóxicos, infecciones virales, etc.).

La biopsia de médula ósea puede ser de utilidad en los casos de citopenias tardías para descartar entre otras causas la recurrencia de la enfermedad, o la aparición de un síndrome hemofagocítico o mielodisplásico.

En el caso de aparición de citopenias durante el seguimiento se recomienda el uso de terapias de soporte y considerar la interrupción del tratamiento hasta la resolución de las citopenias según CTCAE grado < 2 (cifra de neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$ y plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$):

➤ Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF): tanto la neutropenia como la linfopenia son factores de riesgo de infección bien establecidos¹⁰.

- Se recomienda el uso de G-CSF en pacientes con neutropenia de grado ≥ 3 , pero el esquema y la dosis de la terapia deben ajustarse a la situación individual del paciente. Se puede considerar la dosificación cada dos días o tres veces por semana.
- La respuesta a la terapia puede verse afectada por la función de la médula ósea, a menudo deteriorada en los pacientes fuertemente pretratados.
- El G-CSF debe suspenderse en el momento del inicio del tratamiento con BiAbs pero puede administrarse poco después del inicio cuando el riesgo de síndrome de liberación de citocinas haya disminuido¹¹.
- Considerar la suspensión temporal del tratamiento con el BiAb en casos de neutropenia grado 3-4 y/o trombocitopenia grado 3, hasta la recuperación de las citopenias a grado ≤ 2 .

➤ Transfusión de componentes sanguíneos: se transfundirán hematíes y plaquetas según la política transfusional del centro.

➤ Análogos de receptor de trombopoyetina: en el caso de citopenias que requieran transfusiones de soporte y/o pacientes con alto riesgo de sangrado, se deberá considerar el uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina:

- Eltrombopag inicio a 50 mg/día con ascensos de 25 mg/día /semana hasta máximo 100 -150 mg/24h.
- Romiplostim inicio a 1-3 microgramos/kg/semana ascendiendo 2 microgramos/kg/ semana hasta un máximo de 10 microgramos/kg/semana.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

En caso de respuesta, mantener tratamiento 2-4 semanas y posteriormente iniciar la discontinuación. Igualmente, se suspenderá a las 4-6 semanas en caso de fallo del tratamiento¹².

- Análogos de la eritropoyetina: tienen poco efecto durante periodos de infección o inflamación, pero podrían proporcionar algún beneficio durante periodos de enfermedad bien controlada. Se debe tener en cuenta que se ha informado de una supervivencia general acortada y/o un mayor riesgo de progresión o recurrencia del tumor en estudios con pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas. Para disminuir estos riesgos y el riesgo de eventos cardiovasculares y trombovasculares, se recomienda el uso de la dosis más baja necesaria para evitar transfusiones de glóbulos rojos y sólo durante los periodos de terapia mielosupresora^{11,13}.

7.4. Bibliografía

1. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, *et al.* Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(5):e327–e339.
2. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, *et al.* Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055–1065.
3. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, *et al.* Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220–2231.
4. Ferhanoglu B, Gulbas Z, Uzay A, *et al.* Glofitamab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Real World Data. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):6704–6705.
5. Kim TM, Taszner M, Novelli S, *et al.* Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2024;35(11):1039-1047.
6. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, *et al.* Articles Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm , multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024;3026(24):1–13.
7. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, *et al.* Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3×CD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2238–2247.
8. Lejeune M, Köse MC, Duray E, Einsele H, Beguin Y, Caers J. Bispecific, T-Cell-Recruiting Antibodies in B-Cell Malignancies. *Front Immunol.* 2020;11:762.

9. Birtas AE, Gulbas Z, Uzay A, *et al.* Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol.* 2023; 41(4):663-673.
10. Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. *Blood Rev.* 2021;49:100810.
11. Griffiths EA, Roy V, Alwan L, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):436-442.
12. Beyar-Katz O, Perry C, On YB, *et al.* Thrombopoietin receptor agonist for treating bone marrow aplasia following anti-CD19 CAR-T cells-single-center experience. *Ann Hematol.* 2022;101(8):1769–1776.
13. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0c721ba4-ae19-417f-aae1221ed1a0866a>. Accessed 11 november 2024.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

8. PROFILAXIS Y MANEJO DE INFECCIONES

Dr. Carlos Grande García

8.1. Incidencia

Existe un riesgo aumentado de infecciones en pacientes con linfoma tratados con anticuerpos biespecíficos, condicionado por múltiples factores, entre los que se incluyen las citopenias, la hipogammaglobulinemia, la desregulación inmune B y T originada por el BiAb y la inmunodeficiencia inherente al linfoma, así como los tratamientos previamente recibidos, a lo que se puede añadir la necesidad de prevenir y tratar el SLC y la neurotoxicidad.

Las infecciones suponen una causa frecuente de interrupción de los tratamientos con biespecíficos y de morbimortalidad no relacionada con la progresión o refractariedad del linfoma¹. Por tanto, las estrategias de prevención (antimicrobianos, técnicas de *screening* inicial y vacunaciones), así como su tratamiento dirigido precoz son esenciales.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios con un reporte de la incidencia y del tipo de infecciones en pacientes adultos con linfoma tratados con anticuerpos biespecíficos frente a CD20². Se analizan un total de 2100 pacientes incluidos en 23 ensayos clínicos y 128 estudios observacionales, con una mediana de edad de 65 años y de 3 líneas previas de tratamiento, de los cuales un 16% habían recibido un TAPH previo y un 17% una terapia con CAR-T. La prevalencia de SLC ≥ 3 fue del 1%, de ICANS ≥ 3 del 1% y de neutropenia del 22%. La incidencia de hipogammaglobulinemia no está adecuadamente reportada y no pudo valorarse. Un 44% (37-50, IC 95%) de los casos tuvieron infección de cualquier grado y el 20% (15-21, IC 95%) tuvieron infección \geq grado 3. La documentación de la etiología fue irregular en los estudios, y solo fue recogida con rigor en algunos de ellos. En 133 pacientes de los 319 que tuvieron infección \geq grado 3, las más frecuentes fueron COVID-19 en un 32%, diagnóstico clínico de neumonía en un 26% y sepsis en un 12%. Las infecciones oportunistas, que fueron reportadas solo en algunos estudios, incluyeron reactivaciones de herpes simple (VHS) y varicela-zóster (VZV) (9 casos), citomegalovirus (CMV) (2 casos), virus de Epstein-Barr (EBV) (2 casos), influenza severa (2 casos), toxoplasmosis (1 caso), neumonía por *Pneumocystis* (1 caso) y neumonía fúngica (1 caso).

Las infecciones fatales sucedieron en un 3% (2-5, IC 95%). La mayoría de las etiologías documentadas fueron víricas, la mayoría por SARS-CoV2 (91% de todas

las infecciones víricas), lo que refleja la elevada mortalidad del COVID durante el desarrollo de los ensayos clínicos. Un 5% de las infecciones documentadas fueron de origen bacteriano y un 6% fúngicas. En los estudios observacionales, las infecciones víricas también fueron la causa fundamental de las infecciones graves y fatales.

La incidencia de infecciones no fue diferente en los distintos subtipos de linfoma. En los pacientes con LBDCG, la incidencia fue similar en pacientes tratados en primera línea o en enfermedad refractaria. En el linfoma folicular (LF), la incidencia global de infección y de infecciones \geq grado 3 fue significativamente mayor en los casos que recibieron el anticuerpo biespecífico como tratamiento de enfermedad refractaria que en el único estudio publicado de pacientes con LF tratados en primera línea con eporitamab. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de infecciones en LBDCG tratados en monoterapia con biespecíficos respecto a en combinación con quimioterapia. En cuanto al análisis específico por tipo de agente, en LBDCG no hubo diferencias en primera línea; en LBDCG R/R se observaron diferencias entre mosunetuzumab y odronextamab (9% y 37%, respectivamente). En LF, no hubo diferencias entre mosunetuzumab y eporitamab. Todas estas comparaciones pueden estar influidas por la selección de pacientes que exigen los ensayos clínicos y los diferentes tiempos de seguimiento de los estudios.

