

Liliana Teruel-Leyva¹E-mail: lilianateruelleyva@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6014-7157>Leonardo Silva-dos Santos²E-mail: leonardosantos1220@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7554-6422>Kevin Antonio Pérez-Vaca³E-mail: kevin.perezvaca@fcm.uncu.edu.arORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0064-9868>Paula Andrea Vargas-Mendoza⁴E-mail: paulaandreavargasmendoza7@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8432-3206>Daniela Estefanía Gallardo-Ruiz⁵E-mail: dannygallardo49@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2070-2759>Gary Raúl Vaca-González⁶E-mail: gari-vaca@hotmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7408-3097>¹ Universidade Federal da Fronteira Sul. Brasil.² Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Rio Grande do Sul. Brasil.³ Universidad Nacional de Cuyo. Argentina.⁴ Investigador independiente. Colombia.⁵ Universidad Nacional de Chimborazo. Ecuador.⁶ Investigador independiente. Ecuador.**Cita sugerida (APA, séptima edición)**

Teruel-Leyva, L., Silva-dos Santos, L., Pérez-Vaca, K. A., Vargas-Mendoza, P. A., Gallardo-Ruiz, D. E., & Vaca-González, G. R. (2026). Terapias dirigidas en linfomas B: papel de los anticuerpos biespecíficos y CAR-T. *Revista UGC*, 4(3), 37-47.

Fecha de presentación: 09/03/2026**Fecha de aceptación:** 19/05/2026**Fecha de publicación:** 01/07/2026**RESUMEN**

Los linfomas B constituyen un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia y complejidad terapéutica. En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia ha permitido avances significativos en su tratamiento, destacándose los anticuerpos biespecíficos y las células CAR-T como alternativas innovadoras para pacientes con enfermedad refractaria o en recaída. El presente trabajo tuvo como objetivo caracterizar ambas modalidades terapéuticas mediante una revisión bibliográfica actualizada de la literatura científica disponible en español, inglés y portugués. Se analizaron 54 referencias procedentes de bases de datos especializadas, lo que permitió identificar sus principales mecanismos de acción, ventajas y limitaciones clínicas. Los anticuerpos biespecíficos favorecen la activación simultánea de la respuesta inmune frente a antígenos tumorales específicos, destacándose entre los más utilizados

el mosunetuzumab, el glofitamab y el epcoritamab. Por su parte, la terapia con células CAR-T se fundamenta en la modificación genética de linfocitos T para reconocer y destruir células malignas, siendo el tisagenlecleucel, el axicabtagene ciloleucel y el lisocabtagene maraleucel algunas de las opciones actualmente disponibles. Aunque la terapia CAR-T suele mostrar una mayor efectividad clínica, también se asocia con una mayor toxicidad y una logística de aplicación más compleja. En conjunto, ambas estrategias representan una transformación en el abordaje de los linfomas B al ofrecer tratamientos más específicos y potencialmente menos tóxicos que las terapias convencionales, consolidándose como pilares fundamentales de la inmunoterapia moderna.

Palabras clave:

Linfomas B, inmunoterapia, anticuerpos biesecíficos, células CAR-T.

ABSTRACT

B-cell lymphomas constitute a significant public health concern due to their prevalence and therapeutic complexity. In recent decades, the development of novel immunotherapeutic strategies has led to remarkable advances in their treatment, with bispecific antibodies and CAR-T cells emerging as innovative alternatives for patients with relapsed or refractory disease. This study aimed to characterize both therapeutic modalities through an updated literature review of scientific publications available in Spanish, English, and Portuguese. A total of 54 references retrieved from specialized databases were analyzed, allowing the identification of their main mechanisms of action, advantages, and clinical limitations. Bispecific antibodies promote the simultaneous activation of the immune response against specific tumor antigens, with mosunetuzumab, glofitamab, and epcoritamab being among the most widely used agents. CAR-T cell therapy, in contrast, is based on the genetic modification of T lymphocytes to recognize and eliminate malignant cells, with tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, and lisocabtagene maraleucel representing some of the currently available options. Although CAR-T therapy generally demonstrates greater clinical efficacy, it is also associated with increased toxicity and more complex implementation requirements. Overall, both strategies have transformed the management of B-cell lymphomas by providing more targeted and potentially less toxic treatments than conventional therapies, establishing themselves as key pillars of modern immunotherapy.

Keywords:

B lymphomas, immunotherapy, bispecific antibodies, CAR-T cells.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas B abarcan una gran variedad de enfermedades neoplásicas hematológicas, representando gran proporción dentro de la clasificación no Hodgkin. De acuerdo con datos oficiales, la incidencia, prevalencia y mortalidad de estos genera un gran impacto en la salud pública a nivel mundial, sobre todo si se trata de las formas más agresivas como el linfoma difuso de grandes células B. Gracias a los avances en la ingeniería biomédica durante las últimas décadas han surgido algunas terapias innovadoras como la quimioterapia basada en anticuerpos monoclonales específicos anti-CD20, que ha revolucionado el tratamiento de estas dolencias. Sin embargo, las tasas de recaída, refractariedad y mortalidad siguen siendo importantes, lo que motiva a la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

Dicho esto, la inmunoterapia ha abierto el camino para el advenimiento de nuevos tratamientos dirigidos, transformando el paradigma hasta ahora conocido, pues cada vez más existe un aprovechamiento de las características inmunológicas del paciente para el reconocimiento

y la eliminación selectiva de las células tumorales. Entre estos, sobresale el papel de aquellos direccionados hacia antígenos altamente expresados en las células B malignas, como el CD19 y el CD20, lo cual ha mejorado la especificidad terapéutica y ha disminuido la toxicidad sistémica inherente a los tratamientos convencionales (Klein et al., 2024).

Dicho esto, la terapia con anticuerpos biespecíficos se ha constituido como una alternativa interesante, pues al ser estos tratamientos capaces de identificar simultáneamente a dos antígenos diferentes, uno en la célula tumoral y otro en células efectoras como los linfocitos T, proporciona la activación inmunológica y citotoxicidad directa hacia los elementos neoplásico. Esto mejora no solo la respuesta quimioterápica del linfoma en sí, sino también el perfil de seguridad en los protocolos terapéuticos, garantizando una mejor calidad de vida para el paciente durante su tratamiento (Abou Dalle et al., 2024).

Asimismo, la terapia con células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) ha sido sin duda uno de los avances más importantes en el campo de la oncología hematológica en el último milenio, pues se basa en la edición genética de los linfocitos T del paciente para la expresión de factores específicos contra los antígenos neoplásicos, generando respuestas inmunes propias potentes y específicas. En el caso de los linfomas B, esta alternativa ha demostrado tasas de curación significativas incluso en casos de enfermedad avanzada o refractaria (Kearl et al., 2024).

