

**“IMPACTO DE LOS CUIDADOS DE ENFERMERÍA ESPECIALIZADA  
EN LA REDUCCIÓN DE TOXICIDADES ASOCIADAS A  
ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS EN PACIENTES CON MIELOMA  
MÚLTIPLE: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO”.**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**AUTOR: Silvia de las Casas García.**

**TUTOR: María Montealegre Sanz.**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA  
FACULTAD DE MEDICINA, SALUD Y DEPORTES  
CURSO ACADÉMICO 2024-2025**

## **ÍNDICE.**

### **Resumen, Abstract**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **1. Contexto de los anticuerpos biespecíficos.**

- 1.1 Definición, estructura y mecanismo de acción.
- 1.2 Clasificación de los BsAbs.
  - Anticuerpos biespecíficos con formato de Ig completa.
  - Fragmentos de anticuerpos biespecíficos sin región Fc.
- 1.3 Aplicación en mieloma múltiple (MM).
  - Justificación de su uso (eficacia demostrada, nuevas dianas terapéuticas).
  - Principales fármacos específicos estudiados.

#### **2. Principales toxicidades asociadas.**

- 2.1 Síndrome de liberación de citocinas (CRS).
  - Fisiopatología básica, manifestaciones y manejo clínico..
  - Escala de clasificación ASTCT 2019.
- 2.2 Neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS).
  - Fisiopatología básica, manifestaciones y manejo clínico.
  - Escala ICE para valorar ICANS 2019.

#### **3. Importancia de la intervención enfermera.**

- 3.1 Rol de la enfermería oncológica especializada.
  - Necesidad de vigilancia intensiva y detección precoz
  - Modelos de implementación de cuidados especializados y barreras.
- 3.2 Protocolos de cuidado y formación.
  - Protocolos de cuidados, existentes para terapias CAR-T, adaptados a anticuerpos biespecíficos.
  - Protocolo de formación.

#### **4. Evidencias previas y justificación del proyecto.**

- 4.1 Resultados en la literatura.
  - Datos sobre reducción de toxicidades con cuidados especializados en otras terapias avanzadas (CAR-T, ensayos previos).
  - Falta de estudios específicos en anticuerpos biespecíficos.
- 4.2 Necesidad de investigación.
  - Justificación de por qué es relevante evaluar protocolos enfermeros en esta población.

### **METODOLOGÍA**

#### **5. Objetivos e hipótesis**

- 5.1 Objetivo general
  - Objetivos específicos
- 5.2 Hipótesis principal.

## **6. Diseño del estudio**

- 6.1 Tipo de diseño.
- 6.2 Procedimiento de aleatorización
- 6.3 Justificación de la elección del diseño.

## **7. Población y muestra**

- 7.1 Población de estudio
  - Criterios de inclusión y criterios de exclusión
- 7.2 Tiempo de estudio
- 7.3 Tamaño muestral
- 7.4 Estrategia de muestreo

## **8. Intervención**

- 8.1 Descripción del protocolo de cuidados estándar.
- 8.2 Descripción del protocolo de cuidados enfermeros especializados
- 8.3 Formación del personal de enfermería
- 8.4 Escalas de evaluación a utilizar (ASTCT, ICE, CTCAE, Checklist de enfermería especializada)

## **9. Variables del estudio**

- 9.1 Variables principales (CRS, ICANS)
- 9.2 Variables secundarias (toxicidad combinada, adherencia del personal, eficiencia asistencial, tiempo de hospitalización, complicaciones adicionales)

## **10. Recogida de datos**

- 10.1 Procedimiento
- 10.2 Registro de datos y herramientas

## **11. Análisis estadístico**

- 11.1 Estadística descriptiva
- 11.2 Análisis inferencial.

## **12. Aspectos éticos**

- 12.1 Autorización del Comité de Ética de la Investigación (CEI).
- 12.2 Consentimiento informado
- 12.3 Confidencialidad y seguridad de los datos.
- 12.4 Consideraciones éticas de la aleatorización

## **13. Limitaciones y sesgos potenciales.**

## **14. Conclusiones y líneas futuras.**

## **15. Cuadro de búsqueda bibliográfica y Bibliografía.**

## **16. Anexos y glosario.**

## **Resumen.**

Los anticuerpos biespecíficos (BsAbs), representan una terapia inmunológica en creciente desarrollo y de elevada eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM), especialmente en el mieloma recidivante o refractario (MMRR). No obstante, su administración se asocia a toxicidades inmunológicas relevantes, como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS), que requieren una vigilancia clínica especializada. En este contexto, la enfermería onco-hematológica adquiere un papel fundamental en la detección precoz y estandarizada, así como en el manejo clínico de dichas complicaciones.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la implementación de protocolos de cuidados enfermeros especializados en la reducción de la incidencia del CRS y el ICANS en pacientes con MM tratados con BsAbs.

Se plantea un ensayo clínico aleatorizado, estratificado, paralelo y prospectivo en un solo centro. Los pacientes adultos, con diagnóstico de MM candidatos a tratamiento con BsAbs, se asignarán de forma aleatoria, con estratificación previa (edad, estadio de la enfermedad y líneas de tratamiento) a un grupo de control (que recibirá cuidados estándar), o de evaluación (que recibirá cuidados enfermeros especializados basados en protocolos estructurados y formación específica). Las variables principales serán la incidencia y gravedad del CRS e ICANS, evaluadas mediante criterios ASTCT y la escala ICE. Como variables secundarias se analizará la adherencia al protocolo y el tiempo de hospitalización.

Se prevé que la implementación de protocolos de cuidados especializados permita una monitorización más estrecha de las toxicidades inmunológicas, favoreciendo la detección precoz y limitando la progresión del CRS y del ICANS durante el tratamiento con BsAbs. Así mismo, esta intervención, podría mejorar de forma significativa la seguridad del tratamiento con BSABs en pacientes con MM, reforzando el rol de enfermería avanzada en terapias inmunológicas complejas.

**PALABRAS CLAVE:** Mieloma múltiple (MM), anticuerpos biespecíficos (BsAbs), enfermería onco-hematológica, cuidados especializados, síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células efectoras (ICANS), neurotoxicidad

## **Abstract.**

Bispecific antibodies (BsAbs) are an emerging immunotherapy with high efficacy in multiple myeloma (MM), particularly in relapsed or refractory cases. However, their administration can cause significant immune-related toxicities, such as cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), which require specialized clinical monitoring. In this context, onco-hematology nursing plays a key role in the early detection and management of these complications.

The aim of this study is to evaluate the impact of specialized nursing care protocols on reducing the incidence and severity of CRS and ICANS in MM patients treated with BsAbs. A prospective, stratified, randomized clinical trial is proposed, in which patients will be assigned to either a control group (standard care) or an intervention group (specialized care based on structured protocols and specific training). The primary outcomes are the incidence and severity of CRS and ICANS, while secondary outcomes include protocol adherence and length of hospital stay.

It is expected that implementing specialized nursing care will improve monitoring, facilitate early detection, and limit the progression of these toxicities, enhancing the safety of BsAb treatment and reinforcing the role of advanced nursing in complex immunotherapies.

**Keywords:** Multiple myeloma (MM), bispecific antibodies (BsAbs), onco-hematology nursing, specialized nursing care, cytokine release syndrome (CRS), immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), neurotoxicity.

## **1. Contexto de los anticuerpos biespecíficos**

### **1.1 Definición, estructura y mecanismo de acción.**

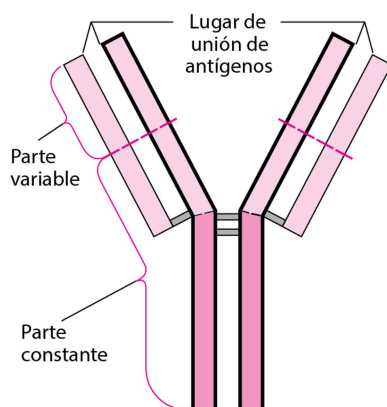
#### **Definición.**

Los anticuerpos biespecíficos (BsAbs), son anticuerpos diseñados genéticamente, para unirse a dos antígenos distintos o epítopos.

Se usan en el tratamiento de neoplasias hematológicas, como el mieloma múltiple (MM) o en MM recidivante y refractaria (MMRR), así como en Linfoma no Hodgkin (LNH) y otras neoplasias. Su uso en tumores sólidos se está investigando..

Los BsAbs, redirigen la citotoxicidad de los linfocitos T hacia las células tumorales, formando una sinapsis artificial entre ambos (1, 2 Y 3).

#### **Estructura.**



**( Dibujo de un BsAbs  
extraído del *Manual MSD*)**

Una molécula de anticuerpos tiene forma de "Y". La molécula consta de

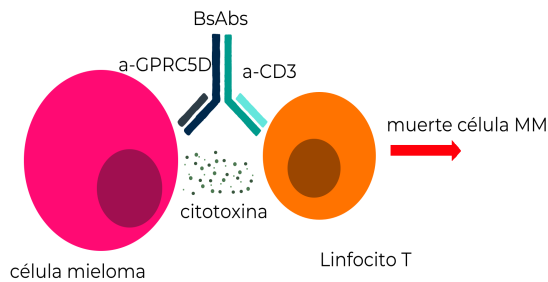
2 partes:

- **Parte variable:** esta parte varía de un anticuerpo a otro, según qué antígeno sea el objetivo del anticuerpo. Las partes variables son las encargadas de reconocer dos antígenos diferentes: uno en la célula tumoral y otro en el linfocito T.

- **Parte constante:** esta parte es una de las 5 estructuras distintas que determinan el tipo de anticuerpo: IgG, IgM, IgD, IgE, o IgA. Esta parte es la misma en cada tipo.

## Mecanismo de Acción.

1. Los BsAbs se unen simultáneamente a: un linfocito T (vía CD3) y a una célula tumoral (vía BCMA o GPRC5D).



2. Esta unión provoca un acercamiento físico entre ambas células, generando una sinapsis inmunológica artificial.

*(dibujo del mecanismo de acción de un BsAbs, extraído de La Comunidad Española del paciente con MM)*

3. Esta sinapsis artificial activa al linfocito T y desencadena la destrucción de la

célula tumoral.(1, 2,4)

## 1.2 Clasificación de los BsAbs.

Los BsAbs se pueden dividir, por su estructura, en aquellos que poseen un fragmento cristalizante (Fc), es decir, una estructura muy parecida a la inmunoglobulina (Ig) y los que no.

Se han utilizado varias tecnologías de fabricación para la síntesis de BsAbs, cada una de las cuales ha dado como resultado construcciones con propiedades estructurales y farmacológicas únicas.

### 1. Anticuerpos biespecíficos con formato de Ig completa.

Imitan la estructura de un anticuerpo IgG normal, pero modificado genéticamente para que se pueda unir a dos antígenos distintos (1, 4)

Se conocen como IgG-like con Fc completo.

→ Fármacos como: epcoritamab, glofitamab y mosunetuzumab

### 2. Fragmentos de anticuerpos biespecíficos sin región Fc.

Se conocen por los tipo BiTE (by specific T-cell engager), en castellano, activador específico de células T (2, 8).

→ Fármacos como: Blinatumomab, teclistamab y talquetamab.

Existe un tercer tipo denominado **anticuerpo específico multivalente**, que combina más de dos sitios de unión (tri-específicos o tetravalentes) (12), que están en desarrollo.

## 1.3 Aplicación en MM.

### Justificación de su uso (eficacia demostrada, nuevas dianas terapéuticas).

El uso de los BsAbs, se usan en neoplasias hematológicas, pero sobre todo en MMRR, por varios motivos:

- Las células del mieloma expresan **BCMA** (B-cell maturation antigen) casi de forma universal, y también **GPRC5D**, lo que permite un ataque dirigido con BsAbs sin afectar tanto a células sanas (1, 3).

- Estas dianas no están casi presentes en células sanas, por lo que se reduce la toxicidad.
- El MM, se concentra en la médula ósea (MO), ahí también se pueden reclutar gran cantidad de células T, facilitando una respuesta citotóxica focalizada.
- Existen BsAbs, tipo BiTE, que son eficaces en la MO inmunosuprimida.
- Se suele tratar MMRR, ofreciendo una nueva vía terapéutica, independientemente de los tratamientos previos (3, 4, 10).
- Presentan una respuesta rápida y profunda con tasas de respuesta alta incluso en tumoraciones multireflactarias y en pocas sesiones (8, 11).
- Requieren cuidados de enfermería avanzada, para minimizar efectos adversos (7, 9), como CRS (síndrome de liberación de citoquinas) e ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes).

En conclusión los BsAbs, son bastante efectivos en el MMRR, ya que expresan antígenos específicos (BCMA, GPRC5D) que los BsAbs reconocen fácilmente. Además, los pacientes con MMRR, suelen tener pocas opciones de tratamiento, por lo que los BsAbs, son una alternativa necesaria.

#### **Principales fármacos específicos estudiados.**

Estos son los BsAbs, aprobados por la EMA y utilizados en España, por indicación médica y objetivo específico (blanco), que reconoce y ataca.

TABLA DE ANTICUERPOS IgG-like CON Fc COMPLETO, APROBADOS POR EMA (07/2025)

<b>FÁRMACO</b>	<b>BLANCO</b>	<b>INDICACIÓN TERAPÉUTICA</b>
<b>Epcoritamab</b>	CD20 × CD3	Linfoma no Hodgkin (LNH)
<b>Glofitamab</b>	CD20 × CD3	Linfoma difuso B grandes
<b>Mosunetuzumab</b>	CD20 × CD3	Linfoma folicular recidivante o refractario tras ≥2 líneas previas

TABLA DE ANTICUERPOS TIPO BiTE, APROBADOS POR EMA (07/2025)

<b>FÁRMACO</b>	<b>BLANCO</b>	<b>INDICACIÓN TERAPÉUTICA</b>
<b>Blinatumomab</b>	CD19 X CD3	LLA (Leucemia linfoblástica aguda)
<b>Teclistamab</b>	BCMA X CD3	MMRR
<b>Talquetamab</b>	GPRC5D X CD3	MM

Si bien los BsAbs ofrecen respuestas terapéuticas prometedoras, su perfil de toxicidad plantea desafíos clínicos que deben abordarse mediante una monitorización especializada

## **2. Principales toxicidades asociadas.**

Los fármacos han demostrado su eficacia clínica. Los BsAbs están diseñados para reconocer simultáneamente un antígeno tumoral y un antígeno en células T, redirigiendo la respuesta inmunitaria contra las células malignas, pero presentan efectos adversos característicos como el CRS e ICANS, con manifestaciones leves o cuadros potencialmente mortales.

### **2.1 Síndrome de liberación de citocinas (CRS).**

#### **Fisiopatología básica.**

El CRS es una respuesta inflamatoria sistémica que se produce por la activación masiva de linfocitos T, tras la administración de BsAbs, en mayor medida los que se dirigen a CD3 y un antígeno tumoral, como CD20 o BCMA (1, 3 Y 4).

- Los BsAbs redirigen los linfocitos T hacia las células tumorales al unirse a la vez al CD3 en las células T y a un antígeno tumoral (BCMA, GPRC5D, CD20) (2, 4).
- Esta interacción provoca una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, GM-CSF y otras) (1, 4 Y 8).
- También estimulan a monocitos y macrófagos iniciando una tormenta de citoquinas (4, 5 Y 11).
- Esta “tormenta de citoquinas”, es un efecto deseado, es parte de la respuesta antitumoral efectiva. (4, 11).

El problema se plantea cuando la liberación de citoquinas se hace de manera descontrolada o excesiva, provocando el CRS. Aunque se busca activar esa respuesta, debe controlarse para evitar toxicidades.

#### **Manifestaciones clínicas del CRS (según la escala ASTCT).**

Los síntomas que presentan más comúnmente son:

- |                                           |                              |
|-------------------------------------------|------------------------------|
| → Fiebre ( $T^{\circ} \geq 38^{\circ}C$ ) | → Escalofríos, temblores.    |
| → Malestar general, mialgias              | → Fatiga intensa             |
| → Cefalea                                 | → Náuseas y vómitos          |
| → Taquicardia, arritmias                  | → Hipotensión                |
| → Aumento de transaminasas                | → Elevación de la ferritina. |
| → Hipoxia, disnea                         | → confusión, somnolencia     |
| → Coagulopatía o elevación de dímero D    |                              |
| → Fracaso multiorgánico.                  |                              |

La clasificación de la ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, 2019), lo hace en grados de 1-4, de acuerdo con la severidad de los síntomas (4, 7).

Se suelen presentar en las primeras 24-72 h tras la administración del BsAbs. Por eso es muy importante escalar la dosis (4, 7).

En la mayoría de los casos, el CRS es transitorio y reversible si se detecta y trata a tiempo (2, 4 Y 9).

Otros síntomas comunes son: diarrea, erupciones cutáneas, alteración sensitiva, edemas periféricos por fuga capilar (2, 4).

### **Manejo clínico.**

Su manejo dependerá de su grado:

- Grado  $\geq 2$ : administración de tocilizumab (anti-IL-6R) (4, 7).
- En casos refractarios: corticoides (como dexametasona) (4).
- Apoyo con fluidos, oxígeno o cuidados intensivos según evolución.

**TABLA 1.**

### **ESCALA DE TOXICIDAD DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (CRS).**

clasificación de la ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, 2019).

<b>GRADO CRS</b>	<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.</b>
<b>GRADO I</b>	Fiebre $+38^{\circ}\text{C}$ sin hipotensión ni hipoxia
<b>GRADO II</b>	Fiebre y requerimiento de oxígeno bajo flujo o hipotensión que responde a líquidos
<b>GRADO III</b>	Hipotensión que requiere vasopresores o hipoxia que requiere oxígeno de alto flujo.
<b>GRADO IV</b>	Hipotensión que requiere múltiples vasopresores o hipoxia que requiere ventilación mecánica.

## **2.2 Neurotoxicidad asociada a células inmunes efectoras (ICANS).**

### **Fisiopatología básica.**

El síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS), se produce por una activación excesiva del sistema inmunitario tras la administración de BsAbs (1, 2 Y 7). Al activar las células T y la liberación descontrolada de citoquinas se produce una disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad de barrera hematoencefálica y edema cerebral leve o moderado (3, 6). Este edema cerebral puede producir alteraciones neuroconductuales y neurológicas variadas (4, 8).

### **Manifestaciones clínicas.**

Las manifestaciones, al igual que el CRS, pueden variar en grados, desde leves hasta cuadros graves.

- Afasia leve (dificultad para encontrar palabras)
- Desorientación o lentitud mental
- Temblores, dificultad para escribir
- Somnolencia
- Alteraciones cognitivas (confusión, dificultad para concentrarse).

- Convulsiones
- Alteración de la conciencia.
- Edema cerebral (en casos severos) (2, 9).