En el abordaje de este problema es esencial tener en cuenta los factores de riesgo del huésped y de los tratamientos previamente recibidos o administrados en combinación con los biespecíficos, como la carga de esteroides administrada, así como la duración de la neutropenia, la linfopenia y la hipogammaglobulinemia.

8.2. Control de factores de riesgo de infección

En la **Tabla 1** se esquematizan los factores de riesgo a tener en cuenta. Las recomendaciones más relevantes son las siguientes:

8.2.1. Hipogammaglobulinemia (HGG)

- Monitorización regular de los niveles de inmunoglobulinas.
- Disponer de estudios serológicos basales (IgG e IgM) de infecciones virales pasadas.
- Considerar reposición con inmunoglobulinas si: IgG < 400 mg/dL, pacientes con dos o más infecciones severas por bacterias encapsuladas, pacientes con infecciones con compromiso vital, infecciones bacterianas documentadas con evolución tórpida con antibacterianos. Dosis recomendada 0,4 g/Kg/mes para mantener IgG \geq 400 mg/dL.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

8.2.2. Neutropenia

- Ver recomendaciones del capítulo 6.
- Considerar profilaxis antibacteriana y antifúngica en casos de neutropenia prolongada.

Tabla 1. Factores de riesgo de infección en pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE	FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD
Edad	Carga tumoral
Estado general	Refractario a múltiples líneas previas
Comorbilidades	Tipo de linfoma
Hipogammaglobulinemia	Disfunción orgánica asociada a la enfermedad del linfoma
Citopenias: neutropenia y linfopenia	
FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO	HISTORIA PREVIA DE INFECCIONES
Corticoides: dosis previa y/o concomitante y duración	Número de infecciones previas
Tratamiento intensivo previo con trasplante autólogo o alogénico	Tipo de infecciones previas
Tratamientos recientes con inmunquimioterapia, bendamustina, iBTK	Historia de hospitalización por infección previa
Tratamiento reciente con células CAR-T	Severidad de infecciones previas
Tratamiento más reciente recibido para el linfoma	Infecciones latentes: VHB, TBC
	Carga viral basal de CMV, EBV

Adaptada de Raje N, et al. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):116.

8.3. Monitorización, prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones

Deben seguirse las guías clínicas de la práctica estándar. Se recomienda disponer de *screening* inicial de infecciones latentes con riesgo de reactivación: VHB, VHC, VIH, infección tuberculosa latente y otras, como *Strongyloides*, según epidemiología.

8.3.1. Infecciones víricas

Como norma general, utilizar PCR para diagnóstico de infecciones víricas activas y de reactivaciones.

8.3.1.1. Virus herpes

- Se recomienda profilaxis con aciclovir o valaciclovir para prevención de VHS y VZV. Dosis recomendada de aciclovir de 800 mg/día; mantenerlo durante todo el tratamiento, incluso hasta 6-12 meses después de finalizar el mismo, independientemente de que haya recibido vacuna frente VZV.
- Se recomienda indicar vacunación frente a VZV, idealmente antes del inicio de los tratamientos.
- Tratamiento precoz de infecciones activas según las guías actuales.

8.3.1.2. Virus de la hepatitis B (VHB)

- La profilaxis para la hepatitis B en pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos es crucial, debido al riesgo de reactivación del VHB. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomienda que todos los pacientes con cáncer que vayan a recibir terapia anticancerosa sistémica sean evaluados para VHB mediante tres pruebas: antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpo contra el antígeno central de hepatitis B (anti-HBc) y anticuerpo contra el antígeno de superficie de hepatitis B (anti-HBs)³.
- Para los pacientes con infección crónica por VHB (HBsAg positivo), se recomienda terapia antiviral profiláctica durante toda la duración de la terapia anticancerosa y al menos 12 meses después de la última dosis de terapia. Entecavir y tenofovir son los antivirales preferidos debido a su alta potencia y barrera de resistencia.
- Para los pacientes con infección resuelta por VHB (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), existen dos enfoques:
 - 1. Terapia preventiva** guiada por la monitorización seriada del ADN del VHB, iniciando el tratamiento antiviral tan pronto como el ADN del VHB sea detectable.
 - 2. Terapia antiviral profiláctica**, especialmente en pacientes que reciben terapias de alto riesgo, entre las que podrían incluirse los BsAb, por lo que nos inclinamos por esta segunda opción^{4,5}.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

8.3.1.3. Citomegalovirus (CMV)

- No hay evidencia para realizar una profilaxis durante el tratamiento con biespecíficos.
- Se recomienda monitorizar la carga viral de CMV ante una mínima sospecha de reactivación, en función de factores de riesgo como el uso prolongado de corticoides.

8.3.1.4. Virus de Epstein Barr (EBV)

- Considerar monitorización de carga viral de EBV ante una mínima sospecha clínica.

8.3.1.5. Virus de la gripe

- Realizar diagnóstico precoz con PCR nasofaríngea ante mínima sospecha clínica.
- Se recomienda la vacunación del paciente y de los convivientes.
- Iniciar tratamiento con oseltamivir en casos de infección activa.

8.3.1.6. Virus SARS CoV2

- Realizar diagnóstico precoz con PCR nasofaríngea ante mínima sospecha clínica.
- Seguir recomendaciones de vacunación según indicaciones de las autoridades sanitarias.
- Considerar la prevención con anticuerpos monoclonales, si hay evidencia de eficacia frente a variantes prevalentes.
- Indicar tratamiento precoz con los antivirales disponibles: nirmatrelvir/ritonavir oral, o remdesivir intravenoso 5 días o 10 días si persiste PCR positiva, según las guías vigentes. En casos de persistencia del virus, la combinación de remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir ha mostrado eficacia en el manejo de COVID-19 persistente en pacientes inmunocomprometidos. Asimismo, la combinación de dos antivirales y anticuerpos monoclonales ha resultado en una alta tasa de respuesta virológica y clínica. En estos casos, es recomendado el seguimiento conjunto con los especialistas en infectología.
- Suspender transitoriamente el biespecífico hasta la resolución de los síntomas y el aclaramiento de la PCR. Según el tiempo de suspensión transcurrido, debe evaluarse la necesidad de un nuevo “*step up*” en la reintroducción del biespecífico, según la ficha técnica de cada producto⁶⁻⁸.

8.3.2. Infecciones bacterianas

- Deben seguirse las recomendaciones generales de las guías en la vigilancia y el diagnóstico precoz de infecciones bacterianas.
- En general, no se recomienda la profilaxis antibacteriana en el contexto de tratamiento con biospecíficos. Considerarla en caso de neutropenia prolongada, historia de infecciones bacterianas recurrentes o alto riesgo de infección por situaciones particulares.
- Realizar tratamiento de infecciones según las guías y considerar la suspensión del tratamiento con biospecífico hasta resolución de la infección.

8.3.3. Infecciones fúngicas

- El riesgo es bajo y en general no está indicado el uso de profilaxis antifúngica con el uso de biospecíficos, ni de realizar medidas especiales de monitorización.
- Valorar profilaxis en casos de historia previa de infección fúngica, neutropenia prolongada o historia prolongada de uso de corticoides.
- El tratamiento de las infecciones fúngicas debe realizarse según las guías. Debe considerarse la suspensión del anticuerpo biospecífico hasta la resolución de la infección.