No obstante, tanto la terapia con anticuerpos biespecíficos como con CAR-T han presentado y continúan presentando desafíos importantes en su implementación. Los principales retos van de la mano con la complejidad estructural y logística que se requiere para su desarrollo, con costos relativamente altos, el tiempo para la elaboración y el fenómeno del síndrome de liberación de toxinas y neurotoxicidad reportado en algunas investigaciones sobre CAR-T. En este contexto, surge la inquietud de realizar una revisión de la literatura médica abordando las evidencias disponibles acerca de los fundamentos, puesta en práctica, efectividad y retos de estas prometedoras terapias hematológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa con el propósito de analizar y caracterizar las principales terapias dirigidas empleadas actualmente en el tratamiento de los linfomas B, con especial atención a los anticuerpos biespecíficos y la terapia con células T portadoras de receptores quiméricos de antígeno (CAR-T). La investigación se desarrolló mediante una búsqueda sistemática de literatura científica en bases de datos biomédicas y académicas de reconocido prestigio internacional, entre ellas PubMed/MEDLINE, Elsevier ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, Oxford Academic, Frontiers, Google

Scholar y otras fuentes especializadas en hematología, oncología e inmunoterapia.

Para la estrategia de búsqueda se emplearon descriptores en español e inglés relacionados con la temática de estudio, incluyendo los términos “B-cell lymphoma”, “non-Hodgkin lymphoma”, “bispecific antibodies”, “CAR-T cells”, “immunotherapy”, “targeted therapy”, “CD19”, “CD20”, “relapsed lymphoma”, “refractory lymphoma” y “treatment outcomes”, combinados mediante operadores booleanos AND y OR para ampliar y refinar los resultados obtenidos. Asimismo, se consultaron documentos regulatorios, guías clínicas, ensayos clínicos multicéntricos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales y artículos originales relacionados con los avances recientes en inmunoterapia aplicada a los linfomas B.

Como criterios de inclusión se consideraron publicaciones científicas en español, inglés y portugués que abordaran aspectos biológicos, inmunológicos, clínicos y terapéuticos de los anticuerpos biespecíficos y las células CAR-T, priorizando aquellos estudios publicados entre los años 2020 y 2026 por representar la evidencia más actual disponible. También fueron incorporados algunos trabajos previos considerados fundamentales para comprender las bases moleculares, inmunofenotípicas y terapéuticas de los linfomas B. Se excluyeron publicaciones duplicadas, documentos con información insuficiente, artículos sin revisión científica y estudios cuyo contenido no guardaba relación directa con los objetivos de la investigación.

Tras la aplicación de los criterios de selección se analizaron un total de 54 referencias bibliográficas. La información recopilada fue organizada mediante categorías temáticas relacionadas con la biología tumoral de los linfomas B, los mecanismos de acción de las terapias dirigidas, las indicaciones clínicas, la eficacia terapéutica, los perfiles de seguridad, las complicaciones asociadas y las perspectivas futuras de desarrollo. Posteriormente se realizó una síntesis cualitativa e interpretativa de la evidencia científica disponible, permitiendo integrar los principales hallazgos y generar una visión actualizada sobre el papel de estas estrategias terapéuticas en el manejo de los linfomas B.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los linfomas B representan un grupo diverso de neoplasias hematológicas que tienen origen en los linfocitos B, mismos que pueden encontrarse en diferentes etapas de madurez y diferenciación. La clasificación de los mismos ha evolucionado al incorporar algunos criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y moleculares de interés, siendo la más actualizada la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con el International Consensus Classification (ICC), donde se exponen los subtipos, evolución clínica y pronóstico. Entre los más importantes desde el punto de vista práctico se menciona el

linfoma difuso de grandes células B (LDCBG), el linfoma folicular (LF) y el de células manto (LCM), mismos que representan una gran proporción de casos diagnosticados de linfoma no Hodgkin a nivel global (Jiang et al., 2017).

El tipo histológico más frecuente de linfoma es el de grandes células B, siendo distintivo debido a su agresividad clínica y a la expresión molecular de dos subtipos génicos: el de centro germinal y el activado, ambos con vías de señalización distintas, tales como la actividad constitutiva del factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), típica del segundo y que presenta una respuesta peor a la quimioterapia según las investigaciones.

El linfoma folicular, por su parte, es una neoplasia de las denominadas como “indolentes” que deriva de las células B del centro germinal y es asociado con alteraciones en el genoma tales como la translocación t(14;18) (q32;q21), que estimula la expresión del gen BCL2 e inhibe la apoptosis celular como fenómeno homeostático y mecanismo regulador del crecimiento del cáncer. En este subtipo de linfoma, la evolución clínica suele ser larga, con varias recaídas o, incluso, con transformación hacia formas más agresivas como el LDCBG (Litvin et al., 2025).

En el caso del linfoma de células del manto, la frecuencia es bastante menor en consideración a las variantes anteriores, sin embargo, la agresividad clínica es bastante importante. Se caracteriza casi siempre por la aparición de la translocación t(11;14) (q13;q32), que genera sobreexpresión molecular de la enzima ciclina D1 con la consecuente desregulación del ciclo celular normal. Otra de las particularidades de este linfoma es la expresión y/o activación de diversas vías oncogénicas tales como la de señalización del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K/AKT) y la NF- κ B (Litvin et al., 2025).

Continuando con el comportamiento biomolecular de los linfomas, entre sus características más importantes se encuentra la expresión de antígenos de superficie específicos, que permiten la identificación y/o realización del diagnóstico con técnicas como la citometría de flujo y la inmunohistoquímica. De la misma forma, la tentativa de las nuevas terapias hemato-oncológicas se basa en crear dianas terapéuticas claves a partir de dichos antígenos. De estos, los más mencionados en la literatura médica son el CD19, CD20 y CD22, que son expresados en distintas etapas de la diferenciación de las células B y continúan siendo expresados en la mayor parte de las neoplasias derivadas de dicho linaje.

El CD19 constituye uno de los marcadores presentes en las células B desde etapas precoces del desarrollo hasta cierto punto antes de la diferenciación terminal en células plasmáticas. Su expresión es bastante amplia y relativamente uniforme en los linfomas B, convirtiéndolos en un blanco especial para la implementación de terapias como CAR-T y algunos de los anticuerpos biespecíficos.

Este antígeno de superficie representa además un paso relevante en la amplificación de la señal del receptor de células B o BCR, lo que sustenta gran parte de la proliferación y supervivencia de las células, demostrando así su significancia tanto en el escenario biológico como en el tratamiento (Gajzer & Fromm, 2025).

