SEMES
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

Octubre 2026

MONOGRAFÍAS DE EMERGENCIAS

Manejo de anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple

© SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) 2026.
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.
Depósito Legal: M-26619-2026.

Manejo de anticuerpos biespecíficos en mieloma múltiple

Marta Sonia González Pérez[1], Plácido Mayán Conesa[2]

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica causada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la medula ósea que producen inmunoglobulinas (Igs) monoclonales y que puede producir daño orgánico a nivel óseo, renal, hematológico e inmunológico. El cuadro clínico es heterogéneo y puede debutar con síntomas inespecíficos (astenia, dolor óseo) o síntomas más graves como insuficiencia renal, hipercalcemia, compresión medular, fracturas o sepsis[1].

El manejo del paciente con MM ha experimentado una transformación radical durante la última década. Hasta hace pocos años, las complicaciones observadas por los médicos de Urgencias y Atención Primaria estaban fundamentalmente relacionadas con la propia enfermedad y con los efectos adversos de la quimioterapia convencional: infecciones bacterianas asociadas a neutropenia, insuficiencia renal, hipercalcemia, fracturas patológicas y compresión medular[2]. Sin embargo, la incorporación progresiva de nuevas terapias inmunológicas ha modificado profundamente este escenario. Actualmente, muchos pacientes reciben tratamientos dirigidos contra antígenos específicos de las células plasmáticas, como CD38, BCMA *(B-cell maturation antigen)* o GPRC5D, mediante anticuerpos (Acs) monoclonales, Acs biespecíficos o terapias celulares CAR-T. Estos tratamientos han mejorado de forma extraordinaria la supervivencia, pero han generado nuevos perfiles de toxicidad, un cambio en la valoración del riesgo infeccioso de los pacientes y la aparición de nuevas complicaciones inmunes como el síndrome de liberación de citocinas (SLC/CRS) o la neurotoxicidad[3].

El objetivo de esta monografía es proporcionar una guía práctica y actualizada para el reconocimiento, diagnóstico y manejo inicial de las principales complicaciones del MM con especial atención a las derivadas de las nuevas modalidades de inmunoterapia, facilitando la coordinación con los equipos de Hematología y mejorando el pronóstico de los pacientes.

Resumen ejecutivo para Urgencias y Atención Primaria

En una persona con mieloma, saber qué tratamiento recibe y cuándo fue la última dosis es tan importante como conocer el diagnóstico. Si presenta fiebre, hipotensión o hipoxemia, hay que valorar a la vez infección, SLC/CRS y otras causas. La confusión, los cambios en el lenguaje o la escritura, la dificultad para atender o caminar y las convulsiones obligan a descartar ICANS (Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras) y otros problemas neurológicos. Tener neutrófilos normales o una radiografía de tórax inicial sin hallazgos no descarta una infección grave, sobre todo al comienzo[15-18].

Calidad y límites de la evidencia

Esta monografía reúne guías y consensos sobre prevención de infecciones y toxicidades inmunológicas en el mieloma, además de los criterios de la ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) para graduar CRS e ICANS[15-18]. Las recomendaciones y fichas técnicas cambian según la terapia y su diana. Por eso, las decisiones sobre profilaxis o interrupción y reinicio del tratamiento deben revisarse con Hematología y con la ficha vigente. El texto sirve de orientación para la valoración inicial; no sustituye los protocolos del centro ni el criterio de los equipos responsables.

Inmunodeficiencia humoral y celular en mieloma

Durante décadas, la valoración del riesgo infeccioso en Hematología se ha centrado en el recuento absoluto de neutrófilos. Esta aproximación sigue siendo válida en determinadas situaciones, especialmente durante episodios de neutropenia grave inducida por quimioterapia. Sin embargo, en el contexto actual del MM, resulta claramente insuficiente. Muchos pacientes con mieloma tratados con Acs monoclonales, Acs biespecíficos o terapia CAR-T pueden presentar neutrófilos normales y "buen estado general" y tener riesgo de desarrollar infecciones bacterianas o virales graves, pe ej. citomegalovirus (CMV) o adenovirus o infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii,* debido a la combinación de varios déficits inmunológicos humorales y celulares[4,5] (Tabla 1).

a) Inmunoparesia: tanto al diagnóstico como a medida que la enfermedad progresa, la expansión del clon tumoral desplaza la producción de Igs normales. Este fenómeno implica mayor riesgo de neumonías bacterianas e infecciones recurrentes, peor respuesta vacunal y mayor mortalidad infecciosa.

Filiación de los autores: [1]Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España. [2]Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

Tabla 1. Indicadores de inmunosupresión y riesgo infeccioso

Indicador	Umbral o situación	Relevancia clínica
Neutropenia o citopenias	Neutrófilos < 500/µL; valorar otras citopenias.	La cifra de neutrófilos normal no excluye riesgo de infección grave.
Hipogammaglobulinemia	IgG < 400 mg/dL o infecciones graves/recurrentes.	Precisa reposición de Igs en Hematología.
Linfopenia o CD4 bajo	Linfocitos < 500/µL; CD4 < 200/µL.	Aumenta el riesgo de infección viral u oportunista.
Inmunoparesia	Descenso de Igs no implicadas.	Se relaciona con infecciones recurrentes y menor respuesta vacunal.
Biespecífico anti-BCMA o anti-GPRC5D	Tratamiento en curso; especial atención durante escalada.	Valorar riesgo infeccioso y cronología de CRS según terapia.
CAR-T reciente	Primeras 4 semanas; el riesgo infeccioso puede persistir hasta mes 9-12.	Vigilar CRS, ICANS e infección y contactar con Hematología.
Infección activa o reciente	Fiebre, foco o deterioro clínico.	No descartar infección con neutrófilos o radiografía normales; revisar ficha y decidir con Hematología.