8.3.3.1. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

- Está indicado realizar profilaxis de PJP, en todos los pacientes tratados con anticuerpos biospecíficos, con trimetoprima-sulfametoxazol (Septrin forte®, un comprimido los lunes, miércoles y viernes), con dapsona o atovacuona en alérgicos, o con pentamidina inhalada mensual en neutropénicos. El tratamiento se debe mantener hasta 3-6 meses después de completar el biospecífico, siempre que el recuento de CD4 sea ≥ 200 /mm³.
- En caso de infección realizar tratamiento según guías.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN

LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

8.4. Recomendaciones sobre vacunaciones

La eficacia de las vacunas, las pautas y tiempos de vacunación en el contexto del tratamiento con biespecíficos están pendientes de análisis y recomendaciones precisas. Hay que tener en cuenta que la eficacia de la vacunación frente a virus influenza y a SARS-CoV2 está comprometida en pacientes tratados con antiCD20. Aun así, puesto que las inmunizaciones con vacunas inactivadas son seguras y el riesgo de algunas infecciones es elevado, la recomendación es revisar el programa vacunal previamente recibido e indicar algunas vacunaciones:

- Se recomienda realizar vacunación estacional frente influenza antes de comienzo del invierno y seguir recomendaciones de los expertos en cuanto a la vacuna del COVID.
- Se recomienda administración de la vacuna antineumocócica conjugada (actualmente disponible VNC frente a 20 serotipos).
- Se recomienda la administración de la vacuna frente a varicela zóster. La vacunación no evita la indicación de profilaxis con aciclovir o valaciclovir.
- Se puede considerar la vacunación frente a *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* B, aunque su eficacia no está bien documentada.
- En los pacientes que reciban los biespecíficos en progresión tras haber recibido previamente un trasplante hematopoyético debe asegurarse que ha completado el programa de vacunación postrasplante.
- Se debe recomendar las vacunaciones estacionales de los convivientes y del personal sanitario en contacto con estos pacientes.
- Realizar vacunaciones según recomendaciones de expertos antes de realizar viajes a áreas endémicas de ciertas infecciones.

En la **Tabla 2** se resumen las estrategias y recomendaciones de prevención más relevantes⁹.

Tabla 2. Resumen de estrategias fundamentales de prevención y recomendaciones.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN	RECOMENDACIONES
“Screening” de infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Hepatitis B, C y VIH antes del inicio del tratamiento • Descartar infección tuberculosa latente con IGRA • Solicitar serología de strongyloides en pacientes con exposición epidemiológica
Profilaxis antivírica	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar profilaxis de herpes simplex y herpes zóster con aciclovir o valaciclovir • Monitorizar carga viral de CMV y de EBV ante sospecha de reactivación, en función de factores de riesgo • Tto. antiviral en infección latente por Hepatitis B o monitorizar carga viral e indicar tratamiento anticipado
Profilaxis antibacteriana	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda realizar profilaxis antibacteriana de forma rutinaria
Profilaxis antifúngica	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar profilaxis en casos de historia previa de infección fúngica, neutropenia prolongada o uso prolongado de corticoides • Realizar profilaxis de neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> en todos los pacientes
Hipogammaglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar tratamiento sustitutivo en los pacientes con IgG < 4 g/dL y en casos con infecciones graves recurrentes
Manejo de neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Filgrastim en neutropenia prolongada. Evitar su administración durante “step up” del biespecífico o primeras administraciones de dosis plena
Vacunaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Las vacunas inactivadas son seguras, pero el impacto en su eficacia de los biespecíficos es dudoso. Las vacunas vivas están contraindicadas • Deben considerarse entre 3-6 meses tras finalizar el tratamiento • Se recomienda la vacuna estacional frente a gripe y vacuna frente a COVID según indicaciones de autoridades sanitarias • Se recomienda realizar vacunaciones frente a neumococo con vacuna conjugada • Se recomienda vacunación frente a Herpes zóster • Considerar vacuna frente a <i>Haemophilus influenzae B</i>, meningocócica conjugada ACWY y meningococo B, en casos de anesplenía funcional e hipogammaglobulinemia severa • Deben recibir vacunación estacional los convivientes y el personal sanitario

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

8.5. Bibliografía

1. Bayly-McCredie E, Treisman M, Fiorenza S. Safety and Efficacy of Bispecific Antibodies in Adults with Large B-Cell Lymphomas: A Systematic Review of Clinical Trial Data. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9736.
2. Reynolds GK, Maclean M, Cliff ERS, *et al.* Infections in patients with lymphoma treated with bispecific antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2024;8(13):3555-3559.
3. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, *et al.* Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3698-3715.
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.
5. Mak JWY, Law AWH, Law KWT, *et al.* Prevention and Management of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Hematological Malignancies in the Targeted Therapy Era. *World J Gastroenterol.* 2023;29(33):4942-4961.
6. Brosh-Nissimov T, Ma'aravi N, Leshin-Carmel D, *et al.* Combination Treatment of Persistent COVID-19 in Immunocompromised Patients With Remdesivir, Nirmaltrevir/Ritonavir and Tixegavimab/Cilgavimab. *J Microbiol Immunol Infect.* 2024;57(1):189-194.
7. Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, *et al.* Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 2023;77(2):280-286.
8. Maruyama S, Wada D, Kanayama S, *et al.* The Evaluation of Risk Factors for Prolonged Viral Shedding During Anti-Sars-CoV-2 Monoclonal Antibodies and Long-Term Administration of Antivirals in COVID-19 Patients With B-Cell Lymphoma Treated by Anti-Cd20 Antibody. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):715.
9. Raje N, Anderson K, Einsele H, *et al.* Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):116.



ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

9. MANEJO DE OTRAS COMPLICACIONES: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO, SÍNDROME DE LISIS TUMORAL, OTRAS

Dra. Fátima de la Cruz Vicente

9.1. Síndrome hemofagocítico asociado a las terapias con células efectoras del sistema inmune (IEC-HS)

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un trastorno hiperinflamatorio caracterizado por coagulopatía, hiperferritinemia, disfunción hepática, citopenia, entre otras manifestaciones¹. Se debe a una hiperinflamación del sistema inmune mediado por células T y macrófagos activados, usualmente acompañada de una disfunción de células NK, lo que provoca una cascada de citoquinas responsables de la toxicidad¹. A pesar de que inicialmente se consideró un efecto relacionado con la liberación de citoquinas, en la actualidad se consideran dos toxicidades independientes, siendo la linfohistiocitosis hemofagocítica de aparición más tardía en el curso de la inmunoterapia.

La fisiopatología de la HLH en el contexto de las terapias con células efectoras inmunes o “*T-cell engagers*” es diferente a la que acontece en el HLH primario o secundario, por lo que, en la actualidad, se propone como terminología más apropiada para esta toxicidad “síndrome tipo linfohistiocitosis hemofagocítica asociado a las terapias con células efectoras inmunes” o “*IEC Associated HLH-like syndrome (IEC-HS)*”. Se postula que se debe a una activación macrofágica desencadenada por los antígenos tumorales, lo cual desencadena una actividad inflamatoria, que mediante retroalimentación positiva se perpetúa por la desregulación del sistema inmune, lo que explica que aparezca de forma más tardía, generalmente una vez recuperado del SLC².

Se define como el desarrollo de un síndrome hiperinflamatorio clínico y bioquímico, que: 1) se manifiesta con características propias del síndrome de activación macrofágica (SAM) o HLH; 2) es atribuible al tratamiento con células efectoras inmunes; y 3) se asocia con la aparición o progresión de citopenias ya resueltas, hiperferritinemia, coagulopatía con hipofibrinogenemia y/o hipertransaminasemia.

Es importante destacar que la frecuencia del IEC-HS asociada al uso de anticuerpos monoclonales biespecíficos es muy baja, no existiendo a día de hoy tasas de incidencias reportadas en estudios específicos. Sin embargo, se aborda el tema por la gravedad del síndrome. Dada la falta de experiencia del IEC-HS con el uso de anticuerpos monoclonales biespecíficos (BiAbs), se recomienda que la evaluación y el tratamiento sea similar a IEC-HS asociado a la terapia celular con CAR-T³.

9.1.1. Criterios diagnósticos

Aunque inicialmente se consideraron los mismos criterios diagnósticos que en la HLH primaria o secundaria, posteriormente se han definido unos criterios específicos para el IEC-HS (**Tabla 1**).

Tabla 1. Manifestaciones de IEC-HS².

Manifestaciones más comunes	REQUERIDO: ferritina elevada ($> 2 \times$ LSN o basal y/o ascenso rápidamente progresivo)
	Resolución de los criterios de SLC, o empeoramiento del mismo tras mejoría con tratamiento dirigido
	Elevación enzimas hepáticas ($> 5 \times$ LSN o basal)
	Hipofibrinogenemia (< 150 mg/dL or $< \text{LIN}$)
	Hemofagocitosis en la médula ósea u otro tejido
	Citopenias (nuevas, refractarias o empeoramiento respecto a previas)
Otras manifestaciones que pueden estar presentes	Elevación de LDH ($>$ LSN)
	Otras alteraciones de la coagulación (TP/TPTA)
	Hiperbilirrubinemia directa
	Esplenomegalia <i>de novo</i>
	Fiebre de novo o refractaria
	Neurotoxicidad
	Sintomatología pulmonar (hipoxemia, infiltrados pulmonares, edema pulmonar)
	Insuficiencia renal de novo
Hipertrigliceridemia (>265 mg/dL)	

Tabla adaptada de Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1–438.e16.

