



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TOXICIDAD DE LAS CÉLULAS CAR-T EN COMPARACIÓN CON
LOS ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN EL TRATAMIENTO DE
MIELOMA MÚLTIPLE: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

**AUTORAS: MILENA ALEJANDRA PINZÓN ROMERO
DAYANA DEL CISNE REQUENA QUEZADA**

DIRECTOR: DRA. ADRIANA KAROLA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TOXICIDAD DE LAS CÉLULAS CAR-T EN COMPARACIÓN CON
LOS ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN EL TRATAMIENTO DE
MIELOMA MÚLTIPLE: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

**AUTORAS: MILENA ALEJANDRA PINZÓN ROMERO
DAYANA DEL CISNE REQUENA QUEZADA**

DIRECTOR: DRA. ADRIANA KAROLA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Milena Alejandra Pinzón Romero, portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1104436454 y Dayana del Cisne Requena Quezada portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1104699044. Declaramos ser los autores de la obra: "Toxicidad de las células CAR-T en comparación con los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple: revisión sistemática", sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 02 de julio de 2025

F: 

Milena Alejandra Pinzón Romero
C.I. 1104436454

F: 

Dayana del Cisne Requena Quezada
C.I. 1104699044

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“Toxicidad de las células CAR-T en comparación con los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple: revisión sistemática”** realizado por **Milena Alejandra Pinzón Romero** con documento de identidad No. **1104436454**, y por **Dayana del Cisne Requena Quezada** con documento de identidad No. **1104699044** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 02 de julio de 2025

F: 

Dra. Adriana Karola Puente Mosquera

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, principio y sostén de todo este camino. A Él, que ha guiado mis pasos y fortalecido mi espíritu. Gracias por ser mi refugio en la incertidumbre, mi fuerza en la debilidad y la fuente inagotable de fe que me ha sostenido hasta alcanzar esta meta.

A mis padres, por ser mi mayor fuente de motivación. Su amor, apoyo constante y fe en mí han sido el motor que me impulsa cada día. Gracias por confiar en la persona y profesional en la que me estoy convirtiendo. Sin ustedes, nada hubiese sido posible.

A mi abuelita Magdalena, quien fue y seguirá siendo la razón principal que me llevó a emprender este camino. A pesar de no estar presente en cuerpo, su luz ha guiado cada uno de mis pasos en esta travesía.

A mis tíos y tías, por siempre brindarme palabras de aliento, consejos sabios y una confianza que me fortaleció en momentos de duda o incertidumbre.

A Patty, por sus palabras de ánimo y esas oraciones sinceras que me sostuvieron en los días más difíciles. Tu cariño ha sido un refugio en mis días malos.

A Dayanna, por su amistad y compañía en el transcurso de los años sin importar la distancia. Gracias por ser mi mejor aliada en esta vida.

A Martín y Melissa, por sus palabras de aliento cada vez que enfrentaba eventos importantes. Su apoyo genuino fue clave en este tiempo.

A Chabelita, quien me conoció desde niña y, desde entonces, vio en mí un potencial que ni yo misma alcanzaba a imaginar. Gracias por su cariño y confianza desde el inicio.

A Dianita, por tenderme la mano en un momento clave, por su generosidad y cariño. Su apoyo también es esencial en esta historia.

A cada uno de ustedes, gracias por formar parte de mi vida y caminar de la mano conmigo en este trayecto. Esta tesis no solo refleja mi esfuerzo y dedicación, sino también la fe, apoyo y cariño que me ofrecieron en cada paso. En sus gestos y palabras encontré la fuerza para seguir adelante.

Milena Pinzón Romero

DEDICATORIA

A Dios, origen de sabiduría y fortaleza. A Ti, dedico cada avance de este camino, cada noche de desvelo y cada objetivo alcanzado. Gracias por acompañarme cuando sentí que ya no podía más, por darme luz en los momentos inciertos y por mostrarme que, con fe, todo es posible. Esta tesis es testimonio de Tu compañía constante en mi vida.

A Grethy y Alex, quienes han sido mi mayor ejemplo de vida. Gracias por su apoyo y amor incondicional, por cada sacrificio que hicieron en silencio, por creer en mí incluso en los momentos en que yo no lo hacía. Ustedes me enseñaron a valorar el esfuerzo y lo lindo que es soñar en grande. Este logro también es de ustedes.

A Nelsiton y Toñito, mis niños, compañeros de vida, confidentes y cómplices. Gracias por su apoyo sincero, por sus bromas en los momentos difíciles, por escucharme cuando necesitaba desahogarme y por recordarme que, pase lo que pase, siempre tengo un lugar al que pertenezco. Su cariño ha sido un refugio constante.

A mi angelito que me ha cuidado todos los días desde que inicié en esta carrera y que por ella decidí estudiar Medicina, gracias por darme la paz necesaria cada vez que te pedía que me cuides y que me brindes sabiduría y fortaleza para seguir avanzando en este camino.

A mis primos, tíos y tías, quienes han sido más que familia. Gracias por sus palabras de ánimo, por los buenos ratos que me ayudaron a despejar la mente y por demostrar que la familia también se elige y se fortalece día a día.

A mis abuelitos, tesoros vivientes de amor, fe y sabiduría. Quienes aún me acompañan, gracias por sus oraciones, sus consejos llenos de experiencia y el amor infinito que me han dado desde que tengo memoria. Su legado vive en mí.

A cada uno de ustedes y a mi persona especial, gracias por ser parte esencial de este capítulo de mi vida. Esta tesis refleja no solo mi dedicación, sino también el amor y apoyo que cada uno me ha brindado.

Dayana Requena Quezada

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Adriana Puente, nuestra directora de tesis, por su paciencia, dedicación y guía durante todo este proceso. Gracias por compartir su conocimiento con nosotras, por su compromiso con el trabajo y por acompañarnos con palabras de motivación. Su orientación fue fundamental para culminar este trabajo e impulsarnos a crecer académicamente.

Al Dr. Julio Ojeda, por su aporte en la estructuración y revisión metodológica de esta investigación. Gracias por su disposición para contestar nuestras dudas, por su claridad al explicar y su compromiso con el presente trabajo. Su apoyo ha sido importante en esta tesis.