Por otra parte, el CD20 es otro antígeno de superficie expresado en la membrana de los linfocitos B maduros y que, actualmente, cuenta con grande aplicación en la terapéutica con anticuerpos monoclonales como el rituximab. Su mecanismo de acción biológico se relaciona con la regulación del calcio intracelular y la activación de las membranas. Si bien con la aplicación prolongada de tratamientos específicos anti-CD20 su expresión puede disminuir o, incluso, anularse, continúa teniendo un gran peso en el tratamiento de los linfomas B y es uno de los ejes fundamentales del desarrollo de los anticuerpos bispecíficos (Gajzer & Fromm, 2025). we discussed how the technique can be used to classify both B-cell lymphomas and Hodgkin lymphoma. For B-cell lymphomas, emphasis is placed on the use of B-cell markers (CD19 and CD20).

Finalmente, el CD22 es aquel antígeno de superficie que se expresa en los linfocitos B maduros y que regula negativamente la señalización del BCR. Una vez que se une con sus anticuerpos específicos es internalizado rápidamente en las células, siendo esta característica uno de los motivos por los cuales es incluido en las terapias conjugadas con anticuerpos monoclonales y medicamentos citotóxicos. De la misma forma, en escenarios donde existe resistencia a los tratamientos contra CD19 y CD20 se constituye como una alternativa bastante prometedora.

Dicho todo lo anterior, las terapias dirigidas en los linfomas B tienen su sustentación teórico-práctica en las alteraciones moleculares y de la señalización que intervienen en la reproducción, proliferación y supervivencia celular, así como en la evasión al sistema inmune de las células cancerígenas. Entre estas se menciona en la literatura la activación descarriada del receptor de células B, que a su vez inician cascadas de señalización intracelular como las previamente citadas, lo cual incrementa la longevidad de las células mediante la resistencia a la apoptosis. De esta forma, se ha podido trabajar en la creación de fármacos que funcionan inhibiendo específicamente dichas vías, como los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton o BTK (Barraclough & Hawkes, 2023)2023; Smyth et al., 2023).

Dentro del comportamiento de los linfocitos B también se cita el desarrollo de mecanismos de evasión inmunológica, esto mediante la modulación del microambiente tumoral, lo cual incluye la expresión de algunas moléculas de tipo inmunosupresoras y la interacción con las denominadas células estromales. Dicho ambiente va a favorecer la supervivencia neoplásica y, a su vez, dificulta la eficacia de la respuesta inmunológica propia contra las células tumorales. Las terapias con dianas inmunes definidas,

como los anticuerpos bispecíficos y CAR-T, tienen el objetivo de revertir dicha evasión y ayudar a redirigir la actividad de los linfocitos T hacia las células cancerígenas de una forma más efectiva y eficaz. Estos tratamientos innovadores combinan un arduo trabajo de ingeniería genética con inmunoterapia celular, representando así un cambio en el paradigma en el enfrentamiento a los linfomas B y ofreciendo opciones más personalizadas y potencialmente curativas, sobre todo en contextos de enfermedad refractaria (Barraclough & Hawkes, 2023)2023; Shimkus & Nonaka, 2023).

Terapias dirigidas en linfomas B y sus diferencias con la quimioterapia convencional

Las terapias dirigidas constituyen tratamientos innovadores que han revolucionado el abordaje de los linfomas B a través de la introducción de una estrategia orientada hacia las alteraciones moleculares, antígenos de superficie y mecanismos biológicos implicados en la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Mientras los tratamientos convencionales se basan en la citotoxicidad de los fármacos, estas opciones pretenden interferir de manera selectiva en las células tumorales mediante la identificación selectiva de blancos moleculares expresados por estas, tales como los antígenos CD19, CD20, CD22, BCL2, BTK y las vías de señalización intracelular dependientes del receptor de células B, elementos indispensables para garantizar el mantenimiento de la vida y la actividad neoplásica en el contexto de un linfoma B (Klein et al., 2024).

Estas prometedoras alternativas han surgido como contestación ante las limitaciones documentadas a partir de los tratamientos convencionales, tales como las recaídas, recidivas y refractariedad de la enfermedad. Si bien esquemas quimioterapéuticos como el R-CHOP continúan siendo la base en el tratamiento de varios tipos de linfomas B, existe una proporción significativa de pacientes que no alcanzarán la remisión completa o permanente. Por tanto, se plantea un escenario donde se requiere un abordaje individualizado, adaptado a los perfiles moleculares y biológicos de cada neoplasia. Es así que, en este punto, entra en escena la denominada “medicina de precisión”, misma que además de optimizar la repuesta es capaz de mejorar el pronóstico (Barraclough & Hawkes, 2023; Litvin et al., 2025).

Continuando con la idea anterior, es necesario explicar que la quimioterapia convencional, actúa de manera inespecífica en células de alta capacidad replicativa e importante tasa de proliferación, pues interfiere en procesos celulares vitales como la síntesis de ADN, la división celular y la reparación del genoma. Si bien es el estándar puesto que años y años de investigación en el campo hematológico han demostrado su alto potencial para eliminar células cancerígenas, es conocido que también puede perjudicar tejidos proliferativos como la médula

ósea, los folículos pilosos y el epitelio gastrointestinal. De ahí que entre los efectos colaterales más citados y documentados se encuentren la aplasia medular, las mucositis con o sin sangramiento, la alopecia y una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas debido a la inmunosupresión. Además, existen importantes posibilidades tanto de recaída como de resistencia, lo cual en sumatoria a la toxicidad acumulativa constituye una gran limitación (Barraclough & Hawkes, 2023).

En contraparte, las terapias dirigidas tienen una actuación específica sobre las estructuras moleculares y los mecanismos biológicos esenciales para la supervivencia de las células tumorales. Dicha selectividad sustenta la mayor precisión terapéutica asociada a perfiles de toxicidad más tolerables para el paciente y más manejables para el equipo médico. Entre los efectos adversos más comúnmente citados de estos nuevos tratamientos se registran aquellos asociados a la sobre activación inmunológica y las alteraciones moleculares particulares, como el síndrome de liberación de citocinas, la neurotoxicidad, las citopenias prolongadas y/o la susceptibilidad a infecciones oportunistas. Por tanto, la implementación dependerá de una adecuada selección y clasificación de pacientes (Kearl et al., 2024).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales constituyen hoy en día una de las terapias más exitosas en el marco del tratamiento de los linfomas B. Estos no son más que proteínas específicas diseñadas para el reconocimiento antigénico específico de las células tumorales, facilitando así su destrucción a través de mecanismos inmunológicos varios como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, la activación del complemento y la apoptosis directa. Uno de los ejemplos más citados y estudiados es el rituximab, un anti-CD20 que revolucionó el tratamiento de algunos linfomas B desde su incorporación a los esquemas de quimioterapia convencionales. En esta línea, también fueron desarrollados otros anticuerpos monoclonales, así como el obinutuzumab, que es un anti-CD20 de segunda generación, y el inotuzumab ozogamicina, que es un anti-CD22 conjugado con agente citotóxico). Asimismo, la creación reciente de los anticuerpos biespecíficos ha logrado una conexión entre las células B tumorales y los linfocitos T, generando respuestas inmunes más potentes y específicas (Abou Dalle et al., 2024; Barraclough & Hawkes, 2023).

Inhibidores de la señalización

Los inhibidores de la señalización tienen su mecanismo de acción mediante la interferencia en las rutas intracelulares cruciales que se relacionan con la supervivencia y la proliferación de las células neoplásicas. En los linfomas B, la vía de señalización terapéutica más estudiada es la del receptor de células B, misma que activa algunas proteínas como BTK, PI3K y mTOR. Cuando existe un estímulo

aberrante de dichas rutas metabólicas el crecimiento tumoral se ve ampliamente favorecido a través de mecanismos como la resistencia a la apoptosis y la rápida progresión de la enfermedad. En este sentido los inhibidores de la BTK como el ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib han evidenciado excelentes resultados, principalmente en linfomas como el de manto, donde bloquean las señales críticas para la vida de las células tumorales. De la misma forma, los inhibidores de la PI3K y BCL2 tales como idelalisib y venetoclax se emplean con excelentes resultados en pacientes refractarios o que presentan multiplicidad de recaídas (Litvin et al., 2025) characterized by unique molecular and clinical features. The recently published International Consensus Classification of Myeloid and Lymphoid Neoplasms (ICC).

Terapias celulares

Las terapias celulares son en la actualidad el mayor avance terapéutico obtenido en el marco de la onco-hematología, especialmente las células CAR-T. Dicho tratamiento se basa en la extracción de linfocitos T propios o autólogos y su edición genética ex vivo con el objetivo de que expresen receptores quiméricos específicamente dirigidos contra antígenos de las células tumorales, especialmente el CD19. Una vez logrado esto son devueltos al paciente, esperando que exista un reconocimiento precoz de las células neoplásicas y se desencadene la consecuente respuesta citotóxica antitumoral (Kearl et al., 2024).

Las investigaciones realizadas hasta el momento sobre las células CAR-T reflejan que la respuesta inmunológica ha sido profunda y sostenida en pacientes con diagnóstico de linfoma B refractario, especialmente en el caso del linfoma difuso de grandes células B y linfoma de manto, siendo una alternativa de tratamiento potencialmente curativa en estos casos. No obstante, existen desafíos importantes en la implementación del tratamiento con CAR-T, siendo estos fundamentalmente el elevado costo, la alta complejidad logística que se requiere, el tiempo para el desarrollo del método y las toxicidades específicas relacionadas, tales como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS), temas que se mantienen entre los más investigados en el área (Gurumurthi et al., 2023).

Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento de linfomas B

Los anticuerpos biespecíficos, como se abordó brevemente en los apartados anteriores, constituyen una nueva generación de las llamadas inmunoterapias dirigidas, las cuales están diseñadas para reconocer de manera simultánea dos antígenos de superficie diferentes a través de dominios de unión independientes. Si se habla sobre los linfomas B, dichos anticuerpos generalmente son específicos para CD20 y receptor CD3 de los linfocitos T citotóxicos. Tal especificidad permite la aproximación física de ambas células y promueve la activación inmunológica

necesaria para inducir la muerte celular tumoral, independientemente del reconocimiento convencional del complejo mayor de histocompatibilidad, el cual se encuentra alterado en la mayoría de neoplasias hematológicas (Buske, 2022; Thieblemont et al., 2024).

Funcionalmente, los anticuerpos biespecíficos anti-CD20xCD3 crean un vínculo inmunológico artificial entre el linfocito T y la célula tumoral B. Al unirse al receptor CD3, inicia el proceso de activación policlonal de linfocitos T, juntamente con la proliferación celular, la liberación de perforinas y granzimas, así como la producción de citocinas inflamatorias que generan un ambiente a favor de la apoptosis tumoral. Conjuntamente, la unión al CD20 permite la especificidad dirigida contra las células B malignas, lo cual genera límites de daño celular y constituye un mecanismo importante sobre todo en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos (Chennapragada & Ramadas, 2026).

La ventaja más significativa del tratamiento con anticuerpos biespecíficos es la disponibilidad inmediata de estos, pues no necesitan de edición genética individualizada ni de tiempos prolongados de elaboración como el caso de las células CAR-T. Esto posibilita una administración más rápida al paciente y una accesibilidad relativamente mayor. Diversas investigaciones demuestran respuestas clínicas prometedoras, sobre todo en pacientes que han sido pretratados con quimioterapias convencionales e incluso con recaídas posteriores a infusión de CAR-T, lo cual abre un gran abanico de posibilidades terapéuticas para los linfomas B agresivos y/o refractarios (Nizamuddin & Bartlett, 2025; Weiss & Phillips, 2024).

Por otro lado, los anticuerpos biespecíficos no están exentos de efectos colaterales, se asocian principalmente a toxicidad derivada de la intensa activación inmunológica. De ellos el más frecuente es el síndrome de liberación de citocinas (CRS), el cual generalmente tiende a ser de bajo grado y puede ser manejado con estrategias escalonadas de dosificación de corticoides o inhibidores de la interleucina 6 como el tocilizumab. Ha sido observada de igual manera neurotoxicidad, infecciones oportunistas e hipogammaglobulinemia secundaria a depleción prolongada de células B. No obstante, la mayoría de los estudios concuerdan con que el perfil de seguridad de estos tratamientos es bastante amplio y favorable comparado con el resto de las opciones terapéuticas disponibles hasta el momento (Chennapragada & Ramadas, 2026; Nizamuddin & Bartlett, 2025).

Dicho esto, los principales anticuerpos biespecíficos aprobados hasta el momento son el mosunetuzumab, el glofitamab y el epcoritamab. El primero es un anticuerpo humanizado de longitud compleja, específico para CD20 y CD3 y diseñado para el reclutamiento de linfocitos T hacia células B malignas. Este fue uno de los fármacos iniciales en probar su eficacia clínica en pacientes con linfomas indolentes y particularmente agresivos,

fundamentalmente en la variante folicular refractaria. Otra de sus ventajas es la posibilidad de administrar un tratamiento de manera ambulatoria con régimen fijo, lo cual ha incrementado su implementación en la práctica. En cuanto a las tasas de respuesta global y remisión completa en pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento sus resultados son bastante prometedores. Dicho esto, cabe aclarar que el perfil de toxicidad también ha demostrado poca incidencia de CRS de bajo grado, lo cual favorece su seguridad terapéutica (Buske, 2022).

El glofitamab es otro anticuerpo biespecífico CD20xCD3 que tiene una estructura particular, pues posee una relación 2:1 de unión, incrementando su rapidez de acción hacia las células B tumorales y potencia la activación de la citotoxicidad de los linfocitos T. Esta característica ha sido una gran ventaja en el tratamiento del linfoma difuso de grandes células B, especialmente en casos refractarios a las primeras líneas terapéuticas. En la literatura médica se apoya la preparación previa al glofitamab con obinutuzumab, en aras de reducir la carga tumoral circulante y minimizar los riesgos de CRS. Las investigaciones más recientes apuntan a que este anticuerpo biespecífico podría ser particularmente útil incluso en pacientes con recaídas tumorales después de la administración de CAR-T (Dickinson et al., 2022).

Por último, el epcoritamab es un anticuerpo biespecífico CD20xCD3 que se administra por vía subcutánea, siendo esta su primera ventaja puesto que reduce el tiempo de estancia hospitalaria. Su mecanismo de acción es bastante similar al del mosunetuzumab, pero al ser liberado de manera más lenta reduce el riesgo de activación citotóxica desproporcionada y de CRS. En pacientes con linfoma difuso de grandes células B refractarios ha demostrado excelentes resultados, con tasas de respuesta objetiva y remisión completa, incluso en poblaciones de alto riesgo. Asimismo, la vía de administración subcutánea y la seguridad del fármaco han estimulado el desarrollo actual de investigaciones para su implementación en conjunto con esquemas de quimioterapia convencionales (U.S. Food and Drug Administration, 2023).

Las indicaciones clínicas de los anticuerpos biespecíficos anti-CD20xCD3 se basan hasta el momento en contextos de pacientes con diagnóstico de linfoma B refractario o recaído, principalmente en casos donde se ha documentado progresión tras intentar un tratamiento con múltiples de las líneas convencionales. De esta forma, su uso es cada vez más frecuente en el linfoma difuso de grandes células B, el linfoma folicular y otras neoplasias B denominadas como agresivas, con una orientación aún mayor en pacientes que no cumplen con los criterios para el tratamiento con células CAR-T y/o trasplante autólogo. El fundamento de la utilización de dichos anticuerpos en escenarios clásicamente denominados como “mal pronóstico” se basa en la gran capacidad de direccionar la respuesta linfocitaria citotóxica hacia las células malignas,

independientemente de la inmunidad mediada por el reconocimiento antigénico convencional (Dickinson et al., 2022).

En cuanto a los resultados evidenciados en los ensayos clínicos, los anticuerpos biespecíficos han dado grandes esperanzas en casos de pacientes con enfermedad avanzada. Algunos estudios presentan tasas de respuesta de hasta el 50 %, con una tasa de remisión completa cercana al 40 % en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B, siendo un dato relevante que muchos de estos habían recibido ya múltiples líneas de tratamiento convencional. Es así que el epcoritamab, en el ensayo clínico EPCORE NHL-1, se asoció con tasas de respuesta global mayores del 60 %, con remisión completa del 40 %, teniendo una buena consistencia y durabilidad clínica, incluso en casos refractarios a terapia con CAR-T. De la misma forma, el mosunetuzumab ha tenido resultados favorables en pacientes con linfoma folicular recaído o refractario, alcanzando tasas importantes de remisión completa sostenidas en el largo plazo (Buske, 2022; Thieblemont et al., 2024).

En cuanto a las limitaciones de los anticuerpos biespecíficos, la literatura habla sobre el CRS, siendo el efecto adverso más asociado. El mismo acontece como consecuencia de la gran activación inmunológica mediada por células T, con liberación desmesurada de citocinas proinflamatorias, entre ellas la interleucina 6, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Dicha activación se traduce en un cuadro clínico variado compuesto por alza térmica, hipotensión, hipoxemia e inestabilidad sistémica hemodinámica. Sin embargo, la presentación del CRS suele ser en grados bastante leves y de manejo fácil con corticoterapia. Asimismo, existen estrategias para la disminución del riesgo, tales como la premedicación con corticoides y el uso de antagonistas de la interleucina 6 como el tocilizumab (Guidi et al., 2025).

Para finalizar los efectos adversos de los anticuerpos biespecíficos, se menciona la neurotoxicidad asociada. Si bien esta complicación es más frecuente en la terapia con células CAR-T, existen casos documentados y se basa en manifestaciones clínicas como cefalea, alteraciones cognitivas de grado diverso, confusión, temblor y, más raramente, escenarios más graves catalogados como síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (ICANS). Aunque el mecanismo fisiopatológico no es del todo conocido aún, se toma como posible explicación la inflamación sistémica y la disfunción estacionaria de la barrera hematoencefálica producida por la extrema activación inmunológica. No obstante, los estudios demuestran que la mayor parte de los casos relacionados con anticuerpos biespecíficos han sido reversibles con tratamiento y de poca severidad (Guidi et al., 2025).

Terapia CAR-T en linfomas B

La denominada terapia con células B portadoras de receptores quiméricos de antígeno o Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (CAR-T) es una de las estrategias más novedosas en el campo de la onco-hematología y la ingeniería inmunogénica. La base teórico-práctica de esta consiste en la extracción de linfocitos T autólogos mediante la leuco aféresis, células que posteriormente se modifican o editan genéticamente de forma ex vivo de manera que puedan expresar algunos receptores sintéticos que, a su vez, posibiliten el reconocimiento de antígenos específicos expresados en las membranas celulares tumorales. Una vez logrado dicho objetivo, las células modificadas son expandidas en el laboratorio y reinfundidas al paciente previamente preparado con un régimen específico de quimioterapia linfodepletora. De esta forma, los nuevos linfocitos efectuarán una respuesta altamente específica contra las células neoplásicas. Al ser una terapia individualizada y que combina elementos de la ingeniería genética y la inmunología avanzada, se constituye hoy como una de las estrategias más prometedoras en el tratamiento de los linfomas B recaídos y/o refractarios.

Estructuralmente hablando, estos receptores CAR se componen por un dominio extracelular de reconocimiento de antígenos, que generalmente se deriva de anticuerpos monoclonales, en conjunto con un dominio intra-membrana y otras estructuras celulares que son estimulantes de la activación y actividad de los linfocitos. Los CAR-T más actuales presentan moléculas estimuladoras como CD28 y 4-1BB, que optimizan la expansión de las células, la persistencia en el paciente y la eficacia de la actividad citotóxica antitumoral. Al seleccionar este tipo de dominios se genera un gran impacto en el perfil de respuesta a la enfermedad y la toxicidad que tendrá el producto.

En los linfomas B, el principal blanco de acción de las células CAR-T es el antígeno CD19, que constituye una glicoproteína transmembrana que se expresa notablemente desde los estadios iniciales del desarrollo de los linfocitos B hasta la etapa anterior a su diferenciación terminal en células plasmáticas. Al tener una gran expresión y persistencia en las neoplasias de células B, tales como el linfoma difuso de grandes células B, el linfoma de manto y la variante folicular, el CD19 se puntúa como la diana terapéutica perfecta. De la misma manera, su expresión fuera de dicho linaje molecular y celular es bastante escasa, por lo que el daño colateral a otros órganos y tejidos hematológicos queda limitado de manera considerable, generando mayor especificidad terapéutica.

Una vez las células T modificadas reconocen al antígeno CD19 mediante el receptor quimérico, la interacción molecular induce una activación linfocitaria inmediata que se produce de manera independiente a mecanismos inmunológicos clásicos como el complejo mayor de histocompatibilidad, lo cual significa una ventaja enorme frente a los mecanismos conocidos de evasión tumoral.

Seguidamente, se genera una proliferación celular de clones de células CAR-T, con liberación de mediadores proinflamatorios como perforinas, granzimas y citocinas que facilitan la destrucción de las células malignas mediante mecanismos de citotoxicidad directa. Dicho esto, las células CAR-T tienen el potencial de persistir por largo tiempo en el organismo del paciente, generando una especie de vigilancia inmunológica sostenida que mantiene bajo control el riesgo de recaída o recidiva.

En perspectiva, se conoce hoy que las células tumorales pueden desarrollar cierta pérdida o disminución en la expresión del antígeno CD19, siendo este uno de sus mecanismos de defensa contra la inmunidad celular denominado como “escape antigénico”. Frente a esta limitación que podrá afectar la efectividad y durabilidad del tratamiento con CAR-T, se trabaja actualmente en el desarrollo de terapéuticas dirigidas hacia múltiples antígenos de manera simultánea, siendo los blancos más estudiados el CD20 y CD22 (Justicia Lirio, 2024; Moreta & Rosero, 2025) a pesar de su alta eficacia antitumoral, esta terapia no está exenta de efectos secundarios graves como la tormenta de citoquinas o la neurotoxicidad. Además, la falta de potencia y/o persistencia de las células CAR-T debido a una sobreexpresión del CAR y a la interacción con un fuerte microambiente tumoral inmunosupresor, conduce a recaídas frecuentes en el tratamiento de tumores líquidos y a una falta de eficacia en el tratamiento de tumores sólidos. Además, el proceso de manufactura de las células CAR-T presenta limitaciones que, sumadas a los efectos secundarios, indican la necesidad de mejorar la terapia CAR-T. En esta tesis doctoral, hemos trabajado en tres objetivos para superar estas limitaciones:

- Regulación endógena de la expresión génica. Eyquem y colaboradores demostraron (utilizando herramientas de edición genómica.

Hasta el momento, existen tres tipos de células CAR-T aprobados para el tratamiento de los linfomas B: el tisagenlecleucel, el axicabtagene ciloleucel y el lisocabtagene maraleucel. El primero fue uno de los primeros productos desarrollados para la terapia con células CAR-T, mismo que emplea un dominio estimulante 4-1BB, favoreciendo la supervivencia prolongada en el organismo del paciente y la proliferación celular. En linfomas B de agresividad clínica considerable, particularmente el subtipo difuso de grandes células B, la aprobación de uso fue basada en el ensayo JULIET, que evidenció respuestas objetivas y duraderas en pacientes poli tratados y con pocas alternativas disponibles para el estado de la enfermedad. Los datos obtenidos de dicho ensayo demostraron que la respuesta completa persistió en una gran proporción de pacientes, dejando en claro el buen potencial curativo incluso en el contexto de una patología refractaria avanzada (Maziarz et al., 2026; Westin et al., 2021) open-label, multicenter, global, phase II JULIET trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02445248).

Por otro lado, el axicabtagene ciloleucel emplea un dominio estimulante CD28, que se traduce en una mayor potencia citotóxica y una rápida proliferación celular. La aprobación de este para el tratamiento de los linfomas B se basa en el ensayo clínico ZUMA-1, que evidenció tasas de respuesta global de alrededor del 80 %, así como la remisión completa sostenida de pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B con criterios de recaída y/o refractariedad. Actualizaciones brindadas por el ensayo clínico ZUMA-7 han situado el uso como segunda línea en pacientes catalogados con refractariedad precoz, superando los resultados evidenciados hasta el momento por los esquemas de quimioterapia de rescate e, incluso, por el trasplante autólogo. No obstante, esta opción terapéutica se ha relacionado con una mayor incidencia de síndrome de liberación de citotoxinas y neurotoxicidad, por lo que requiere de un manejo cauteloso (Neelapu et al., 2023) as many pts do not respond to or cannot tolerate 2L CIT, or are not intended for HDT-ASCT, outcomes remain poor. Axi-cel is an autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR).

Por último, el lisocabtagene maraleucel es una terapia CAR-T de tercera generación que presenta proporciones definidas de linfocitos CD4 y CD8 activados, adicionando un dominio estimulante 4-1BB que generará una mayor supervivencia con menor toxicidad. La aprobación para su uso en el tratamiento de linfomas B se fundamentó en los resultados de estudios como el TRANSCEND NHL-001 y el TRANSFORM, que presentaron altas tasas de respuesta objetiva asociadas a un perfil de seguridad bastante aceptable, notándose una menor incidencia de neurotoxicidad en comparación con otras terapias con CAR-T. Al tener una composición más individualizada así como un mejor perfil de seguridad, el lisocabtagene maraleucel es una opción terapéutica bastante atractiva para pacientes fragilizados o con mayor riesgo de efectos colaterales asociados a la toxicidad (Abramson et al., 2023) PMBCL, FL3B, or MCL and adequate organ function are eligible. Treatment includes lymphodepletion with fludarabine and cyclophosphamide, followed by liso-cel. Multiple dose levels (DLs).

En cuanto a las toxicidades inmunomediadas potencialmente graves derivadas del tratamiento con CAR-T, la literatura menciona el CRS agudo como la más frecuente. Este se debe a una activación inmunológica masiva que acontece seguida al reconocimiento tumoral, pues la ruta inmunológica es la proliferación clonal intensa y la liberación de mediadores proinflamatorios. Existen escenarios donde dicha respuesta puede producir inflamación sistémica asociada a inestabilidad hemodinámica y metabólica, manifestándose clínicamente por elevación térmica y elevación de marcadores séricos como proteína C reactiva y ferritina. Los grados de severidad son variados, pudiendo ir hasta el shock y la disfunción orgánica multisistémica. No obstante, la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) ha liberado

directrices bastante útiles para la prevención y manejo, basadas en la preparación del paciente con antagonistas de la interleucina 6 y el uso de corticoides (Revue Gómez et al., 2024) específico contra un determinado antígeno de las células tumorales, permitiendo así atacar y eliminar las células malignas mediante la activación del propio sistema inmune del huésped. El síndrome de liberación de citocinas (SLC).

De forma similar, estudios reportan ICANS asociada a la terapia con células CAR-T, siendo la segunda toxicidad más relevante en este contexto. Se basa en un amplio espectro de alteraciones neurológicas de severidad variable derivadas de la activación inmunológica sistémica y con un componente etiológico aún desconocido, pero seguramente multifactorial. Clínicamente puede haber cefalea, alteraciones del lenguaje, temblores, convulsiones y edema cerebral. Para la evaluación de dicha complicación la ASTCT desarrolló el denominado ICE score (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy Score), que analiza las funciones neurológicas en el contexto de pacientes tratados con CAR-T en función de realizar un diagnóstico objetivo y precoz. El manejo se basa en corticoterapia y soporte. En este caso, el tocilizumab no es muy útil debido a su poca penetrancia en el sistema nervioso central (Sheth & Gauthier, 2021).

Retos actuales y perspectivas futuras

A pesar del progreso logrado en terapias onco-hematológicas como los anticuerpos biespecíficos y las células CAR-T, el reto más grande continúa siendo el desarrollo de la denominada “resistencia tumoral”. En el contexto de las CAR-T esto puede relacionarse con el escape antigénico previamente explicado, el agotamiento funcional de las células T y la persistencia limitada de estas en el paciente. En cuanto a los anticuerpos biespecíficos, los mecanismos de resistencia tumoral estarían mediados por las alteraciones en el microambiente neoplásico, la inmunosupresión de elementos reguladores y la disminución de la sensibilidad de los efectores. No obstante, nuevas investigaciones están siendo desarrolladas para obtener una mayor y mejor comprensión de dichos mecanismos, pesquizando biomarcadores que puedan funcionar como predictores de respuesta al tratamiento.

Otro de los desafíos es la secuenciación de tratamientos y el desarrollo de esquemas que combinen las estrategias terapéuticas disponibles hasta el momento, pues no existe un consenso definitivo en estas nuevas terapias onco-hematológicas en el contexto de los linfomas B. Por ejemplo, existen preguntas como si los anticuerpos biespecíficos deberían usarse antes o después de las células CAR-T, pues el uso de una de estas alternativas presentará un impacto importante sobre la otra. Conjuntamente, existen ensayos clínicos que exploran la posibilidad de combinaciones con esquemas de quimioterapia convencional, así como con los inhibidores de BTK y otros

inmunomoduladores, procurando así potenciar las respuestas, prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recaídas. Algunos algoritmos recientes incluyen la combinación de epcoritamab o glofitamab con R-CHOP y otros que emplean simultáneamente venetoclax con lenalidomida (Minson et al., 2025) the CAR T-cell therapy axicabtagene ciloleucel led to significantly longer event-free survival than standard salvage chemotherapy (which was followed by high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in patients with a response).

Dicho esto, el futuro apunta hacia el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos en conjunto con una mejor integración de la medicina individualizada. Si bien las dianas terapéuticas principales continúan siendo los antígenos CD19 y CD20, existen alternativas bastante llamativas como el CD22, CD30, CD79b y ROR1 que han puesto bajo la mira el potencial terapéutico en pacientes con refractariedad importante. Igualmente, el desarrollo de células CAR-T duales o multispecíficas buscará minimizar el impacto negativo del escape tumoral y mejorar aún más la eficacia clínica de estos tratamientos (Vera Sepúlveda, 2023) distinguiendo-se pelas suas características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, genéticas e moleculares. Esta diversidade reflete-se na existência de vários subtipos de linfoma de Hodgkin (LH).

CONCLUSIONES

La evolución de la inmunoterapia durante las últimas décadas ha generado una transformación profunda en el tratamiento de los linfomas B, permitiendo superar progresivamente muchas de las limitaciones asociadas a los esquemas convencionales de quimioterapia. En este contexto, los anticuerpos biespecíficos y las células CAR-T representan dos de los desarrollos más innovadores y prometedores de la hematología moderna, al ofrecer estrategias terapéuticas capaces de dirigir de manera específica la respuesta inmunológica contra las células tumorales y mejorar significativamente los resultados clínicos de pacientes con enfermedad refractaria o recaída.

Los anticuerpos biespecíficos han demostrado una elevada capacidad para reclutar y activar linfocitos T citotóxicos frente a células B malignas mediante el reconocimiento simultáneo de diferentes antígenos de superficie. Fármacos como mosunetuzumab, glofitamab y epcoritamab han mostrado resultados favorables en múltiples ensayos clínicos, con tasas de respuesta significativas y perfiles de seguridad generalmente manejables. Su disponibilidad inmediata, administración relativamente sencilla y menor complejidad logística constituyen ventajas importantes que favorecen su incorporación progresiva a la práctica clínica habitual.

Por otra parte, la terapia con células CAR-T continúa posicionándose como una de las estrategias terapéuticas más eficaces para pacientes con linfomas B agresivos y refractarios. La modificación genética de los linfocitos T

permite desarrollar respuestas inmunológicas altamente específicas, profundas y duraderas, capaces de inducir remisiones completas sostenidas incluso en pacientes que han agotado múltiples líneas previas de tratamiento. Sin embargo, su aplicación continúa enfrentando importantes desafíos relacionados con los elevados costos de producción, la necesidad de infraestructura altamente especializada, los tiempos de fabricación y la aparición de complicaciones potencialmente graves como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes.

La evidencia científica analizada permite concluir que ambas modalidades terapéuticas no deben considerarse alternativas excluyentes, sino herramientas complementarias dentro de un modelo de tratamiento cada vez más personalizado. La adecuada selección de pacientes, la identificación de biomarcadores predictivos y la optimización de las secuencias terapéuticas serán aspectos determinantes para maximizar los beneficios clínicos y reducir los riesgos asociados a estas intervenciones.

Finalmente, el futuro de las terapias dirigidas en linfomas B apunta hacia el desarrollo de nuevos blancos moleculares, anticuerpos multiespecíficos, células CAR-T de nueva generación y estrategias combinadas capaces de superar los mecanismos de resistencia tumoral actualmente descritos. La integración de estas innovaciones con los principios de la medicina de precisión permitirá avanzar hacia tratamientos más eficaces, seguros y accesibles, contribuyendo a mejorar la supervivencia, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes afectados por estas complejas neoplasias hematológicas.

REFERENCIAS

Abou Dalle, I., Dulery, R., Moukalled, N., Ricard, L., Stocker, N., El-Cheikh, J., Mohty, M., & Bazarbachi, A. (2024). Bi- and tri-specific antibodies in non-Hodgkin lymphoma: Current data and perspectives. *Blood Cancer Journal*, 14(1), 23. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-00989-w>

Abramson, J. S., Solomon, S. R., Arnason, J., Johnston, P. B., Glass, B., Bachanova, V., Ibrahimi, S., Mielke, S., Mutsaers, P., Hernandez-Ilizaliturri, F., Izutsu, K., Morschhauser, F., Lunning, M., Crotta, A., Montheard, S., Previtali, A., Ogasawara, K., Kamdar, M., & TRANSFORM Investigators. (2023). Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: Primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*, 141(14), 1675–1684. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018730>

Barracough, A., & Hawkes, E. A. (2023). Antibody and immunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Seminars in Hematology*, 60(5), 338–345. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2023.11.001>

Buske, C. (2022). Mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *The Lancet Oncology*, 23(8), 967–969. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00385-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00385-0)

Chennapragada, S. S., & Ramadas, P. (2026). *Bispecific antibody toxicity*. StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603709/>

Dickinson, M. J., Carlo-Stella, C., Morschhauser, F., Bachy, E., Corradini, P., Iacoboni, G., Khan, C., Wróbel, T., Trněný, M., Wu, S.-J., Cartron, G., Hertzberg, M., Sureda, A., Perez-Callejo, D., Lundberg, L., Relf, J., Dixon, M., Clark, E., ... Hutchings, M. (2022). Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 387(24), 2220–2231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913>

Gajzer, D. C., & Fromm, J. R. (2025). Flow cytometry for B-cell non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Cancers*, 17(5), 814. <https://doi.org/10.3390/cancers17050814>

Guidi, L., Etesami, J., Valenza, C., Valdivia, A., Meric-Bernstam, F., Felip, E., & Curigliano, G. (2025). Bispecific antibodies in hematologic and solid tumors: Current landscape and therapeutic advances. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 45(3), e473148. <https://doi.org/10.1200/EDBK-25-473148>

Gurumurthi, A., Westin, J., & Subklewe, M. (2023). The race is on: Bispecifics vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances*, 7(19), 5713–5716. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009066>

Jiang, M., Bennani, N. N., & Feldman, A. L. (2017). Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Review of Hematology*, 10(5), 405–415. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1318053>

Justicia Lirio, P. (2024). *Desarrollo de células CAR-T fisiológicas e inducibles de 4a generación con aplicación en inmunoterapia antitumoral* [Tesis doctoral, Universidad de Granada].

Kearl, T. J., Furqan, F., & Shah, N. N. (2024). CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: Outcomes and resistance mechanisms. *Cancer Metastasis Reviews*, 44(1), 12. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10228-0>

Klein, C., Brinkmann, U., Reichert, J. M., & Kontermann, R. E. (2024). The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 23(4), 301–319. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-00896-6>

Litvin, R., Mian, A., Ondrejka, S. L., & Hill, B. T. (2025). SOHO state of the art updates and next questions | High-grade B-cell lymphomas: Pathologic and molecular classification and therapeutic implications. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 25(12), 844–850. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2025.04.021>

- Maziarz, R. T., Bishop, M. R., Tam, C. S., Borchmann, P., Worel, N., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Andreadis, C., Foley, S. R., Westin, J. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Janakiram, M., Hsu, J., Izutsu, K., ... Schuster, S. J. (2026). Five-year analysis of the JULIET trial of tisagenlecleucel in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 44(2), 86–91. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00507>
- Minson, A., Verner, E., Giri, P., Butler, J., Janowski, W., Cheah, C. Y., Ratnasingam, S., Wong, S. M., Ku, M., Hertzberg, M., Herbert, K., Hamad, N., Yannakou, C. K., Swain, F., Neeson, P., Steiner, T. M., Saghebi, J., Blombery, P., Hunter, S. M., ... Dickinson, M. J. (2025). Glofitamab combined with Pola-R-CHP or R-CHOP as first therapy in younger patients with high-risk large B-cell lymphoma: Results from the COALITION study. *Journal of Clinical Oncology*, 43(23), 2595–2605. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00481>
- Moreta, V., & Rosero, D. (2025). Advances in immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia: Integration of CAR-T cell therapies and other immunological strategies. *BioNatura Journal: Ibero-American Journal of Biotechnology and Life Sciences*, 2(1), 23. <https://doi.org/10.70099/BJ/2025.02.01.15>
- Neelapu, S. S., Jacobson, C. A., Ghobadi, A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A. H., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., ... Locke, F. L. (2023). Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*, 141(19), 2307–2315. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018893>
- Nizamuddin, I. A., & Bartlett, N. L. (2025). Bispecific antibodies in follicular lymphoma. *Haematologica*, 110(7), 1472–1482. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.285245>
- Revuelta Gómez, S., Somoano Marfull, A., Sutil Berjón, R., Sánchez Gabin, A., Galante Mulki, M. J., Barrios López, M., Drake Pérez, M., & Marco de Lucas, E. (2024). Terapia con células CAR-T: Claves para un correcto diagnóstico de sus complicaciones en la urgencia. *SERAM*, 1(1). <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/9784>
- Sheth, V. S., & Gauthier, J. (2021). Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplantation*, 56(3), 552–566. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01134-4>
- Thieblemont, C., Karimi, Y. H., Ghesquieres, H., Cheah, C. Y., Clausen, M. R., Cunningham, D., Jurczak, W., Do, Y. R., Gasiorowski, R., Lewis, D. J., Kim, T. M., van der Poel, M., Poon, M. L., Feldman, T., Linton, K. M., Sureda, A., Hutchings, M., Dinh, M. H., Kilavuz, N., ... Lugtenburg, P. J. (2024). Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*, 38(12), 2653–2662. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8>
- U.S. Food and Drug Administration. (2023). *FDA grants accelerated approval to epcoritamab-bysp for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-epcoritamab-bysp-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell>
- Vera Sepúlveda, C. L. (2023). *Expresión de CD20 en linfocitos T con un receptor antigénico quimérico anti-CD19 para su selección o eliminación* [Tesis doctoral, Universitat de Barcelona].
- Weiss, J. M., & Phillips, T. J. (2024). Taking a BiTE out of lymphoma: Bispecific antibodies in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancers*, 16(9), 1724. <https://doi.org/10.3390/cancers16091724>
- Westin, J. R., Kersten, M. J., Salles, G., Abramson, J. S., Schuster, S. J., Locke, F. L., & Andreadis, C. (2021). Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *American Journal of Hematology*, 96(10), 1295–1312. <https://doi.org/10.1002/ajh.26301>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores:

Liliana Teruel-Leyva, Leonardo Silva-dos Santos, Kevin Antonio Pérez-Vaca, Paula Andrea Vargas-Mendoza, Daniela Estefanía Gallardo-Ruiz, Gary Raúl Vaca-González: Concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación, redacción del manuscrito, revisión crítica del contenido, análisis estadístico, supervisión general del estudio.

Declaración ética:

El estudio aborda temas relacionados con estudiantes/personas vulnerables, pero se realizó únicamente mediante revisión documental, análisis de información secundaria o bases de datos públicas. No implicó la participación directa de seres humanos ni el manejo de información personal identificable.