Aunque los niveles de ferritina por encima de 10.000 mg/dl se han considerado un criterio predictivo de HLH en niños, se sabe que su valor en adultos no presenta tanta especificidad⁵ y, en la actualidad, no se define un nivel de ferritina mínimo para sospechar la presencia de IEC-HS, y es más aconsejable el ascenso rápido o progresivo de la misma, para no generar retrasos en el diagnóstico y consiguiente inicio del tratamiento. Por otro lado, la elevación de citoquinas, como el CD25 soluble, aunque es de utilidad, no debe ser un criterio para demorar el tratamiento, dado la gravedad del cuadro.

9.1.2. Graduación del IEC-HS

A pesar de la gravedad del cuadro, algunos pacientes se muestran asintomáticos y se recuperan sin necesidad de intervención terapéutica alguna. En la actualidad, se aconseja la graduación del cuadro acorde a lo indicado según la guía de terminología de efectos adversos de NCI (CTCAE) en los trastornos inmunes (**Tabla 2**).

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Tabla 2. Severidad del IEC-HS según CTCAE v.5.

1	2	3	4	5
Asintomático o con síntomas leves que requieren únicamente observación	Síntomas leves o moderados, con necesidad de tratamiento	Síntomas severos o significativos clínicamente pero no amenazantes para la vida (p. ej. coagulopatía con sangrado que requiere soporte transfusional, necesidad de ingreso, daño renal, hipotensión o distrés respiratorio)	Síntomas amenazantes para la vida del paciente que requieren medidas urgentes (hipotensión con necesidad de vasopresores, necesidad de intubación orotraqueal, diálisis)	Muerte

9.1.3. Tratamiento²

No existen estudios prospectivos aleatorizados, por lo que las recomendaciones terapéuticas se basan en el consenso de expertos. Se aconseja descartar etiologías alternativas, sobre todo infecciones activas, por lo que debe llevarse a cabo un estudio microbiológico completo, y la progresión de la enfermedad, pudiendo ser necesario la realización de pruebas de imagen. En función de la severidad inicial y la respuesta terapéutica, se recomienda:

- En caso de síntomas leves: iniciar anakinra (100-200 mg/m²/6-12 h subcutáneo) +/- esteroides (dexametasona 10 mg/6h). Evaluación en 48 horas.
- En caso de síntomas moderados o ausencia de respuesta tras las primeras 48 horas: aumentar la dosis de anakinra a dosis máxima (8 mg/kg/día, subcutáneo o intravenoso) y añadir esteroides si no se habían iniciado previamente. Considerar añadir ruxolitinib (10 mg/12 horas, vía oral). Evaluación en 48 horas.
- En caso de no respuesta, progresión de la sintomatología o gravedad amenazante para la vida: iniciar ruxolitinib si no se había iniciado previamente y valorar añadir otros agentes como etopósido (50-100 mg/m², intravenoso).

9.1.4. Tratamiento de soporte²

Además del tratamiento dirigido frente a la inflamación, es necesario ofrecer un adecuado tratamiento de soporte de la citopenia y coagulopatía para evitar complicaciones que pueden derivarse, como sangrado, etc.

Tabla 3. Tratamiento de soporte de las citopenias y coagulopatía².

- Mantener niveles de Hb \geq 7g/dl.
- Mantener un recuento plaquetario \geq $50 \times 10^9/L$ en pacientes con sangrado activo o coagulopatía.
- Administración de fibrinógeno para mantener niveles superiores a >100 o 150 mg/dl en caso de sangrado activo.
- Si el INR está alargado > 1.5 , se aconseja administrar vitamina K, y si es > 2 , se recomienda añadir plasma fresco congelado.
- El uso de profilaxis antitrombótica debe usarse con cautela y en caso necesario debe hacerse con agentes fácilmente reversibles, como por ejemplo la heparina.

Tabla adaptada de Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1–438.e16.

El efecto del uso de análogos de la trombopoyetina es desconocido y el empleo de factor estimulante de colonias granulocíticas es controvertido en estos pacientes, debido a la hiperinflamación.

Debido al uso de medicamentos con actividad inmunosupresora, los pacientes con IEC-HS, tienen un riesgo incrementado de infecciones oportunistas, por lo que, en función del tipo de tratamiento instaurado, será necesario añadir unos agentes profilácticos u otros. En la **Tabla 4** se resumen las recomendaciones actuales de consenso en el contexto de la terapia CAR-T, ya que podría servir de guía orientativa en pacientes tratados con BiAbs.

Tabla 4. Recomendaciones de profilaxis antiinfecciosa².

Tratamiento inmunosupresor	Tipo de infección	Tratamiento profiláctico
Corticoides sistémicos	Infecciones fúngicas, reactivación viral, <i>Pneumocistis jirovecii</i>	Aciclovir/Valaciclovir (si seropositivo para VHS) Antifúngicos profilácticos Monitorización semanal CMV y VEB (considerar tratamiento anticipado) Trimetoprima/Sulfametoxazol o alternativas frente a PJP
Anakinra (antagonista receptor IL-1)	No descrito riesgo aumentado en monoterapia, pero sí en combinación	Recomendaciones en función de la terapia a la que se encuentre combinada.
Tocilizumab (Antagonista del receptor de IL 6)	Tuberculosis, infección fúngica invasora, bacteriana, vírica	Aciclovir/Valaciclovir (si seropositivo para VHS) Antifúngicos profilácticos Monitorización semanal CMV y VEB (considerar tratamiento anticipado) Considerar profilaxis antibiótica durante la neutropenia

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Ruxolitinib	Tuberculosis, virus herpes zóster, candidiasis esofágica, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , CMV, Criptococo	<p>Profilaxis antifúngica</p> <p>Trimetoprima/Sulfametoxazol (o alternativa en caso de alergia) frente a PJP</p> <p>Aciclovir/Valaciclovir (Si VVZ seropositivo)</p> <p>Tratamiento anticipado frente a CMV</p>
Etopósido	Infecciones bacterianas durante la neutropenia	Considerar profilaxis antibacteriana durante la neutropenia

Tabla adaptada de Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1–438.e16.

9.1.5. Monitorización y seguimiento¹

Una vez instaurado el tratamiento, es importante hacer una adecuada monitorización de la respuesta y un seguimiento con la finalidad de valorar la respuesta y poder aplicar el tratamiento de soporte que proceda en cada caso.

Tabla 5. Monitorización².

- Analítica diaria con hemograma con recuento diferencial, coagulación básica y fibrinógeno
- Bioquímica con función renal y hepática
- Estudio microbiológico activo (hemocultivos, urocultivo, coprocultivo, cultivo de esputo, cultivo de fluidos en casos seleccionados, PCR viral (CMV), galactomanano, etc).
- Considerar además y si es posible: CD25 soluble, funcionalidad NK, lípidos, niveles IFN γ , ratio CXCL9, CXCL10, IL-10, IL-18

Tabla adaptada de Hines MR, et al. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1–438.e16.

9.2. Reacción de exacerbación del tumor o “Tumor flare reaction”

La exacerbación del tumor, es una reacción inmune bien conocida en pacientes con linfomas no Hodgkin⁴. Se define como un incremento en el tamaño del tumor atribuible al tratamiento⁶. Aunque fue inicialmente descrita en pacientes en tratamiento con inmunomoduladores como lenalidomida y talidomida⁶⁻⁸, posteriormente este efecto se observó también en pacientes tratados con inhibidores de “check points”^{6,9} y esta reacción, se ha descrito igualmente con el uso de BiAbs³.