Al Dr. Juan Coronel, por su colaboración en este tiempo y siempre estar pendiente. Gracias por su vocación docente y por preocuparse por cada alumno. Su acompañamiento nos animó a seguir adelante.

A cada uno de ustedes, nuestro sincero agradecimiento por su participación en este proceso.

Milena Pinzón Romero y Dayana Requena Quezada

RESUMEN

Título: Toxicidad de las células CAR-T en comparación con los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del mieloma múltiple: revisión sistemática.

Objetivos: Determinar la toxicidad de las terapias con células CAR T y los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple.

Metodología: Se incluyeron estudios clínicos en adultos que reportaran toxicidad asociada a CAR-T o anticuerpos biespecíficos, publicados en los últimos 5 años, en inglés o español, con acceso a texto completo. Se excluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios pediátricos o sin datos de toxicidad. Las fuentes utilizadas fueron PubMed y Cochrane Library. La última búsqueda fue el 4 de abril de 2025. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta ROBINS-I. Se efectuó síntesis narrativa agrupando los efectos adversos por tipo de inmunoterapia.

Resultados: Se incluyeron 6 estudios clínicos. Las terapias CAR-T mostraron alta incidencia de síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad. Los anticuerpos biespecíficos presentaron toxicidades hematológicas e infecciosas frecuentes, con menor neurotoxicidad y síndrome de liberación de citocinas de menor gravedad.

Discusión: Las limitaciones incluyen riesgo de sesgo moderado, imprecisión en los reportes y falta de estudios comparativos directos. La evidencia sugiere que los anticuerpos biespecíficos presentan un perfil de toxicidad más manejable, aunque requieren vigilancia.

Conclusiones: Las células CAR-T se asocian a mayor frecuencia de eventos graves como síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad, mientras que los anticuerpos biespecíficos muestran toxicidades más moderadas pero prolongadas.

Palabras clave: Anticuerpos Biespecíficos, Inmunoterapia Adoptativa, Mieloma Múltiple, Toxicidad.

ABSTRACT

Title: Toxicity of CAR-T Cells Compared to Bispecific Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review

Objectives: To determine the toxicity of CAR-T cell therapies and bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma.

Methodology: Clinical trials in adults reporting toxicity associated with CAR-T or bispecific antibodies, published in the last 5 years, in English or Spanish, with access to full text were included. Systematic reviews, meta-analyses, pediatric studies, and studies lacking toxicity data were excluded. The sources used were PubMed and Cochrane Library. The last search was on April 4, 2025. The risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool. A narrative synthesis was performed, grouping adverse effects by type of immunotherapy.

Results: Six clinical trials were included. CAR-T therapies showed a high incidence of cytokine release syndrome and neurotoxicity. Bispecific antibodies presented frequent hematological and infectious toxicities, with lower neurotoxicity and milder cytokine release syndrome.

Discussion: Limitations include moderate risk of bias, inaccuracy in reporting, and lack of direct comparative studies. The evidence suggests that bispecific antibodies present a more manageable toxicity profile, although they require monitoring.

Conclusions: CAR-T cells are associated with a higher frequency of severe events such as cytokine release syndrome and neurotoxicity, while bispecific antibodies show more moderate but prolonged toxicities.

Keywords: Bispecific Antibodies, Adoptive Immunotherapy, Multiple Myeloma, Toxicity.

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	8
<i>ABSTRACT</i>	10
<i>INTRODUCCIÓN</i>	12
<i>Objetivos</i>	16
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
<i>METODOLOGÍA</i>	17
<i>RESULTADOS</i>	21
<i>DISCUSIÓN</i>	26
<i>CONCLUSIONES</i>	29
<i>CONFLICTO DE INTERESES</i>	30
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	31
<i>ANEXOS</i>	36

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia que se caracteriza por la multiplicación clonal de células plasmáticas dentro de la médula ósea, las cuales secretan inmunoglobulinas monoclonales, conocidas como componente M (1). Esta expansión celular no solo afecta el equilibrio hematopoyético, sino que también conduce a múltiples manifestaciones clínicas como anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones osteolíticas, que deterioran el bienestar de los pacientes (2,3). Además, el MM puede derivar de condiciones preexistentes como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o el mieloma asintomático, ambos considerados estadios previos en la evolución de la enfermedad (4).

La etiología del MM es multifactorial (5). Existen alteraciones genéticas frecuentes, como las translocaciones que involucran el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) en el cromosoma 14q32, y deleciones del brazo corto del cromosoma 17, donde se localiza el gen TP53 (6). Estas mutaciones, junto con un microambiente tumoral que favorece la supervivencia celular mediante factores como IL-6 y VEGF, contribuyen a la progresión de la enfermedad (7).

El MM representa la segunda neoplasia hematológica más habitual a nivel mundial, con una incidencia creciente debido al envejecimiento poblacional y mejoras en el diagnóstico (8). En 2022, se estimaron más de 180.000 casos nuevos en todo el mundo, con un predominio en regiones como Asia y América (9). En países de América Latina, como Brasil, México y Colombia, se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad, reflejando desigualdades en el acceso al diagnóstico temprano y tratamiento (8).

El abordaje terapéutico del MM ha experimentado una evolución considerable. Inicialmente basado en quimioterapia convencional, el tratamiento ha incorporado inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores, y el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas,

que sigue siendo una opción estándar para pacientes elegibles (10). Sin embargo, la mayoría de los pacientes eventualmente desarrollan enfermedad refractaria, lo que ha impulsado la búsqueda de terapias innovadoras (11,12).

Ante la progresión inevitable del mieloma múltiple en los pacientes diagnosticados, incluso después de tratamientos convencionales, han surgido estrategias inmunoterapéuticas altamente específicas como las células T con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) y los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) (13,14). Estas nuevas plataformas tienen como blanco terapéutico común al antígeno de maduración de células B (BCMA), que se encuentra sobreexpresado en células plasmáticas malignas, lo cual permite una destrucción precisa del clon tumoral (15,16).

Las terapias CAR-T, como ciltacabtagene autoleucel y idecabtagene vicleucel, consisten en linfocitos T modificados genéticamente para expresar receptores que reconocen específicamente al BCMA, desencadenando una respuesta citotóxica directa (17). Aunque han mostrado tasas de respuesta objetivas superiores al 70% en pacientes con MM recidivante, su uso se asocia a toxicidades importantes como el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS), cuya incidencia depende de la carga tumoral y del tipo de CAR empleado (18,19).

Por otro lado, los anticuerpos biespecíficos, como teclistamab y elranatamab, actúan uniéndose simultáneamente al antígeno BCMA en la célula tumoral y al CD3 en los linfocitos T, promoviendo así la activación inmunológica sin necesidad de modificación celular previa (20,21). Aunque presentan toxicidades similares a las CAR-T, su perfil farmacocinético permite mayor control en la administración, y algunos estudios sugieren una menor incidencia de neurotoxicidad (20,22).

Para entender la magnitud de los eventos adversos a tratarse, es esencial considerar que se realizó conforme a los “Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos” (CTCAE) v4.03, que clasifican los efectos en cinco grados: grado 1 (leve: sin necesidad de intervención), grado 2 (moderado: requiere intervención mínima), grado 3 (grave: necesita mayor intervención), grado 4 (potencialmente mortal) y grado 5 (muerte) (23).

Asimismo, para clasificar la gravedad del SLC, se aplicaron los cuatro criterios de Lee, estos son: grado 1 (leve: fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$), grado 2 (moderado: fiebre, hipotensión, hipoxia), grado 3 (severo: hipotensión con uso de vasopresores, hipoxia que precisa oxígeno de alto flujo) y grado 4 (mortal: hipotensión que requiere múltiples vasopresores a altas dosis, hipoxia que necesita ventilación mecánica invasiva y fallo multiorgánico severo) (24).

A pesar del impacto positivo en la supervivencia global, la toxicidad sigue siendo uno de los principales desafíos en la implementación clínica de las terapias CAR-T y de los anticuerpos biespecíficos (23,25). En el estudio de ciltacabtagene autoleucel, el 95% de los individuos desarrolló SLC, mostrando el 5% con grado 3 (17,20). De manera similar, idecabtagene vicleucel mostró tasas de SLC del 84% y neurotoxicidad en el 18% (25,26).

Por su parte, los anticuerpos biespecíficos como teclistamab presentan alta incidencia de SLC, con un 72.1% reportado en el ensayo MajesTEC-1, aunque solo un 0.6% fue de grado ≥ 3 (27,28). En el caso de elranatamab, el ensayo MagnetisMM-3 reportó SLC en el 57.2% de los pacientes, neutropenia (50.4%) y anemia (48.8%) (10). La incidencia de neurotoxicidad en estos estudios fue considerablemente menor en comparación con la terapia CAR-T (29,30).

Las células CAR-T implican una carga inmunológica inicial elevada, responsable de toxicidades más abruptas, mientras que los BsAbs permiten una modulación gradual del sistema inmune gracias a su administración escalonada y continua (31,32). Sin embargo, se ha

observado que los BsAbs requieren hospitalización prolongada durante las primeras fases de tratamiento, así como vigilancia intensiva por infecciones, debido a la inmunosupresión sostenida (33,34).

Algunos estudios confirman que la toxicidad es un factor crucial para la suspensión del tratamiento, especialmente en personas mayores o con comorbilidades (35,36). Además, las infecciones afectan hasta al 20% de los tratados con CAR-T y más del 50% con BsAbs debido a la hipogammaglobulinemia y linfodepleción persistente (37). Por ello, el *International Myeloma Working Group* ha recomendado estandarizar los criterios de evaluación de toxicidad en terapias inmunológicas, promoviendo comparaciones directas entre ellas (38,39).

La trascendencia del tema se debe a la necesidad de evaluar la seguridad del tratamiento con anticuerpos biespecíficos y células CAR-T. Esta comparación permitirá optimizar el tratamiento y minimizar los efectos secundarios, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Por todo lo dicho, la pregunta de investigación será: ¿cuál es la toxicidad de las células CAR-T en comparación con los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del mieloma múltiple?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la toxicidad de las terapias con células CAR T y los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple.

Objetivos Específicos

- Analizar la toxicidad de las células CAR T en el tratamiento de mieloma múltiple.
- Identificar la toxicidad de los anticuerpos biespecíficos como terapia del mieloma múltiple.
- Contrastar los perfiles de toxicidad de la inmunoterapia CAR T y los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: revisión bibliográfica tipo sistemática basada en las directrices PRISMA “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*” del 2020 (40).

En la presente investigación, se analizará una Población de adultos que presenten mieloma múltiple, mediante la Intervención con células CAR-T en Comparación con los anticuerpos biespecíficos para de esta forma obtener un resultado (Outcome) sobre la toxicidad de cada tratamiento.

Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión

- **Idioma:** español e inglés.
- **Años de revisión:** estudios de los últimos 5 años.
- **Población:** adultos con diagnóstico de mieloma múltiple.
- **Tipo de artículos:** estudios gratuitos completos, estudios que evalúen la eficacia de células CAR-T en tratamiento de mieloma múltiple, estudios que evalúen la seguridad de anticuerpos biespecíficos en tratamiento de mieloma múltiple, ensayos clínicos y estudios realizados en humanos.

Criterios de Exclusión

- Artículos que no tengan relación con la toxicidad de células CAR-T y anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple.
- Ensayo en personas menores a 18 años
- Reportes de caso.
- Cartas al autor.

- Tesis de grado debido a su relevancia limitada.
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Fuentes de información

Los estudios se realizaron desde el 28 de octubre de 2024 hasta el 4 de abril de 2025 en las bases de datos digitales como PubMed y Cochrane.

Estrategias de búsqueda

Se emplearon términos DeCS y MeSH como los siguientes:

Tabla 1. Términos DeCS/MeSH.

DeCS	Anticuerpos Biespecíficos, Inmunoterapia Adoptativa, Mieloma Múltiple, Toxicidad.
MeSH	Antibodies Bispecific, Immunotherapy Adoptive, Multiple Myeloma, Toxicity.

Nota. Tomado de “Descriptores de Ciencias de la Salud DeCS/MeSH” (41).

También, fue importante la utilización de operadores booleanos como “AND” y “OR” para adaptar la búsqueda de acuerdo a las características que presenta cada base de datos y así, limitar los artículos de manera adecuada considerando las normativas de inclusión y exclusión.

Tabla 2. Estrategias de búsqueda.

Bases de datos digitales	Estrategias de búsqueda
PubMed y Scopus	(Multiple Myeloma) AND ((immunotherapy adoptive) OR (antibodies bispecific))
	(Multiple Myeloma) AND (Toxicity)

Proceso de selección de los estudios

Las dos autoras ejecutaron la selección a través de la herramienta Rayyan, la cual permite identificar y organizar los diferentes estudios recogidos de las bases de datos digitales, además de excluir duplicados o que no cumplan los criterios de elegibilidad mencionados.

Proceso de extracción de datos

La extracción fue realizada por ambas autoras de la investigación con la utilización de Rayyan como herramienta de automatización. Los datos encontrados fueron recopilados en una matriz realizada en el programa informático Microsoft Excel.

Lista de datos

Desenlaces:

1. Toxicidad de células CAR-T en el tratamiento de mieloma múltiple.
2. Toxicidad de anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple.

Variables:

1. Título, autores, país y año.
2. Tipo de estudio.
3. URL o DOI.

Análisis de sesgo

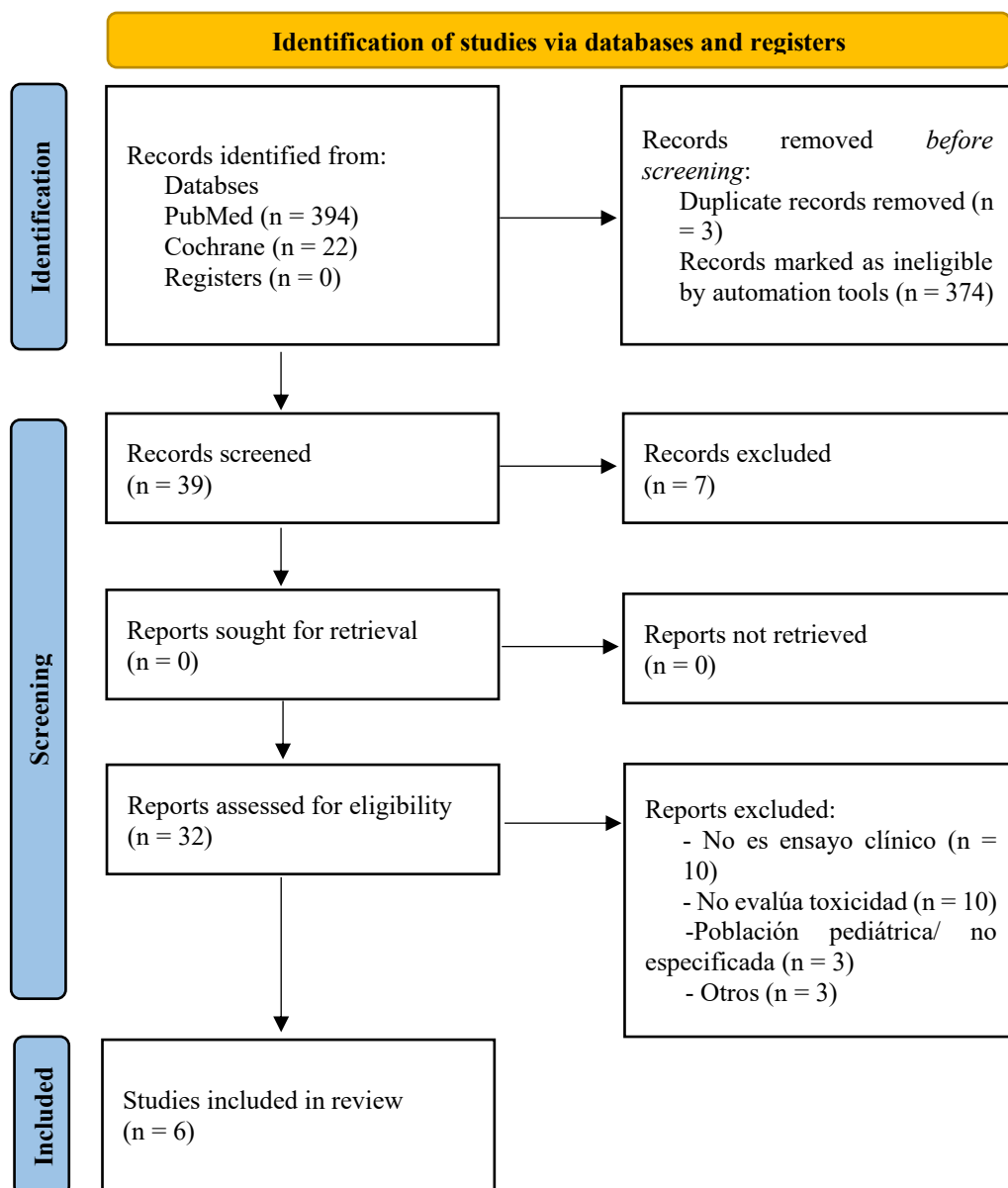
Para el análisis de sesgo de cada estudio se aplicó la herramienta de Cochrane ROBINS-I, la cual permite evaluar el riesgo en estudios no aleatorizados de intervenciones. Se conforma de 7 dominios con 2 y/o 3 preguntas en cada uno. En el primer dominio, se presentan las interrogantes: ¿Se identificaron todos los factores de confusión relevantes?, ¿Se controlaron adecuadamente estos factores (en el diseño o análisis)? El dominio siguiente, ¿El proceso de selección de participantes estuvo relacionado con la intervención o el resultado?, ¿Se evitaron diferencias sistemáticas en la inclusión de los grupos? Tercer dominio, ¿Las intervenciones fueron clasificadas correctamente?, ¿Hubo errores sistemáticos en la clasificación?, Cuarto dominio, ¿Hubo desviaciones de la intervención asignada?, ¿Estas desviaciones estuvieron relacionadas con el conocimiento de la intervención?, ¿Se analizaron los datos por intención de tratar? Quinto dominio, ¿Los datos faltantes fueron proporcionales entre los grupos?, ¿Se

explicaron adecuadamente las pérdidas?, ¿El análisis consideró adecuadamente los datos perdidos? Sexto dominio, ¿Las medidas del resultado fueron válidas y confiables?, ¿Los evaluadores estuvieron cegados a la intervención?, ¿La medición pudo verse influida por el conocimiento del grupo? Finalmente, el séptimo dominio, ¿Todos los resultados esperados fueron reportados?, ¿Hubo desviaciones del protocolo final? Cada pregunta se responde con las opciones: “Sí”, “Probablemente sí”, “Probablemente no”, “No”, “Sin información”. Estas respuestas dan lugar a la clasificación del riesgo de sesgo de acuerdo a cada dominio planteado, como: “Bajo riesgo”, “Riesgo moderado”, “Riesgo serio”, “Riesgo crítico” y, “No evaluable”.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Figura 1. Declaración PRISMA 2020 (40).



Características de los estudios

Los ensayos clínicos incluidos en la investigación se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Artículos incluidos en la investigación.

	Base de datos	Título	Autor	Año	País	DOI
1	PubMed	Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (26)	Moreau et al.	2022	Europa	10.1056/NEJMoa2203478
2	PubMed	A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma (30)	Mei H et al.	2021	China	10.1186/s13045-021-01170-7
3	PubMed	Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial (28)	Bahlis NJ et al.	2023	China	10.1038/s41591-023-02589-w
4	PubMed	Elranatamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MagnetisMM-2 and MagnetisMM-3 (42)	Iida S et al.	2024	Japón	10.1093/jjco/hyae068
5	PubMed	Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma (43)	Shi X et al.	2022	China	10.1002/ajh.26486
6	PubMed	Clinical Management of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab (44)	Chari A et al.	2024	Estados Unidos	10.1016/j.clml.2024.05.003

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se valoró cada uno de los ensayos clínicos que fueron incluidos, siendo un total de 6, los cuales presentaron un riesgo moderado, como se demuestra en la figura 2.

Figura 2. Riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I (45).

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Moreau et al.	+	+	+	+	-	+	-	-
Mei et al.	-	+	+	+	-	+	-	-
Bahlis NJ et al.	+	+	+	+	-	+	-	-
Lida S et al.	+	+	+	+	-	+	-	-
Shi X et al.	-	+	+	+	-	+	-	-
Chari A et al.	-	+	+	+	-	+	-	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Moderate
+ Low

Resultados de estudios individuales

Los resultados obtenidos con mayor relevancia se presentan en las tablas 4, 5 y 6.

Tabla 4. Análisis de la toxicidad de las células CAR-T en el tratamiento de mieloma múltiple.

Título	Población/ muestra	Resultados
A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma (30)	23 pacientes	El síndrome de liberación de citoquinas se presentó en 20 pacientes, lo que equivale al 87% de la muestra, siendo mayormente de grado 1-2 el 65%. Entre las toxicidades hematológicas, se reportó neutropenia en el 96% de los pacientes, leucopenia en el 87%, trombocitopenia en el 61% y anemia en el 43%. Con un seguimiento medio de 9 meses (rango 0.5 a 18.5 meses), el 87% alcanzó una respuesta clínica, de los cuales el 52% logró una respuesta completa estricta con enfermedad mínima residual negativa (menor a 10^{-4} células nucleadas). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17.2 meses, demostrando resultados prometedores en esta población altamente tratada.
Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma (43)	10 pacientes	En el estudio de Shi et al., se evaluó la seguridad de la infusión secuencial de células CAR-T dirigidas contra CD19 y BCMA, seguida de mantenimiento con lenalidomida, en 10 pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo. Todos los pacientes presentaron efectos adversos de grado 3 o 4, según la escala CTCAE v4.03. Esta escala clasifica los eventos adversos en cinco niveles: grado 1 (leve), grado 2 (moderado), grado 3 (grave, requiere intervención médica), grado 4 (potencialmente mortal) y grado 5 (muerte relacionada al evento). Se observaron linfopenia en el 100% (60% en grado 4), trombocitopenia en el 70% (40% en grado 4) y anemia en el 50% (grado 3). Además, todos desarrollaron infecciones respiratorias, siendo de grado 3 en la mitad de los casos, es decir, infecciones que requirieron hospitalización o antibióticos intravenosos. El síndrome de liberación de citocinas (SLC), evaluado con los criterios de Lee, fue leve a moderado: cinco pacientes con grado 1 (solo fiebre) y cinco con grado 2 (fiebre con hipotensión leve o hipoxia leve). No hubo casos de SLC grave, neurotoxicidad ni necesidad de inmunosupresores. Estos hallazgos reflejan un perfil de toxicidad serio, pero clínicamente controlable.

Tabla 5. Identificación de la toxicidad de los anticuerpos biespecíficos como terapia del mieloma múltiple.

Título	Población/ muestra	Resultados
Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (26)	165 pacientes	Se observó que el 77,6% de los pacientes presentaba enfermedad refractaria a triple clase, con una mediana de 5 líneas terapéuticas previas. Con un seguimiento de 14.1 meses, el teclistamab alcanzó una tasa de respuesta global del 63% de las cuales el 39,4% correspondió a respuestas completas o superiores. Además, el 26,7% logró negatividad para enfermedad mínima residual, proporción que se elevó al 46% entre quienes obtuvieron una respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 18.4 meses, mientras que la supervivencia libre de progresión alcanzó los 11.3 meses. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron SLC en un 72,1%, neutropenia en 70,9%, anemia en 52,1% y trombocitopenia en el 40% de los pacientes, además de una alta incidencia de infecciones (76,4%). Asimismo, se reportaron efectos neurotóxicos en el 14,5% de los casos, siendo todos leves, incluyendo un 3% con síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.
Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial (28)	88 pacientes	Se evaluó la eficacia y seguridad de elranatamab en 88 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, de los cuales 55 recibieron dosis terapéuticas. La tasa de respuesta global fue del 63,6 %, con un 38,2 % logrando una respuesta completa o mejor, una duración media de la respuesta de 17,1 meses, supervivencia libre de progresión de 11,8 meses y supervivencia global de 21,2 meses. En cuanto al perfil de toxicidad, elranatamab presentó eventos adversos principalmente hematológicos, como citopenias (neutropenia, anemia y trombocitopenia), así como síndrome de liberación de citoquinas, el cual fue frecuente, pero en su mayoría de grado leve a moderado. No se reportaron toxicidades limitantes de dosis durante la fase de escalada, y la toxicidad neurológica fue mínima o ausente. Estos hallazgos respaldan un perfil de seguridad manejable para elranatamab, lo cual es especialmente relevante en una población con enfermedad multirrefractaria y altamente pretratada.
Elranatamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MagnetisMM-2 and MagnetisMM-3 (42)	16 pacientes	Se evaluó la monoterapia con elranatamab en una muestra de 16 pacientes japoneses con mieloma múltiple recidivante/refractario que habían recibido al menos tres líneas de tratamiento previas. Los resultados mostraron tasas de respuesta objetiva del 50% en MagnetisMM-2 y del 58.3% en MagnetisMM-3. En cuanto a la toxicidad, todos los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento; en MagnetisMM-2, el 75% presentó eventos de grado 3 o 4, mientras que en MagnetisMM-3, esta cifra alcanzó el 100%. El síndrome de liberación de citocinas se observó en el 100% de los pacientes en MagnetisMM-2 (con un 25% de casos de grado 3 o 4) y en el 58.3% en MagnetisMM-3 (sin casos de grado 3 o 4). No se identificaron nuevas señales de seguridad, y los perfiles de toxicidad fueron consistentes con los observados en poblaciones más amplias, respaldando la continuación de estudios sobre elranatamab en esta población.
Clinical Management of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab (44)	339 pacientes	Talquetamab mostró un perfil de toxicidad característico pero manejable. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (77 %), mayormente de bajo grado, y neurotoxicidad en un 10 % de los pacientes. También se reportaron efectos relacionados con el receptor GPRC5D, como alteraciones dermatológicas (65 %), problemas orales como disgeusia (72 %), boca seca (36 %) y disfagia (24 %), además de toxicidad ungueal (55 %). Las infecciones fueron comunes (64 %), siendo graves en un 19 %. Pese a la alta incidencia de efectos

secundarios, la mayoría fueron de grado 1 o 2, y solo entre el 4,9 y 8,3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento, lo que resalta la tolerabilidad del esquema con medidas de soporte adecuadas.

Tabla 6. Contraste de los perfiles de toxicidad de la inmunoterapia CAR-T y los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple.

Parámetro	Terapia CAR-T	Anticuerpos Biespecíficos (BsAbs)	Mayor toxicidad
Síndrome de liberación de citocinas	- Mei et al. (2021): 87%, mayoría grado 1–2. - Shi et al. (2022): 100% grado 1–2.	- Moreau et al. (2022): 72.1%, solo 0.6% grado ≥ 3 . - Bahlis et al. (2023): frecuente, leve-moderado. - Iida et al. (2024): 100% (MM-2), 58.3% (MM-3), 25% grado ≥ 3 solo en MM-2.	CAR-T
Neurotoxicidad (ICANS u otras)	- Shi et al. (2022): 0% - Mei et al. (2021): no reportado.	- Moreau et al. (2022): 14.5% (3% ICANS, todos leves). - Chari et al. (2024): 10%, leve.	CAR-T
Citopenias (neutropenia, anemia, trombocitopenia)	- Mei et al. (2021): neutropenia 96%, leucopenia 87%, trombocitopenia 61%, anemia 43%. - Shi et al. (2022): linfopenia 100% (60% grado 4).	- Moreau et al. (2022): neutropenia 70.9%, anemia 52.1%, trombocitopenia 40%. - Bahlis et al. (2023): frecuentes pero manejables.	CAR-T
Infecciones	- Shi et al. (2022): 100% (todas respiratorias, 50% grado 3).	- Moreau et al. (2022): 76.4% - Chari et al. (2024): 64% (19% graves).	BsAbs
Gravedad global de toxicidades	- Shi et al. (2022): todos efectos grado 3–4 (CTCAE v4.03). - Necesita hospitalización y monitoreo intensivo.	- Moreau et al. (2022), Chari et al. (2024): mayor parte de eventos grado 1–2. - Baja tasa de abandono (<8%).	CAR-T
Suspensión de tratamiento por toxicidad	- Datos no especificados, pero asociada a mayor riesgo en pacientes vulnerables (Shi et al., 2022).	- Chari et al. (2024): 4.9–8.3% de suspensión por toxicidad.	CAR-T

DISCUSIÓN

Los tratamientos inmunoterapéuticos para el mieloma múltiple, como las células CAR-T y los anticuerpos biespecíficos, han evidenciado efectividad clínica, pero sus perfiles de toxicidad representan un aspecto crítico a considerar. Esta discusión analiza comparativamente la toxicidad documentada en seis estudios clínicos recientes que evalúan estas terapias.

Según Moreau et al. (26), el uso de teclistamab, un anticuerpo biespecífico dirigido contra BCMA, estuvo asociado a una alta incidencia de síndrome de liberación de citoquinas, que ocurrió en el 72,1% de los individuos estudiados. Los eventos, en su mayoría, fueron de grado 1–2, y solo un 0,6% correspondió a SLC grave (grado ≥ 3). En cambio, en el estudio de Shi et al. (43), donde se administró terapia CAR-T anti-CD19 y anti-BCMA, el SLC fue reportado en el 95,7% de los pacientes, con una tasa significativamente mayor de eventos de grado ≥ 3 (22,9%) que, de acuerdo a los criterios de Lee, corresponde a hipotensión que requiere un vasopresor o hipoxia que necesita oxígeno de alto flujo.

En cuanto a la neurotoxicidad, Moreau et al. (26) reportaron una incidencia total del 14,5%, con un 3% de casos clasificados como síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias, todos de baja intensidad. Por el contrario, Shi et al. (43) observaron neurotoxicidad en el 20% de los pacientes tratados con CAR-T, algunos con alteraciones del lenguaje, somnolencia e incluso convulsiones, lo cual implicó mayor riesgo neurológico.

En el estudio de Mei et al. (30), que evaluó células CAR-T biespecíficas dirigidas a BCMA y CD38, se reportó SLC en un 91% de los pacientes, con 14% de casos de grado ≥ 3 . Además, se observó neurotoxicidad en un 17% de los casos, confirmando la tendencia de mayor toxicidad inmunomediada en CAR-T. Por su parte, Bahlis et al. (28), al evaluar elranatamab, un BsAbs contra BCMA, documentaron SLC en el 65,5% de los pacientes, con solo un 1% de eventos graves, y neurotoxicidad en el 3,6%, de los cuales la mayoría fueron reversibles.

En términos de toxicidad hematológica, tanto los CAR-T como los BsAbs compartieron una alta frecuencia de citopenias. En el estudio de Shi et al. (43) se reportaron neutropenia (53%) y trombocitopenia (57%) de grado ≥ 3 , muchas de las cuales se mantuvieron más allá de los 60 días postinfusión. Moreau et al. (26) también documentaron citopenias severas con teclistamab: neutropenia (70,9%), anemia (52,1%) y trombocitopenia (40%). Respecto a infecciones, tanto las terapias CAR-T como los BsAbs mostraron una elevada incidencia. En el estudio de Shi et al. (43), el 76,2% de los pacientes desarrolló infecciones posteriores a la infusión CAR-T. Este hallazgo es consistente con los datos de Moreau et al. (26) y Bahlis et al (28), quienes reportaron tasas del 76,4% y 61,8% respectivamente para BsAbs, aunque estas últimas incluyeron infecciones respiratorias de vía alta como eventos adversos frecuentes.

Iida et al. (42), al evaluar elranatamab en una cohorte japonesa, reportaron toxicidad comparable a otros BsAbs: SLC (58%), neutropenia (68%) e infecciones en el 55% de los pacientes. En cuanto a talquetamab, analizado por Chari et al. (44) en un estudio de seguimiento clínico, se encontró un patrón de toxicidad similar a teclistamab, con SLC leve en el 75% y efectos hematológicos significativos, aunque con baja neurotoxicidad (<5%). Estas diferencias sugieren un perfil más agresivo de toxicidad inmunomediada y neurológica en las células CAR-T, especialmente en cuanto a la intensidad del SLC y del ICANS. Asimismo, los anticuerpos biespecíficos, a pesar de que evidencian la aparición de SLC y citopenias, parecen ser más tratables, aunque la administración a largo plazo puede llegar a incrementar el riesgo de infecciones en estos pacientes.

Con respecto a las limitaciones de los 6 estudios incluidos en la revisión se abarca a la heterogeneidad en el diseño (fase I/II, abierto, no aleatorizado), el empleo de algunas muestras con tamaño reducido y la carencia de grupos comparadores. Además de ello, la duración del seguimiento tuvo grandes variaciones, lo que puede subestimar la presencia de efectos secundarios con respuesta tardía. Otra restricción de relevancia es la insuficiente

estandarización de los criterios referentes a la toxicidad entre los estudios utilizados, lo que complica comparaciones directas.

Es así que, los hallazgos incluyen que la elección entre ambas terapias debe considerar la carga tóxica individualizada para cada paciente. Las células CAR-T, pese a ser de aplicación única, precisan hospitalización, constante monitoreo y manejo diligente de toxicidades. Por otro lado, los anticuerpos biespecíficos al requerir administración continua, implican una supervisión prolongada, particularmente frente a infecciones y citopenias. El empleo de estos tratamientos en sistemas de salud requerirá recursos especializados, acceso a fármacos inmunomoduladores y unidades de cuidados intensivos. Por lo tanto, las futuras indagaciones deben centrarse en comparaciones directas y de larga duración que evalúen los perfiles de toxicidad, la calidad de vida y las estrategias para moderar efectos secundarios, incluyendo biomarcadores de predicción.

CONCLUSIONES

1. Los estudios muestran que la terapia con células CAR-T se encuentra relacionada con una elevada frecuencia del síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad y citopenias prolongadas, lo que requiere un manejo intensivo en medios hospitalarios. La severidad de estas reacciones adversas limita su aplicación en pacientes que presentan mayor vulnerabilidad. Entre las principales limitaciones destacan el escaso tamaño de muestras y la falta de criterios estandarizados para evaluar las toxicidades. Se recomienda fortalecer la vigilancia temprana y optimizar los protocolos de soporte para minimizar los riesgos derivados de efectos tóxicos graves.
2. Los anticuerpos biespecíficos evidencian un perfil de toxicidad más manejable, siendo el síndrome de liberación de citocinas en forma leve, las citopenias y las infecciones los efectos adversos más frecuentes. La rara aparición de neurotoxicidad grave representa una ventaja frente a las células CAR-T. No obstante, el riesgo de infecciones recurrentes hace necesario un seguimiento constante. Las investigaciones reducidas en poblaciones diversas constituyen una limitación importante. Se sugiere implementar medidas preventivas a infecciones y continuar evaluando su seguridad a largo plazo.
3. La comparación entre ambas terapias mostró que el tratamiento con células CAR-T se asocia con una toxicidad inmunomediada de mayor intensidad, mientras que los anticuerpos biespecíficos ofrecen una alternativa más segura, aunque exigen un tratamiento prolongado. Estas diferencias afectan la selección terapéutica en función a la tolerancia del paciente. Una limitación relevante fue la ausencia de estudios comparativos directos y la heterogeneidad en los criterios utilizados para evaluar la toxicidad. Se recomienda promover ensayos clínicos comparativos que analicen la toxicidad, eficacia y el impacto en la calidad de vida.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras no declararon ningún conflicto de interés en la revisión sistemática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Sanz R, Victoria Mateos M, Fernando San Miguel J. Mieloma múltiple. *Med Clínica*. 2007;129(3):104-15. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-mieloma-multiple-13107365?code=4kbuiqUGDe52ElfyKBwdSagmQCtZM7&newsletter=true>
2. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;272-8. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637733/>
3. Kegyes D, Constantinescu C, Vrancken L, Rasche L, Gregoire C, Tigu B, et al. Patient selection for CAR T or BiTE therapy in multiple myeloma: Which treatment for each patient? *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2022;15(1):78. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637733/>
4. Abello V, Omaña P, Daza J. Anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple: un nuevo paradigma. *Medicina (Mex)*. 2023;45(4):656-71. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/380866793_Anticuerpos_biespecificos_en_mieloma_multiple_un_nuevo_paradigmaBispecific_antibodies_in_multiple_myeloma_a_new_paradigm
5. Gagelmann N, Ayuk F, Atanackovic D, Kröger N. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis. *Eur J Haematol*. 2020;104(4):318-27. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883150/>
6. Nafría Jiménez B, Oliveros Conejero R. Mieloma múltiple IgE: detección y seguimiento. *Adv Lab Med*. 3(1):85-90. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10197401/>
7. Jiménez Jara JS, Cordova Serrano RD. Expectativas nuevas en la oncología: Inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico en neoplasias hematológicas. *AlfaPublicaciones*. 2023;5(2.1):105-26. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.alfapublicaciones.com/index.php/alfapublicaciones/article/view/365>
8. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
9. National Cancer Institute. Key Statistics for Multiple Myeloma [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/key-statistics.html>
10. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results.

Nat Med. 2023;29(9):2259-67. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37582952/>

11. Markouli M, Ullah F, Unlu S, Omar N, Lopetegui-Lia N, Duco M, et al. Toxicity Profile of Chimeric Antigen Receptor T-Cell and Bispecific Antibody Therapies in Multiple Myeloma: Pathogenesis, Prevention and Management. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37504327/>

12. Mailankody S, Devlin SM, Landa J, Nath K, Diamonte C, Carstens EJ, et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1196-206. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36170501/>

13. Ocio EM, Montes-Gaisán C, Bustamante G, Garzón S, González E, Pérez-Persona E, et al. Real-World Health Care Services Utilization Associated With the Management of Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in Spain: The CharisMMa Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(10):e341-7. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517875/>

14. O'Neill C, van de Donk NWCJ. T-cell redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma: Current landscape and future directions. *EJHaem*. 2023;4(3):811-22. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37601851/>

15. Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, Schürch CM. Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: A Review of Targets, Drugs, Clinical Trials, and Future Directions. *Front Immunol*. 2020;11:501. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391000/>

16. Shaikh S, Shaikh H. CART Cell Therapy Toxicity. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592426/>

17. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10297):314-24. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175021/>

18. Cordeiro AC, Durisek G, Batista MV, Schmidt J, de Lima M, Bezerra E. Late events after anti-CD19 CAR T-cell therapy for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Front Oncol*. 2024. [Internet] [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fo nc.2024.1404351/full>

19. Zahid A, Siegler EL, Kenderian SS. CART Cell Toxicities: New Insight into Mechanisms and Management. *Clin Hematol Int*. 2020;2(4):149-55. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409484/>

20. Kfir-Erenfeld S, Asherie N, Lebel E, Vainstein V, Assayag M, Dubnikov Sharon T, et al. Clinical evaluation and determinants of response to HBI0101 (BCMA CART) therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2024;8(15):4077-88. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38768428/>
21. Emole J, Lawal O, Lupak O, Dias A, Shune L, Yusuf K. Demographic differences among patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy in the United States. *Cancer Med.* 2022;11(23):4440-8. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35527361/>
22. Perez-Amill L, Suñe G, Antoñana-Vildosola A, Castella M, Najjar A, Bonet J, et al. Preclinical development of a humanized chimeric antigen receptor against B cell maturation antigen for multiple myeloma. *Haematologica.* 2021;106(1):173-84. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919085/>
23. Bumma N, Richter J, Jagannath S, Lee HC, Hoffman JE, Suvannasankha A, et al. Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2024;42(22):2702-12. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38879802/>
24. Wang Z, Chen C, Wang L, Jia Y, Qin Y. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. *Front Immunol.* 2022; 13:1050522. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36618390/>
25. Jakobsen MZ, Brøndum RF, Gregersen H, Due H, Dybkær K. A systematic literature review on clonal evolution events preceding relapse in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025; 205:104560. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39549892/>
26. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661166/>
27. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet Lond Engl.* 2021;398(10301):665-74. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34388396/>
28. Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, Levy MY, Dholaria B, Solh M, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2570-6. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37783970/>
29. Xiao X, Huang S, Chen S, Wang Y, Sun Q, Xu X, et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management

strategies. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2021;40(1):367. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794490/>

30. Mei H, Li C, Jiang H, Zhao X, Huang Z, Jin D, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):161. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627333/>

31. Roex G, Timmers M, Wouters K, Campillo-Davo D, Flumens D, Schroyens W, et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):164. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272302/>

32. Lee H, Neri P, Bahlis NJ. BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms. *Blood*. 2024;143(13):1211-7. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38194680/>

33. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(29):3406-18. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605179/>

34. Yang C, Nguyen J, Yen Y. Complete spectrum of adverse events associated with chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapies. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):89. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37864230/>

35. Tacchetti P, Barbato S, Mancuso K, Zamagni E, Cavo M. Bispecific Antibodies for the Management of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Cancers*. 2024;16(13):2337. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39001399/>

36. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, 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. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37528088/>

37. International Myeloma Working Group | Research Collaboration [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group>

38. Parrondo RD, Ailawadhi S, Cerchione C. Bispecific antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: updates and future perspectives. *Front Oncol*. 2024;14:1394048. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38660139/>

39. Mohyuddin GR, Rooney A, Balmaceda N, Aziz M, Sborov DW, McClune B, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of 950 patients. *Blood Adv.* 2021;5(4):1097-101. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606005/>
40. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790-9. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
41. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
42. Iida S, Ito S, Yokoyama H, Ishida T, Nagai Y, Handa H, et al. Elranatamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MagnetisMM-2 and MagnetisMM-3. *Jpn J Clin Oncol.* 2024;54(9):991-1000. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38794892/>
43. Shi X, Yan L, Shang J, Kang L, Yan Z, Jin S, et al. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2022;97(5):537-47. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35114022/>
44. Chari A, Krishnan A, Rasche L, Ye JC, Garfall A, Popat R, et al. Clinical Management of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Talquetamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(10):665-693.e14. [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38871558/>
45. Herramienta ROBINS-I | Métodos Cochrane [Internet]. [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/robins-i>

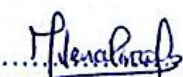
ANEXOS

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1tkBGfiRalmJWUrJL8QHUSsu3kdhXe5Cwb80m97nePOo/edit?gid=986996946#gid=986996946>

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Milena Alejandra Pinzón Romero portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1104436454 y Dayana del Cisne Requena Quezada portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1104699044. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Toxicidad de las células CAR-T en comparación con los anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de mieloma múltiple: revisión sistemática” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 02 de julio de 2025

F: 

Milena Alejandra Pinzón Romero
C.I. 1104436454

F: 

Dayana del Cisne Requena Quezada
C.I. 1104699044