BCMA: *B-cell maturation antigen;* CRS: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras; Igs: inmunoglobulinas.

b) Hipogammaglobulinemia: es uno de los principales determinantes del riesgo infeccioso con el panorama terapéutico actual. Las nuevas modalidades de inmunoterapia, especialmente las dirigidas frente a BCMA, afectan a las células plasmáticas normales y a los linfocitos B. Por consenso, una IgG < 400 mg/dL se relaciona con alto riesgo de infecciones recurrentes graves. La intensidad y duración varían entre pacientes y terapias.

c) Linfopenia: muchos pacientes tratados con inmunoterapia pueden presentar linfopenia intensa (linfocitos < 500/µL), CD4 < 200/µL y, en ocasiones, aplasia de linfocitos B. Esto aumenta el riesgo de infecciones virales graves y de infecciones oportunistas como *Nocardia, Cryptococcus* o *Pneumocystis jirovecii.*

Estratificación rápida de riesgo en Urgencias y Atención Primaria

En la práctica clínica diaria, los pacientes con mieloma constituyen una población extremadamente heterogénea. Un paciente en mantenimiento con lenalidomida en remisión de la enfermedad presenta un perfil de riesgo completamente diferente al de un paciente que está recibiendo un Acs biespecífico en fase de escalada o a un paciente tratado recientemente con una terapia CAR-T. Por ello, la valoración inicial debe orientarse a identificar rápidamente el nivel de inmunosupresión, el riesgo de complicaciones inmunológicas e infecciosas y la necesidad de contactar precozmente con Hematología. En el Anexo 1 se puede consultar las principales familias de fármacos utilizadas en MM con su perfil de toxicidad. Debe tenerse en cuenta que muchos pacientes reciben terapias combinadas con varias familias de fármacos (Tabla 2).

Evaluación:

1. ¿Qué tratamiento recibe el paciente?
2. ¿Desde cuándo: cronología?
3. ¿Está en respuesta o en progresión?
4. ¿Tiene linfopenia, neutropenia, hipogammaglobulinemia o CD4 bajos?
5. ¿Recibe profilaxis adecuada?

Mensajes clave

– El tratamiento recibido y el momento de la última administración son determinantes del riesgo clínico.

– El riesgo es muy alto durante las primeras semanas tras una CAR-T –en especial las cuatro primeras– y alrededor de las dosis de escalada de los anticuerpos biespecíficos; la cronología concreta depende de la terapia.

– La ausencia de neutropenia no excluye inmunodeficiencia grave.

– Fiebre, hipotensión, síntomas neurológicos, ataxia o hipoxemia en pacientes tratados con inmunoterapia deben considerarse potenciales urgencias hematológicas.

– En los pacientes de riesgo alto y muy alto, la comunicación precoz con Hematología debe formar parte de la evaluación inicial, no de la fase final del proceso asistencial.

Tabla 2. Estratificación clínica orientativa del riesgo

Nivel orientativo	Contexto clínico	Consideraciones
Bajo	Enfermedad en remisión, en tratamiento de mantenimiento; sin infección reciente ni inmunosupresión intensa.	Confirmar terapia, comorbilidades y evolución; el nivel puede cambiar.
Moderado	Tratamiento con anriCD38, IPs o IMIDs en combinación, con comorbilidades o citopenias.	Valorar inmunoglobulinas, linfocitos, profilaxis e historia infecciosa.
Alto	Biespecífico más allá de la fase de escalada o CAR-T > mes 3, hipogammaglobulinemia, linfopenia o infecciones repetidas.	El riesgo depende de diana, plataforma, fase, tratamientos previos y estado inmunitario.
Muy alto	Primeras 4 semanas tras CAR-T; 24-72 h después de una dosis de escalada de biespecífico; fiebre/infección activa o disfunción orgánica.	La cronología concreta depende de la terapia. Contactar pronto con Hematología y valorar infección y CRS en paralelo.

IP: inhibidor del proteasoma; IMIDS: fármaco inmunomodulador; CRS: síndrome de liberación de citocinas.

Tipos de Inmunoterapia en mieloma y claves para Urgencias y Atención Primaria

La valoración empieza por identificar la modalidad y la diana del tratamiento, la fecha de la última administración y la respuesta de la enfermedad en que se encuentra. También hay que preguntar por episodios previos de SLC/CRS o ICANS y comprobar si el paciente lleva tarjeta de alerta. Cualquier pausa, reinicio o cambio corresponde al equipo tratante[9,15-18].

Los Acs biespecíficos son terapias redireccionadoras de linfocitos T. En su perfil de toxicidad se encuentra el SLC/CRS o la neurotoxicidad que ocurren en más del 90% de los casos durante el primer ciclo. Para mitigar estos riesgos, los pacientes inician el primer ciclo con un régimen de escalada de dosis que puede realizarse en régimen hospitalario o ambulatorio. Los pacientes que reciben la pauta en régimen ambulatorio están identificados con una tarjeta de alerta que debe actuar como mecanismo de evaluación rápida en urgencias. Más allá de la pauta de escalada, la principal complicación y causa de muerte de estas terapias son las infecciones. Ante fiebre, hipotensión o hipoxia, valorar CRS e infección a la vez[9,11,15,17].

En el caso de la terapia CAR-T, los riesgos de CRS o neurotoxicidad precoz se circunscriben a las primeras 4 semanas, donde le paciente puede estar ingresado o formar parte de un programa ambulatorio. ICANS y otras neurotoxicidades pueden aparecer junto con CRS, después de este o sin CRS. El momento y la presentación varían según el tratamiento. Si surge un síntoma neurológico nuevo, hace falta una valoración urgente, descartar otras causas y consultar con Hematología. Mas allá de las primeras 4 semanas los pacientes pueden presentar otras toxicidades neurológicas tardías que se abordan más adelante en esta monografía[11,13,15,17].

En Atención Primaria, ante fiebre o hipotermia, escalofríos, disnea, hipotensión, diarrea persistente, sangrado o deterioro general, confirmar qué terapia recibe el paciente y cuándo fue la última dosis. La confusión, los cambios del lenguaje o la escritura, las convulsiones, la pérdida de equilibrio o la debilidad también son señales de alarma. Revisar la profilaxis, comprobar la tarjeta de alerta y contactar pronto con Hematología. La inestabilidad, la hipoxemia, la sospecha de infección grave o los síntomas neurológicos requieren derivación hospitalaria inmediata. No atribuir la fiebre de entrada a un efecto benigno[15-18].

En Urgencias, la primera valoración incluye ABCDE, constantes seriadas, glucemia y exploración neurológica; añadir ICE cuando corresponda. Solicitar hemograma, coagulación, función renal y hepática, electrolitos y calcio. El lactato, los cultivos, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina y la imagen se solicitan según la clínica, sin interpretar ningún marcador de forma aislada. Infección y CRS pueden coincidir: valorar ambas posibilidades y avisar pronto a Hematología. Si se sospecha sepsis, iniciar tratamiento sin demora. Ni unos neutrófilos normales ni una radiografía inicial normal descartan infección. La PCR, la ferritina y la procalcitonina tampoco distinguen por sí solas una infección de CRS. No iniciar ni reiniciar inmunoterapia desde Urgencias; consultar al equipo tratante[15-18].

El riesgo de infección puede mantenerse durante el tratamiento con biespecíficos y más de 1 año tras el CAR-T, incluso con neutrófilos normales. Pueden contribuir el propio mieloma, los tratamientos previos, la hipogammaglobulinemia, la linfopenia, las citopenias y los corticoides. Se observan infecciones bacterianas, víricas y oportunistas, incluidas reactivaciones virales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* La prevención y la vigilancia deben ajustarse a la terapia y a los antecedentes de cada paciente, con el equipo tratante[4,5,10,16,18].

Puntos de seguridad: no atribuir toda fiebre o deterioro a los CRS, y no descartar infección porque los neutrófilos sean normales o la radiografía inicial no muestre cambios. Ante infección grave, CRS, neurotoxicidad u otra toxicidad relevante, consultar con el equipo responsable antes de cambiar la pauta. La siguiente dosis, una nueva escalada o la suspensión del tratamiento se deciden según la ficha vigente y la valoración especializada[9,11,15-18] (Tabla 3).

Tabla 3. Toxicidades inmunológicas y complicaciones de clase con relevancia asistencial

Toxicidad o complicación	Manifestaciones relevantes	Implicación para Urgencias y Atención Primaria
Infecciones	Bacterianas, víricas y oportunistas; pueden ser graves con neutrófilos normales.	Valorar foco, estado inmunitario, profilaxis, cultivos e imagen; una radiografía inicial normal no excluye infección.
Hipogammaglobulinemia	Frecuente y especialmente relevante con terapias dirigidas a BCMA.	Revisar IgG y antecedentes de infecciones graves o recurrentes; coordinar prevención y reposición con Hematología.
Citopenias y linfopenia	Neutropenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia de intensidad y duración variables.	Buscar infección, sangrado y otras causas; consultar ficha técnica y Hematología antes de modificar el tratamiento.
CRS	Fiebre, hipotensión e hipoxia; cronología y gravedad variables.	Graduar con criterios ASTCT, evaluar infección a la vez y activar el protocolo especializado.
ICANS y neurotoxicidad no ICANS	Afasia, disgrafía, confusión, somnolencia, convulsiones; pueden existir manifestaciones tardías o cerebelosas.	Exploración e ICE seriados si procede; descartar causas alternativas y derivar urgentemente.
Toxicidades según diana y modalidad	Pueden incluir diarrea, alteraciones cutáneas/orales, neuropatía, hepatotoxicidad o reacciones de administración.	Relacionar con terapia y cronología, sin atribución automática; consultar ficha técnica y Hematología.

BCMA: *B-cell maturation antigen;* CRS: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy.

La prevención empieza por revisar antecedentes de infección y estado inmunológico (IgG, linfocitos, CD4) y calendario vacunal: debe revisarse individualmente frente a COVID-19, gripe, neumococo, herpes zóster y otras indicaciones[7]. La inmunosupresión puede reducir la respuesta a las vacunas. Las vacunas vivas están contraindicadas durante la inmunosupresión profunda y después de terapias celulares hasta que exista recuperación inmunitaria y el equipo especializado confirme que pueden administrarse. La profilaxis frente a herpes simple o zóster y *Pneumocystis,* otras medidas antimicrobianas y la reposición de Igs se deciden según la terapia, su duración, las citopenias y el riesgo individual. En los pacientes tratados con biespecíficos anti-BCMA debe hacerse reposición de Igs de forma precoz; en CAR-T anti-BCMA, vigilar IgG y reponer según protocolo, con especial atención a IgG < 400 mg/dL o infecciones graves o recurrentes. Acordar con Hematología o Infecciosas qué vigilar y durante cuánto tiempo[4,5,8,10,16,18,19].

Fiebre en el paciente con mieloma

La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en los pacientes con mieloma. En la mayoría de los casos se tratará de un cuadro infeccioso. Se deben tener en cuenta otras etiologías que constituyen una URGENCIA como el SLC/CRS en aquellos pacientes que estén recibiendo la pauta de escalada inicial de un Ac biespecífico o en las 4 primeras semanas tras la terapia CAR-T.

La etiología de las infecciones en mieloma ha variado sustancialmente desde la introducción de las nuevas modalidades de inmunoterapia. Previo a su utilización, la mayoría de las infecciones de estos pacientes eran respiratorias y urinarias, fundamentalmente bacterianas, con especial predominancia de gérmenes encapsulados como *S. pneumoniae, H. influenzae* o *Listeria.* Tras la introducción de la inmunoterapia ha habido un aumento en la tasa de infecciones virales, sobre todo virus respiratorios —gripe, VRS y SARS-CoV-2—, virus de la familia herpes como CMV y aumento de infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*[6].

El riesgo de infección grave aumenta en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico o una recaída, durante los primeros meses de tratamientos intensivos y en escenarios de enfermedad refractaria con múltiples líneas previas. Tras CAR-T, las primeras 4 semanas requieren especial vigilancia por posibles complicaciones inmunológicas; el riesgo infeccioso puede persistir después. Como factores dependientes del paciente, aumentan el riesgo infeccioso la edad avanzada, el mal estado funcional (ECOG > 2) y la presencia de insuficiencia renal (Figura 1).

¿Cuándo contactar INMEDIATAMENTE con Hematología?

1) Fiebre durante la fase de escalada de un biespecífico o < 4 semanas de la infusión de un CAR-T.

2) Insuficiencia respiratoria/ hipotensión.

3) Síntomas neurológicos: confusión desorientación, mareo, convulsiones, ataxia.

4) Deterioro clínico rápido.

Manejo de una fiebre

1) No esperar a los resultados del laboratorio. Si se sospecha infección grave o neutropenia febril, la primera dosis de antibiótico intravenoso debe administrarse en la primera hora desde la llegada a Urgencias (idealmente en los primeros 30-45 minutos). Solicitar hemograma, bioquímica, lactato, cultivos, PCR y procalcitonina, sin retrasar el tratamiento. La PCR y la procalcitonina ayudan a valorar la evolución, pero no descartan por sí solas infección, ni diferencian con seguridad infección de CRS.

2) Solo en pacientes cuidadosamente seleccionados como de bajo riesgo, estables y sin sospecha de CRS ni fase de escalada de un biespecífico, puede considerarse tratamiento oral ambulatorio tras valoración y observación. Elegir la pauta según el protocolo local, alergias y resistencias; las guías de neutropenia febril suelen recomendar una fluoroquinolona asociada a amoxicilina-clavulánico (o alternativa por alergia), no amoxicilina o

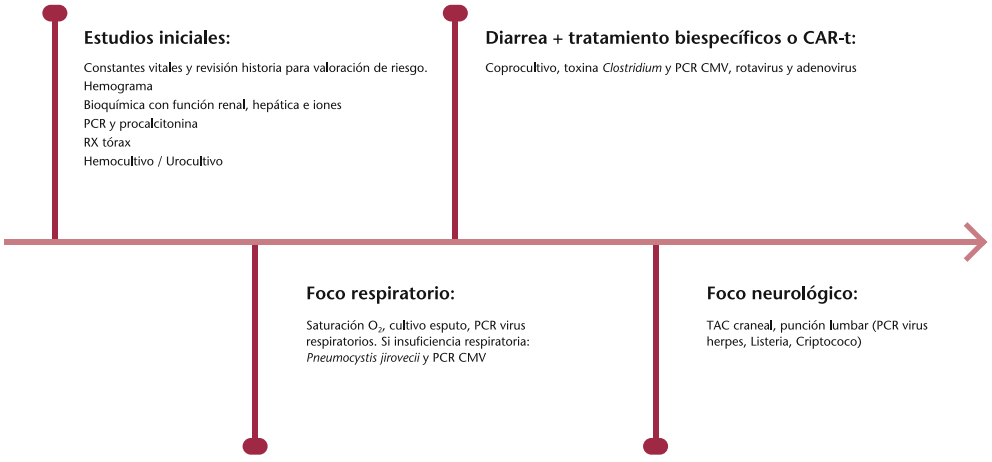


Figura 1. Estudios complementarios en un paciente con mieloma múltiple y fiebre.