Se suele caracterizar por un aumento del tamaño de las lesiones de corta duración y se acompaña generalmente de eritema, dolor, fiebre y puede cursar con compresión local o disfunción orgánica, en función del tipo de lesión, su tamaño y localización¹⁰. Estos síntomas se corresponden con una pseudoprogresión de la enfermedad⁴, lo que hizo necesario definir una serie de criterios de respuesta para los pacientes que reciben tratamientos con riesgo de exacerbación del tumor, tratando así de no considerar a los

pacientes con enfermedad en progresión si se trata de una reacción exacerbada del tumor¹⁰. De forma típica, suele suceder tras la primera dosis o la primera dosis plena y puede ocurrir de forma conjunta con síntomas de SLC.

Según su severidad, son clasificados atendiendo las definiciones de NCI CTCAE v.5 (Tabla 6):

Tabla 6. Severidad de la reacción exacerbada del tumor según CTCAE v.5.

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Dolor moderado que no interfiere con las actividades diarias	Dolor moderado que requiere analgesia y que interfiere con la funcionalidad, pero no con las actividades de la vida diaria	Dolor severo, que requiere analgesia y que interfiere con la funcionalidad y las actividades de la vida diaria	Dolor severo que produce incapacidad	Muerte

Esta reacción, se ha descrito con el uso de BiAbs, en mayor o menor frecuencia (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencia de reacción exacerbada del tumor con BiAbs.

Epcoritamab ¹¹	Glofitamab ¹²	Mosunetuzumab ¹³	Odronextamab
3%	11.7% (g.3 4.8%)	3%	No definida
17 d (9-34d)	Ciclo 1 y Ciclo 2	11, 17, 43d	

%. frecuencia de aparición; momento de aparición.

9.2.1. Manejo^{3,4}

En el caso de pacientes con lesiones tumorales de gran tamaño y/o cercanas a órganos vitales, es aconsejable:

1. Plantear ingreso hospitalario para monitorización estrecha. Interconsulta a los especialistas necesarios para el correcto manejo en función de la localización de las lesiones.
2. Intentar, cuando sea posible, realizar una biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico.
3. Facilitar al paciente y/o familiares medidas de mitigación de la reacción, con la finalidad de poder actuar en el momento que aparezcan síntomas compatibles.
4. Plantear tratamiento profiláctico desde el inicio del tratamiento⁴.
5. Tratamiento con esteroides sistémicos.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

6. Analgesia para el dolor.
7. Plantear radioterapia sobre la localización problemática si existe o puede existir riesgo vital.

9.3. Síndrome de lisis tumoral (SLT)¹⁴

El síndrome de lisis tumoral es la emergencia más común relacionada con la enfermedad en pacientes con neoplasias hematológicas¹⁴. Sucede cuando las células tumorales liberan su contenido al torrente circulatorio de forma espontánea o tras la administración de tratamiento, originando hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Estos trastornos hidroelectrolíticos pueden provocar insuficiencia renal, arritmias cardíacas, convulsiones, e incluso la muerte debido a un fracaso multiorgánico¹⁴. Puede aparecer desde 3 días antes del inicio del tratamiento hasta 7 días después de haberlo iniciado.

El SLT se puede clasificar como de laboratorio, cuando únicamente cursa con alteraciones en la analítica, y SLT clínico, cuando, además, se asocia disfunción renal o aparecen algunas de las complicaciones clínicas previamente descritas (**Tabla 8**)¹⁵.

Tabla 8. Criterios de SLT analítico y clínico^{14,15}.

Alteración metabólica	SLT de laboratorio (2 o más alteraciones simultáneas)	SLT clínico
Hiperuricemia	Ácido úrico >8.0 mg/dl en adultos, o superior al LSN en niños	
Hiperfosfatemia	Fósforo >4.5 mg/dl en adultos o >6.5 mg/dl en niños	
Hiperpotasemia	Potasio >6.0 mmol/l	Arritmia cardíaca o muerte súbita atribuible a hiperpotasemia
Hipocalcemia	Calcio corregido <7.0 mg/dl o calcio iónico <1.12 (0.3 mmol/l)	Arritmia cardíaca, muerte súbita, convulsión, sintomatología neurológica (tetania, parestesias, mioclonías, signo de Trousseau, signo Chvostek, laringoespasmos o broncoespasmos), hipotensión, o fallo cardíaco probablemente asociado a la hipocalcemia
Insuficiencia renal aguda	NA	Incremento de los niveles de creatinina superior a 0.3 mg/dl o bien una única determinación >1.5 LSN para la edad, u oliguria, definida por ritmo de diuresis inferior a 0.5 ml/kg/h durante 6 horas

Tabla adaptada de Howard SC, et al. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844–1854.

El riesgo de SLT viene dado por la patología, la carga tumoral y la capacidad de proliferación del tumor, las características del paciente y la comorbilidad renal previa (Tabla 9)¹⁴.

Tabla 9. Factores de riesgo de SLT¹⁴.

	Factores de riesgo
Carga tumoral	Masas <i>bulky</i> o extensión tumoral
	Infiltración orgánica por el tumor (hígado, riñón, bazo, etc.)
	Infiltración extensa de médula ósea
	Infiltración renal o uropatía obstructiva
Capacidad de lisar células tumorales	Elevada capacidad proliferativa (valorar LDH)
	Sensibilidad al tratamiento
	Intensidad del tratamiento
Características basales del paciente	Nefropatía previa
	Deshidratación
	Orina ácida
	Hipotensión
	Tratamiento concomitante con nefrotóxicos

Tabla adaptada de Howard SC, et al. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844–1854.

En función de estas características, se dividirá a los pacientes en niveles de riesgo de desarrollo de SLT:

- Bajo riesgo de SLT: una o ninguna alteración en la analítica, carga tumoral baja (una lesión única reseca o no).
- Riesgo intermedio de SLT: una o ninguna alteración en la analítica, carga tumoral intermedia.
- Riesgo alto de SLT: una o ninguna alteración en la analítica, con carga tumoral elevada, definida por afectación tumoral extensa, masas *bulky*, infiltración orgánica, remplazo completo o casi completo de la médula ósea por células tumorales.

En muchos casos, es difícil establecer límites entre un grupo de riesgo y otro, y las guías coinciden en utilizar los niveles de LDH y ácido úrico para categorizar a estos pacientes¹⁴.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

En el contexto del uso de BiAbs, el riesgo de SLT se ha documentado en proporción variable en función del fármaco usado, aunque la incidencia fue muy baja con todos ellos (**Tabla 10**).

Tabla 10. Riesgo de SLT con el uso de BiAbs.

Epcoritamab ¹¹	Glofitamab ¹²	Mosunetuzumab ¹⁶	Odronextamab ¹⁷
1.8%	1.4%	0.9% (n=1 paciente)	1.5%
8-33 d	2 d(3-5)	+24 d	

%; frecuencia de aparición; momento de aparición

9.3.1. Manejo

Hasta la fecha, no se ha documentado un riesgo de lisis tumoral superior con los BiAbs respecto a otros tratamientos. En términos generales se recomienda:

1. Evaluar el riesgo de lisis tumoral de forma similar a como se hace con otras terapias².
2. La monitorización y el manejo dependen del tipo de linfoma, la carga tumoral y la función renal basal².
3. La profilaxis debe realizarse en todos los pacientes con elevada carga tumoral, enfermedad circulante, elevación de la LDH y función renal alterada².

En aquellos pacientes en los que no existe un SLT establecido, se deben iniciar medidas profilácticas de acuerdo al riesgo de SLT y la capacidad de lisar células tumorales del tratamiento (**Tabla 11**).

Tabla 11. Recomendaciones profilaxis SLT⁴.

Riesgo bajo		No es preciso realizar profilaxis
Riesgo intermedio	Capacidad de lisis baja	No es preciso realizar profilaxis
	Capacidad de lisis intermedia	Hidratación intravenosa, alopurinol oral, analíticas diarias Considerar ingreso hospitalario, analíticas cada 12 horas y rasburicasa en pacientes con características basales de riesgo para SLT
	Capacidad de lisis alta	Ingreso hospitalario Hidratación intravenosa Rasburicasa Monitorización cardiaca Analíticas cada 6-8 h
Riesgo alto	Capacidad de lisis baja	Hidratación intravenosa, alopurinol oral, analíticas diarias Ingreso hospitalario
	Capacidad de lisis intermedia	Hidratación intravenosa, alopurinol oral (valorar rasburicasa) Analíticas cada 12 horas Ingreso hospitalario
	Capacidad de lisis alta	Hidratación intravenosa Rasburicasa Monitorización cardiaca Analíticas cada 6-8 h

En aquellos pacientes con datos de SLT analítico inicial, las medidas irán enfocadas a evitar la aparición de SLT clínico. En estos casos, si los pacientes no presentan sintomatología alguna, las recomendaciones son similares a los pacientes con riesgo alto y tratamiento con alta capacidad de lisis de células tumorales (**Tabla 11**).