La American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) desarrolló en 2019 una escala para clasificar la gravedad de ICANS, que evalúa:

- Estado mental (mediante el ICE score: Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy). Evalúa funciones cognitivas básicas, con una puntuación máxima de 10.
- Signos neurológicos focales: presencia o ausencia de alteraciones motoras o sensitivas (ej. alt. del lenguaje, debilidad).
- Nivel de conciencia: alerta, somnolencia, coma
- Convulsiones: presencia de episodios epilépticos.
- Edema cerebral: mediante evidencia clínica o radiológica (4, 7).

### **Manejo clínico.**

En la mayoría de los casos, el ICANS, si se detecta de manera temprana, con el uso de protocolos de enfermería especializada y si se maneja de manera adecuada se reduce la severidad y por lo tanto se mejora el pronóstico (7, 9). Este manejo incluye:

1. Realizar monitorización neurológica estrecha, mediante ICE.
2. Tratamiento con corticoides para bajar la inflamación.
3. Soporte sintomático y en casos severos cuidados intensivos (4, 7).

### **Escala ICE para valorar el Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes. (ICANS)**

Clasificación de la ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, 2019).

<b>DOMINIO</b>	<b>PREGUNTA</b>	<b>P. MÁXIMA</b>
<b>ORIENTACIÓN</b>	Día, mes, ciudad, hospital,	4
<b>NOMBRAR OBJETOS</b>	Nombrar 3 objetos comunes en 1 min	3
<b>SEGUIR ÓRDENES</b>	Cumplir órdenes sencillas	1
<b>ESCRIBIR FRASES</b>	Escribir una frase	1
<b>CONTAR AL REVÉS</b>	De 100 a 0 de 10 en 10	1
<b>INTERPRETACIÓN</b>		
ICE = 10 puntos → normal (sin neurotoxicidad). ICE = 7-9 → ICANS grado 1 (leve). ICE = 3-6 → ICANS grado 2 (moderado). ICE = 0-2 → ICANS grado 3-4 (grave).		

### **3 Importancia de la intervención enfermera.**

#### **3.1 Rol de la enfermería oncológica especializada.**

Tras valorar todas las posibles complicaciones que se pueden presentar a los pacientes con tratamiento con BsAbs, el papel de la enfermería oncológica especializada es crucial.

Su función, no es solo la correcta y segura administración del tratamiento, sino también la monitorización frecuente de signos y síntomas precoces de toxicidad (5, 6 Y 7).

La enfermería de cuidados avanzados, están especializadas en la intervención precoz y la aplicación de protocolos estandarizados, lo que contribuye a mejorar la calidad asistencial, la seguridad y a mejorar los desenlaces clínicos (6, 7 Y 9).

Aunque algunos estudios se han realizado en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con BsAbs CD20-CD3, los principios de monitorización, manejo de toxicidades y formación enfermera son extrapolables al mieloma múltiple, dado el mecanismo inmunológico compartido.

#### **Necesidad de vigilancia intensiva y detección precoz.**

Esta vigilancia es necesaria hacerla de manera frecuente, sobre todo en los primeros ciclos, especialmente durante la fase de escalada de dosis o step-up (3, 4). La detección precoz de signos como la fiebre, hipotensión, neurotoxicidad, es esencial para activar los protocolos de manejo según las guías de la ASTC (4, 7). La enfermera formada garantiza esta vigilancia, lo que permite intervenir de manera temprana para que no se desarrollen cuadros más severos (6, 7 Y 9).

#### **Modelos de implementación de cuidados especializados y barreras.**

La implementación de modelos de cuidados especializados ha demostrado beneficios (6, 7). Estos modelos deben incluir unidades especializadas, con personal de enfermería formado, apoyados por guías clínicas y protocolos de monitorización y actuación (4, 6).

Por desgracia, esta implementación se enfrenta a múltiples desafíos, como la escasez de personal formado específico, la falta de formación continuada, la resistencia desde la organización a incorporar roles de enfermería avanzada (6, 7). A estos desafíos, se suman, la desigualdades en la puesta en marcha de estos cuidados, condicionados por el nivel asistencial del centro y la disponibilidad de recurso (5, 9).

### **3.2 Protocolos de cuidado y formación.**

#### **Protocolos de cuidados, existentes para terapias CAR-T, adaptados a BsAbs.**

Los protocolos de monitorización y manejo clínico diseñados originalmente para terapias con células CAR-T han servido de base para establecer estrategias similares, en pacientes tratados con anticuerpos

biespecíficos, debido a la similitud en los perfiles de toxicidad, especialmente en cuanto al CRS y la neurotoxicidad (ICANS) (1, 4, Y 7).

Estas guías están respaldadas por instituciones y sociedades científicas, como la EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) y NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y han recomendado adaptar estos protocolos al contexto de BsAbs, manteniendo los principios de:

- Monitorización intensiva durante los primeros días (24-72 h) post administración, sobre todo en la escalada de dosis.
- Detección precoz de síntomas mediante guías estandarizadas y escalas de evaluación (escalas de toxicidades de la ASTCT).
- Tratamiento inmediato con tocilizumab, corticoides o cuidados de soporte según severidad.
- Registro sistematizado de efectos adversos para análisis posterior.

#### **Protocolos de formación.**

A estos protocolos de enfermería avanzada, se le suma la formación específica para el personal de enfermería. Se centra en:

- Interpretación precoz de signos de toxicidad (fiebre, alteraciones neurológicas), cambios físicos y vigilancia hemodinámica (8, 11).
- Escalas de valoración neurológica (ICE score).
- Procedimientos de actuación rápida, ante emergencias por sospecha de toxicidad grave.

Estos protocolos han demostrado ser efectivos en estudios observacionales y experiencias multicéntricas, mostrando una disminución significativa en la incidencia de toxicidades severas y una reducción en la estancia hospitalaria (9, 11).

## **4. Evidencias previas y justificación del proyecto.**

### **4.1 Resultados en la literatura.**

#### **Datos sobre reducción de toxicidades con cuidados especializados en otras terapias avanzadas (CAR-T, ensayos previos).**

Existe una experiencia acumulada y evidencias científicas, de que la implementación de cuidados avanzados de enfermería y la formación del personal reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de las toxicidades tras el tratamiento CAR-T.

La monitorización intensiva de los signos y síntomas por enfermería entrenada, permite la detección precoz del CRS e ICANS, lo cual repercute directamente en la mejora del pronóstico clínico (1, 4 Y 6).

En estudios de pacientes tratados con CAR-T, la introducción de modelos de atención de enfermería, basados en guías como ASTCT y programas formativos han dado como resultado:

- Reducción de la incidencia de CRS de grado  $\geq 2$  de entre un 30–50 % (4, 6).
- Menor necesidad de ingreso en UCI.
- Disminución de la estancia hospitalaria, varios días de media (9).

Tanto en tratamiento con CAR-T y los BsAbs, comparten perfil de toxicidades parecidas, por eso la extrapolación de los protocolos y formación de enfermería de una terapia a otra. Está respaldada por evidencia científica y responde a una necesidad clínica no cubierta (5, 7 Y 10).

Los primeros estudios con BsAbs, como el teclistamab o talquetamab reflejan también la reducción de eventos adversos cuando se aplican estrategias de escala de dosis progresiva y vigilancia enfermera especializada y estrecha (2, 3 Y 8).

Por eso iniciar este proyecto, para justificar la necesidad de sistematizar y evaluar de manera efectiva y real los cuidados de enfermería avanzada en pacientes con MM, tratados con BSABs, midiendo su impacto en la seguridad, toxicidad, evolución clínica y eficacia hospitalaria.

#### **Falta de estudios específicos en BsAbs (brecha de conocimiento).**

El enfoque desde la enfermería avanzada permite una intervención clínica directa, coste-efectiva y centrada en el paciente, especialmente en terapias emergentes como los BsAbs, donde el conocimiento enfermero especializado es crítico para prevenir y manejar toxicidades graves.

A pesar de la implantación de terapias con BsAbs, en el tratamiento del MM y otras neoplasias hematológicas, no existe estudios centrados en cómo el rol de enfermera avanzada y la sistematización de los cuidados enfermeros, puede impactar en la prevención y manejo de toxicidades específicas.

Esta falta de información dificulta crear protocolos claros y estandarizados, y retrasa la puesta en marcha de planes de formación y atención que realmente se ajusten a lo que necesitan los pacientes.

#### **4.2 Necesidad de investigación.**

Existen guías médicas, para el tratamiento de toxicidades de los BsAbs, pero hay poca información en cuanto al impacto, de los cuidados de enfermería avanzada en el tratamiento con BsAbs. Podemos usar como referencia los estudios en terapias CAR-T.

Por eso, es muy importante evaluar y confirmar los protocolos de cuidados de enfermería específicos, para detectar de manera temprana las toxicidades, poder actuar rápido y mejorar los resultados clínicos, como mejorar la atención, la seguridad y reducir el tiempo de hospitalización

## **5. Objetivos e hipótesis.**

### **5.1 Objetivo general**

Evaluar el impacto de la implementación de protocolos de cuidados enfermeros especializados en la reducción de toxicidades graves (CRS e ICANS) en pacientes con MM tratados con BsAbs.

#### **Objetivos específicos**

1. Analizar la incidencia de CRS e ICANS después de la implementación del protocolo de cuidados enfermeros especializados en pacientes con MM (6–9).
2. Evaluar la efectividad de las escalas ASTCT y ICE como herramientas de valoración enfermera en MM (12).
3. Describir el grado de adherencia del personal de enfermería a los protocolos especializados (6, 7)..
4. Identificar barreras institucionales para la implementación de cuidados avanzados en la atención de pacientes con MM tratados con BsAbs (7, 8).

### **5.2 Hipótesis.**

#### **Hipótesis principal.**

La incorporación de protocolos de cuidados de enfermería especializados, en comparación con el cuidado estándar, reduce significativamente la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y la neurotoxicidad (ICANS) en pacientes con MM que reciben BsAbs (6–9 Y 12).

## **6. Diseño del estudio.**

### **6.1 Tipo de diseño.**

Planteamos el estudio como un ensayo clínico aleatorizado, paralelo y prospectivo, en los que sólo los paciente desconocerán a qué grupo se les ha asignado. Realizado en un solo centro y que pretende evaluar el impacto de los protocolos de cuidados enfermeros especializados en pacientes con un diagnóstico de MM y tratados con BsAbs. Los participantes del estudio se asignarán de manera aleatoria a uno de los grupos:

- Grupo control: Pacientes que recibirán cuidados estándar, consistente en monitorización y manejo de toxicidades según protocolos actuales y guías internacionales, sin formación específica en BsAbs. (ASTCT 2019 (12), ONS 2024 (10)).
- Grupo intervención: Este grupo recibirá cuidados especializados, basadas en protocolos de enfermería avanzada adaptados de experiencias previas con CAR-T y en evidencias teóricas sobre BsAbs (6, 7 Y 9). Las enfermeras que pertenezcan a este grupo, recibirán formación específica sobre BsAbs.

Ambos grupos se incluirán simultáneamente durante el periodo de reclutamiento, garantizando que la comparación se realice en el mismo contexto temporal y clínico.

## **6.2. Procedimiento de aleatorización.**

La asignación de pacientes a los grupos control o intervención se realizará mediante aleatorización estratificada utilizando un generador de números aleatorios (software tipo Randomizer, RedCap, o SAS).

La estratificación se basará en variables clínicas relevantes para el pronóstico y la respuesta al tratamiento, como:

- Edad (<65 / ≥65 años).
- El estadio de la enfermedad.
- Nº de líneas de tratamiento previas.

Cada paciente incluido, recibirá un código único que determina su grupo antes de iniciar el tratamiento. Además para evitar el riesgo de contaminación entre grupos:

- Cada paciente tendrá una enfermera de referencia, responsable principal que será del grupo asignado. Esta profesional será responsable principal de la aplicación del protocolo de cuidados correspondiente (estándar o especializado), de la educación sanitaria al paciente y familia, del registro sistemático de las variables clínicas y de seguimiento, y de la comunicación con el equipo médico.
- La separación debe ser persistente durante el periodo del estudio (evitar rotaciones cruzadas), con reglas y backups claros para cubrir ausencias.
- Se intentará minimizar la exposición a profesionales no formados, aunque auxiliares o sustitutos puntuales seguirán rotando.

Con este procedimiento se garantiza que la distribución de variables basales (edad, estadio de la enfermedad, tratamientos previos) sea equilibrada entre los grupos, aumentando la validez interna del estudio (6, 7).

## **6.3 Justificación de la elección del diseño.**

Se consideró también la opción de un diseño cuasi-experimental prospectivo pre-post, más sencillo de implementar y que evita la aleatorización individual. Sin embargo, se eligió el paralelo aleatorizado por las siguientes razones:

1. La comparación de grupos se hace de manera simultánea, evitando sesgos temporales asociados a cambios de la población o en la práctica clínica durante el periodo del estudio (6, 7).
2. Además el análisis comparativo de incidencias CRS/ICANS también se hará directamente, sin ajustes por efectos del tiempo (6, 7).
3. Viabilidad ética: todos los pacientes reciben cuidados que cumplen con los estándares actuales; el grupo control no se ve privado de atención segura, y el grupo intervención recibe cuidados adicionales basados en evidencia teórica y protocolos adaptados (6, 7, 9, 10 Y 12).
4. Control de variables confusoras: la aleatorización minimiza diferencias iniciales entre los grupos y permite atribuir los efectos observados principalmente a la intervención (6, 7).

El ensayo paralelo aleatorizado combina rigor metodológico, validez interna y viabilidad ética, siendo la opción más sólida para evaluar el impacto real de los cuidados especializados en pacientes con MM tratados con BsAbs.

## **7. Población y muestra.**

### **7.1 Población de estudio.**

La población del estudio estará constituida por pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico confirmado de MM que van a recibir tratamiento con BsAbs en el hospital donde se realiza el estudio.

#### **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de MM o MM RR (MM recidivante y refractario) activo según criterios internacionales.
- Indicación médica para tratamiento con BsAbs aprobado por EMA: Teclistamab, Talquetamab (4,11).
- Firmado consentimiento de manera informada y voluntaria para entrar en el estudio y autorización para entrar en historia clínica.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que reciban simultáneamente otras terapias experimentales que interfieran con la evaluación de toxicidades.
- Enfermedad concomitante grave que limite la monitorización intensiva.
- Incapacidad para comprender los procedimientos o cumplir con la monitorización establecida.

### **7.2. Tiempo de estudio.**

Periodo de inclusión: 18-24 meses. De manera consecutiva, todos los pacientes que cumplan criterios de selección, a partir del inicio del estudio.

Seguimiento individual:

Durante el ensayo: Se seguirá al paciente de forma intensiva durante los primeros 7 días tras el ciclo de BsAbs, con especial cuidado en el periodo de escalada de dosis.

Posteriormente hasta un mínimo de 30 días tras la última dosis administrada de BsAbs o hasta resolución de eventos adversos relacionados (lo que ocurra más tarde).

### **7.3 Tamaño muestral.**

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado considerando un diseño de ensayo clínico aleatorizado estratificado, en la que los pacientes serán distribuidos según tres variables clínicas:

- Edad:  $< 65$  años/ $\geq 65$  años.
- Estadio del mieloma: ISS I-II/ ISS III.
- Número de líneas de tratamiento previas:  $< 3$ / $\geq 3$ .

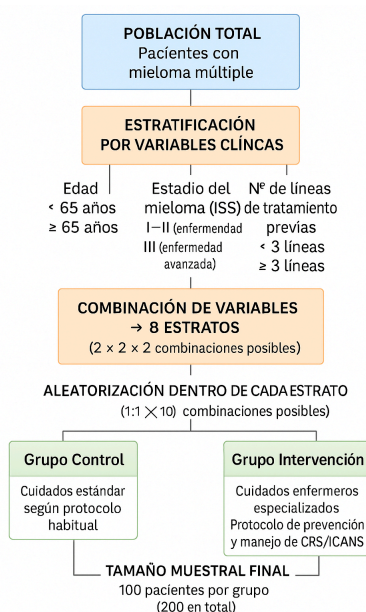
El tamaño de muestra se calculará para detectar una reducción significativa en la incidencia  $\geq$  a grado 2, de CRS/ICANS entre el grupo control y el grupo intervención, considerando:

- Incidencia de CRS  $\geq 2$  en BsAbs según ensayos previos: ~40–50 % (3 Y 8).
- Reducción esperada con cuidados especializados: al menos 20 %.
- Nivel de significación:  $\alpha = 0,05$  (bilateral).
- Potencia: 80 % ( $\beta = 0,20$ ).

El cálculo arroja un mínimo de 85–95 pacientes por grupo, ajustando 10 % adicional por pérdidas o abandonos, resultando en aproximadamente 95–105 pacientes por grupo (6, 7).

En este contexto, el tamaño de muestra, aunque limitado, es suficiente para observar diferencias relevantes en la incidencia de toxicidades, evaluar la adherencia a los protocolos de enfermería y proporcionar información valiosa para la planificación de estudios posteriores.

## 7.4 Estrategia de muestreo.



→ Muestreo consecutivo: todos los pacientes elegibles que ingresen durante el periodo de reclutamiento (18–24 meses) serán invitados a participar hasta alcanzar el tamaño de muestra requerido (unos 100 pacientes por grupo).

Se establecerán cuotas mínimas por estratos para garantizar una representación adecuada en las diferentes combinaciones de edad, estadio y líneas de tratamiento previas.

Aleatorización estratificada y paralela: los pacientes incluidos se asignan al grupo control o intervención mediante aleatorización. Antes de hacer esa asignación, los pacientes se clasificarán (estratifican) por edad, estadio del MM y líneas de tratamiento (ver apartado 6.2). Al combinar las tres variables se forman ocho grupos o estratos. Dentro de cada grupo

los pacientes se reparten de forma aleatoria entre grupos de control y evaluación, así los dos tendrán características similares desde el principio, garantizando que los grupos sean comparables.

## 8. Intervención.

### 8.1 Cuidados estándar (grupo control).

- Monitorización de signos vitales:
  - Primeras 24 h tras administración de BsAbs: cada 6–8 horas. Se realizará: control de temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno.
  - Días 2–7: una vez al día, salvo complicaciones.
- Valoración clínica general: diaria, sin uso de escalas específicas para CRS o ICANS.
- Administración de medicación: según protocolo hospitalario habitual para efectos adversos generales.

- Registro de eventos adversos: en historia clínica convencional, sin checklist especializado.
- Actuación ante toxicidades graves: según criterio médico y procedimientos hospitalarios generales. **(ANEXO 1)**. En ambos grupos, la administración de medicación y tratamiento de efectos adversos se realizará según protocolo para el manejo de toxicidades asociadas a BsAbs. La diferencia entre el grupo control y evaluación es la intervención enfermera.

Para garantizar la trazabilidad de los datos y minimizar el sesgo de desempeño, todas las intervenciones del grupo control se documentan en un registro complementario diseñado para el estudio **(ANEXO 2)**, además de la historia clínica habitual.

## 8.2 Descripción del protocolo de cuidados enfermeros especializados (grupo evaluación).

- Monitorización intensiva de signos vitales y síntomas neurológicos durante los primeros 7 días tras cada ciclo de BsAbs, con especial atención durante la escalada de dosis (“step-up”).
  - **Primeras 24 horas:** control de temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y observación neurológica básica cada 2–4 horas.
  - **Días 2–3:** cada 4–6 horas, con vigilancia neurológica detallada al menos 2 veces al día, y adicional ante cualquier signo de CRS o ICANS.
  - **Días 4–7:** al menos 1–2 veces al día, y siempre adicional si se detecta fiebre, hipotensión o alteraciones neurológicas.
- Aplicación de protocolos estandarizados para manejo temprano de CRS e ICANS: administración de tocilizumab, corticoides, soporte hemodinámico o respiratorio según gravedad **(ANEXO 1)**(6, 7 Y 10).
- Registro diario de todas las observaciones y actuaciones enfermeras mediante checklist específico, garantizando fidelidad al protocolo y detección precoz de toxicidades.

### Registro y comparación de cuidados: estándar vs. especializados

ASPECTO	CUIDADOS ESTÁNDAR (Grupo control)	CUIDADOS ESPECIALIZADOS (Grupo intervención)
<b>Monitorización</b>	Cada 6–8h primeras 24 h, luego diaria	2–4 h primeras 24 h, 4–6 h días 2–3, 1–2 h días 4–7
<b>Valoración neurológica</b>	Observación clínica general	Escalas ASTCT/ICE diarias y ante síntomas
<b>Protocolos de actuación</b>	Procedimientos hospitalarios generales	Protocolos estandarizados CRS/ICANS con actuación rápida

<b>ASPECTO</b>	<b>CUIDADOS ESTÁNDAR (Grupo control)</b>	<b>CUIDADOS ESPECIALIZADOS (Grupo intervención)</b>
<b>Registro</b>	Historia clínica convencional + registro complementario diseñado para exportar datos y permitir análisis comparativos	Checklist específico diario, registro electrónico y físico
<b>Intervenciones</b>	Medicación general, oxigenoterapia, fluidoterapia según indicación. Medicación específica (tocilizumab, corticoides), soporte hemodinámico o respiratorio según gravedad	Medicación general, oxigenoterapia, fluidoterapia según indicación. Medicación específica (tocilizumab, corticoides), soporte hemodinámico o respiratorio según gravedad

### **8.3 Formación del personal de enfermería (ANEXO 3).**

#### **Contenido teórico:**

- Fisiopatología de CRS e ICANS.
- Evidencia sobre BsAbs en mieloma múltiple (1-4 Y ,12).
- Principios de monitorización y manejo de toxicidades.
- Escalas ASTCT y ICE score: aplicación e interpretación.
- Protocolos de actuación rápida ante toxicidad grave: tocilizumab, corticoides, soporte hemodinámico y respiratorio.

#### **Contenido práctico / talleres:**

- Simulaciones de escenarios clínicos con pacientes virtuales o casos de estudio.
- Práctica de aplicación de escalas de valoración neurológica y CRS.
- Procedimientos de actuación ante emergencias: administración rápida de medicación, soporte vital básico y comunicación con el equipo médico.

#### **Evaluación de competencia:**

- Examen teórico sobre contenido aprendido.
- Evaluación práctica mediante simulaciones con checklist de habilidades completado por supervisores.
- Certificación de competencia antes de iniciar la monitorización de pacientes reales.

#### **Seguimiento:**

- Sesiones de repaso periódicas según el número de pacientes incluidos.
- Registro de dudas o incidencias y revisión de protocolos según la experiencia acumulada.

### **8.4 Escalas de evaluación a utilizar (ASTCT, ICE, CTCAE).**

1. Síndrome de liberación de citoquinas (CRS) (4, 5 Y 6). Clasificación de la ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, 2019*).

**TABLA 1. Página 7**

2. Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS) (4, 5 Y 6). Clasificación de la ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, 2019). **TABLA 2. página 8.**
3. OTROS REGISTROS Y TABLAS.
  - **CTCAE v5.0.** Clasificación estándar de toxicidades no relacionadas con CRS/ICANS, evaluadas durante el tratamiento (8, 11). Documenta efectos adversos adicionales y la seguridad del paciente.
  - **Checklist de enfermería especializada (ANEXO 4).** Registro diario de observaciones y actuaciones enfermeras según protocolo, incluyendo monitorización de signos vitales, valoración neurológica, administración de medicación y actuación frente a toxicidades (6, 7 Y 10). Permite medir la fidelidad al protocolo y mejorar la formación.

## **9. Variables del estudio.**

### **9.1 Variables principales.**

- Incidencia y grado CRS  $\geq 2$ , medida con la escala ASTCT 2019 (12). Variable cualitativa ordinal (grado 0–4).
- Incidencia y grado ICANS  $\geq 2$ , medida con la escala ICE score (12). Variable cualitativa ordinal (grado 0–4).

En el análisis estadístico, estas variables principales se compararán entre los grupos de control e intervención, ajustando por los estratos definidos en el proceso de aleatorización (edad, estadio ISS y número de líneas de tratamiento previas), con el fin de controlar el efecto de posibles factores de confusión y garantizar la comparabilidad entre grupos.

### **9.2 Variables secundarias.**

#### **a) Incidencia combinada de toxicidades (CRS + ICANS)**

Además de analizar la incidencia y gravedad de cada evento adverso por separado, se calculará una variable combinada de toxicidad inmuno relacionada, que agrupa los casos que presentan CRS y/o ICANS de cualquier grado.

Para cada paciente se registrará:

- Presencia o ausencia de toxicidad inmuno relacionada (variable binaria).
- Grado máximo alcanzado de CRS o ICANS, clasificado según la escala ASTCT 2019.

Posteriormente, se realizará un análisis por grados, considerando tres niveles:

- Grado leve (1–2)
- Grado moderado (3)
- Grado grave (4 o superior)

Esta aproximación permitirá evaluar tanto la frecuencia global de toxicidad inmuno relacionada como su distribución por gravedad, identificando si los cuidados especializados influyen en la reducción de casos severos.

Además, se tendrá en cuenta la estratificación inicial de la muestra (por edad, línea de tratamiento o estadio de la enfermedad), realizando comparaciones estratificadas para comprobar si la incidencia y gravedad de CRS/ICANS difieren entre los estratos definidos, lo que permitirá ajustar los análisis de efecto por posibles variables de confusión.

**b) Adherencia del personal enfermero al protocolo especializado**, medida mediante checklist de intervención y registro estricto (porcentaje de ítems cumplidos vs. planificados). Variable cuantitativa

**c) Tiempo de hospitalización**, medida por el número de días de ingreso hospitalario desde el inicio de cada ciclo de BsAbs hasta el alta. Variable cuantitativa continua.

**d) Eficiencia asistencial**, evaluada por:

- Necesidad de reingresos no programados (sí/no).
- Número de interconsultas médicas relacionadas con toxicidad.

**e) Complicaciones adicionales** como Infecciones, toxicidades hematológicas (según CTCAE v5.0) y cualquier evento adverso  $\geq$  grado 3. Variable cualitativa categórica.

## **10. Recogida de datos**

### **10.1 Procedimiento.**

Los datos se recopilarán desde el inicio del tratamiento con BsAbs hasta el final del periodo de seguimiento establecido (30 días tras la última dosis administrada en cada ciclo), por tanto, un diseño prospectivo (6–9 Y 12).

Cada participante será identificado con un código único vinculado a su grupo de asignación y a los estratos definidos (edad, estadio ISS y número de líneas de tratamiento previas), garantizando la trazabilidad y el análisis por subgrupos.

El equipo de enfermería asignado a cada grupo del estudio (cuidados estándar o cuidados especializados) será el responsable de cumplimentar los registros en tiempo real. Con este fin se emplearán como fuentes principales de recogida:

1. Historia clínica electrónica (HCE): ingresos, reingresos, evolución médica y parámetros analíticos (7, 9).
2. Checklist de enfermería especializada: para evaluar adherencia y detectar toxicidades (6, 7 Y 10).
3. Hojas de registro complementario para los cuidados estándar, creada para el estudio.
4. Hojas de monitorización de escalas clínicas (ASTCT, ICE score, CTCAE v5.0): cumplimentadas diariamente durante los primeros 7 días de cada ciclo y ante la aparición de síntomas sugestivos (12, 13).
5. Hoja de evolución de enfermería.

## **10.2 Registro de datos y herramientas**

Todos los datos se volcarán en una base de datos anonimizada diseñada para el estudio (Excel o REDCap).

Cada paciente recibirá un código identificador único que incluirá el grupo asignado (cuidados estándar o especializados) y el estrato correspondiente (edad, estadio ISS y número de líneas de tratamiento previas), con el fin de facilitar el análisis estadístico posterior y mantener la trazabilidad de la aleatorización sin comprometer la confidencialidad.

Para asegurar la calidad:

- Se realizará doble verificación de registros por un segundo miembro del Equipo investigador.
- Todos los registros como checklist de enfermería y escalas validadas quedarán archivados en formato físico y digital durante todo el periodo del estudio y posteriormente.

## **11. Análisis estadístico.**

### **11.1 Estadística descriptiva.**

Las variables cualitativas (grado de CRS e ICANS, aparición de complicaciones) se describirán mediante frecuencias y porcentajes, tanto en la muestra global como estratificadas por grupo de intervención (cuidados estándar vs. especializados) y por los estratos de aleatorización (edad, estadio ISS y número de líneas de tratamiento previas).

Las variables cuantitativas (edad, tiempo de hospitalización, número de intervenciones) se describirán mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango, según la distribución de los datos y el estrato correspondiente.

### **11.2 Análisis inferencial.**

Se compararán los pacientes del grupo intervención (cuidados especializados) frente al grupo control (cuidados estándar) aplicando pruebas estadísticas apropiadas al tipo de variable y su distribución, ajustando siempre por los estratos definidos en la aleatorización.

→ Para variables cualitativas se utilizará el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher si las frecuencias son bajas.

→ Para variables cuantitativas se empleará la t de Student si los datos siguen una distribución normal, o la prueba de Mann-Whitney si no es normal.. El análisis se realizará mediante un software accesible como SPSS, R o incluso Excel, según la disponibilidad del centro.

## **12. Aspectos éticos.**

Este estudio, incluye los fundamentos de la ética en investigación: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Aquí se enumeran todas las medidas para proteger estos principios: proteger la seguridad, privacidad, y los derechos de los participantes del estudio.

## **12.1 Autorización del Comité de Ética de la Investigación (CEI).**

Se presentará el protocolo completo del estudio al CEI del centro, incluyendo: objetivos, metodología, intervención, instrumentos de medida, escalas de valoración (ASTCT, ICE, CTCAE), checklists de enfermería y plan de análisis estadístico.

Se adjuntarán todos los documentos requeridos: cronograma de actividades, material informativo a pacientes y formularios necesarios para la evaluación del CEI.

Se obtendrá autorización formal del CEI antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio, asegurando que todos los aspectos del proyecto cumplen con la normativa vigente y estándares éticos.

## **12.2 Consentimiento informado (ANEXO 5).**

Todos los pacientes recibirán información completa y comprensible sobre el estudio, incluyendo:

- Objetivos y justificación del proyecto.
- Procedimientos y cuidados que recibirán según su grupo (estándar o especializado).
- Evaluaciones clínicas, escalas de valoración y procedimientos de registro de datos.
- Riesgos y beneficios esperados, con medidas para minimizarlos.
- Derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afecte su atención médica (**ANEXO 6**).
- Se obtendrá consentimiento informado firmado antes de iniciar cualquier intervención, garantizando la autonomía del paciente.

## **12.3 Confidencialidad y seguridad de los datos**

La confidencialidad y la protección de los datos personales de los pacientes serán garantizadas en todo momento conforme a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD) y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo (RGPD) sobre la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Cada paciente será identificado mediante un código alfanumérico único asignado por el equipo investigador, de manera que ningún documento de trabajo contenga información personal que permita la identificación directa del sujeto (nombre, número de historia clínica, DNI u otros datos sensibles). El listado que relaciona los códigos con las identidades reales se custodiará de forma separada, bajo la responsabilidad del investigador principal, en un archivo encriptado y protegido por contraseña, accesible únicamente al equipo investigador autorizado.

Los datos clínicos y de enfermería se extraerán de la historia clínica electrónica exclusivamente con fines de investigación, limitando el acceso a los profesionales directamente implicados en el estudio. Todos los registros en soporte papel o digital estarán almacenados en lugares seguros, en

dependencias del centro hospitalario, y los ficheros electrónicos se conservarán en servidores institucionales protegidos mediante cortafuegos, cifrado y autenticación de doble factor.

Una vez finalizado el estudio, los datos se conservarán durante el periodo requerido por la legislación vigente y las normas del Comité de Ética de la Investigación (CEI). Transcurrido dicho plazo, serán eliminados o anonimizados de forma irreversible.

Los resultados se presentarán de manera agregada y nunca permitirán la identificación individual de los pacientes. En caso de publicación o difusión de los hallazgos, se garantizará que toda la información personal permanezca completamente anonimizada.

#### **12.4 Consideraciones éticas de la asignación de grupos**

La asignación a grupo control (cuidados estándar) o grupo intervención (cuidados especializados) se realizará mediante aleatorización generada por software, garantizando la imparcialidad y evitando sesgos.

Todos los pacientes recibirán cuidados seguros y clínicamente aceptables, asegurando que la intervención no implique riesgos adicionales.

La separación de equipos de enfermería para cada grupo garantiza que los cuidados se administren según lo planificado, evitando contaminación entre grupos y preservando la validez del estudio.

### **13. Limitaciones y sesgos potenciales.**

A pesar de las medidas adoptadas para reducir sesgos mediante aleatorización y estratificación por edad, estadio de la enfermedad y número de líneas de tratamiento previas, el presente estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas para la correcta interpretación de los resultados:

- Sesgo de selección residual: los abandonos tempranos, o pérdidas de seguimiento pueden introducir diferencias en los grupos
- Sesgo de desempeño: el personal de enfermería conoce la asignación del paciente (grupo control o intervención). Esto puede influir en la atención, aunque se mitiga mediante formación estandarizada y protocolos comunes.
- Sesgo de registro: diferencias en la calidad o exhaustividad de los registros pueden aparecer entre unidades o profesionales. La doble verificación y la supervisión del equipo investigador ayudan a controlarlo.
- Tamaño muestral reducido: los pacientes tratados con BsAbs aún son limitados, lo que podría afectar la potencia estadística y la detectabilidad de diferencias entre grupos.
- Generalizabilidad limitada: los resultados pueden no ser extrapolables a hospitales sin unidades especializadas o con modelos organizativos distintos en enfermería.

- Variabilidad en la práctica clínica real: Diferencias entre turnos o profesionales pueden influir en la aplicación de la intervención, aunque existan procedimientos estandarizados.
- Pérdidas de seguimiento: complicaciones clínicas, reingresos o ajustes terapéuticos pueden generar datos incompletos. Se contemplarán estrategias para su manejo (p. ej., análisis por intención de tratar).
- Dependencia de escalas clínicas: aunque las escalas ASTCT, ICE y CTCAE están validadas, su interpretación puede variar ligeramente entre profesionales, lo que introduce variabilidad.

## **14. Conclusiones y líneas futuras.**

La metodología propuesta, basada en la aleatorización y estratificación de la muestra, permite evaluar de manera prospectiva el impacto de protocolos de cuidados enfermeros especializados en la reducción de toxicidades (CRS e ICANS) en pacientes con MM tratados con BsAbs.

La separación de equipos de enfermería, el uso de escalas estandarizadas (ASTCT, ICE y CTCAE) y la formación específica aumentan la fiabilidad de la intervención y la calidad de los datos recogidos.

Los resultados esperados podrían demostrar que los cuidados especializados mejoran la seguridad del paciente, reducen la gravedad de las toxicidades, optimizan la eficiencia asistencial y aumentan la adherencia a los protocolos, apoyando la importancia del rol avanzado de enfermería en el manejo de terapias inmunológicas complejas.

En cuanto a las líneas futuras se planteará:

→ Estudios multicéntricos: Ampliar la investigación a varios centros permitiría aumentar el tamaño muestral, mejorar la representatividad y evaluar la implementación de los protocolos en distintos contextos hospitalarios.

→ Evaluación a largo plazo: Incorporar seguimientos prolongados para estudiar efectos tardíos de los BsAbs y el impacto sostenido de los cuidados especializados en la evolución clínica de los pacientes.

→ Comparación con otras patologías hematológicas: Futuras investigaciones podrían incluir pacientes con otras neoplasias hematológicas para ampliar la aplicabilidad de los protocolos de enfermería avanzada.

→ Optimización de protocolos y formación: Los resultados obtenidos pueden servir para perfeccionar los checklists de intervención, la formación del personal y el diseño de estrategias de vigilancia intensiva adaptadas a distintos perfiles de riesgo.

→ La implementación de cuidados enfermeros avanzados mejora la eficiencia asistencial, optimiza los recursos sanitarios y aumenta la seguridad del paciente con terapias inmunológicas complejas en MM.

## 15. Bibliografía.

### CUADRO DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Etapa	Descripción del proceso	Resultados (N)
Identificación	<p>Búsqueda inicial sin filtros: el término “bispecific antibodies” arrojó más de 5.000 resultados.</p> <p>Tras aplicar palabras clave específicas, operadores booleanos y filtros (2020–2024, idioma inglés, estudios clínicos, humanos):</p> <p>Palabras clave y términos MeSH/DeCS:</p> <p>“bispecific antibody” OR “bispecific antibodies” OR “BiTEs” AND “cytokine release syndrome” OR “CRS” OR “neurotoxicity” OR “adverse events” AND “nursing care” OR “oncology nurse” OR “nursing considerations”.</p> <p>Combinación mediante operadores booleanos AND / OR.</p>	<p>PubMed: 480</p> <p>Scopus: 320</p> <p>CINAHL: 60</p> <p>ScienceDirect: 140</p> <p>Total inicial: 1.000</p>
Eliminación duplicados	Eliminación de artículos repetidos entre las bases de datos.	1.000 – 150 = 850
Cribado (screening)	Revisión de títulos y resúmenes. Exclusión de artículos sin relación con anticuerpos bispecíficos o sin implicación del rol de enfermería.	850 – 700 = 150
Elegibilidad (texto completo)	Revisión de textos completos. Exclusión de artículos sin acceso, fuera de idioma inglés o no ajustados a la pregunta PICO (preclínicos, animales, editoriales, cartas, protocolos sin resultados).	150 – 139 = 11
Inclusión final	11 artículos (2020–2024) que abordan seguridad, eficacia y manejo de toxicidades asociadas a anticuerpos bispecíficos, y el rol de enfermería oncohematológica.	11
Artículo adicional (2019)	1 artículo (ASTCT, 2019) incluido fuera del rango temporal original por relevancia clínica en el manejo de efectos adversos (CRS y neurotoxicidad).	+1 (total = 12 artículos finales)

### ARTÍCULOS FINALES.

1. Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M.

Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy.

*Frontiers in Immunology*. 2022;13:1035276.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276>

2. Ma J, Mo Y, Tang M, Shen J, Qi Y, Zhao W, et al.

Bispecific antibodies: From research to clinical application.

*Frontiers in Immunology*. 2021;12:626616.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626616>

- 3.** Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Parekh SS, et al.  
Bispecific antibodies in multiple myeloma: Present and future.  
*Blood Cancer Discovery*. 2021;2(5):423–433.  
<https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-21-0028>
- 4.** Zeng C, Xu X, Xu P, Zhang X, Sun X, Zhang L, et al.  
Efficacy and safety of bispecific antibodies therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials.  
*Frontiers in Immunology*. 2024;15:1348955.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1348955>
- 5.** Kapra O, Asna N, Amoyal M, Bashkin O, Dopelt K.  
The oncology clinical nurse specialist: A rapid review of implementation models and barriers around the world.  
*Current Oncology*. 2023;30(8):7425–7438.  
<https://doi.org/10.3390/curroncol30080538>
- 6.** Catamero D, Ray C, Purcell K, Leahey S, Esler E, Rogers S, et al.  
Nursing considerations for the clinical management of adverse events associated with talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.  
*Seminars in Oncology Nursing*. 2024;40(5):151712.  
<https://doi.org/10.1016/j.soncn.2024.151712>
- 7.** Van der Linde S, Knights E, Robertson M, Krishnasamy M, Minson A, Dickinson M.  
Preparing nurses for CD20–CD3 bispecific antibody treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma: A scoping review of adverse events and management strategies.  
*Cancer Nursing*. 2024.  
<https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001419>
- 8.** de Assis LH, El Fassi D, Hutchings M.  
Bispecific antibody therapies.  
*Hematology: American Society of Hematology Education Program*. 2023;2023(1):216–222.  
<https://doi.org/10.1182/hematology.2023000508>
- 9.** Backler C.  
An oncology nurse’s guide to bispecific antibodies.  
*ONS Voice*. 2024.  
<https://www.ons.org/publications-research/voice/news-views/03-2024/oncology-nurses-guide-bispecific-antibodies>  
(Documento profesional no revisado por pares).

**10.** Swan D, Murphy P, Glavey S, Quinn J.

Bispecific antibodies in multiple myeloma: Opportunities to enhance efficacy and improve safety.

*Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1819.

<https://doi.org/10.3390/cancers15061819>

**11.** Rees M, Abdallah N, Yohannan B, Gonsalves WI.

Bispecific antibody targets and therapies in multiple myeloma.

*Frontiers in Immunology*. 2024;15:1424925.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1424925>

**12.** Lee DW, Santomaso 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.

*Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(4):625–638.

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>

## **16. Anexos y glosario.**

### **ANEXO 1**

#### **Protocolo general de actuación ante efectos adversos asociados a BsAbs**

##### **Objetivo**

Estandarizar la actuación enfermera ante la aparición del CRS y la neurotoxicidad en pacientes tratados con BsAbs, garantizando una respuesta rápida, coordinada y segura.

##### **1. Detección precoz y comunicación**

- Valoración sistemática de síntomas compatibles con CRS o ICANS.
- Aplicar escalas ASTCT (2019) para CRS e ICE score para ICANS en cada turno o ante la aparición de síntomas.
- Registrar de inmediato: fiebre  $\geq 38$  °C, hipotensión, hipoxia, alteraciones del nivel de conciencia o del lenguaje.
- Comunicar de forma urgente al hematólogo responsable o médico de guardia cualquier signo de CRS  $\geq$  grado 1 o sospecha de neurotoxicidad.

##### **2. Actuación inicial – CRS leve (Grado 1)**

- Continuar tratamiento con BsAbs bajo vigilancia intensiva.
- Monitorización cada 2–4 horas: temperatura, TA, FC, Sat O<sub>2</sub> y nivel de conciencia.
- Administrar antitérmicos (paracetamol) si hay fiebre.
- Mantener hidratación intravenosa según tolerancia.
- Oxigenoterapia si Sat O<sub>2</sub>  $< 94\%$ .
- Reevaluación frecuente de signos vitales y escala ASTCT.

##### **3. Actuación ante CRS moderado o grave (Grado $\geq 2$ )**

- Suspender temporalmente la administración del BsAb.
- Iniciar tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg IV, máx. 800 mg por dosis), previa prescripción médica.
- Si no hay respuesta o hay progresión, considerar dosis adicional de tocilizumab tras 8 horas o añadir corticoides (dexametasona 10 mg IV cada 6 h).
- Soporte hemodinámico: administrar fluidoterapia IV (cristaloides) y, si persiste hipotensión, comunicar para iniciar vasopresores.
- Monitorización continua en unidad de cuidados intermedios o intensivos según gravedad.

##### **4. Actuación ante sospecha de ICANS**

- Evaluar ICE score y registrar la puntuación.
- Si ICE  $< 9$  o alteración neurológica nueva: notificar inmediatamente.
- Iniciar tratamiento con corticoides (dexametasona 10 mg IV cada 6 h) bajo indicación médica.
- Evitar el uso de tocilizumab si no hay CRS concomitante.
- Mantener vigilancia neurológica cada 2–4 horas.
- En casos graves (ICE  $\leq 2$  o convulsiones): traslado a UCI.

##### **5. Seguimiento y registro**

- Documentar todas las intervenciones realizadas, la hora de inicio y la respuesta del paciente.
- Registrar evolución en checklist diario y en historia clínica.
- Notificar a farmacovigilancia cualquier evento adverso  $\geq$  grado 3.
- Evaluar la necesidad de ajustar el siguiente ciclo de BsAbs junto con el equipo médico.

**ANEXO 2**
**Modelo de hoja de registro complementario para los cuidados estándar**
**Hoja de Registro Complementario – Cuidados Estándar (Grupo Control)**

Identificación del paciente: ----- Código de estudio: ----- Fecha: ___ / ___ / ____ Día de tratamiento: ----- Turno: <input type="checkbox"/> Mañana <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noche Enfermera responsable: -----	FIRMA ENFERMERA RESPONSABLE.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

**1. Monitorización de signos vitales**

Hora	Temperatura	TA	FC	FR	SatO <sub>2</sub>	Observaciones

**Frecuencia sugerida:**

- Primeras 24 h: cada 6–8 h
- Días 2–7: al menos 1 vez al día o ante cualquier evento clínico relevante

**2. Valoración clínica general**

Hora	Estado general	Cambios neurológicos	Síntomas relevantes	Notificación al médico
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

**3. Intervenciones y medicación.**

Hora	Intervención / Medicación	Dosis	Indicaciones	Observaciones / Efectos

**5. Registro de eventos clínicos.**

Evento detectado	Hora de detección	Acción tomada	Resultado / evolución

**6. Observaciones adicionales**

## ANEXO 3

### Curso de Capacitación en Identificación y Manejo de Efectos Adversos de BsAbs

**Duración total:** 12 horas distribuidas en 4 módulos teórico-prácticos.

**Modalidad:** Presencial con apoyo de material digital (videos, guías, checklists).

**Destinatarias:** Enfermeras de la unidad de hematología y oncología implicadas en la administración y monitorización de BsAbs.

**Objetivo general:** Dotar al personal de enfermería de los conocimientos y habilidades necesarias para detectar de forma precoz, clasificar correctamente y aplicar intervenciones iniciales ante el CRS y la neurotoxicidad (ICANS) en pacientes tratados con BsAbs.

#### Módulo 1: Fundamentos de los anticuerpos biespecíficos (3 horas)

- Principios básicos de los BsAbs: mecanismo de acción y dianas más frecuentes (BCMA, GPRC5D, CD3).
- Diferencias frente a anticuerpos monoclonales y CAR-T.
- Perfil esperado de toxicidades.
- Actividad práctica: discusión de casos reales y revisión de registros clínicos.

#### Módulo 2: Reconocimiento de efectos adversos inmunomediados (3 horas)

- Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)
  - Clasificación por grados (criterios ASTCT).
  - Signos vitales y síntomas iniciales a monitorizar: fiebre, hipotensión, hipoxia
- Neurotoxicidad asociada (ICANS)
  - Manifestaciones neurológicas tempranas: confusión, somnolencia, dificultad del lenguaje.
  - Escala ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy).
  - Diferenciar ICANS de otras causas de alteración neurológica.

#### Módulo 3: Protocolos de actuación y cuidados especializados (4 horas)

- Algoritmos de actuación ante sospecha de CRS o ICANS:
  - Inicio de tocilizumab, ajuste de fluidoterapia, comunicación inmediata
  - Profilaxis con corticoides en casos seleccionados.
- Registro exhaustivo de hallazgos.
- Coordinación interprofesional (enfermería-médicos-farmacia).
- Actividad práctica: simulacro de evento adverso con checklist en tiempo real.

#### Módulo 4: Documentación y comunicación (2 horas)

- Uso de registros electrónicos para documentar toxicidades.
- Reporte a farmacovigilancia.
- Estrategias de educación al paciente y familia para la detección domiciliar de síntomas.
- Actividad práctica: elaboración de un plan educativo para un paciente ficticio.

#### Evaluación de competencia:

- Examen teórico sobre contenido aprendido.
- Evaluación práctica mediante simulaciones con checklist de habilidades completado por supervisores.
- Certificación de competencia antes de iniciar la monitorización de pacientes reales.

## ANEXO 4

### Checklist de enfermería especializada (MM y BsAbs)

Identificación del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Día de tratamiento: \_\_\_\_\_

Turno:  Mañana  Tarde  Noche

Enfermera responsable (ID): \_\_\_\_\_

#### 1. Monitorización de signos vitales

Control de temperatura, TA, FC, FR, SatO<sub>2</sub> según horario:

- Primeras 24 h: cada 2-4 h
- Días 2-3: cada 4-6 h
- Días 4-7: 1-2 veces/día

Registrar en hoja de seguimiento.

Notificar valores anómalos según protocolo.

#### 2. Evaluación de toxicidades inmunológicas

CRS (ASTCT 2019):

Aplicar escala ASTCT diariamente y ante fiebre/hipotensión/hipoxia.

Registrar grado (1-4).

Notificar  $\geq$  grado 2 inmediatamente al equipo médico.

ICANS (ICE Score + ASTCT 2019):

Aplicar ICE Score (10-0 puntos).

Registrar puntuación y clasificar severidad.

Notificar puntuaciones  $\leq$  9 o cambios neurológicos súbitos.

#### 3. Intervenciones enfermeras

Administración de medicación preventiva / de rescate (ej. tocilizumab, corticoides) según indicación.

Valoración de necesidad de oxigenoterapia o fluidoterapia.

Vigilar y documentar respuesta a las intervenciones.

Garantizar vía venosa permeable en todo momento.

#### 4. Registro y adherencia al protocolo

Completar hoja de registro electrónico/papel en checklist de estudio.

Firmar checklist al final del turno.

Comunicar incidencias en sesión de traspaso de turno.

#### 5. Educación al paciente y familia

Explicar signos de alarma (fiebre, confusión, cefalea, dificultad respiratoria).

Indicar que avisen de inmediato ante cualquier síntoma neurológico.

Documentar educación y comprensión del paciente/familia.

#### 6. Observaciones / Incidencias

Firma de enfermera: \_\_\_\_\_

## ANEXO 5

### Borrador de consentimiento informado.

<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO</b>	<b>DATOS DEL PACIENTE</b>
<p><b>Consentimiento Informado para Participación en el Estudio</b></p> <p><b>Estudio:</b> Evaluación del impacto de protocolos de cuidados enfermeros especializados en la reducción de toxicidades (CRS e ICANS) en pacientes con mieloma múltiple (MM) tratados con anticuerpos biespecíficos.</p> <p><b>Investigador responsable:</b></p> <p><b>Centro:</b></p> <p>Le invitamos a participar en este estudio.</p> <p>Antes de decidir, es importante que lea y comprenda la siguiente información. Puede preguntar cualquier duda al personal investigador.</p> <p>Por favor, marque con una cruz las casillas para indicar que ha comprendido cada apartado.</p> <p><b>1. Propósito del estudio</b></p> <p>El objetivo es evaluar si los cuidados enfermeros especializados ayudan a reducir ciertos efectos adversos de su tratamiento (CRS e ICANS).</p> <p><input type="checkbox"/> He comprendido</p> <p><b>2. Procedimientos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Usted será asignado de forma aleatoria a recibir cuidados estándar o cuidados especializados.</li> <li>- Durante el estudio, se realizarán valoraciones frecuentes, especialmente en los primeros 7 días tras cada ciclo de tratamiento.</li> <li>- Se utilizarán escalas clínicas reconocidas (ASTCT, ICE, CTCAE) para valorar posibles efectos secundarios.</li> <li>- Autorizo a los investigadores a revisar mi historia clínica y registros médicos necesarios para el estudio, garantizando la confidencialidad de mis datos.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> He comprendido</p> <p><b>3. Riesgos y molestias</b></p> <p>No se esperan riesgos adicionales distintos a los derivados de su tratamiento habitual. La diferencia estará en la intensidad y el tipo de seguimiento de enfermería.</p> <p><input type="checkbox"/> He comprendido</p> <p><b>4. Beneficios</b></p> <p>Su participación podría mejorar la seguridad durante el tratamiento y contribuir a optimizar la atención de futuros pacientes.</p> <p><input type="checkbox"/> He comprendido</p> <p><b>5. Confidencialidad</b></p> <p>Sus datos serán tratados de forma anónima y confidencial, cumpliendo la normativa vigente (LOPDGDD y RGPD).</p> <p><input type="checkbox"/> He comprendido</p> <p><b>6. Voluntariedad</b></p> <p>Participar es totalmente voluntario. Puede retirarse en cualquier momento sin que esto afecte a la calidad de su atención médica.</p> <p><input type="checkbox"/> He comprendido</p> <p><b>7. Contacto</b></p>	

Puede ponerse en contacto con el investigador responsable o con el Comité de Ética de Investigación si desea resolver cualquier duda sobre el estudio.

He comprendido

### **8. Aceptación**

Confirmando que he leído y comprendido la información proporcionada. He tenido oportunidad de hacer preguntas. Doy mi consentimiento libre y voluntario para participar en este estudio y autorizo la revisión de mi historia clínica.

Acepto participar

Nombre del paciente:

Nombre del investigador:

Firma:

Firma

Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

**ANEXO 6.** (este documento se adjuntará al de consentimiento)

**Documento de renuncia voluntaria a la participación en el estudio.**

### **DECLARACIÓN DE RENUNCIA**

Yo, \_\_\_\_\_

declaro que **he decidido voluntariamente retirarme** de mi participación en el estudio mencionado.

He sido informado/a de que:

- Mi decisión **no afectará la calidad de la atención médica** que recibo ni mi relación con el equipo sanitario.
- Puedo **retirarme en cualquier momento**, sin necesidad de justificar mi decisión.
- Los datos recogidos hasta la fecha podrán ser utilizados de forma anónima para los fines del estudio, salvo que indique lo contrario.

**Autorizo** el uso de los datos recopilados hasta la fecha de mi retirada.

**No autorizo** el uso de los datos recopilados y solicito su eliminación, conforme a la legislación vigente (Reglamento General de Protección de Datos – RGPD y Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales).

### **FIRMA DEL PARTICIPANTE**

Firma:

Fecha: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

### **FIRMA DEL INVESTIGADOR/A O ENFERMERO/A RESPONSABLE**

Nombre y cargo:

Firma:

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Observaciones (si procede):**

---

---

## Glosario de abreviaturas.

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado en inglés</b>	<b>Significado en español</b>
<b>ASTCT</b>	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>	Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular
<b>BCMA</b>	<i>B-Cell Maturation Antigen</i>	Antígeno de maduración de células B
<b>BiTE</b>	<i>Bispecific T-cell Engager</i>	Activador biespecífico de células T
<b>BsAbs</b>	<i>Bispecific Antibodies</i>	Anticuerpos biespecíficos
<b>CAR-T</b>	<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy</i>	Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico
<b>CD3</b>	<i>Cluster of Differentiation 3</i>	Clúster de diferenciación 3 (complejo de activación de linfocitos T)
<b>CD19 / CD20</b>	<i>Cluster of Differentiation 19 / 20</i>	Antígenos de superficie de linfocitos B
<b>CEI</b>	<i>Ethics Committee of Investigation</i>	Comité de Ética de la Investigación
<b>CRS</b>	<i>Cytokine Release Syndrome</i>	Síndrome de liberación de citoquinas
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	Criterios comunes de terminología para eventos adversos
<b>EBMT</b>	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>	Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>	Agencia Europea del Medicamento
<b>Fc</b>	<i>Fragment Crystallizable region</i>	Región cristalizable del anticuerpo
<b>GPRC5D</b>	<i>G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D</i>	Receptor acoplado a proteína G tipo 5D
<b>HCE</b>	<i>Electronic Health Record (EHR)</i>	Historia Clínica Electrónica
<b>ICANS</b>	<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes
<b>ICE</b>	<i>Immune Effector Cell Encephalopathy Score</i>	Escala de encefalopatía asociada a células efectoras inmunes
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<i>Interferón Gamma</i>	Interferón gamma

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado en inglés</b>	<b>Significado en español</b>
<b>IL-6 / IL-2</b>	<i>Interleukin-6 / Interleukin-2</i>	Interleucina-6 / Interleucina-2
<b>ISS</b>	<i>International Staging System</i>	Sistema Internacional de Estadificación del Mieloma Múltiple.
<b>LNH</b>	<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>	Linfoma no Hodgkin
<b>LLA</b>	<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Leucemia linfoblástica aguda
<b>LOPDGDD</b>	Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales	
<b>MM</b>	<i>Multiple Myeloma</i>	Mieloma múltiple
<b>MMRR</b>	<i>Multiple Myeloma Relapsed/Refractory</i>	Mieloma múltiple recidivante o refractario
<b>MO</b>	<i>Bone Marrow</i>	Médula ósea
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	Red Nacional Integral del Cáncer (EE. UU.)
<b>ONS</b>	<i>Oncology Nursing Society</i>	Sociedad de Enfermería Oncológica
<b>RGPD</b>	<i>Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo</i>	
<b>RR</b>	<i>Relapsed and Refractory</i>	Recidivante y refractario
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>	Paquete estadístico para las ciencias sociales
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>UCI</b>	<i>Intensive Care Unit</i>	Unidad de Cuidados Intensivos