Tabla 4. Gradación del síndrome de liberación de citocinas según criterios de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy

Parámetro clínico	Grado 1 (Leve)	Grado 2 (Moderado)	Grado 3 (Grave)	Grado 4 (Vital / UCI)
Fiebre	Temperatura > 38ºC	Temperatura > 38ºC	Temperatura > 38ºC	Temperatura > 38ºC
Hipotensión	Ninguna	Presente, no requiere vasopresores	Requiere 1 vasopresor	Requiere múltiples vasopresores
Hipoxia	Ninguna	Requiere cánula nasal de bajo flujo < 6 L/min	Requiere cánula nasal de alto flujo, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o Venturi	Requiere presión positiva (CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea; BiPAP: Presión positiva en la vía aérea a dos niveles; UCI: unidad de cuidados intensivos.

azitromicina en monoterapia. Si el riesgo es intermedio, administrar la primera dosis intravenosa y observar antes del alta[14].

Criterios de ingreso: neutropenia < 500/microl, neumonía, insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica, clínica neurológica.

3) Riesgo alto o muy alto: comunicación inicial con Hematología y antibioterapia empírica de amplio espectro precoz con cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico, según foco, alergias, resistencias y protocolo local. Si se sospecha infección relacionada con catéter, celulitis u otro foco que lo indique, añadir cobertura frente a grampositivos. En sepsis, hipotensión o *shock,* valorar añadir amikacina según protocolo y riesgo de microorganismos resistentes.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

El SLC/CRS es una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por una activación intensa del sistema inmune. Debe sospecharse por la aparición de fiebre tras la administración de una terapia CAR-T o de un Ac biespecífico. La cronología es clave para sospechar un CRS; infección y CRS pueden coexistir[9,10,11].

a) Con los Acs biespecíficos, el SLC suele aparecer durante la escalada o la primera dosis completa (a las 24-72 horas de cada dosis); el momento y la duración varían entre terapias. Consultar la ficha técnica y el plan de Hematología[9,11,15,17].

b) CAR-T: el CRS aparece entre el día 1-21 tras la infusión; el momento varía según la plataforma. La cronología de cada producto debe confirmarse en la ficha técnica y en el plan de Hematología.

¿Qué síntomas presenta?

La fiebre es el síntoma más frecuente y muchas veces el único; en la valoración inicial no puede distinguirse con seguridad de un episodio infeccioso, por lo que se deben realizar estudios diagnósticos para descartar ambos. Puede asociarse malestar general, fatiga, cefalea o mialgias. Existe una escala internacional de gradación de severidad[11]. La fiebre aislada sería un grado 1, mientras que la coexistencia de hipotensión o disnea serían formas más graves que deben considerarse urgencias vitales y precisan tratamiento inmediato con anti-IL-6: tocilizumab. La escala ASTCT gradúa el SLC por la fiebre atribuible al síndrome, la hipotensión y la necesidad de oxígeno. Si los antitérmicos o el tratamiento anticitocinas han ocultado la fiebre, se consideran la hipotensión o la hipoxia no explicadas por otra causa[11,15,17] (Tabla 4).

Manejo inicial

1. Monitorización frecuente de constantes vitales y evolución clínica.
2. Soporte hemodinámico y respiratorio ajustado al grado y al estado de volumen.
3. Administración inmediata de Tocilizumab 8 mg/kg en todos los grados 2 o superior y en grado 1 persistente a criterio de Hematología.
4. Derivación precoz a la unidad de cuidados intensivos (UCI) ante inestabilidad hemodinámica, soporte respiratorio avanzado o fracaso multiorgánico.

Todo paciente con sospecha de CRS debe ser derivado de forma inmediata a Hematología. En la mayoría de los centros, los pacientes en riesgo disponen de una tarjeta identificativa para su rápida valoración y derivación. En los hospitales donde se administre terapia CAR-T o Acs biespecíficos de forma ambulatoria debe existir un circuito de valoración rápida en Urgencias, consensuado con Hematología, y disponibilidad inmediata de al menos una dosis de Tocilizumab con acceso rápido a una dosis adicional según ficha técnica y protocolo local. La administración precoz puede ser decisiva.

Neurotoxicidad

Las nuevas inmunoterapias pueden desencadenar varios tipos de toxicidades neurológicas. La sospecha diagnóstica depende de la cronología y exposición a CAR-T o biespecífico.

1. ICANS: neurotoxicidad precoz que aparece durante la fase de escalada o el primer ciclo de un paciente con Acs biespecíficos o durante las 4 primeras semanas tras la terapia CAR-T: puede ser concomitante o posterior al CRS: cursa como desorientación, lentitud mental, cambios de conducta, afasia, confusión, alteraciones en la es-

Tabla 5. Escala ICE

Dominio evaluado	Descripción y Pregunta / Prueba	Puntuación
1. Orientación	Preguntar por: – Año (1 pt) – Mes (1 pt) – Ciudad actual (1 pt) – Hospital/Centro (1 pt)	0 - 4
2. Denominación	Mostrar 3 objetos cotidianos (ej. bolígrafo, reloj, llaves) y pedir que los nombre (1 punto por cada acierto).	0 - 3
3. Seguimiento de órdenes	Dar una orden sencilla de dos pasos (ej. "Muestre dos dedos y luego saque la lengua").	0 - 1
4. Escritura	Pedir al paciente que escriba una frase completa y coherente (ej. "Hoy hace un buen día en el hospital").	0 - 1
5. Atención	Conteo hacia atrás: pedir que cuente desde 100 restando de 10 en 10 (100, 90, 80,70, 60).	0 - 1
Puntuación total	Suma de los 5 dominios.	0 - 10

critura o convulsiones. La escala ICE se utiliza como forma de evaluación precoz. El paciente y sus cuidadores deben recibir instrucciones para reconocer los cambios y utilizar la escala ICE en domicilio cuando así lo indique el equipo tratante[11] (Tablas 5 y 6).

2. Ataxia o toxicidad cerebelosa: se han descrito con terapias dirigidas frente a GPRC5D, incluidos Acs biespecíficos y CAR-T. La evidencia disponible es limitada y la frecuencia y cronología pueden variar. Pueden cursar con mareo, sensación vertiginosa, ataxia, nistagmo o temblor intencional[12].

3. Neurotoxicidad retardada: se han descrito cuadros tardíos tras algunas terapias CAR-T anti-BCMA, entre 1 y 6 meses después de la infusión. La cronología y la presentación varían y requieren valoración neurológica y hematológica[13].

a) Parálisis de nervios craneales: la más frecuente parálisis de VII par.

b) La neuropatía periférica puede deberse al mieloma, a tratamientos previos o actuales, a alteraciones metabólicas, a compresión o a un proceso inmunitario. Para establecer la causa hace falta valorar estas posibilidades.

c) Debilidad progresiva, arreflexia, disautonomía o dificultad respiratoria pueden indicar un síndrome de Guillain-Barré o una polirradiculoneuropatía y requieren atención neurológica urgente.

d) Trastornos del movimiento o neurodegenerativos: parkinsonismos.

Manejo inicial: todo paciente con síntomas neurológicos tras terapia CAR-T o biespecíficos debe ser derivado de forma urgente para valoración por Hematología y Neurología. Los pacientes con ICANS de grado 2 o superior precisan valoración hospitalaria urgente y nivel de monitorización acorde a la gravedad; los grados 3-4 suelen requerir UCI. El tratamiento inicial del ICANS es una urgencia y puede incluir dexametasona 10 mg IV cada 6 horas o metilprednisolona 1 mg/kg cada 12-24 horas, según grado y protocolo especializado[11].

Los 10 mensajes clave para recordar

1. El tratamiento recibido es tan importante como el diagnóstico de mieloma.
2. La neutropenia ya no es suficiente para valorar el riesgo infeccioso.
3. IgG < 400 mg/dL, infecciones graves o recurrentes y tratamiento con modalidades de alto riesgo identifican a pacientes que requieren valoración de reposición de inmunoglobulinas.
4. Los pacientes tratados con inmunoterapia pueden presentar inmunodeficiencia profunda, aunque mantengan neutrófilos normales.
5. Toda fiebre 24-72 horas tras cada dosis de escalada de un biespecífico o en el primer mes tras CAR-T debe hacer pensar en CRS: la cronología es la clave.
6. Infección y CRS pueden coexistir.
7. La afasia y la alteración de la escritura son signos precoces de ICANS.
8. Ataxia, nistagmo y vértigo en pacientes tratados con terapias anti-GPRC5D deben hacer considerar toxicidad cerebelosa, sin dejar de descartar otras causas.
9. Las infecciones continúan siendo la principal causa de muerte de los pacientes con mieloma. El tratamiento precoz es vital.
10. La comunicación precoz con Hematología mejora la seguridad del paciente y reduce complicaciones evitables.

Tabla 6. Gradación ICANS

Parámetro Clínico	Grado 1 (Leve)	Grado 2 (Moderado)	Grado 3 (Grave)	Grado 4 (Vital / UCI)
Puntuación ICE	7-9	3-6	0-2 (o afasia global con ICE 0).	0 (paciente inubicable/coma).
Nivel de consciencia	Despierta espontáneamente	Despierta a la voz	Despierta solo ante estímulos táctiles.	No registrable/Estupor profundo o coma.
Crisis comiciales	No aplica	No aplica	Convulsión única autosolucionada o EEG anormal reversible.	Estado epiléptico prolongado (> 5 min) o crisis repetitivas.
Déficit motor	Ausente	Ausente	Debilidad motora focal profunda (hemiparesia / paraparesia).	Parálisis severa/Plejías.
Edema cerebral / HIC	Ausente	Ausente	Edema focal en neuroimagen.	Edema cerebral difuso, postura de descerebración/ decorticación, tríada de Cushing.

HIC: hipertensión intracraneal; EEG: electroencefalograma; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 7. Otras complicaciones relevantes[2]

Complicación en Urgencias	Manejo inicial crítico y derivación desde Urgencias y Atención Primaria
Mal control del dolor	Valorar causa, intensidad y posible fractura o compresión. Individualizar analgesia, evitar AINE si hay lesión renal o riesgo hemorrágico y vigilar sedación y estreñimiento.
Insuficiencia renal aguda	Valorar volemia y diuresis; reponer cristaloides si existe hipovolemia, con control estrecho y evitando sobrecarga. Retirar nefrotóxicos evitables y ajustar dosis. SI severa: contactar urgentemente con Hematología y nefrología; diálisis según indicación clínica.
Hipercalcemia maligna	Confirmar calcio corregido o ionizado, función renal y ECG. Hidratar con cristaloides según volemia y comorbilidad; no usar furosemida de rutina. Ajustar tratamiento antirresortivo a función renal y considerar calcitonina en cuadros graves según protocolo.
Toxicidad cardiovascular (HTA, insuficiencia cardiaca, angina)	Evaluar constantes, ECG y biomarcadores según clínica. Tratar según el cuadro y el protocolo. Administrar oxígeno solo si hay hipoxemia; ante dolor torácico, descartar síndrome coronario y otras urgencias.
Fractura o compresión medular	Dolor axial nuevo con déficit, anestesia perineal o alteración de esfínteres: inmovilización prudente, analgesia, RM urgente —idealmente de toda la columna— y aviso inmediato a Hematología y al equipo quirúrgico/radioterápico. No esperar a radiografía simple ni a respuesta analgésica.
Anemia y transfusión	Valorar síntomas, rapidez del descenso, comorbilidad y sangrado; decidir transfusión según situación clínica y protocolo. Avisar al banco de sangre si recibe anticuerpos anti-CD38, porque pueden interferir con las pruebas pretransfusionales.
Trombocitopenia	Valorar sangrado, recuento, causa y tratamientos antitrombóticos. Indicar transfusión según sangrado, procedimiento previsto y protocolo local; revisar anticoagulación y consultar con Hematología.
Neutropenia febril y uso de G-CSF	La fiebre con neutropenia requiere antibiótico intravenoso empírico precoz y valoración de ingreso. Considerar G-CSF en pacientes seleccionados de alto riesgo, según causa, duración prevista de la neutropenia y protocolo de Hematología.
Síndrome de hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, sangrado mucoso o confusión con paraproteína elevada: emergencia hematológica. Avisar urgentemente a Hematología/Aféresis; no esperar el resultado de viscosidad si la clínica es convincente. Evitar transfusión no urgente de hematíes antes de controlar la hiperviscosidad sintomática.
Atención Primaria	Confirmar modalidad de tratamiento y fecha de la última dosis, revisar tarjeta de alerta y profilaxis. Derivar de inmediato ante fiebre, hipotensión, hipoxemia, síntomas neurológicos, oliguria, dolor axial con déficit o deterioro rápido; coordinar el seguimiento con Hematología.

AINE: antinflamatorio no esteroideo; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; RM: resonancia magnética.

Bibliografía

1 Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22:680-700.

2 Long B, McCurdy A, Koyfman A, Rosenberg H. An emergency medicine review: Multiple myeloma and its complications. Am J Emerg Med. 2025;88:172-9.

3 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99:1802-24.

4 Wang H, Chen J. Impact of Qualitative and Quantitative Immunoparesis on Early Infection Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2026;18:e2026062.

5 Garfall AL, Stadtmauer EA. Understanding Infection Risk with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. Blood Cancer Discov. 2023;4:427-9.

6 Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Infecciones en mieloma múltiple: desde la biología hasta la prevención. Versión 3 [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2025/03/25/Guia_infecciones_digital_V3.pdf

7 Zorger AM, Hirsch C, Baumann M, Feldmann M, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, et al. Vaccines for preventing infections in adults with haematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2025;5:CD015530.

8 Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. Lancet Haematol. 2022;9:e143-e161.

9 Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NWCJ, Leleu X, Gállego Pérez-Larraya J, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2024;25:e205-e216. Correcciones: Lancet Oncol. 2024;25:e284 y 2025;26:e186.

10 Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Baljevic M, D'Souza A, Pappas PG, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. Br J Haematol. 2023;203:736-46.

11 Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:625-38.

12 Pan D, Kumar A, Lipof JJ, Chung A, Wolf JL, Martin TG 3rd, et al. Emerging GPRC5D-targeted therapies for multiple myeloma: a comprehensive review. Expert Opin Biol Ther. 2025;34:379-89.

13 Graham CE, Velasco R, Alarcon Tomas A, Stewart OP, Dachy G, Del Bufalo F, et al. Non-ICANS neurological complications after CAR T-cell therapies: recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. Lancet Oncol. 2025;26:e203-e213.

14 Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. J Clin Oncol. 2006;24:4129-34.

15 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de Información online de Medicamentos. Fichas técnicas vigentes [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

16 Reynolds G, Scheffer Cliff ER, Mohyuddin GR, Popat R, Midha S, Ng Liet Hing M, et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2023;7:5898-903.

17 Ludwig H, Terpos E, van de Donk NWCJ, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, 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:e255-e269.

18 Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with multiple myeloma receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. Blood Cancer J. 2023;13:116.

19 Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, et al. IVIg use associated with ten-fold reduction of serious infections in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies. Blood Cancer Discov. 2023;4:440-51.

Anexos

Anexo 1. Modalidades inmunoterapéuticas y perfil de toxicidad

Familia	Principio activo	Perfil de toxicidad
Inhibidores del Proteasoma	Bortezomib (V) Carfilzomib (K)	Neuropatía periférica (altamente limitante con Bortezomib). Cardiotoxicidad (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca e isquemia con Carfilzomib). Trombocitopenia cíclica. Riesgo de Herpes Zóster.
Inmunomoduladores	Lenalidomida (R) Pomalidomida (P)	Mielosupresión (neutropenia/trombocitopenia). Alto riesgo tromboembólico (exige tromboprofilaxis). Rash cutáneo y mareos.
Acs Monoclonales AntiCD38	Daratumumab (D) Isatuximab (I)	Reacciones infusionales (especialmente en la 1ª dosis). Hipogammaglobulinemia profunda e infecciones de repetición. Interferencia analítica en pruebas de laboratorio (Test de Coombs falso +). Riesgo reactivación herpes zoster.
Ac Biespecíficos anti-BCMA	Teclistamab Elranatamab Linvoseltamab Etentamig	Síndrome de liberación de citoquinas (CRS) e ICANS (neurotoxicidad). Inmunosupresión celular severa (linfopenia T CD4/CD8 prolongada) e hipogammaglobulinemia severa (requiere soporte con Igs IV). Alto riesgo infección. Alto riesgo de infecciones oportunistas (CMV, PNC). Citopenias.
Biespecíficos anti-GPRC5D	Talquetamab	CRS e ICANS. Ataxia, nistagmo, sde cerebeloso, vértigo. Toxicidades específicas fuera de diana: Disgeusia/ageusia (alteración severa del gusto), pérdida de peso y anorexia. Toxicidades cutáneas, descamación y afectación ungueal. Alto riesgo infecciones. Menor riesgo de hipogammaglobulinemia severa y menor riesgo de infecciones oportunistas que BCMA. Citopenias.
Terapias CAR-T	Ide-cel Cilta-cel ARI0002H Anito-cel	CRS y ICANS de aparición temprana post-infusión. Síndrome de activación macrofágica: GRAVE. Citopenias bifásicas prolongadas (fase de depleción profunda y recuperación tardía). Alto riesgo infeccioso. Hipogammaglobulinemia profunda y persistente (requiere soporte con Igs IV).
Anticuerpos Conjugados (ADC)	Belantamab mafodotin	Toxicidad corneal /Queratopatía (visión borrosa, ojo seco y pérdida de agudeza visual que exige monitorización oftalmológica estricta). Trombocitopenia de carácter cíclico.
Inhibidores de XPO1	Selinexor	Toxicidad gastrointestinal (náuseas intensas, anorexia y pérdida de peso). Astenia profunda, trombocitopenia e hiponatremia.
Alquilantes y Corticoides	Melfalán Melflufen Ciclofosfamida Dexametasona	Alquilantes: Mielosupresión prolongada Citopenias. Riesgo infeccioso moderado. Bajo riesgo infecciones oportunistas. Corticoides: Hiperglucemia, insomnio, miopatía y potente inmunosupresión global. Aumentan riesgo infeccioso.

La mayoría de fármacos se reciben en combinación y se identifica la combinación con cada una de las letras que aparecen entre paréntesis en la Tabla: p ej: daratumumab+ lenalidomida + dexametasona aparecerá en el informe clínico como "DRd". Las combinaciones con IPs presentan menor riesgo infeccioso que las combinaciones con IMIDs.

Anexo 2. Requisitos clínicos y organizativos para considerar manejo ambulatorio de la fiebre en un paciente seleccionado

Característica variable clínica	Puntuación asignada
Carga de síntomas de la fiebre (Gravedad clínica inicial):	
Sin síntomas o síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Síntomas severos/agónicos	0
Ausencia de hipotensión (presión arterial sistólica > 90 mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido (o mieloma sin complicaciones severas) Sin historia de infección fúngica previa	4
Deshidratación que requiere fluidoterapia intravenosa:	
Ausente (no requiere)	3
Presente	0
Situación al inicio de la fiebre:	
Paciente ambulatorio al inicio de los síntomas	3
Paciente ingresado en el hospital	0
Edad del paciente:	
Menor de 60 años	2
60 años o más	0

1. Una puntuación MASCC ≥ 21 identifica bajo riesgo en algunos pacientes con neutropenia febril, pero no descarta SLC/ICANS ni clasifica por sí sola a quienes reciben Acs biespecíficos. Valorar también la estabilidad, el posible foco, las comorbilidades y la función orgánica, además del tratamiento, la fase de escalada y las posibilidades reales de seguimiento[14,15].
2. Estabilidad clínica mantenida: ausencia de hipotensión, hipoxemia, taquipnea, alteración del estado mental, dolor no controlado, sangrado relevante o deterioro rápido; constantes estables tras observación suficiente y sin necesidad de soporte intravenoso continuado.
3. Función orgánica sin deterioro agudo: creatinina y electrolitos sin cambios clínicamente relevantes, función hepática evaluada y ausencia de insuficiencia respiratoria, hipercalcemia sintomática u otra complicación activa del mieloma.
4. Entorno domiciliario seguro:
   – Estado neurológico basal conservado; en pacientes expuestos a inmunoterapia, ICE = 10 y ausencia de síntomas compatibles con ICANS u otra neurotoxicidad.
   – Apoyo domiciliario fiable durante las 24 horas siguientes, con cuidador informado cuando sea necesario.
   – Teléfono operativo, transporte disponible, distancia compatible con reevaluación rápida, instrucciones escritas y cita o contacto clínico garantizado en 24 horas. Si falta cualquiera de estas condiciones, debe favorecerse observación o ingreso.

Con la colaboración independiente de