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

En los pacientes con SLT clínico, se realizará un tratamiento más intensivo con monitorización clínica y analítica estrecha con la finalidad de revertir el daño orgánico, aconsejándose¹⁴:

1. Ingreso hospitalario.
2. Prevención de la insuficiencia renal: hidratación intravenosa 2,5 o 3 l/m², forzar diuresis para ritmo 2 ml/kg/hora y reducción de ácido úrico y sus metabolitos con alopurinol y rasburicasa.
3. Prevención de la aparición de arritmias: monitorización cardiaca, medición de los niveles de potasio cada 4-6 horas y en caso de hiperpotasemia, instaurar tratamiento para su reducción en función de la severidad y medición de los niveles de calcio junto con la administración de calcio en pacientes con hipocalcemia establecida, a la menor dosis eficaz para prevenir la cristalización del fósforo.
4. Analíticas cada 4-6 h.
5. En casos con insuficiencia renal establecida o niveles muy elevados de potasio y fósforo o bien refractariedad de las medidas anteriores, considerar tratamiento de remplazo renal, como diálisis o hemofiltración.
6. Considerar en estos pacientes, inicio de tratamiento con “pre-fase” previa, con esteroides, combinados o no con ciclofosfamida y/o vincristina, con la finalidad de reducir la carga tumoral y el número de células tumorales.

9.4. Bibliografía

1. Henter J-I, Horne A, Aricó M, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–31.
2. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, *et al.* Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(7): 438.e1–438.e16.
3. Crombie JL, Graff T, Falchi L, *et al.* Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood.*2024;143(16):1565–1575.
4. Salvaris R, Ong J, Gregory GP. Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas. *J Pers Med.*2021;11(5):355.
5. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, *et al.* Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood.*2015; 125(10):1548–1552.

6. Taleb B A. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anti-cancer Drugs*. 2019;30(9):953–958.
7. Chanan-Khan A, Miller KC, Takeshita K, *et al*. Results of a phase 1 clinical trial of thalidomide in combination with fludarabine as initial therapy for patients with treatment-requiring chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2005;106(10):3348–3352.
8. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, *et al*. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol*; 2006;24(34), 5343–5349.
9. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, *et al*. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412–7420.
10. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, *et al*. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489–2496.
11. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, *et al*. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-2247.
12. Hutchings M, Morschhauser F, Lacoboni G, *et al*. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1959-1970.
13. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, *et al*. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055-1065.
14. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1844–1854.
15. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127:3–11.
16. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, *et al*. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):481-491.
17. Kim TM, Taszner M, Novelli S, *et al*. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2024;35(11): 1039-1047.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ^{EN} LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

10. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y MANEJO MULTIDISCIPLINAR EN HOSPITALES PEQUEÑOS Y MEDIANOS *VERSUS* GRANDES

Dra. Ana Muntañola Prat, Dr. Antonio Salar Silvestre

El perfil de toxicidad de los anticuerpos biespecíficos, tal como se ha ido detallando en los capítulos previos, ha sido consistente en los diferentes ensayos clínicos, de forma que los efectos adversos comunicados han sido predecibles y manejables. Asimismo, el hecho de ser moléculas conocidas, siempre iguales, con un perfil de farmacocinética concreto, hace que su toxicidad sea previsible y acotada a un periodo concreto de tiempo y, por tanto, se pueda en cierto modo anticipar. Estos son factores claramente diferenciales respecto a la terapia CAR-T (con mucha mayor variabilidad biológica inter-paciente, periodos de aparición de toxicidad más amplios y efectos adversos de mayor severidad). Además, a medida que se vaya extendiendo su uso en la práctica clínica asistencial, su manejo y las estrategias de prevención podrán optimizarse más (curva de aprendizaje)¹.

Todos estos factores, sumados a la aprobación y financiación ya existente de mosunetuzumab y epcoritamab, e inminente, de otros anticuerpos por el Sistema Nacional de Salud durante los próximos meses/años, favorecerán que el uso de estos fármacos se amplíe a centros medianos y pequeños, cada uno de ellos con peculiaridades en sus características, recursos y funcionamiento. Si bien es cierto que eso supondrá una ventaja para los pacientes, que podrán acceder a terapias eficaces sin necesidad de grandes desplazamientos, es absolutamente prioritario que se garanticen las medidas y circuitos de atención necesarios para que la atención y seguridad del paciente tratado en todos los centros donde se administren estos fármacos sea equiparable a la asistencia que se presta en un hospital terciario.

En este contexto, este capítulo pretende establecer recomendaciones adaptadas al tipo de centro donde estas terapias vayan a ser administradas, especialmente centradas en las estrategias de identificación y el manejo precoz de los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE), con especial interés en el manejo del síndrome de liberación de citocinas (SLC).

10.1. Entornos de tratamiento

Al considerar el marco de tratamiento para pacientes tratados con BiAbs en nuestro medio, la atención puede llevarse a cabo en los siguientes escenarios^{2,3}:

- **Escenario 1:** el paciente es diagnosticado y tratado con BiAbs en un centro terciario con experiencia en trasplante alogénico y/o CAR-T. El tratamiento y el seguimiento se realiza y coordina a través de la misma institución. En este entorno se dispone de circuitos creados ya establecidos y de experiencia suficiente para manejar con seguridad a los pacientes que reciben BiAbs. Esta situación queda fuera de la mayoría de las recomendaciones de este capítulo.
- **Escenario 2:** el paciente es diagnosticado en un centro no terciario y es evaluado/visto por un hematólogo local. En general, se considera *a priori* que son centros sin experiencia previa suficiente ni circuitos aún bien establecidos para el manejo de estos pacientes. En función de las características del centro, se pueden contemplar al menos 3 opciones:
 - a. **El paciente es derivado a un centro terciario para el tratamiento con BiAbs y seguimiento** (la dotación de infraestructura y de personal es limitada y no hay logística/dotación para la administración y seguimiento de toxicidades tipo SLC/ICANS en el centro no terciario).
 - b. El paciente es evaluado en coordinación entre el centro no terciario y el centro terciario. **El tratamiento es coadministrado entre ambos:** los primeros ciclos (con mayor riesgo de toxicidad, SLC) se administran en el centro terciario y los ciclos sucesivos son administrados en el centro no terciario, de tal manera que, una vez superado el periodo de riesgo, el paciente puede regresar a su centro de origen y con mayor proximidad a su hogar. El seguimiento es también realizado en el centro no terciario (la dotación de infraestructura y de personal es limitada y no hay logística/dotación para la administración y seguimiento de toxicidades tipo SLC/ICANS en el centro no terciario, pero sí hay recursos para la administración del BiAbs una vez que el riesgo de toxicidades tipo SLC/ICANS es bajo).
 - c. **El paciente es tratado con BiAbs en el centro no terciario** y es seguido en dicho centro (la dotación de infraestructura y de personal es adecuada y hay logística/dotación para la administración y seguimiento de toxicidades tipo SLC/ICANS en el centro no terciario).

En el escenario 2b es necesario definir claramente cómo se debe manejar a los pacientes en el periodo de tiempo de administración de los primeros ciclos del tratamiento, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de toxicidades no inmediatas y que

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

podieran aparecer cuando la proximidad del paciente al centro de origen (no terciario) sea más próxima que a la del centro infusor (centro terciario). Hay que explorar formas para optimizar, dentro de los recursos que se disponen, la coordinación en torno a estos elementos importantes y que la relación entre hematólogos de los dos centros sea constante y fluida.

En cualquier supuesto clínico de pacientes que procedan de centro NO CAR-T se considera prioritario²:

- Establecer relaciones sólidas entre los médicos que trabajan en centros terciarios y centros NO CAR-T.
- Desarrollar y consolidar las vías de derivación ya existentes (por ejemplo, para trasplantes de células madre o ensayos clínicos) y asegurarse de que el personal administrativo esté familiarizado con el proceso de derivación.

A continuación, se exponen algunos aspectos que pueden servir de punto de partida y de ayuda para los centros que no tengan todavía experiencia en el manejo de BiAbs y sus toxicidades en pacientes con linfoma, pero que sin duda deberán incorporarlos progresivamente a su práctica habitual actualmente o en el futuro cercano.

10.2. Administración de BiAbs en centros NO CAR-T (escenarios 2b y 2c)

10.2.1. Consideraciones generales

De forma general se considera que los centros sin experiencia en el manejo de los CAR-T, antes de administrar por primera vez un tratamiento con BiAbs, deberán implementar de forma progresiva una serie de circuitos y medidas protocolizadas, que prioricen en todo momento los aspectos de seguridad del paciente.

Los aspectos que se consideran imprescindibles para poder asumir pacientes tratados con BiAbs se resumen a continuación en la **Tabla 1**⁴.

Tabla 1. Requisitos para la administración de anticuerpos biespecíficos en un centro NO CAR-T.

Requisitos del centro	
1.	Disponer de hematólogo de guardia (de presencia física o localizable).
2.	Disponer de planta de hospitalización de Hematología (o en su defecto de Medicina Interna siempre que se haya pactado y formado a enfermería/internistas para ello).
3.	Disponer de una unidad de vigilancia intensiva (formada e informada de cada paciente que inicie el fármaco).
4.	Disponer de servicio de Neurología (con persona de referencia formada) o en su defecto, contar con un centro de referencia, previamente identificado.
5.	Disponer de un circuito de atención de Urgencias (formado e informado de cada paciente que inicie el fármaco).
6.	Disponibilidad inmediata de dos dosis de tocilizumab, en caso de ser necesarias (confirmar con Farmacia Hospitalaria).
Requisitos del paciente	
1.	No deterioro neurológico previo, con capacidad de entender el tratamiento y los signos de alarma por los que debería contactar/acudir al hospital.
2.	Disponer de un familiar/ cuidador responsable.
3.	Domicilio próximo al centro sanitario (máximo 1h de distancia).

Algunas sugerencias o recomendaciones para la coordinación óptima de la atención del paciente que recibe un BiAbs son:

1. Garantizar la formación del personal sanitario del centro, ya sea mediante la asistencia a programas/cursos de formación o mediante el desarrollo de un programa local, que incluya al personal de enfermería (tanto de planta de hematología como referentes en urgencias), y al personal de la UCI (valorar la posibilidad opcional de entrenar a neurólogos).
2. Proporcionar actualización en la formación cada 6-12 meses, con revisión periódica de la literatura, fichas técnicas y las guías de práctica clínica y que todo este material sea accesible a todo el personal involucrado en el cuidado del paciente.

10.2.2. Administración hospitalaria

En el escenario 2c (paciente de centro NO CAR-T que inicia un BiAbs en su propio centro), aun disponiendo de todas las medidas y protocolos activos previamente mencionados, la recomendación de esta guía es administrar las primeras dosis en régimen de hospitalización, especialmente en los primeros casos, con el fin de vigilar de cerca a los pacientes en relación a la aparición de reacciones adversas graves y

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

confirmar la eficacia y viabilidad de los circuitos recientemente creados. Se asume que una vez el uso de BiAbs se expanda para tratar más pacientes con linfomas, la administración en el ámbito de ingreso hospitalario no será factible para cada nuevo paciente que comience la terapia y habrá que diseñar estrategias ambulatorias en el hospital de día. No obstante, eso sucederá más adelante, partiendo cada centro ya de una curva de aprendizaje propia y lógicamente con la logística y los recursos humanos adecuados.

En el resto de escenarios (2a y 2b) en los que las primeras dosis se administran en un centro CAR-T, la elección de la forma de administración (hospitalaria o ambulatoria) se deja a criterio del centro puesto que se le presume ya experto y con circuitos consolidados. Según la ficha técnica, para Epcoritamab es un requisito la hospitalización en el día 15 del ciclo 1, y para Glofitamab, si bien es un requisito en la ficha Americana, no lo es en la Europea. En estos supuestos de pacientes “compartidos” entre dos centros, un aspecto muy importante a tener en cuenta, a medida que el uso de BiAbs se expanda en la comunidad, será reforzar relaciones de confianza o vínculos entre ambos centros (terciarios o infusores de BiAbs y comarcales o no infusores de BiAbs), a fin de garantizar derivaciones fluidas de pacientes y una atención de seguimiento sin inconvenientes cuando los pacientes viajen para recibir tratamiento y regresen a sus hogares^{2,4}.

Todas estas recomendaciones se refieren o aplican principalmente a las dosis del primer y segundo ciclo (según el BiAbs que se trate), que es cuando de forma general, el riesgo de complicaciones agudas (SLC y neurotoxicidad) es mayor. No obstante, existen otros criterios para la administración hospitalaria del BiAbs, dependientes del paciente o del linfoma y que también debemos considerar:

- Alta carga tumoral (mayor riesgo de SLC): enfermedad “*bulky*”, LDH elevada.
- Paciente sin cuidador responsable.
- Paciente con domicilio lejano al centro.

En régimen de hospitalización, los pacientes serán valorados diariamente por el equipo de hematología. Por lo general, se recomienda monitorización hasta 24h después de haber recibido la dosis. A nivel de enfermería se realizará la evaluación y registro de constantes (temperatura, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, presión arterial, frecuencia cardíaca y diuresis) y la determinación de la escala ICE cada 8-6h, o con mayor frecuencia si se considera necesario⁴.

- Si aparece SLC, se aplicarán las recomendaciones detalladas en el capítulo 4.
- Si aparece neurotoxicidad, se aplicarán las recomendaciones detalladas en el capítulo 5 y se solicitará seguimiento por parte de neurología.

Una vez administradas las primeras dosis, a partir de los siguientes ciclos, o cuando el paciente no haya presentado reacción tras haber recibido la dosis máxima del BiAbs, se podrán iniciar las administraciones del BiAbs de forma ambulatoria en el hospital de día (ya sea recuperando al paciente que había sido derivado al centro terciario (escenario 2b) o con el que ya se había iniciado el tratamiento en el propio centro en régimen de hospitalización (escenario 2c).

10.2.3. Administración ambulatoria

Los centros que decidan realizar la administración de tratamiento de forma ambulatoria, basados en su experiencia y sus propios circuitos, procederán según las recomendaciones locales.

En los centros del escenario 2b, para poder hacer la transición y pasar de la administración hospitalaria a la administración en el hospital de día de forma segura, el paciente tiene que haber recibido la dosis máxima del BiAbs correspondiente y no haber presentado ningún TRAE tras la última infusión. Asimismo, además de todos lo expuesto previamente en el apartado anterior, se requiere también²:

1. Paciente acompañado en el domicilio hasta 24h tras la administración, y que tanto el paciente como su cuidador hayan sido adecuadamente informados. En caso de que el paciente viva solo, debe tener un contacto de apoyo que asegure disposición inmediata, y que pueda acompañarlo en el corto plazo (no más de 15 minutos).
2. Distancia al hospital <1h.
3. Disponer en el domicilio de termómetro, pulsioxímetro y aparato para medir la tensión arterial.
4. Proporcionar al paciente la siguiente documentación/formularios:
 - Escala simplificada de gradación del SLC.
 - Formulario para anotar las constantes (T^a y TA).
5. Tarjeta con número de teléfono de contacto y lugar donde acudir en caso necesario.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

Debe crearse un circuito o algoritmo detallado para el manejo de las toxicidades graves que puedan aparecer una vez el paciente ya no está en el hospital de día, teniendo en cuenta lo siguiente²:

- Asignar una persona/s de contacto del paciente en los diferentes momentos del día (incluido fuera del horario laboral) para informar de los síntomas de posibles TRAEs.
- Informar de la persona de contacto (hematólogo responsable del paciente o hematólogo de guardia) al resto de especialistas (personal de urgencias, otros médicos del hospital, etc.) para ayudar a manejar a cualquier paciente que pueda presentar clínica compatible con SLC o cualquier otro TRAE, y a decidir cómo tratar la complicación y si el paciente debe ser ingresados o no (o, por ejemplo, si deben ser derivados la mañana siguiente al hospital de día).
- En los pacientes que requieran hospitalización tras el TRAE, definir en qué hospital deben hacerlo (terciario o comarcal).
- Generar un archivo central de protocolos y algoritmos de tratamiento, y que incluya los planes de manejo de las toxicidades posibles. Esta documentación debe ser compartida y accesible a los hospitales comarcales para garantizar que se implemente un enfoque consistente donde quiera que se trate al paciente.
- Asegurar que haya comunicación entre todos los integrantes de la atención médica y también que el plan médico se comunica a los pacientes y a sus cuidadores.
- Gestionar circuitos de pacientes en áreas rurales y/o lejanas a los centros.

Tras la administración ambulatoria, el paciente debe permanecer 1-2h en observación y considerar la hospitalización si aparecen signos o síntomas de SLC. Una vez en domicilio, tanto los pacientes como sus cuidadores deben recibir capacitación sobre la monitorización de los signos y síntomas del SLC (temperatura, tensión arterial y saturación de oxígeno) así como de la neurotoxicidad (escala ICE) 3-4 veces/día^{2,4}. Además, deben estar preparados para manejar de inmediato las toxicidades, contar con la información de contacto del equipo de atención médica y conocer las instrucciones sobre cuándo deben dirigirse directamente al departamento de urgencias.

Una vez en domicilio⁵⁻⁷:

Si SLC grado 1:

- Paracetamol 650/1000mg y repetible cada 6/8h, según requiera.
- Hidratación abundante.
- Aumentar pauta de monitorización: medir temperatura cada 1-2 horas y otros signos vitales si es posible hasta resolución.

Si se controla, no tomar más medidas y contactar con hematólogo responsable al día siguiente para informar de lo sucedido.

Contactar urgentemente o presentarse en urgencias si:

- TAS <90 mmHg, nuevos síntomas como confusión, ortostatismo o disnea.
- Fiebre refractaria o recurrente (<6-8h), considerar iniciar ya en domicilio 10 mg de DXM hasta poder ser evaluado por un facultativo.

Si aparece algún criterio de SLC ≥ grado 2:

Acudir de inmediato al hospital según las indicaciones que había recibido (detalladas en el formulario). Si es posible, contactar además por vía telefónica mientras se traslada.

Si toxicidad neurológica de cualquier grado

Acudir de inmediato al hospital. Si es posible, contactar además por vía telefónica mientras se traslada.

GELTAMO publicará actualizaciones y recursos en su sitio web para continuar explorando formas de mejorar la coordinación de las derivaciones de pacientes y la atención de seguimiento del tratamiento con BiAbs.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

10.3. Bibliografía

1. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*. 2023;141(5):467-480.
2. <https://www.accc-cancer.org/bispecific-antibodies>. Accessed 14 January 2025.
3. <https://www.accc-cancer.org/home/attend/archived-webinar-details/2024/03/14/on-demand/expanding-access-to-cellular-and-bispecific-therapies-considerations-and-recommendations>. Accessed 14 January 2025.
4. Crombie JL, Graff T, Falchi L, *et al*. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024;143(16):1565-1575.
5. Ayuketang FA, Jäger U. Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) and HLH. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub Agha I, Einsele H, editors. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Capítulo 26. Springer; 2022.
6. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, *et al*. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.
7. Ludwig H, Terpos E, van de Donk, *et al*. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol*. 2023;24(6):e255- e269.

CONFLICTOS DE INTERÉS

COORDINACIÓN

Dra. Mariana Bastos-Oreiro. *Consultoría: Abbvie, Incyte, Janssen, Kite, Lilly, Novartis, Roche, Takeda. Ponencias: Abbvie, Incyte, Janssen, Kite, Lilly, Roche, Takeda. Ayudas investigación: AMHH, SEHH, Instituto Carlos III, Kite, Roche.*

Dr. Alejandro Martín García-Sancho. *SHonorarios y/o consultoría: Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Genmab, Gilead / Kite, GSK, Ideogen, Incyte, Janssen, Kyowa Kirin, Lilly, Miltenyi, Regeneron, Roche, Sobi, Takeda.*

AUTORES

Dr. Pau Abrisqueta Costa. *Ponencias y/o consultorías: Abbvie, Genmab, Roche, Gilead, Janssen, Astrazeneca, Beigene, Incyte.*

Dra. Mariana Bastos-Oreiro. *Consultoría: Abbvie, Incyte, Janssen, Kite, Lilly, Novartis, Roche, Takeda. Ponencias: Abbvie, Incyte, Janssen, Kite, Lilly, Roche, Takeda. Ayudas investigación: AMHH, SEHH, Instituto Carlos III, Kite, Roche.*

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano. *Consultoría y ponencias en congresos: Abbvie, Johnson&Jonhson, Astrazeneca, Beigene, Lilly, Gilead, BMS, Roche.*

Dra. Fátima de la Cruz Vicente. *Ponencias: Janssen, Takeda, Roche, Abbvie, Beigene, Kyowa Kirin, Astrazeneca. Advisory Boards: Janssen, Takeda, Roche, Beigene, Kyowa Kirin, EUSA Pharma, Abbvie, Astrazeneca.*

Dr. Carlos Grande García. *Sin conflictos de interés.*

Dra. Eva González-Barca. *Consultoría: Janssen, Abbvie, Kiowa, Beigene, SOBI. Ponencias: Janssen, Abbvie, Takeda, Astrazeneca, Lilly. Becas de viaje: Janssen, Abbvie, Astrazeneca.*

Dra. Sonia González de Villambrosia Pellón. *Consultoría: Abbvie, Incyte, SOBI, Roche, Astrazeneca. Ponencias: Incyte, Abbvie, Takeda, Roche. Becas de viaje: Roche, Astrazeneca.*

Dr. Alejandro Martín García-Sancho. *Honorarios y/o consultoría: Abbvie, Astrazeneca, BeiGene, BMS, Genmab, Gilead / Kite, GSK, Ideogen, Incyte, Janssen, Kyowa Kirin, Lilly, Miltenyi, Regeneron, Roche, Sobi, Takeda.*

Dra. Ana Muntañola Prat. *Ponencias y/o consultorías: Abbvie, Janssen, Astrazeneca, Beigene, Gilead y Roche.*

Dr. Antonio Salar Silvestre. *Investigación, consultoría y/ ponencias: Abbvie, Astrazeneca, BeiGene, Incyte, Ipsen, Roche, Sandoz.*

Dra. Izaskun Zeberio Etxetxipia. *Ponencias y asesoramiento: Celgene/BMS, Novartis, Roche, AbbVie, Janssen, Gilead/Kite, Astrazeneca, Takeda, Kyowa.*

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ^{EN} LINFOMAS NO HODGKIN B 2025

COLABORACIONES

Esta GPC ha contado para su realización con el soporte de:*

The logo for Abbvie, consisting of the word "abbvie" in a lowercase, sans-serif font.

*Las empresas colaboradoras han contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma. Los colaboradores aparecen ordenados alfabéticamente.

Información para el paciente

Acuda a urgencias inmediatamente y contacte con su médico si aparecen:



FIEBRE (37,8 °C o más)



ESCALOFRÍOS



MAREO O ATURDIMIENTO



DIFICULTAD PARA RESPIRAR



LATIDO CARDÍACO RÁPIDO
(100 veces por minuto o más)

Información para el personal sanitario

Este paciente ha recibido un anticuerpo biespecífico, y puede desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

- Evalúe al paciente inmediatamente, y trate los síntomas, teniendo en cuenta que puede presentar SLC.
- Si presenta SLC, consulte el capítulo 4 y 9 de la guía GELTAMO (<https://geltamo.com/>), o la ficha técnica del producto que ha recibido el paciente (<https://cima.aemps.es>) para el abordaje correcto del mismo.
- Contacte con el médico prescriptor en cuanto sea posible, ya que puede necesitar realizar modificaciones en la siguiente administración.

DATOS DE CONTACTO

Nombre del paciente:

Nombre del médico prescriptor:

Teléfono de contacto del centro/médico:

Fecha de inicio del tratamiento:



