

Leucemia linfocítica crónica



Revisada en **2021**

Esta publicación fue
apoyada por:

Genentech
A Member of the Roche Group

Biogen

abbvie

AstraZeneca

pharmacyclics
An AbbVie Company

janssen
A Division of Janssen-Cilag

Narraciones sobre la vida con cáncer de la sangre de pacientes en nuestra Comunidad de LLS

Sé fuerte y sigue avanzando. Encuentra lo positivo en cada día. Sé tu mejor defensor. Esta experiencia ha cambiado mi vida para lo mejor. **Acepta, aprende y céntrate en el presente. Aprendo a vivir una vida distinta. Repentino y transformador: mantente positivo. Espera, preocupación, ansiedad, ¡feliz de estar vivo! Acoge una nueva normalidad cada día.** 5 años, 41 infusiones intravenosas, fatiga constante. **Paciencia, actitud positiva, esperanza y fe. Una prueba tras otra, ¡sobreviviré! Tratamiento, fatiga, tratamiento, fatiga y supervivencia.** Ama la vida, vive mejor cada día. No miro atrás, solo adelante. **Por ahora, todo bien, vive la vida. Meditación, atención plena, bienestar, fe, nutrición y optimismo. Encuentro la alegría mientras vivo en la incertidumbre.** Observar, esperar, recibir tratamiento, reorganizarse, descansar, recuperar la energía. ¡Afortunado de sentirme tan bien! **Experiencia reveladora, aprendizaje necesario y curación. Me siento bien, pero los planes de viaje inciertos me molestan. Fe renovada, meditación, dieta, atención plena, gratitud.** La espera vigilante puede resultar en una preocupación vigilante. Da miedo, caro, agradecido, bendiciones, esperanza, fe. **¡Gracias a Dios por los trasplantes de células madre! No sé qué esperar. Extraordinariamente agradecido, amo mi vida.** Diagnosticado, asustado, evaluado, en tratamiento, a la espera, esperanzado. Soy más generoso, menos impaciente. **Acoge tu tratamiento día tras día. Vive el día de hoy, acepta el mañana, olvida el pasado. Fortaleza que nunca supe que tenía.** Desafío para nuestros corazones y mentes. La vida es lo que nosotros creamos. **Vive la vida de una manera hermosa.**



Descubra lo que otros miles ya han descubierto en www.LLS.org/Community

Únase a nuestra red social por Internet para las personas que viven con cáncer de la sangre y quienes las apoyan. (El sitio web está en inglés). Los miembros encontrarán:

- Comunicación entre pacientes y cuidadores que comparten sus experiencias e información, con el apoyo de personal experto
- Actualizaciones precisas y de vanguardia sobre las enfermedades
- Oportunidades para participar en encuestas que contribuirán a mejorar la atención médica

Contenido de este librito

- 2** Glosario de siglas
- 5** Introducción
- 5** Información básica sobre la leucemia linfocítica crónica
- 7** Signos y síntomas
- 8** Diagnóstico
- 9** Planificación del tratamiento
- 19** Opciones de tratamiento
- 35** Opciones de tratamiento para casos de recaída y refractarios
- 37** Asuntos financieros
- 38** Investigaciones y ensayos clínicos
- 41** Complicaciones relacionadas con la enfermedad y el tratamiento
- 46** Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento
- 50** Enfermedades relacionadas
- 51** Causas y factores de riesgo
- 52** Información y recursos
- 57** Términos médicos
- 64** Referencias bibliográficas

Agradecimiento

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) agradece la revisión de la versión en inglés de este material realizada por:

Steven Coutre, MD

Profesor de medicina (hematología)
Facultad de medicina de la Universidad Stanford
Stanford Cancer Institute
Stanford, CA

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este librito. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales. El personal de LLS revisa cuidadosamente el contenido para comprobar su exactitud y confirma que todas las opciones diagnósticas y terapéuticas se presentan de una manera razonable y balanceada, sin tendencia particular a favor de cualquier opción.

Glosario de siglas

Al leer esta publicación, usted notará que se incluyen varias siglas y abreviaturas en inglés. A continuación hay una lista de estas siglas y abreviaturas en orden alfabético, seguidas de los términos que representan en inglés y en español, para ayudarlo a entender su significado y uso. Los profesionales médicos en los Estados Unidos usan siglas y abreviaturas a menudo cuando hablan de enfermedades y tratamientos, organizaciones de atención médica, así como servicios y recursos de apoyo al paciente.

Sigla	Término en inglés	Término en español
add	addition	adición
AIHA	autoimmune hemolytic anemia	anemia hemolítica autoinmunitaria
ALL	acute lymphoblastic leukemia	leucemia linfoblástica aguda
AML	acute myeloid leukemia	leucemia mieloide aguda
AS-PCR	allele-specific polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa alelo específica
B2M	beta-2 microglobulin	microglobulina beta-2
BCL2	B-cell lymphoma 2 [protein]	proteína 2 del linfoma de células B
BTK	Bruton tyrosine kinase	tirosina quinasa de Bruton
CAR	chimeric antigen receptor	receptor de antígenos quiméricos
CD	cluster designation	cúmulo de diferenciación
CLL	chronic lymphocytic leukemia	leucemia linfocítica crónica
CLL-IPI	CLL International Prognostic Index	índice pronóstico internacional para la leucemia linfocítica crónica
CML	chronic myeloid leukemia	leucemia mieloide crónica
CR	complete response	respuesta completa
CT	computed tomography	tomografía computarizada
DAT	direct antibody test	prueba de antiglobulina directa
del	deletion	deleción
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	linfoma difuso de células B grandes

Sigla	Término en inglés	Término en español
FDA	Food and Drug Administration	Administración de Alimentos y Medicamentos
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	granulocyte macrophage-colony stimulating growth factor	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HBV	hepatitis B virus	virus de la hepatitis B
HL	Hodgkin lymphoma	linfoma de Hodgkin
IGHV	immunoglobulin heavy chain variable [region]	región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	Taller Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crónica
IV	intravenous	vía intravenosa
ITP	immune thrombocytopenic purpura	púrpura trombocitopénica inmunitaria
LDH	lactate dehydrogenase	deshidrogenasa láctica
LGL	large granular lymphocytic leukemia	leucemia de linfocitos granulares grandes
LLS	The Leukemia & Lymphoma Society	Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma
MDS	myelodysplastic syndrome	síndrome mielodisplásico
MRD	minimal/measurable residual disease	enfermedad residual mínima/medible
MRI	magnetic resonance imaging	resonancia magnética
NIMH	National Institute of Mental Health	Instituto Nacional de la Salud Mental
NK	natural killer [cell]	célula asesina natural
PCR	polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa
PD	progressive disease	enfermedad progresiva
PD-1	programmed cell death 1	muerte celular programada 1
PET	positron emission tomography	tomografía por emisión de positrones

Sigla	Término en inglés	Término en español
PI3	phosphatidylinositol 3	fosfatidilinositol 3
PR	partial response	respuesta parcial
PRCA	pure red blood cell aplasia	aplasia pura de glóbulos rojos
SLL	small lymphocytic lymphoma	linfoma linfocítico de células pequeñas
TLS	tumor lysis syndrome	síndrome de lisis tumoral
U-MRD	undetectable minimal residual disease	nivel indetectable de enfermedad residual mínima
VA	Department of Veteran Affairs	Departamento de Asuntos de los Veteranos
ZAP-70	70 kDa zeta-chain-associated protein	proteína asociada a la cadena zeta de 70 kDa

Introducción

Este librito ofrece información sobre la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) para los pacientes y sus familias. También incluye una sección con definiciones de términos médicos relacionados con la leucemia linfocítica crónica. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Sangre y médula ósea normales y el sistema linfático* para obtener información sobre el funcionamiento de dichos componentes del cuerpo en condiciones normales.

Se prevé que, en el 2021, se diagnosticarán aproximadamente 21,250 casos nuevos de leucemia linfocítica crónica. En el 2017, el último año para el cual se dispone de datos estadísticos, se estimó que 181,666 personas estaban viviendo con leucemia linfocítica crónica o estaban en remisión.¹

Los médicos han aprendido mucho sobre la leucemia linfocítica crónica en las últimas décadas. Los avances en el tratamiento de esta enfermedad han mejorado las tasas de remisión, calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Esto se debe al gran número de terapias y nuevas combinaciones de medicamentos que han sido aprobadas. Además, hay nuevas terapias en fase de estudio en ensayos clínicos.

Todas las publicaciones de LLS que se mencionan en este librito son gratuitas y se pueden consultar, descargar o pedir por Internet en www.LLS.org/materiales.

Comentarios. Visite www.LLS.org/comentarios para ofrecer sugerencias sobre el contenido de esta publicación.

¹Fuente: Facts 2020-2021. The Leukemia & Lymphoma Society. Abril de 2021.

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este librito. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

Información básica sobre la leucemia linfocítica crónica

La leucemia es un cáncer de la sangre y la médula ósea. Los cuatro tipos principales de leucemia son: leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda (CLL, CML, ALL y AML, por sus siglas en inglés). Los distintos tipos de leucemia se identifican en función del tipo de célula que está afectada en la enfermedad, así como de la tasa de progresión de la enfermedad.

La leucemia se clasifica en “linfocítica” o “linfoblástica” si el cambio canceroso (mutación) tiene lugar en una célula madre sanguínea madura de la médula ósea que normalmente se desarrolla para convertirse en un tipo de glóbulo blanco denominado “linfocito”. Si la mutación ocurre en una célula de la médula ósea que normalmente se convertiría en un glóbulo rojo, glóbulo blanco (que no sea un linfocito) o plaqueta, la leucemia se clasifica en “mieloide” o “mielógena”.

Las leucemias agudas progresan rápidamente y afectan las células que no están completamente desarrolladas (células inmaduras). Estas células no pueden desempeñar sus funciones normales. Los tipos crónicos de leucemia suelen progresar más lentamente que los tipos agudos, y los pacientes tienen mayores cantidades de células maduras. En general, estas células más maduras pueden llevar a cabo algunas de sus funciones normales. (Vea las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *Sangre y médula ósea normales y el sistema linfático* y *¿Dónde se desarrollan los distintos tipos de cáncer de la sangre?* en www.LLS.org/materiales).

Los cuatro tipos principales de leucemia se suelen clasificar además en subtipos con base en las características específicas de las células leucémicas. Es importante que usted sepa cuál es el subtipo de su enfermedad, ya que el enfoque del tratamiento depende del diagnóstico específico.

Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL y SLL, por sus siglas en inglés). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera que la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas son manifestaciones distintas de la misma enfermedad. Ambas enfermedades son el resultado de uno o más cambios (mutaciones) en una célula en fase de desarrollo que en otras circunstancias se hubiera convertido en un linfocito sano. A consecuencia del cambio, el linfocito anormal (leucémico) comienza a multiplicarse de forma descontrolada, lo que provoca la acumulación de células leucémicas en la sangre, médula ósea y tejidos linfoides. Estas células anormales pueden sobrevivir y durar más tiempo que las células normales.

La determinación en cuanto a si el diagnóstico es leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas se logra en función de la zona del cuerpo en que se encuentran las células B (un tipo de linfocito) que son anormales. Los linfocitos leucémicos de las personas con linfoma linfocítico de células pequeñas son idénticos a los de las personas con leucemia linfocítica crónica, pero principalmente se encuentran en el tejido linfoide. En la leucemia linfocítica crónica, hay acumulaciones considerables de linfocitos anormales en la sangre y la médula ósea y, a menudo, en el bazo y los ganglios linfáticos. A pesar de que los diagnósticos son distintos, se emplean los mismos tratamientos para ambas afecciones. Hable con el médico si tiene preguntas sobre su diagnóstico específico y el tratamiento correspondiente.

Cómo se desarrolla la leucemia linfocítica crónica. La leucemia linfocítica crónica es el resultado de una o más mutaciones adquiridas en el material genético, denominado ADN, de una sola célula de la médula ósea que, en otras circunstancias, se hubiera convertido en un linfocito sano. (El término “adquirido” significa que el cambio presente en la célula se produjo después del nacimiento; no fue un cambio heredado de uno de los padres). La célula modificada se multiplica, lo que ocasiona una acumulación de un tipo de células leucémicas, denominadas a veces “células de la leucemia linfocítica crónica”, en la sangre, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. Dichas células proliferan y sobreviven mejor que las células normales y por lo tanto, con el tiempo, desplazan a las células sanas.

Asimismo, las células leucémicas no funcionan de la misma manera que las células sanguíneas normales; los glóbulos blancos sanos combaten las infecciones de manera mucho más eficaz que las células leucémicas. No obstante, las células de la leucemia linfocítica crónica no impiden la producción de células sanguíneas normales de forma tan amplia como lo hacen las células leucémicas en las personas con una leucemia aguda. La leucemia linfocítica crónica progresa lentamente en algunas personas que la padecen y, si los cambios de las cantidades de células sanguíneas son mínimos, la enfermedad puede permanecer estable durante años. Otras personas tienen una forma de progresión más rápida, en la cual las células de la leucemia linfocítica crónica se acumulan en la médula ósea y en la sangre, y hay una disminución considerable de las cantidades de glóbulos rojos y plaquetas.

Signos y síntomas

En el caso de muchas personas con leucemia linfocítica crónica, la enfermedad se diagnostica antes de que se presente síntoma alguno. Los médicos tal vez sospechen que un paciente tiene leucemia linfocítica crónica con base en los resultados anormales de pruebas de sangre realizadas como parte de un chequeo médico anual o un examen médico para otra afección. Un conteo elevado de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) sin explicación es el hallazgo más común que hace que el médico sospeche que se trata de un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica.

Generalmente, los síntomas de la leucemia linfocítica crónica se presentan con el tiempo. A medida que la enfermedad progresa, las personas podrían presentar ciertos síntomas, tales como:

- Fatiga
- Falta de aliento durante las actividades físicas normales
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos (especialmente del cuello)

- Fiebre de bajo grado
- Pérdida de peso sin explicación
- Sudores nocturnos
- Sensación de saciedad (debido al agrandamiento del bazo o hígado)
- Infección de la piel, los pulmones o los senos paranasales

Diagnóstico

Es importante obtener un diagnóstico acertado del tipo de leucemia. El diagnóstico exacto ayuda al médico a:

- Estimar la manera en que la enfermedad progresará
- Determinar el tratamiento adecuado

Conteos de células sanguíneas y exámenes correspondientes. Por lo general, un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica se establece en función de los resultados del hemograma y del análisis de las células sanguíneas en una muestra. Las personas con leucemia linfocítica crónica tienen una cantidad elevada de linfocitos. Es posible que también tengan niveles bajos de plaquetas y glóbulos rojos, pero los mismos suelen ser normales o apenas ligeramente bajos en la etapa inicial de la enfermedad.

Inmunofenotipificación. La inmunofenotipificación de linfocitos es una prueba importante que sirve para diagnosticar la leucemia linfocítica crónica y otros tipos de leucemia y linfoma, mediante la comparación de las células cancerosas con las células normales. Los resultados de la prueba indican si los linfocitos anormales de la persona se han desarrollado a partir de una sola célula cancerosa (leucémica) o son el resultado de otra afección no cancerosa. Esta prueba es especialmente importante si la cantidad de linfocitos en la sangre solo está ligeramente elevada. La inmunofenotipificación también determina si las células anormales provienen de una célula B o de una célula T, lo cual también es un factor en el diagnóstico.

La inmunofenotipificación se realiza con un instrumento denominado “citómetro de flujo”. Por medio de una prueba de citometría de flujo se puede medir la cantidad de células en una muestra, así como evaluar características específicas de las mismas, entre ellas, su tamaño y forma, e identificar marcadores específicos en la superficie celular. En esta prueba se marcan las células de una muestra de sangre o de médula ósea con una serie de anticuerpos que son específicos de ciertas zonas de la superficie celular. Las células se tiñen con un colorante sensible a la luz y se las hace pasar por un rayo láser en el citómetro de flujo. Si las células tienen en su superficie un marcador específico del anticuerpo, las mismas se iluminan y de este modo se cuentan. El resultado

de la prueba debe mostrar la presencia de 5,000 o más células B anormales por microlitro de sangre (5,000/ μ L), con un determinado perfil de marcadores en su superficie, para establecer un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica.

Prueba cuantitativa de inmunoglobulinas. Esta prueba importante sirve para medir la concentración de las inmunoglobulinas en la sangre. Las inmunoglobulinas son un tipo de proteína, denominadas “anticuerpos”, que se producen a partir de células B en personas sanas para proteger al cuerpo de las infecciones. Existen tres tipos principales de anticuerpos en la sangre: IgG, IgA e IgM. Se puede realizar una prueba de sangre para medir la cantidad de cada tipo de anticuerpo.

Las células de la leucemia linfocítica crónica no producen anticuerpos eficaces y también interfieren con la capacidad de los linfocitos normales de formar anticuerpos. Como consecuencia, las personas con leucemia linfocítica crónica suelen tener niveles bajos de inmunoglobulinas, lo que ocasiona inmunodeficiencia y aumenta el riesgo de contraer infecciones.

Examen de médula ósea. No suele ser necesario que los médicos realicen una aspiración o biopsia de médula ósea para diagnosticar la leucemia linfocítica crónica. Así que, estos procedimientos no se recomiendan para la mayoría de los pacientes. No obstante, en ocasiones es necesario realizarlos antes de que comience el tratamiento. Los resultados de las pruebas de médula ósea pueden ayudar a descartar otras enfermedades, en caso de que el diagnóstico sea dudoso. Estas pruebas también pueden realizarse durante el tratamiento para evaluar su eficacia.

Planificación del tratamiento

En algunos casos, el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico. En otros, no es necesario que empiece de inmediato (vea la sección titulada *Espera vigilante* a partir de la página 20). El equipo de profesionales médicos hace un seguimiento del paciente para determinar el momento en que la enfermedad se vuelve sintomática, lo cual puede ocurrir rápidamente o tomar muchos años. El tratamiento debe empezar cuando la enfermedad se vuelve sintomática, por lo que es fundamental que el paciente reciba seguimiento médico de manera continua de parte del equipo de profesionales médicos.

Un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica está asociado a una amplia gama de desenlaces clínicos. Para lograr el mejor desenlace clínico, se recomienda que los pacientes reciban tratamiento en un centro que cuente con médicos especializados, denominados hematólogos-oncólogos, que tengan experiencia específica en el diagnóstico y la atención de pacientes con leucemias crónicas.

Las opciones de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica cambian frecuentemente, con base en las nuevas terapias y los hallazgos de investigaciones que surgen de los ensayos clínicos. El pronóstico de las personas con esta enfermedad está mejorando. Se están estudiando nuevos enfoques de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica en ensayos clínicos para pacientes de todas las edades y en cualquier etapa de la enfermedad.

Las pruebas médicas que se describen a continuación tal vez se lleven a cabo al momento del diagnóstico, pero si no es así, se realizarán cuando el paciente empiece a presentar síntomas de leucemia linfocítica crónica. Los resultados de las pruebas ayudan a orientar la planificación y las decisiones relativas al tratamiento. Aunque no es esencial realizar estas pruebas para diagnosticar la leucemia linfocítica crónica, pueden ayudar a predecir el pronóstico (desenlace clínico probable) del paciente. Además, se realizan para determinar la extensión de la enfermedad, evaluar la presencia de determinadas mutaciones y determinar cuál es el mejor enfoque de tratamiento.

Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés). En esta prueba se buscan anomalías cromosómicas utilizando sondas de ADN marcadas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintos colores. Las sondas de ADN, así marcadas, se unen a genes o áreas específicos de los cromosomas dentro de las células leucémicas y se iluminan cuando son observadas al microscopio empleado para la prueba. Es muy común observar anomalías cromosómicas en las células de la leucemia linfocítica crónica. Las anomalías generalmente afectan a los cromosomas 11, 12, 13 y 17 (vea la **Tabla 1** en la página 13). La prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia puede realizarse con muestras de células de la sangre o médula ósea del paciente.

Se observan anomalías cromosómicas en las células leucémicas de alrededor del 80 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica que se someten a dicha prueba. Según las anomalías específicas que se encuentren, los médicos pueden identificar a los pacientes que probablemente tendrán que iniciar el tratamiento más pronto, así como a aquellos que podrían obtener mayor beneficio del uso de ciertos tipos de farmacoterapia.

Cariotipado. Esta prueba facilita una representación visual de los cromosomas a través de un proceso en el cual se emparejan y ordenan en secuencia todos los cromosomas de una célula. Puede brindar información más completa sobre los cromosomas que la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia. Para realizar el cariotipado puede emplearse una muestra de sangre o médula ósea del paciente. En la leucemia linfocítica crónica, la presencia de tres o más defectos cromosómicos sin relación, los que se presentan en más de una célula, constituye un “cariotipo complejo” y está asociado a un pronóstico más desfavorable. Los pacientes con la anomalía del(17p) o un cariotipo complejo tienen un mayor riesgo de sufrir una recaída de la enfermedad que aquellos que presentan otras anomalías genéticas.

Secuenciación del ADN. Esta prueba utiliza muestras de sangre o médula ósea para buscar mutaciones en los genes. En casos de leucemia linfocítica crónica, la secuenciación del ADN sirve para evaluar la presencia de mutaciones en los genes de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (abreviada *IGHV*, en inglés) y en los genes *NOTCH1*, *SF3B1* y *TP53*. Las inmunoglobulinas (anticuerpos) normales están formadas por dos proteínas de cadena pesada y dos proteínas de cadena ligera. Los genes de la región *IGHV* en las células B son los que dan instrucciones para la producción del componente de cadena pesada. Las personas con leucemia linfocítica crónica pueden tener o no mutaciones en estos genes; el pronóstico del paciente es mejor si tiene una mutación de *IGHV*, y este es actualmente el indicador más eficaz del pronóstico. El gen *TP53* produce una proteína que emite señales para la reparación o destrucción de las células anormales, la cual ayuda a prevenir la formación de tumores. En casos de leucemia linfocítica crónica, la mutación de *TP53* está asociada a un pronóstico desfavorable. Vea la **Tabla 2** en las páginas 14 y 15 para obtener más información sobre estos factores.

Durante el transcurso de la última década, se han descubierto una serie de marcadores que pueden ayudar a identificar a los pacientes que presentan distintas tasas de progresión de la enfermedad que exigen el inicio del tratamiento. Los siguientes son ejemplos de estos marcadores:

- Marcadores séricos, tales como la microglobulina beta-2
- Marcadores genéticos, entre ellos, el estado mutacional de genes de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (*IGHV*) y del gen *TP53*
- Anomalías genéticas detectadas por medio de la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) o del análisis citogenético tradicional
- Proteínas marcadoras, tales como la proteína quinasa asociada a la cadena zeta de 70 kDa (abreviada ZAP-70, en inglés), el cúmulo de diferenciación 38 (CD38) o CD49d

Para obtener más información sobre estos factores, vea la **Tabla 2** en las páginas 14 y 15, las **Tablas 3A y 3B** en las páginas 16 y 17, y la sección titulada *Términos médicos* a partir de la página 57.

Prueba de detección de la hepatitis B. Es importante que el equipo de profesionales encargados de su tratamiento sepa si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que la leucemia linfocítica crónica, y algunos de los tratamientos contra ella, pueden causar la reactivación de dicho virus. Antes de iniciar el tratamiento suele realizarse una prueba para detectar indicios de la hepatitis B.

Nivel de microglobulina beta-2. Esta pequeña o “micro” proteína, que es producida por muchos tipos de células (entre ellas, las células de la leucemia linfocítica crónica), se puede medir mediante un análisis bioquímico de la sangre. Un nivel alto de microglobulina beta-2 (o B2M, por su abreviatura en inglés) está asociado a una progresión más temprana de la enfermedad.

Nivel de deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés). Esta proteína está presente en la mayoría de las células e ingresa al torrente sanguíneo cuando una célula sufre daño. Un nivel alto de deshidrogenasa láctica en la sangre indica que hay daño celular y también podría indicar la presencia de cáncer u otras afecciones. Cuando está relacionado con un cáncer, este puede ser un indicio de que la enfermedad progresará más pronto.

Tabla 1. Anomalías citogenéticas que son comunes en la leucemia linfocítica crónica

Anomalía	Característica(s)	Frecuencia	Riesgo/desenlaces clínicos asociados
Del(13q)	Delección en el brazo largo del cromosoma 13	55%	<p>En ausencia de otra anomalía, indica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desenlace clínico favorable • Enfermedad de baja malignidad (de progresión lenta) en más del 50% de los pacientes
Trisomía 12	Tres copias del cromosoma 12	Del 10% al 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Si se presenta sola, está asociada a casos de leucemia linfocítica crónica de riesgo intermedio (en aproximadamente el 30% de los pacientes) • Si se presenta junto con otras anomalías, está asociada a casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo
Del(11q)	<ul style="list-style-type: none"> • Delección en el brazo largo del cromosoma 11 • A menudo está asociada a una amplia afectación de los ganglios linfáticos 	<p>10% de los pacientes con la enfermedad en etapa inicial</p> <p>25% de los pacientes sin tratamiento con la enfermedad en una etapa avanzada</p>	Casos de alto riesgo y más agresivos de la enfermedad (en aproximadamente el 20% de los pacientes)
Del(17p)	<ul style="list-style-type: none"> • Delección en el brazo corto del cromosoma 17 • Delección del gen <i>TP53</i>, un gen fundamental de esta región • No responde bien a la quimioterapia ni a la inmunquimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos del 10% al momento del diagnóstico • Hasta el 30% en casos de recaída o refractarios 	<ul style="list-style-type: none"> • Casos de alto riesgo y más agresivos de la enfermedad • Alrededor del 80% de las veces va acompañada de otras mutaciones

Fuente: Hallek M. *American Journal of Hematology*. 2019. (Vea la sección de *Referencias bibliográficas*).

En la **Tabla 2** se enumeran los factores que pueden constituir signos de casos de leucemia linfocítica crónica de progresión más rápida (de mayor riesgo) y que indican la necesidad de un seguimiento más estrecho del paciente.

Tabla 2. Algunos factores asociados a casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo

Factor	Características y desenlaces clínicos asociados
Mutaciones del gen <i>TP53</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Se considera que el gen <i>TP53</i> es el guardián que protege al ADN celular contra los daños. • En las células cancerosas, esta mutación provoca una mayor proliferación celular y resistencia a la quimioterapia. • La mutación del gen <i>TP53</i> se observa en alrededor del 10% al 15% de los pacientes al momento del diagnóstico. • Se observa muy frecuentemente en pacientes que también tienen la delección 17p, abreviada del(17p). • En los pacientes que tienen este tipo de mutación, la enfermedad puede tener una progresión más rápida. • Estas mutaciones producen resistencia a las terapias habituales e indican un desenlace clínico menos favorable.
Mutaciones del gen <i>NOTCH1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El gen <i>NOTCH1</i> cumple una función en el desarrollo de diferentes tipos de células sanguíneas. • Aproximadamente del 10% al 15% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen esta mutación. • En los pacientes que tienen mutaciones del gen <i>NOTCH1</i>, la enfermedad puede tener una progresión más rápida y un desenlace clínico menos favorable. • Las mutaciones del gen <i>NOTCH1</i> están asociadas a un riesgo mayor de transformación a linfoma difuso de células B grandes (transformación de Richter).
Mutaciones del gen <i>SF3B1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El gen <i>SF3B1</i> cumple una función en la formación de ciertas proteínas en personas con leucemia linfocítica crónica y otros tipos de cáncer de la sangre. • Aproximadamente del 10% al 15% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen este tipo de mutación, que ocasiona un procesamiento deficiente de proteínas. • Los pacientes que tienen mutaciones del gen <i>SF3B1</i> pueden presentar una progresión más rápida de la enfermedad y un desenlace clínico menos favorable.

(continuación en la pág. 15)

Tabla 2. Algunos factores asociados a casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo (continuación)

Factor	Características y desenlaces clínicos asociados
<i>IGHV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • La ausencia de mutación en el gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (<i>IGHV</i>, por su abreviatura en inglés) está asociada a casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo. • Alrededor del 40% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica no tiene una mutación de <i>IGHV</i> al momento del diagnóstico, mientras que el otro 60% tiene una forma de la enfermedad con mutación de <i>IGHV</i>, la cual tiene un pronóstico más favorable. • Cuando se considere la posibilidad de administrar quimioinmunoterapia, es necesario evaluar el estado mutacional de <i>IGHV</i> para la planificación del tratamiento. • La mutación del gen <i>IGHV</i> es un marcador estable (no suele cambiar con el tiempo), por lo que solo debería ser necesario realizar las pruebas correspondientes una vez.
Tiempo de duplicación linfocitaria	<ul style="list-style-type: none"> • Si el conteo de linfocitos de un paciente con leucemia linfocítica crónica se duplica en un período de un año, esto indica que su enfermedad es de mayor riesgo y podría exigir un seguimiento más estrecho. • Un conteo de linfocitos que permanece estable suele indicar un riesgo relativamente menor.
CD38	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión de CD38 es un indicador de casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo.^a
Microglobulina beta-2 (B2M)	<ul style="list-style-type: none"> • La microglobulina beta-2 (B2M, en inglés) es una proteína liberada por las células de la leucemia linfocítica crónica. • Su presencia sugiere una mayor extensión de la enfermedad.
CD49d	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión de CD49d es un indicador de casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo.^a
<i>ZAP-70</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ZAP-70</i> es la abreviatura en inglés de proteína quinasa asociada a la cadena zeta de 70 kDa. • Es una proteína que se expresa cerca de la membrana superficial de las células T. • Desempeña una función clave en la señalización de las células T. • El aumento de la expresión de <i>ZAP-70</i> puede estar asociado a casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo.

^aAbreviatura: CD = cúmulo de diferenciación; designa a una molécula específica que se encuentra en la superficie de una célula inmunitaria.

Para obtener más información, consulte las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *La genética y Pruebas moleculares y el tratamiento del cáncer*.

Sistemas de estadificación comúnmente empleados para la leucemia

linfocítica crónica. La estadificación es un proceso para determinar la etapa de la enfermedad. Este proceso ayuda a los médicos a evaluar la forma en que se prevé que la enfermedad progresará con el tiempo y a desarrollar luego un plan de tratamiento. Dos sistemas de estadificación (el sistema Rai y el sistema Binet) se han empleado en todo el mundo, tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. En el 2016, se lanzó un modelo pronóstico, denominado índice pronóstico internacional para la leucemia linfocítica crónica (CLL-IPI, en inglés), que permite un manejo más dirigido de la enfermedad.

Los sistemas de estadificación Rai y Binet están basados en los siguientes factores:

- Linfocitosis (aumento anormal de la cantidad de linfocitos)
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Agrandamiento del bazo y/o hígado
- Anemia (disminución anormal de la cantidad de glóbulos rojos)
- Trombocitopenia (disminución anormal de la cantidad de plaquetas)

El sistema de estadificación Rai clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo distintos, tal como se muestra en la **Tabla 3A** a continuación.

Tabla 3A. Sistema de estadificación Rai

Etapa	Características
Riesgo bajo (etapa 0)	<ul style="list-style-type: none">• Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la médula ósea y en la sangre circulante
Riesgo intermedio (etapas I y II)	<ul style="list-style-type: none">• Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la médula ósea y en la sangre circulante• Agrandamiento de los ganglios linfáticos <p>○ BIEN</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la médula ósea y en la sangre circulante• Agrandamiento del bazo y/o hígado
Riesgo alto (etapas III y IV)	<ul style="list-style-type: none">• Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la médula ósea y en la sangre circulante• Anemia (hemoglobina < 11g/dL) <p>○ BIEN</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la médula ósea y en la sangre circulante• Trombocitopenia (conteo de plaquetas < 100,000/μL)

El sistema Binet se basa en el número de áreas en las que hay ganglios linfáticos afectados (lo cual se define como ganglios linfáticos de más de 1 cm), el agrandamiento del hígado y bazo, y si se presenta una disminución de la cantidad de glóbulos rojos y/o plaquetas. Vea la **Tabla 3B** a continuación.

Tabla 3B. Sistema de estadificación Binet

Etapa	Características
A	<ul style="list-style-type: none"> • Sin anemia (hemoglobina $\geq 10\text{g/dL}$) • Sin trombocitopenia (conteo de plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$) • Menos de 3 áreas de agrandamiento del tejido linfoide
B	<ul style="list-style-type: none"> • Sin anemia (hemoglobina $\geq 10\text{g/dL}$) • Sin trombocitopenia (conteo de plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$) • 3 o más áreas de agrandamiento del tejido linfoide
C	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (hemoglobina $< 10\text{g/dL}$) • Trombocitopenia (conteo de plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$) • Cualquier número de áreas de agrandamiento del tejido linfoide

A pesar de que los sistemas de estadificación Rai y Binet todavía se usan ampliamente, ambos tienen ciertas limitaciones. Entre ellas se incluyen una capacidad limitada de predecir cuáles pacientes tendrán una progresión más agresiva de la enfermedad y cuáles presentarán una respuesta menos favorable al tratamiento. Estos sistemas de estadificación fueron desarrollados antes del hallazgo de las características pronósticas genéticas y moleculares de la leucemia linfocítica crónica. Por lo tanto, no pueden emplearse para estimar el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con leucemia linfocítica crónica en etapa inicial, ni para predecir la forma en que los pacientes responderán al tratamiento.

Con el fin de crear un sistema pronóstico más integral, se han incorporado algunas de estas características genéticas en el índice pronóstico internacional para la leucemia linfocítica crónica (CLL-IPI, en inglés). Este sistema combina parámetros genéticos, bioquímicos y clínicos en un modelo pronóstico que clasifica a los pacientes en cuatro subgrupos según el riesgo de progresión: riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto.

Se identificaron cinco factores pronósticos independientes que se puntúan de la siguiente manera:

- Deleción o mutación de *TP53* = 4 puntos
- *IGHV* sin mutación = 2 puntos
- Concentración de microglobulina beta-2 en suero > 3.5 mg/L = 2 puntos
- Etapa Rai de I a IV o etapa Binet B o C = 1 punto
- Edad del paciente > 65 años = 1 punto

El CLL-IPI también ofrece recomendaciones de tratamiento para los pacientes según los distintos grupos de riesgo (vea la **Tabla 4** a continuación).

Tabla 4. Categorías del índice pronóstico internacional para la leucemia linfocítica crónica (CLL-IPI)

Categoría del CLL-IPI	Puntuación de riesgo	Recomendaciones de tratamiento
Riesgo bajo	0-1	No administrar tratamiento (espera vigilante)
Riesgo intermedio	2-3	No administrar tratamiento a menos que la enfermedad sea muy sintomática
Riesgo alto	4-6	Administrar tratamiento a menos que el paciente sea asintomático (sin síntomas)
Riesgo muy alto	7-10	Si se ha tomado la decisión de administrar tratamiento, emplear fármacos novedosos (nuevos) o un tratamiento en un ensayo clínico en vez de quimioterapia

Opciones de tratamiento

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este librito. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

Antes de que empiece el tratamiento, usted y su médico hablarán acerca de sus opciones de tratamiento. Una opción puede ser la de recibir tratamiento en un ensayo clínico. Como todas las opciones de tratamiento, los ensayos clínicos tienen posibles riesgos y beneficios. Al tomar en consideración todas sus opciones de tratamiento, incluyendo los ensayos clínicos, estará participando activamente en una decisión muy importante que lo afectará directamente.

Hable con el médico sobre la determinación de la secuencia de los tratamientos. Esto se refiere a la decisión, una vez que empiece el tratamiento, sobre cuál será la mejor terapia de primera línea y el orden de las demás terapias que va a recibir. Tenga en cuenta que las recomendaciones actuales podrían cambiar con el tiempo, a medida que la FDA apruebe el uso de nuevos tratamientos y combinaciones de medicamentos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

Además, hable con su médico o equipo de profesionales médicos sobre el costo del tratamiento y su duración. Una vez comprendidos estos factores, puede empezar a planificar el pago de su tratamiento.

En las últimas décadas, las opciones de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica han evolucionado. El desarrollo de terapias dirigidas ha dado lugar a regímenes de tratamiento nuevos y más eficaces, lo cual ha producido mejores desenlaces clínicos en los pacientes. El campo de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica se está alejando del uso de la quimioterapia hacia el uso de estas terapias dirigidas más modernas.

A pesar de que las terapias actuales no ofrecen una cura para la leucemia linfocítica crónica, hoy en día existen muchas opciones de tratamiento que tienen la capacidad de producir remisiones más largas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Entre los enfoques de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica se incluyen:

- Espera vigilante (seguimiento activo)
- Farmacoterapia con un solo medicamento o una combinación de medicamentos
- Quimioinmunoterapia (quimioterapia combinada con inmunoterapia)
- Terapia dirigida
- Terapia con anticuerpos monoclonales

- Un ensayo clínico (una opción que debe considerarse en todo momento que se hable del tratamiento; vea la sección titulada *Investigaciones y ensayos clínicos* a partir de la página 38)
- Radioterapia (que se usa rara vez en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica)
- Esplenectomía (la extirpación del bazo, que se usa rara vez en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica)
- Alotrasplante de células madre

Las metas del tratamiento para la leucemia linfocítica crónica son:

- Detener la proliferación de las células leucémicas
- Activar la muerte celular programada (apoptosis) en las células leucémicas
- Lograr períodos largos de remisión (cuando no hay signos ni síntomas de leucemia linfocítica crónica)
- Mejorar la tasa de supervivencia
- Ayudar a las personas a manejar los síntomas y las complicaciones de la enfermedad

Las personas con leucemia linfocítica crónica reciben tratamiento de parte de un hematólogo-oncólogo. Se recomienda a los pacientes que consulten con un médico especializado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y que hablen sobre las opciones de tratamiento más adecuadas en su caso, incluyendo si se recomienda la participación en un ensayo clínico.

Espera vigilante. En este enfoque, también denominado “seguimiento activo”, las personas con leucemia linfocítica crónica se someten a observación por parte de su hematólogo-oncólogo. Este enfoque consiste en:

- Exámenes médicos periódicos (para evaluar el tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo, etc.)
- Pruebas de sangre periódicas para determinar si la enfermedad se encuentra estable o empieza a progresar

Los pacientes no reciben tratamiento con medicamentos ni otras terapias durante el período de espera vigilante. Cuando las personas reciben un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica y luego se enteran de que no van a comenzar el tratamiento de inmediato, esto suele ser un motivo de preocupación. Pero, el enfoque de espera vigilante es el estándar de atención en la actualidad cuando se observan cambios mínimos en los conteos de glóbulos rojos y plaquetas del paciente y no hay síntomas de leucemia linfocítica crónica. Cabe notar que un aumento rápido del conteo de linfocitos, en pacientes que no tienen ningún otro síntoma, tal vez no sea motivo para empezar el tratamiento.

¿Le preocupa que no vaya a iniciar el tratamiento de inmediato? Hable con su médico para obtener más información sobre el enfoque de espera vigilante.

Este enfoque podría parecer alarmante y contradictorio. Muchas personas que reciben un diagnóstico de cáncer empiezan el tratamiento farmacológico de inmediato. Sin embargo, la leucemia linfocítica crónica puede progresar muy lentamente y, en muchos pacientes, no es lo suficientemente grave al momento del diagnóstico como para justificar el tratamiento farmacológico. Además, hay una pequeña cantidad de pacientes que nunca necesitan recibir tratamiento para la enfermedad.

Muchos estudios han comparado el enfoque de espera vigilante con un enfoque de tratamiento precoz en las personas con leucemia linfocítica crónica de bajo riesgo. Los estudios han llevado a los siguientes hallazgos:

- Hasta la fecha, los ensayos clínicos no han mostrado que el tratamiento precoz ofrezca beneficio alguno en términos de supervivencia.
- Varios estudios han confirmado que el uso de agentes alquilantes (vea la **Tabla 6** en la página 27) o de una quimioterapia intensiva no aporta beneficios a los pacientes con leucemia linfocítica crónica en etapa inicial, y que dichos tratamientos tampoco prolongan la supervivencia.
- El tratamiento precoz conlleva riesgos, entre ellos, posibles efectos secundarios y complicaciones del tratamiento.
- Los pacientes podrían presentar resistencia a los medicamentos empleados en el tratamiento precoz, lo que implica que estos medicamentos podrían dejar de ser una opción más adelante, cuando la progresión de la enfermedad haga que el tratamiento sea esencial para el paciente.

Este tema seguirá siendo de interés para los médicos y se seguirá evaluando en ensayos clínicos.

Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Espera vigilante*.

Cuándo comenzar el tratamiento. En algunos pacientes, la leucemia linfocítica crónica puede manejarse con un enfoque de espera vigilante durante años antes de que la enfermedad progrese. La decisión de administrar tratamiento se basa en una serie de factores que indican que la enfermedad está progresando. Según las pautas del Taller Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crónica (iwCLL, por sus siglas en inglés), los siguientes son indicios de que la enfermedad está activa. Para empezar el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, el paciente debería cumplir al menos uno de los criterios que se citan a continuación.

- Afectación extraganglionar (fuera de los ganglios linfáticos), en la piel, los riñones, los pulmones y la columna vertebral

- Agrandamiento de ganglios linfáticos (con tamaño de al menos 10 cm) observado en una serie de exámenes clínicos
- Agrandamiento del bazo observado en una serie de exámenes clínicos
- Indicios de insuficiencia medular progresiva con base en la aparición o empeoramiento de lo siguiente:
 - Anemia (nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL) y/o
 - Trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de 100,000/ μ L)
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunitaria, con respuesta deficiente a los corticosteroides
- Duplicación del conteo de linfocitos en menos de 6 meses, o linfocitosis progresiva con un aumento de más del 50 por ciento en un período de dos meses
- Presencia de síntomas específicos de leucemia linfocítica crónica:
 - Fatiga considerable
 - Sudores nocturnos (más de un episodio por mes sin indicios de infección)
 - Pérdida de peso sin explicación (del 10% o más del peso de referencia en los 6 meses previos)
 - Fiebre (de más de 100.5 °F/38 °C durante 2 o más semanas) sin otro indicio de infección

En la **Tabla 5** de la página 23 se resumen las pruebas que deben realizarse antes de que el paciente empiece el tratamiento.

Tabla 5. Evaluación inicial de pacientes con leucemia linfocítica crónica

Pruebas diagnósticas	Práctica general ^a	Ensayo clínico
Para establecer el diagnóstico:		
Hemograma con fórmula leucocitaria	Siempre	Siempre
Inmunofenotipificación de linfocitos de sangre periférica	Siempre	Siempre
Antes del tratamiento:		
Antecedentes médicos y examen físico; estado funcional ^b	Siempre	Siempre
Hemograma con fórmula leucocitaria	Siempre	Siempre
Aspiración y biopsia de médula ósea	Cuando están indicadas desde el punto de vista clínico	Aconsejable
Análisis bioquímico del suero, medición de inmunoglobulinas en suero y prueba de antiglobulina directa	Siempre	Siempre
Radiografía de tórax	Siempre	Siempre
Detección de enfermedades infecciosas	Siempre	Siempre
Otras pruebas antes del tratamiento:		
Prueba de citogenética molecular (FISH) para evaluar la presencia de del(13q), del(11q), del(17p) y add(12) en linfocitos de sangre periférica	Siempre	Siempre
Cariotipado convencional de linfocitos de sangre periférica (con estimulación específica)	Generalmente no está indicado	Aconsejable
Mutación del gen <i>TP53</i>	Siempre	Siempre
Estado mutacional de <i>IGHV</i>	Siempre	Siempre
Microglobulina beta-2 en suero	Aconsejable	Siempre
Estudio CT de pecho, abdomen y pelvis	Generalmente no está indicado	Aconsejable
Estudios MRI y PET	Generalmente no están indicados	Generalmente no están indicados
Ultrasonido abdominal	Posiblemente	Generalmente no está indicado

^aEl término "práctica general" se define como el uso de opciones de tratamiento establecidas para pacientes con leucemia linfocítica crónica que no están inscritos en un ensayo clínico.

^bLa evaluación del estado funcional ayuda a cuantificar el bienestar general del paciente con cáncer y sus actividades de la vida cotidiana.

Significado de siglas en inglés: FISH = hibridación *in situ* con fluorescencia; del = deleción o remoción de un fragmento de ADN; add = adición o copia adicional de un cromosoma; *IGHV* = región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina; CT = tomografía computarizada; MRI = resonancia magnética; PET = tomografía por emisión de positrones.

Fuente: Hallek M et al. *Blood*. 2018.

Tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica sintomática. El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica debe iniciarse cuando se presenten los síntomas asociados a la progresión activa de la enfermedad. Es importante que hable con el equipo de profesionales médicos sobre la secuencia (orden) de los tratamientos que recibe para la leucemia linfocítica crónica. Además, hable con ellos sobre las opciones de tratamiento a largo plazo, en comparación con un tratamiento de duración fija (de 6 a 12 meses), y sobre los efectos secundarios específicos de cada opción de tratamiento.

Antes de empezar el tratamiento, es importante que los pacientes se sometan a las siguientes pruebas médicas:

- Análisis citogenético (mediante la hibridación *in situ* con fluorescencia, FISH en inglés) para evaluar la presencia de del(17p) o del(11q)
 - Si esta prueba no se realizó al momento del diagnóstico inicial, debería realizarse en este momento para la planificación del tratamiento.
 - Si la prueba se realizó hace meses o años, debería repetirse en este momento.
- Análisis para evaluar el estado mutacional de los genes *IGHV* y *TP53*
- Prueba de detección de indicios de una exposición previa a la hepatitis B
- Prueba de antiglobulina directa (DAT, por sus siglas en inglés, también conocida como “prueba de Coombs directa”); en casos de anemia, hay que evaluar la posibilidad de hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos)

Debido a que la leucemia linfocítica crónica es más predominante en personas mayores, es muy importante evaluar el estado físico del paciente y determinar si tiene otras afecciones o problemas médicos (enfermedades concomitantes) que podrían afectar el tratamiento de la enfermedad. (La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 70 años, a pesar de que se ha diagnosticado leucemia mieloide crónica a personas de incluso 30 años de edad). Las opciones de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica se ven afectadas por la edad, el estado físico y el estado de salud del paciente.

Otro factor importante en la selección del tratamiento es el perfil de riesgo genético del paciente. Por ejemplo, la delección del brazo corto del cromosoma 17, que se abrevia del(17p), está asociada a un pronóstico menos favorable y resistencia a la quimioterapia. La presencia o ausencia de del(17p) constituye información fundamental que se debe tomar en cuenta cuando se determina cuál opción de tratamiento se va a usar. También es necesario realizar pruebas para evaluar el estado mutacional de *IGHV* cuando se considera la posibilidad de administrar quimioinmunoterapia.

Luego de haberse completado todas estas pruebas, generalmente se clasifica a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en una de dos categorías en función del estado mutacional.

Pacientes sin del(17p) ni mutaciones de TP53. Los siguientes son los regímenes terapéuticos de primera línea que se recomiendan para este grupo de pacientes:

- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Acalabrutinib (Calquence®), con o sin obinutuzumab (Gazyva®)
- Venetoclax (Venclexta®) en combinación con obinutuzumab

Entre las otras opciones de tratamiento para estos pacientes se incluyen:

- Ibrutinib en combinación con obinutuzumab
- FCR, que consiste en fludarabina (Fludara®), ciclofosfamida (Cytoxan®) y rituximab (Rituxan®)
- FR, que consiste en fludarabina (Fludara®) y rituximab (Rituxan®)

El uso de algunas de las opciones para este grupo puede depender de la edad del paciente y de si tiene cualquier otro problema de salud.

Los primeros tratamientos recetados a los pacientes de esta categoría incluyen al ibrutinib, acalabrutinib o venetoclax en combinación con el obinutuzumab. Sin embargo, algunos pacientes podrían ser candidatos a una quimioinmunoterapia intensiva; a estos pacientes generalmente se los trata con una combinación denominada FCR (vea las secciones tituladas *Quimioinmunoterapia*, en la página 34, y *Terapia con anticuerpos monoclonales* a partir de la página 31). Esta terapia es muy eficaz para reducir la extensión de la enfermedad, y la mayoría de los pacientes la toleran bien. Los estudios han demostrado que esta combinación es más eficaz en pacientes con mutación del gen *IGHV*, pero sin del(17p) ni mutaciones de *TP53*.

Los resultados de estudios con períodos de seguimiento a largo plazo han demostrado que, 10 años después de terminado el tratamiento con FCR, algunos pacientes siguen sin tener ningún indicio detectable de la enfermedad. Sin embargo, pueden presentarse algunas complicaciones que están asociadas a esta terapia. Algunos estudios han indicado que existe una mayor incidencia de neutropenia y una mayor frecuencia de infecciones por bacterias o virus durante un período de hasta 2 años después de terminado este tratamiento. (La neutropenia es la disminución de la cantidad de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, en la sangre). Las investigaciones recientes también han indicado que hasta el 5 por ciento de los pacientes tratados con FCR presentan un síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda cuya aparición está relacionada con este tratamiento. A pesar de las posibles complicaciones, el régimen FCR sigue siendo una opción dadas las remisiones a largo plazo que se han logrado en algunos pacientes. Vea la sección titulada *Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento* a partir de la página 46. No obstante, la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica son tratados cada vez más con el ibrutinib, acalabrutinib o

venetoclax en combinación con el obinutuzumab. Un estudio aleatorizado extenso ha demostrado que una terapia a base de ibrutinib ofrece al paciente una mayor probabilidad de supervivencia que el tratamiento con FCR.

El venetoclax, administrado junto con el obinutuzumab, es una combinación sin quimioterapia que se administra durante un período fijo de 12 meses. Los resultados de las investigaciones han demostrado que, después de 12 meses de tratamiento, los pacientes lograron una supervivencia duradera sin progresión de la enfermedad y una tasa más alta de estado negativo de enfermedad residual mínima con esta combinación, en comparación con la combinación de obinutuzumab y clorambucilo. Vea la sección titulada *Enfermedad residual mínima/medible* a partir de la página 46.

Pacientes con del(17p) o mutaciones de TP53. En el caso de los pacientes con del(17p) o mutaciones de TP53, ya sean jóvenes o mayores, si la terapia de primera línea es algún tipo de quimioinmunoterapia, es probable que no respondan bien al tratamiento o que sufran, de forma precoz, una recaída tras el tratamiento. Los siguientes tratamientos están aprobados para los pacientes con del(17p) y deberían emplearse como primera opción, a menos que exista alguna contraindicación:

- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Acalabrutinib (Calquence®), con o sin obinutuzumab (Gazyva®)
- Venetoclax (Venclexta®) en combinación con obinutuzumab

Entre los regímenes que resultan menos eficaces se incluyen el rituximab (Rituxan®) más dosis altas de metilprednisolona o alemtuzumab (Campath®).

Se debería considerar siempre la opción de recibir tratamiento en un ensayo clínico. Un alotrasplante de células madre también podría ser una opción para este grupo de pacientes (vea la página 36).

Tabla 6. Algunos medicamentos aprobados o en fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

<p>Terapias dirigidas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib (Calquence®) • Duvelisib (Copiktra®) • Ibrutinib (Imbruvica®) • Idelalisib (Zydelig®) • Venetoclax (Venclexta®) <p>Anticuerpos monoclonales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab (Campath®) • Obinutuzumab (Gazyva®) • Ofatumumab (Arzerra®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (Rituxan®)^a • Rituximab e hialuronidasa humana (Rituxan Hycela®) <p>Agentes alquilantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clorhidrato de bendamustina (Bendeka®) • Clorambucilo (Leukeran®) <p>Antibiótico antitumoral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina (Adriamycin®) 	<p>Fármaco que daña el ADN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida (Cytoxin®) <p>Antimetabolitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina (2-CdA; Leustatin®) • Fludarabina (Fludara®) • Pentostatina (Nipent®) <p>Corticoesteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisona • Dexametasona
---	--	---

^aDespués de la primera dosis de Rituxan, los pacientes pueden empezar a recibir Rituxan Hycela.

Es posible recibir tratamiento con medicamentos que no se enumeran en esta tabla y aun así recibir un tratamiento adecuado y eficaz para la leucemia linfocítica crónica.

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este libro. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

Terapia dirigida. Los medicamentos empleados en este tipo de tratamiento generalmente afectan a características específicas de las células cancerosas. En la mayoría de los casos, las terapias dirigidas se administran por vía oral y generalmente se toleran mejor que los agentes quimioterapéuticos.

Inhibidores de las quinasas. Las quinasas son enzimas que se encuentran tanto en las células normales como en las células cancerosas. Estas enzimas mueven unas sustancias químicas, denominadas fosfatos, de una molécula a otra. Los inhibidores de las quinasas detienen el movimiento de los fosfatos y bloquean las señales y vías de proliferación del interior de las células cancerosas. Estos medicamentos están asociados a menos efectos secundarios que los agentes quimioterapéuticos. Hay muchas quinasas distintas en las células de la leucemia linfocítica crónica, entre ellas, la PI3-quinasa y la BTK, que son el objetivo de varias terapias dirigidas. (PI3 es la abreviatura en inglés de fosfatidilinositol 3, y BTK es la de tirosina quinasa de Bruton). Estas terapias se resumen en las páginas 28 a 30.

○ **Acalabrutinib (Calquence®)**

- Este medicamento oral se toma dos veces al día, cada 12 horas.
- Es un tipo de terapia dirigida que bloquea la proteína quinasa denominada tirosina quinasa de Bruton.
- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas:
 - Como monofármaco
 - En combinación con obinutuzumab
- Los pacientes con leucemia linfocítica crónica que son sintomáticos toman acalabrutinib de forma continua hasta que deja de surtir efecto, o hasta que aparezcan efectos secundarios que exigen que dejen de tomarlo.
- Los efectos secundarios comunes de esta terapia son: anemia, neutropenia, infecciones de las vías respiratorias superiores, trombocitopenia, dolores de cabeza, diarrea y dolor osteomuscular. Estos síntomas generalmente desaparecen con el tiempo.
- Entre los efectos secundarios serios, pero poco comunes, se incluyen: infecciones, sangrados y disminución de las cantidades de células sanguíneas.
- Los pacientes deberían informar al equipo de profesionales médicos de todos los medicamentos que tomen, tanto los recetados como los de venta libre, incluyendo antiácidos y anticoagulantes, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Tomar acalabrutinib con ciertos otros medicamentos puede afectar su funcionamiento y provocar efectos secundarios.

○ **Duvelisib (Copiktra®)**

- Este es un medicamento oral que se toma dos veces al día.
- Es un inhibidor dual de las quinasas denominadas PI3K-delta y PI3K-gamma.
- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) en casos de recaída o refractarios tras al menos dos terapias previas.
- Entre los efectos secundarios comunes se incluyen: diarrea, neutropenia, sarpullido, fatiga, fiebre, tos, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, dolor osteomuscular y anemia.

○ **Ibrutinib (Imbruvica®)**

- Este es un medicamento oral que se toma una vez al día.
- Es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, en inglés).

- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL/SLL, en inglés) con delección 17p:
 - Como monofármaco
 - En combinación con bendamustina y rituximab
 - En combinación con rituximab u obinutuzumab
- Los pacientes con leucemia linfocítica crónica que son sintomáticos toman ibrutinib de forma continua hasta que deja de surtir efecto o hasta que aparezcan efectos secundarios que exigen que dejen de tomarlo.
- Hasta ahora, hay pacientes que han tomado ibrutinib por más de 7 años sin presentar ningún efecto secundario a largo plazo.
- A diferencia de la quimioterapia, el ibrutinib provoca inicialmente un aumento de la cantidad de células leucémicas a medida que los ganglios linfáticos se achican; esto se debe a que los linfocitos son liberados al torrente sanguíneo.
- En la mayoría de los pacientes, a este aumento temporal le sigue una disminución de la cantidad de células leucémicas en la sangre, la cual podría tomar varios meses en presentarse.
- Los efectos secundarios comunes del ibrutinib son: sarpullidos, diarrea, fatiga, trombocitopenia, dolor osteomuscular, neutropenia, anemia y moretones. Estos síntomas generalmente desaparecen con el tiempo.
- Entre los efectos secundarios serios, pero poco comunes, se incluyen: sangrados, fibrilación auricular y presión arterial alta.
- Se deben sopesar los riesgos y beneficios del uso del ibrutinib cuando este se emplea con otros medicamentos que también pueden aumentar el riesgo de sangrado, entre ellos, aspirina y antiinflamatorios, anticoagulantes y suplementos, tales como el aceite de pescado, la vitamina E y el aceite de lino.
- Debido al riesgo de sangrado, el uso del ibrutinib debería suspenderse durante los 3 días previos y los 3 días posteriores a cualquier cirugía menor. En el caso de cirugías mayores, su uso debería suspenderse durante los 7 días previos y los 7 días posteriores a la cirugía.
- **Idelalisib (Zydelig®)**
 - Este medicamento oral se toma dos veces al día.
 - Es una terapia dirigida que bloquea la proteína quinasa conocida como PI3K.
 - Está aprobado para el tratamiento de casos de recaída de la leucemia linfocítica crónica, en combinación con rituximab, en pacientes para quienes el uso de rituximab solo (como monofármaco) se consideraría una terapia adecuada debido a la presencia de enfermedades

concomitantes. También está aprobado para el tratamiento de casos de recaída de linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, en inglés) en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos sistémicos anteriores.

- El idelalisib no está indicado ni se recomienda su uso como tratamiento de primera línea.
- Los pacientes sintomáticos con leucemia linfocítica crónica en recaída toman idelalisib dos veces al día de forma continua hasta que deja de surtir efecto, o hasta que aparezcan efectos secundarios que exigen que dejen de tomarlo.
- Así como el ibrutinib, el idelalisib provoca inicialmente un aumento de la cantidad de células leucémicas en la sangre a medida que disminuye el tamaño de los ganglios linfáticos. En la mayoría de los pacientes, a esto le sigue una disminución, con el tiempo, de la cantidad de células leucémicas en la sangre.
- Los efectos secundarios más comunes del idelalisib son: fatiga, anomalías del funcionamiento hepático, diarrea, neumonía, náuseas, tos, fiebre, dolor abdominal, sarpullidos e infecciones. Las anomalías del funcionamiento hepático pueden ser muy graves, por lo que es importante hacer un seguimiento del funcionamiento hepático con pruebas de sangre durante los primeros meses de la terapia.
- El idelalisib puede causar colitis inmunomediada (relacionada con el sistema inmunitario) asociada a diarrea, la cual suele presentarse después de 9 a 12 meses (o más) de terapia. Los pacientes que presentan diarrea deberían ser examinados por sus médicos.
- No hay casos conocidos de sangrado excesivo a causa del idelalisib, y puede administrarse junto con anticoagulantes. Este tratamiento constituye una buena opción para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que corren el riesgo de presentar sangrado excesivo y considerable (por ejemplo, en caso de hemofilia).
- Este medicamento aumenta el riesgo de que se presente el síndrome de lisis tumoral (vea la página 45). Hable con su médico acerca de lo que significa esto en su caso.

Proteínas BCL2 y muerte celular. Las proteínas 2 del linfoma de células B (BCL2, por su abreviatura en inglés) constituyen una familia de proteínas que regulan la proliferación y muerte de las células. En la leucemia linfocítica crónica, el funcionamiento anormal de las proteínas BCL2 impide la muerte celular normal, lo que ocasiona la proliferación descontrolada de las células cancerosas.

○ Venetoclax (Venclexta®)

- Esta terapia dirigida es un medicamento oral que se toma una vez al día.
- Es un medicamento inhibidor micromolecular que se dirige a la proteína BCL2, una proteína que se sobreexpresa en la leucemia linfocítica crónica.
- Está aprobado por la FDA:
 - Para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, en inglés)
 - En combinación con obinutuzumab (Gazyva®) para el tratamiento de personas con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas sin tratamiento previo. Esta combinación permite a los pacientes dejar el tratamiento después de 12 meses. Los resultados de estudios han demostrado que, después de 12 meses, los pacientes logran una supervivencia duradera sin progresión de la enfermedad y una tasa más alta de estado negativo de enfermedad residual mínima, en comparación con la combinación de obinutuzumab y clorambucilo.
 - En combinación con rituximab (Rituxan®) para el tratamiento de pacientes cuyo cáncer ha progresado tras al menos un tratamiento previo, independientemente de que las células cancerosas tengan del(17p). Esta combinación permite a los pacientes dejar el tratamiento después de aproximadamente 2 años.
- El venetoclax no es un tipo de quimioterapia. Es una pastilla que funciona de forma diferente a los demás tratamientos para ayudar a restaurar la apoptosis, el proceso natural de muerte celular que se interrumpe cuando la persona tiene cáncer. El cuerpo mata las células cancerosas mediante la apoptosis.
- Entre los efectos secundarios comunes se incluyen: deficiencias de células sanguíneas, diarrea, náuseas, infecciones de las vías respiratorias superiores y fatiga.
- Existe el riesgo de que se presente el síndrome de lisis tumoral, pero esto puede prevenirse por medio de un seguimiento y medidas profilácticas según sea adecuado (vea la página 45). Hable con su médico acerca de lo que esto implica en su caso.

Terapia con anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son proteínas producidas en el laboratorio que reaccionan con antígenos específicos, o que se unen a ellos, en las células objetivo. Los medicamentos que se citan en las páginas 32 y 33 son ejemplos de terapias con anticuerpos que se dirigen a CD20 y CD52.

- **Alemtuzumab (Campath®)**
 - Este medicamento se dirige al antígeno CD52 que se encuentra en la superficie de las células de la leucemia linfocítica crónica.
 - Está indicado como monofármaco para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B.
 - Se administra por vía intravenosa (IV) durante un período de 2 horas.
- **Obinutuzumab (Gazyva®)**
 - Este medicamento está aprobado en combinación con el venetoclax (Venclexta®) para el tratamiento de personas con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, en inglés) sin tratamiento previo. Esta combinación permite a los pacientes dejar el tratamiento después de 12 meses.
 - También está aprobado en combinación con el clorambucilo para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo.
 - Es un líquido que se administra lentamente por infusión intravenosa durante unas cuantas horas.
- **Ofatumumab (Arzerra®)**
 - Este medicamento generalmente se emplea si la enfermedad no responde a otros tratamientos, tales como otros anticuerpos monoclonales o una quimioterapia.
 - Se administra por infusión intravenosa. Toma unas 6 horas recibir la primera dosis.
 - El ofatumumab está aprobado:
 - En combinación con el clorambucilo para pacientes con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo para los cuales la terapia que contiene fludarabina se considera inadecuada
 - En combinación con fludarabina y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída
 - Para el tratamiento prolongado de pacientes que han presentado una respuesta completa o parcial tras al menos dos líneas de terapia para la leucemia linfocítica crónica recurrente o progresiva
 - Para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica que es refractaria a la fludarabina y al alemtuzumab (Campath®)
- **Rituximab (Rituxan®)**
 - Este medicamento está aprobado para pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica con expresión de CD20, tanto con como sin tratamiento previo, en combinación con fludarabina (Fludara®) y ciclofosfamida.

- Es un líquido que se administra lentamente por infusión intravenosa (IV).
- Se ha convertido en uno de los tratamientos estándar para la leucemia linfocítica crónica.
- **Rituximab e hialuronidasa humana (Rituxan Hycela®)**
 - Este medicamento se administra por vía subcutánea (por debajo de la piel).
 - Está aprobado para pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica, tanto con como sin tratamiento previo, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC). Este medicamento debería emplearse solo después de que los pacientes hayan recibido al menos una dosis completa, por vía intravenosa, de un producto que contiene rituximab.

Quimioterapia. Los medicamentos quimioterapéuticos están diseñados para matar las células cancerosas. Algunos lo hacen dañando su ADN o interrumpiendo el proceso de producción del ADN. Otros interfieren con los componentes celulares necesarios para la formación de nuevas células. Generalmente, la quimioterapia se administra en ciclos, cada uno de los cuales consiste en un período de tratamiento seguido por un período de descanso. Existen muchos tipos de agentes quimioterapéuticos, entre ellos, antimetabolitos, agentes alquilantes y corticoesteroides, como se muestra en las listas a continuación.

Antimetabolitos:

- Cladribina (Leustatin®)
- Fludarabina (Fludara®)
- Pentostatina (Nipent®)

Agentes alquilantes:

- Clorhidrato de bendamustina (Bendeka®)
- Clorambucilo (Leukeran®)
- Ciclofosfamida (Cytosan®)

Es posible que también se administren corticoesteroides con la quimioterapia. Entre los ejemplos de corticoesteroides se incluyen:

- Prednisona
- Dexametasona

Quimioinmunoterapia. Después de la introducción del anticuerpo monoclonal anti-CD20 llamado rituximab (Rituxan®), se establecieron regímenes de quimioinmunoterapia en los que se combinan medicamentos quimioterapéuticos con el rituximab.

Los siguientes son regímenes de quimioinmunoterapia empleados para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

- **FCR: fludarabina (Fludara®), ciclofosfamida y rituximab (Rituxan®)**
- **BR: bendamustina (Bendeka®) y rituximab**

Antes de la introducción de los fármacos dirigidos más recientes, a los pacientes más jóvenes con leucemia linfocítica crónica que necesitaban recibir tratamiento se les administraba un régimen de quimioinmunoterapia, siempre y cuando gozaran de buena salud y no tuvieran enfermedades concomitantes importantes. La meta de estos tratamientos de mayor intensidad era inducir remisiones profundas y duraderas en los pacientes. Con la llegada y aprobación de estos fármacos dirigidos, hay más opciones de tratamiento para los pacientes. Actualmente, la quimioinmunoterapia se considera como una opción para el tratamiento de primera línea de pacientes jóvenes en buen estado físico en la categoría de bajo riesgo —pacientes con mutación de *IGHV*, pero sin del(17p) ni mutaciones de *TP53*— debido a los excelentes desenlaces clínicos a largo plazo que se observan en estos pacientes.

Radioterapia. En este tratamiento se utilizan rayos de alta energía para destruir las células cancerosas. No forma parte del tratamiento estándar para la leucemia linfocítica crónica, pero se emplea en circunstancias excepcionales para reducir el agrandamiento del bazo, masas en los ganglios linfáticos o masas en áreas donde interfieren con el funcionamiento de una parte cercana del cuerpo, como los riñones, el tubo gastrointestinal o la garganta. Puede ser útil para el tratamiento del dolor debido al daño óseo causado por la proliferación de las células leucémicas en la médula ósea.

Esplenectomía. En algunos pacientes, las células de la leucemia linfocítica crónica pueden acumularse en el bazo. A veces, el bazo se agranda tanto que empieza a presionar los órganos cercanos, lo que causa molestias. Si está agrandado, la extirpación quirúrgica del bazo (esplenectomía) puede normalizar las cantidades de células sanguíneas y disminuir la necesidad de transfusiones. Este enfoque se usa de manera selectiva para pacientes que presentan episodios recurrentes y graves de enfermedades autoinmunitarias que afectan ya sea a los glóbulos rojos —lo que ocasiona anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA, por sus siglas en inglés)— o a las plaquetas, lo que ocasiona púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP, por sus siglas en inglés). En tales casos, la extirpación del bazo puede servir para reducir la gravedad de la anemia (en el caso de la anemia hemolítica autoinmunitaria) o de la deficiencia de plaquetas (en el caso de la púrpura trombocitopénica inmunitaria). Vea la sección titulada *Complicaciones de la enfermedad y el tratamiento* a partir de la página 41.

Opciones de tratamiento para casos de recaída o refractarios

El término “recaída” (o “en recaída”) se emplea para referirse a los casos de leucemia linfocítica crónica en los que la enfermedad responde a una terapia, pero vuelve a ser activa al cabo de 6 o más meses. “Refractario” es el término que se usa cuando el tratamiento no hace que la enfermedad entre en remisión (aunque podría permanecer estable), o la enfermedad empeora en el lapso de los 6 meses posteriores al último tratamiento.

En los casos de recaída o refractarios de leucemia linfocítica crónica, los pacientes suelen tener una buena calidad de vida durante años después de recibir tratamiento adicional. **Antes de planificar su siguiente tratamiento, los pacientes deberían volver a someterse a ciertas pruebas médicas para averiguar si su perfil mutacional ha cambiado.** Si los síntomas reaparecen, se puede considerar el uso de tratamientos similares a los que se emplearon inicialmente, si es que el paciente logró una respuesta prolongada con ellos.

En alrededor del 5 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, al momento del diagnóstico se detectan anomalías que afectan al brazo corto del cromosoma 17. En los casos de recaída o refractarios, la prevalencia de estas anomalías puede aumentar hasta una cifra tan alta como del 30 al 40 por ciento de los pacientes. Esto puede ocurrir como resultado de la progresión de la enfermedad o de los efectos de tratamientos previos.

Los siguientes son algunos de los medicamentos y tratamientos que pueden emplearse para la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída o refractarios:

- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Venetoclax (Venclexta®), solo o en combinación con rituximab (Rituxan®)
- Acalabrutinib (Calquence®)
- Duvelisib (Copiktra®)
- Idelalisib (Zydelig®) en combinación con rituximab
- Ofatumumab (Arzerra®)
- Combinaciones de ibrutinib o venetoclax con anticuerpos anti-CD20
- Alotrasplante de células madre
- Alemtuzumab (Campath®), solo o en combinación con otros tratamientos

La quimioinmunoterapia no tiene ninguna función en el tratamiento de los casos de leucemia linfocítica crónica en recaída o refractarios. Vea las páginas 27 a 33 para obtener más información sobre los tratamientos enumerados arriba.

El idelalisib, ibrutinib, duvelisib y acalabrutinib son medicamentos que se siguen administrando siempre que haya una buena respuesta al tratamiento, lo cual puede ser por tiempo indefinido. El venetoclax, que se administra por un período de dos años, puede combinarse con el rituximab. Los pacientes que presentan signos de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deberían continuar tomándolos hasta que se inicie una nueva terapia. Los pacientes nunca deben dejar de tomar su medicamento a menos que el médico les diga que lo hagan.

Para decidir si hay que tratar con ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, venetoclax o duvelisib, los médicos tendrán en cuenta los efectos secundarios de estos medicamentos y adaptarán el tratamiento a cada paciente.

Se recomienda que los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída hablen con sus médicos para determinar si recibir tratamiento en un ensayo clínico es una buena opción en su caso. Los ensayos clínicos que conllevan el uso de nuevas farmacoterapias o un alotrasplante de células madre tal vez ofrezcan opciones más adecuadas de tratamiento para estos pacientes (vea la sección titulada *Investigaciones y ensayos clínicos* a partir de la página 38).

Trasplantes de células madre. El alotrasplante de células madre es una opción de tratamiento para casos de leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria que se clasifican en la categoría de alto riesgo. Este tipo de trasplante de células madre requiere disponer de un donante compatible. Puede constituir una terapia adecuada para pacientes más jóvenes con leucemia linfocítica crónica, seleccionados cuidadosamente, en cuyo caso es posible hallar a un donante compatible. Hable con su médico para averiguar si esta es una opción de tratamiento en su caso.

Una forma modificada de alotrasplante de células madre, denominada alotrasplante de células madre con “acondicionamiento de intensidad reducida” o “no mieloablativo”, puede ser otra opción para pacientes con leucemia linfocítica crónica que no responden a otros tratamientos. Este tipo de trasplante generalmente se realiza en el caso de pacientes con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo que tienen del(17p) o mutaciones del gen *TP53* que se identifican en las primeras etapas de la enfermedad. También se realiza en pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que han recibido múltiples terapias previas. En los casos de leucemia linfocítica crónica de alto riesgo que requiere tratamiento, así como en casos de recaída, es importante que los pacientes sean evaluados para un posible trasplante en una etapa relativamente temprana en el curso de la enfermedad, incluso si más adelante se toma la decisión de no proceder al trasplante.

Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-cell therapy, en inglés). Este es un tipo de inmunoterapia que consiste en la extracción y modificación de las células inmunitarias del propio paciente de modo que, cuando las mismas se vuelvan a introducir en el cuerpo del paciente, reconozcan y ataquen a las células cancerosas. Este enfoque de tratamiento ha mostrado resultados muy prometedores en pacientes con cáncer de la sangre. Las células T se modifican por ingeniería genética para producir receptores en su superficie, denominados “receptores de antígenos quiméricos” (CAR, por sus siglas en inglés), que reconocen y se unen a un objetivo específico en las células cancerosas. Hay ensayos clínicos en curso para estudiar el uso de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos dirigida a CD19 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída con resistencia a quimioterapia, o en los que la enfermedad no ha respondido al tratamiento con ibrutinib. Los resultados de ensayos clínicos recientes han demostrado que, en pacientes con leucemia linfocítica crónica, este nuevo enfoque puede inducir remisiones duraderas, sin signos ni síntomas de la enfermedad.

Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos*.

Llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre los ensayos clínicos.

Asuntos financieros

En los últimos años se han producido avances importantes en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Se ha mostrado que las nuevas terapias dirigidas, tales como el **ibrutinib (Imbruvica®)**, **idelalisib (Zydelig®)**, **acalabrutinib (Calquence®)**, **venetoclax (Venclexta®)** y **duvelisib (Copiktra®)**, pueden producir extraordinarios desenlaces clínicos en pacientes con leucemia linfocítica crónica, con mejoras en cuanto a la supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, el costo de estos medicamentos es considerablemente más alto que el de aquellos que se empleaban anteriormente como tratamiento estándar de la enfermedad, lo que suscita preocupación tanto en los pacientes como en los profesionales médicos.

Todos estos cuatro medicamentos son costosos. Además, el ibrutinib, idelalisib y duvelisib son medicamentos que deben tomarse diariamente y de manera continua hasta que dejen de surtir efecto o la enfermedad progrese. El tratamiento con venetoclax puede completarse en un período de tiempo establecido, pero este período aún es considerable: 1 año para el tratamiento de primera línea (inicial) y 2 años para los casos de recaída y refractarios. Las repercusiones de esto pueden ocasionar una carga financiera para los pacientes. Además, si los pacientes no pueden costear sus medicamentos, esto puede limitar su acceso a ellos y disminuir el cumplimiento terapéutico.

Hable con su médico si tiene alguna inquietud acerca de su capacidad para costear sus medicamentos para la leucemia linfocítica crónica. Un miembro del equipo de profesionales encargados del tratamiento podría brindarle información y recursos que le resulten útiles. A pesar de que los planes de seguro médico tal vez no cubran todos los costos de la atención médica para el cáncer, hay muchos recursos disponibles para obtener asistencia con el pago de los medicamentos recetados. Además, varias empresas farmacéuticas grandes ofrecen actualmente programas de ayuda al paciente o de asistencia para la compra de medicamentos recetados. Estos programas pueden proporcionar medicamentos gratuitos o a costo reducido, tanto a pacientes con seguro médico como a aquellos que no lo tienen.

Si desea obtener más asistencia, llame a un Especialista en Información de LLS para obtener más información sobre los programas de asistencia para medicamentos recetados, programas de asistencia para copagos y programas de LLS que ofrecen ayuda económica a los pacientes.

Para obtener más información y recursos para afrontar los aspectos económicos de la atención médica para el cáncer, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *El cáncer y sus finanzas*.

Investigaciones y ensayos clínicos

Se están evaluando nuevos enfoques de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica en ensayos clínicos. Estas investigaciones encierran la promesa de mejorar la tasa de remisión y la duración de la respuesta al tratamiento, encontrar más opciones de tratamiento sin quimioterapia y, con el tiempo, hallar una cura para la enfermedad. Muchos de estos ensayos clínicos cuentan con el respaldo de los programas de investigación de LLS.

Ensayos clínicos. Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar de una enfermedad. Los ensayos clínicos son concebidos y evaluados cuidadosamente por profesionales clínicos e investigadores expertos, así como por defensores de pacientes para garantizar su seguridad y exactitud científica. La participación en un ensayo clínico que se realiza de forma cuidadosa tal vez ofrezca la mejor opción de tratamiento disponible y debería considerarse cada vez que se hable sobre el tratamiento con el médico. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles al (800) 955- 4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. LLS ofrece ayuda a los pacientes y sus

cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Investigaciones sobre enfoques de tratamiento. Una serie de enfoques están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Nuevos tratamientos dirigidos. Los medicamentos que se citan a continuación son ejemplos específicos de farmacoterapias nuevas en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

- **Terapia con inhibidores de las quinasas.** Algunos tipos de cáncer pueden tratarse con medicamentos inhibidores de las quinasas, que se dirigen a enzimas específicas del interior de las células cancerosas que están involucradas en la proliferación y muerte celular. Los medicamentos que se citan a continuación pueden estar asociados a menos efectos secundarios que los agentes quimioterapéuticos tradicionales:
 - Ibrutinib (Imbruvica®)
 - Acalabrutinib (Calquence®)
 - Zanubrutinib (Brukinsa®)
 - Tirabrutinib (ONO-4059 o GS-4059)
 - Duvelisib (Copiktra®)
 - Umbralisib (TGR-1202)
- **Anticuerpos monoclonales**
 - Ofatumumab (Arzerra®)
 - Cirtumzumab (UC-961)
 - Obinutuzumab (Gazyva®)
 - Ublituximab (TG-1101)
- **Combinaciones de anticuerpos con otros medicamentos dirigidos**
 - Regímenes de combinación con venetoclax (Venclexta®)
 - Regímenes de combinación con medicamentos inmunomoduladores
 - Regímenes politerapéuticos de combinación que constan de 3 o 4 medicamentos

Terapia con medicamentos inmunomoduladores. El medicamento oral lenalidomida (Revlimid®) es un tratamiento dirigido que se emplea en pacientes con mieloma y que actualmente se está evaluando para su uso en pacientes con

leucemia linfocítica crónica. Estimula el sistema inmunitario del propio paciente para que ataque a las células cancerosas. También interfiere con una amplia gama de componentes del “microambiente” de la enfermedad, es decir, la red de células y moléculas que permiten a las células leucémicas sobrevivir y proliferar.

Tratamiento precoz de la leucemia linfocítica crónica. En varios ensayos clínicos en curso se están investigando los posibles beneficios de realizar intervenciones terapéuticas en forma precoz, especialmente en pacientes con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo, empleando nuevos medicamentos en fase de desarrollo que son menos tóxicos que los que forman parte del tratamiento estándar actual de la enfermedad.

Estudio del registro de tumores del Departamento de Asuntos de los Veteranos. La exposición al agente naranja, el herbicida que se empleó para la deforestación en la guerra de Vietnam, ha sido asociada al desarrollo de leucemia linfocítica crónica. El objetivo de este estudio retrospectivo multicéntrico fue evaluar el efecto de la exposición al agente naranja sobre el pronóstico y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica empleando los datos del registro de tumores del Departamento de Asuntos de los Veteranos. Según los hallazgos del estudio, no hay ninguna asociación entre la exposición al agente naranja y los factores pronósticos desfavorables, ni la reducción de la supervivencia, en los pacientes con leucemia linfocítica crónica de la gran población de veteranos que fue examinada.

Estudio de la evolución natural de la leucemia linfocítica crónica. Este estudio ayuda a los investigadores a entender el comportamiento de las células de la leucemia linfocítica crónica en el cuerpo, lo que a la larga debería contribuir al desarrollo de tratamientos nuevos y mejores para los pacientes con esta enfermedad. La aplicación de nuevas técnicas para investigar las bases moleculares y los indicadores clínicos de la leucemia linfocítica crónica y del linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) puede aclarar los procesos implicados en la progresión de la enfermedad y posiblemente conducir al hallazgo de nuevos tratamientos dirigidos. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica podrían reunir los criterios de selección de este ensayo clínico si aún no han recibido tratamiento para la enfermedad.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Este tipo de inmunoterapia, que se denomina “CAR T-cell therapy” en inglés, consiste en la extracción y modificación de las células inmunitarias del propio paciente de modo que, cuando las mismas se vuelvan a introducir en el cuerpo del paciente, reconozcan y ataquen a las células cancerosas. Este enfoque de tratamiento ha mostrado resultados muy prometedores en pacientes con cáncer de la sangre. Las células T se modifican por ingeniería genética para producir receptores en su superficie, denominados “receptores de antígenos quiméricos” (CAR, por sus siglas en inglés), que reconocen y se unen a un objetivo específico en las células cancerosas.

Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos*.

Inhibidores del punto de control PD-1. Una característica fundamental del sistema inmunitario es su capacidad de distinguir las células sanas del cuerpo de aquellas que reconoce como extrañas o dañinas. El sistema inmunitario depende de varios “puntos de control”, las moléculas en ciertas células inmunitarias que deben activarse o desactivarse para iniciar una respuesta inmunitaria. Las células cancerosas a veces aprovechan estos puntos de control para evitar que las células inmunitarias activas las detecten. La proteína de muerte celular programada 1 (abreviada PD-1, en inglés) es una proteína de punto de control que se encuentra en la superficie de las células T. Normalmente actúa como una especie de “interruptor de apagado” que ayuda a evitar que las células inmunitarias ataquen a las células sanas del cuerpo. Lo lleva a cabo uniéndose al ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1, en inglés), una proteína que se encuentra en algunas células normales, así como en algunas células cancerosas. Cuando PD-1 se une a PD-L1, se envía un mensaje a la célula T para que esta deje en paz a las otras células. Algunas células cancerosas tienen grandes cantidades de receptores de PD-L1, lo que las ayuda a evitar que el sistema inmunitario las ataque.

Los inhibidores de puntos de control son medicamentos que fueron creados para dirigirse a PD-1 o PD-L1. Al bloquear la actividad de estas proteínas, permiten que el sistema inmunitario reconozca y elimine a las células cancerosas. Dos ejemplos de estos medicamentos son:

- Nivolumab (Opdivo®)
- Pembrolizumab (Keytruda®)

Lo animamos a comunicarse con un Especialista en Información de LLS y a visitar www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre cómo hallar un ensayo clínico según sus necesidades.

Complicaciones de la enfermedad y el tratamiento

Infecciones. Las personas con leucemia linfocítica crónica pueden ser más susceptibles a las infecciones causadas por la enfermedad misma y/o su tratamiento. Los siguientes factores contribuyen al mayor riesgo de infecciones:

- La incapacidad de las células leucémicas de formar los anticuerpos necesarios para combatir las infecciones
- El efecto del tratamiento, el cual reduce la cantidad de dos tipos de glóbulos blancos que combaten las infecciones en la sangre, denominados neutrófilos y monocitos

Debido al mayor riesgo de infecciones, se recomienda la vacunación contra la neumonía neumocócica cada 5 años y la vacuna antigripal anualmente. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica nunca deberían recibir vacunas elaboradas con virus vivos, tales como Zostavax® (una vacuna viva contra la culebrilla), pero pueden recibir Shingrix®, ya que es una vacuna inactivada contra la culebrilla. También se recomienda la aplicación de las vacunas actuales contra la COVID-19, aunque a la fecha de esta publicación su uso aún no ha sido evaluado específicamente en pacientes con leucemia linfocítica crónica. Hable con su médico para obtener más información.

Suele ser necesario administrar una terapia con antibióticos para tratar las infecciones bacterianas o fúngicas que podrían presentarse durante el curso de la enfermedad. Las personas que presentan infecciones recurrentes también podrían recibir inyecciones de inmunoglobulinas (gammaglobulinas) con regularidad para corregir la deficiencia inmunitaria. Este tratamiento es costoso, pero puede ayudar a disminuir la frecuencia de las infecciones en los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen niveles bajos de inmunoglobulinas en la sangre.

La reactivación del citomegalovirus (CMV) es un problema que se presenta en alrededor del 10 al 25 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria que reciben tratamiento con alemtuzumab. También se han registrado tasas de reactivación tan altas como del 6 por ciento en los pacientes tratados con idelalisib (Zydelig®). Es importante hacer un seguimiento del paciente ante la posibilidad de este problema durante el tratamiento con el alemtuzumab o idelalisib. Además, en el caso de los pacientes que reciben estas farmacoterapias, debería considerarse la aplicación de medidas antiinfecciosas preventivas adecuadas, así como un seguimiento periódico para detectar precozmente cualquier signo de infección.

Se ha registrado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés) en algunos pacientes tratados con quimioterapia, con o sin fármacos inmunoterapéuticos. También se ha registrado la aparición de dicha complicación en pacientes tratados con alemtuzumab, ibrutinib, acalabrutinib e idelalisib. Se recomiendan la administración de tratamiento profiláctico antivírico y un seguimiento continuo para la detección del virus de la hepatitis B en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20, alemtuzumab, ibrutinib, acalabrutinib y/o idelalisib, ya que corren un riesgo alto de presentar esta complicación.

Deficiencias de células sanguíneas. La atención de apoyo (paliativa) consiste en cuidados administrados al paciente para prevenir o tratar los síntomas de una enfermedad y/o los efectos secundarios del tratamiento. En el caso de la leucemia linfocítica crónica, la atención de apoyo puede incluir la administración de factores de crecimiento de células sanguíneas para aumentar las cantidades de las mismas. El uso de factores de crecimiento de glóbulos blancos puede ser de beneficio para los pacientes que tienen una deficiencia de glóbulos blancos

durante un período prolongado después del tratamiento. Algunos ejemplos de factores de crecimiento de glóbulos blancos son:

- Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) llamados filgrastim (Neupogen®) y pegfilgrastim (Neulasta®), que pueden aumentar la cantidad de neutrófilos
- El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) llamado sargramostim (Leukine®), que puede aumentar la cantidad de neutrófilos y monocitos

Transformación de Richter. En alrededor del 2 al 10 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica, la enfermedad se transforma en un tipo de cáncer de la sangre más complejo. Durante el curso de la enfermedad y el tratamiento, la gran mayoría (el 95 por ciento) de las personas de este grupo relativamente pequeño presenta linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) y el otro 5 por ciento, linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés). Esta complicación, que se conoce como “transformación de Richter” o “síndrome de Richter”, es mucho más común en pacientes con factores de alto riesgo. Entre estos factores se incluyen los siguientes: etapa avanzada de la leucemia según la evaluación del sistema Rai; del(17p), trisomía 12 y mutaciones de *TP53* o *NOTCH1*; y ausencia de una mutación de *IGHV*.

En los pacientes que padecen de una transformación de Richter, la complicación generalmente se presenta entre los 2 y 6 años posteriores al diagnóstico de leucemia linfocítica crónica. Puede presentarse un agrandamiento considerable de los ganglios linfáticos, fiebres y pérdida de peso en estos pacientes. También pueden presentarse masas de linfocitos en partes del cuerpo distintas de los ganglios linfáticos. Esta transformación parece ser mucho menos común en pacientes que no han recibido quimioinmunoterapia como tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

Los pacientes que tienen leucemia linfocítica crónica con una transformación de Richter a linfoma difuso de células B grandes suelen recibir tratamiento con regímenes diseñados para esta última enfermedad. Un alotrasplante de células madre podría considerarse como opción después de observar una respuesta a la terapia inicial. En el caso de los pacientes con una transformación de Richter a linfoma de Hodgkin, se emplea el tratamiento estándar para esta última enfermedad. Con terapia intensiva, estos pacientes suelen tener mejores resultados, incluyendo la posibilidad de curar el linfoma, aunque la leucemia linfocítica crónica subyacente no puede curarse.

En estudios recientes se han registrado algunas respuestas al tratamiento con inhibidores de puntos de control y a la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos en pacientes que tienen leucemia linfocítica crónica con transformación de Richter. En el caso de estos pacientes, se debería considerar

la posibilidad de recibir tratamiento en un ensayo clínico. Si se logra una remisión, estos pacientes deberían considerar la posibilidad de someterse a un alotrasplante de células madre, que constituye la única opción curativa.

Llame al (800) 955- 4572 o visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre los ensayos clínicos.

Citopenias autoinmunitarias. Las citopenias autoinmunitarias más frecuentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica son la anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia inmunomediada (también denominada “púrpura trombocitopénica inmunitaria”) y la aplasia pura de glóbulos rojos (AIHA, ITP y PRCA, por sus siglas en inglés). Estos tipos de afecciones se presentan en el 4 al 10 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Su presencia puede confirmarse con pruebas de médula ósea.

La anemia hemolítica autoinmunitaria es la forma más común de citopenia autoinmunitaria. Las personas con esta afección producen anticuerpos que actúan contra sus glóbulos rojos y hacen que los mismos se eliminen rápidamente de la sangre. La pérdida de glóbulos rojos debido a estos “autoanticuerpos” puede empeorar los efectos de la deficiencia de glóbulos rojos que ya existe en el paciente. Con menor frecuencia, los anticuerpos atacan las plaquetas. Esta afección, denominada “púrpura trombocitopénica inmunitaria” (ITP, por sus siglas en inglés), ocasiona una disminución considerable de la cantidad de plaquetas.

La prueba de antiglobulina directa (DAT, por sus siglas en inglés, también denominada “prueba de Coombs directa”) se emplea para detectar los autoanticuerpos; sin embargo, la mayoría de los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria dan un resultado negativo en dicha prueba. En estos casos es necesario detectar la presencia de otros marcadores séricos, tales como un nivel bajo de haptoglobina (una proteína de la sangre) y un nivel elevado de reticulocitos (glóbulos rojos inmaduros), para establecer el diagnóstico. Los pacientes con enfermedad avanzada y factores de alto riesgo, tales como *IGHV* sin mutación, niveles elevados de microglobulina beta-2 en el suero y expresión elevada de ZAP-70, también tienen más probabilidades de presentar esta afección.

Los medicamentos prednisona, rituximab (Rituxan®) y ciclosporina suelen emplearse para tratar la anemia hemolítica autoinmunitaria y la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Se debería considerar la opción de una esplenectomía si el paciente no responde al tratamiento con esteroides. Los medicamentos romiplostim (Nplate®) y eltrombopag (Promacta®) están aprobados por la FDA para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria que es resistente a otros tratamientos. Hoy día se cuenta con mucha experiencia clínica en cuanto al uso del ibrutinib (Imbruvica®) para tratar la leucemia linfocítica crónica subyacente, lo que suele resolver también estas complicaciones autoinmunitarias.

Reacciones de exacerbación tumoral. Esta complicación, que está asociada al uso de ciertos medicamentos, es un agrandamiento doloroso de los ganglios linfáticos que puede aparecer en conjunto con un nivel elevado de linfocitos, agrandamiento del bazo, fiebre de bajo grado, sarpullidos y dolor en los huesos. Estas reacciones se observan frecuentemente en los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con lenalidomida (Revlimid®). Se recomienda el uso de esteroides para controlar la inflamación y de antihistamínicos para tratar el sarpullido.

Síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés). Esta es una afección potencialmente mortal que se presenta cuando la terapia contra el cáncer mata grandes cantidades de células tumorales de una sola vez y todo el contenido celular se libera al torrente sanguíneo. El riesgo de presentar el síndrome de lisis tumoral se considera muy alto en el caso de los pacientes con ganglios linfáticos muy agrandados y abultados. Esta complicación puede manejarse más eficazmente si se prevé su aparición y se administra un tratamiento preventivo antes de que se inicie la quimioterapia.

El tratamiento del síndrome de lisis tumoral consiste en hidratación, seguimiento y manejo de los desequilibrios electrolíticos y de los niveles anormales de ácido úrico, así como terapia con el medicamento rasburicasa (Elitek®), cuando sea necesaria. Es importante vigilar la posible aparición de este síndrome cuando se inicia el tratamiento con venetoclax (Venclexta®). Hay pautas detalladas para la prevención y el seguimiento del síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con venetoclax que están a fácil disposición de los médicos.

Riesgo de presentar un segundo cáncer. Las personas con leucemia linfocítica crónica corren un alto riesgo de presentar un segundo cáncer primario. Esto puede deberse a anomalías en el funcionamiento del sistema inmunitario asociadas a la enfermedad o ser provocado por el uso de medicamentos quimioterapéuticos que pueden inducir remisiones posiblemente duraderas, pero también están asociados a una inmunosupresión prolongada. Los tipos de cáncer que se observan más frecuentemente en casos de un segundo cáncer en pacientes con leucemia linfocítica crónica son la leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), los síndromes mielodisplásicos (MDS por sus siglas en inglés), el melanoma, el cáncer del tubo gastrointestinal, el cáncer de seno, el cáncer de pulmón, un cáncer de piel distinto del melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer de vejiga y tipos de cáncer de cabeza y cuello.

Las personas con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica pueden presentar leucemia mieloide aguda o un síndrome mielodisplásico, ya sea que reciban o no tratamiento. Estas complicaciones son más comunes después del tratamiento con el régimen FC —fludarabina (Fludara®) y ciclofosfamida—, o con FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (Rituxan®).

A pesar de que todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica deberían estar informados sobre el riesgo mayor que corren de presentar un segundo cáncer, los estudios indican que ciertos factores pueden ayudar a predecir este riesgo. Entre ellos se incluyen:

- La edad (mayor riesgo en pacientes mayores de 60 años)
- El sexo (mayor riesgo en los hombres)

Debido a que la leucemia linfocítica crónica está asociada a un riesgo mayor de presentar un segundo cáncer, es importante que acuda a su hematólogo-oncólogo con regularidad para consultas de seguimiento. También se recomienda encarecidamente que se someta a un examen anual completo de la piel.

Para obtener más información sobre los efectos secundarios a largo plazo y tardíos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.

Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento

Resultados del tratamiento. Los resultados del tratamiento varían mucho entre las personas con leucemia linfocítica crónica. Los resultados previstos en cada paciente dependen de la etapa de la enfermedad, si tiene o no ciertos factores asociados a casos de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo, su estado de salud general y otras consideraciones. Los hallazgos de investigaciones actuales sugieren que los enfoques de tratamiento y terapias de combinación más recientes para la leucemia linfocítica crónica pueden aumentar la supervivencia, en comparación con las opciones de tratamiento con las que se contaban anteriormente para la enfermedad. Las personas con leucemia linfocítica crónica deberían consultar con sus médicos sobre los posibles resultados del tratamiento en su caso específico.

Enfermedad residual mínima/medible. En algunas personas con leucemia linfocítica crónica, queda tras el tratamiento un nivel tan bajo de células leucémicas que estas no pueden detectarse mediante las pruebas estándar de sangre y médula ósea. En esta situación, denominada “enfermedad residual mínima” o “medible” (MRD, por sus siglas en inglés), existen pruebas más sensibles que pueden realizarse para detectar las células anormales. Los métodos que generalmente se emplean para detectar la presencia de enfermedad residual mínima en personas con leucemia linfocítica crónica son la citometría de flujo de cuatro colores y la reacción en cadena de la polimerasa alelo específica (AS-PCR, por sus siglas en inglés). Estas pruebas son lo suficientemente sensibles como para detectar, confiablemente, un nivel de hasta menos de una célula leucémica en una muestra de 10,000 leucocitos.

Cuando los pacientes tienen menos de una célula leucémica por cada 10,000 leucocitos en las muestras de sangre o médula ósea según los resultados de estas pruebas sensibles, la enfermedad se encuentra en un estado de remisión profunda que se clasifica como un nivel indetectable o ausencia de enfermedad residual mínima (que se abrevia como “U-MRD” o “MRD–”, en inglés). Por lo general, pueden utilizarse muestras de sangre para esta determinación. Sin embargo, como algunas terapias eliminan las células leucémicas de la sangre de manera más eficaz que de la médula ósea, en algunas circunstancias puede ser necesario confirmar que el nivel de enfermedad residual mínima también es indetectable en la muestra de la aspiración de médula ósea. Este suele ser el caso cuando se emplea un tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

En el caso de algunos regímenes de medicamentos para la leucemia linfocítica crónica, el hallazgo de que el paciente tiene un nivel indetectable de enfermedad residual mínima (U-MRD) tras el tratamiento se está convirtiendo en un factor importante para predecir la eficacia prolongada del mismo. Otra meta propuesta para la evaluación de enfermedad residual mínima es que, con el tiempo, se desarrollen estrategias de tratamiento adaptadas a las categorías de riesgo de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Los pacientes que tengan un nivel detectable de enfermedad residual mínima después de terminado el tratamiento podrían ser candidatos para estrategias de intensificación, consolidación y mantenimiento del tratamiento. Los pacientes que logren un estado de enfermedad residual mínima indetectable pronto en el transcurso de su tratamiento podrían considerarse como candidatos para una estrategia de reducción de la intensidad del tratamiento. Sin embargo, para lograr esta meta a largo plazo, se debe disponer de métodos altamente sensibles que sean específicos para la detección de enfermedad residual mínima. Además, será necesario realizar más estudios de la capacidad pronóstica de estos métodos de análisis. Algunos pacientes tal vez solo logren una respuesta parcial con una terapia dirigida, pero podrían estar muy bien por un largo período de tiempo, sin progresión de la enfermedad, aún sin lograr el estado en el que la enfermedad residual mínima es indetectable. Actualmente, la evaluación de enfermedad residual mínima se realiza principalmente en ensayos clínicos, entre ellos, algunos que se están realizando con el objetivo de hallar la manera más eficaz de profundizar la respuesta al tratamiento en los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Enfermedad residual mínima*.

En la **Tabla 7** de la página 48 se describen los criterios correspondientes a varios tipos (clasificaciones) de respuesta al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Enfermedad estable significa ausencia de enfermedad progresiva (PD, por sus siglas en inglés) y falla en el logro de al menos una respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés).

Tabla 7. Tipos de respuesta al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Grupo	Parámetro	CR	PR	PD
A	Ganglios linfáticos	Ninguno ≥ 1.5 cm	Disminución $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial	Aumento $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial o la evaluación de la respuesta
	Tamaño del hígado y/o bazo (el tamaño del bazo se considera normal si es < 13 cm)	Tamaño del bazo < 13 cm; hígado de tamaño normal	Disminución $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial	Aumento $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial o la evaluación de la respuesta
	Síntomas generales ^a	Ninguno	Alguno(s)	Alguno(s)
	Conteo de linfocitos circulantes	Normal	Disminución $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial	Aumento $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial
B	Conteo de plaquetas	$\geq 100,000/\mu\text{L}$	$\geq 100,000/\mu\text{L}$ o aumento $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial	Disminución $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial, secundaria a la leucemia linfocítica crónica ^b
	Hemoglobina	≥ 11.0 g/dL (sin transfusión ni eritropoyetina)	≥ 11.0 g/dL o un aumento $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial	Disminución ≥ 2 g/dL desde la evaluación inicial, secundaria a la leucemia linfocítica crónica ^b
	Médula ósea	Conteo normal de células, sin células leucémicas ni nódulos linfoides de células B	Presencia de células leucémicas o nódulos linfoides de células B, o la prueba no se realizó	Aumento $\geq 50\%$ de las células de leucémicas según biopsias sucesivas

Explicación de siglas en inglés y condiciones: CR = respuesta completa (hay que cumplir todos los criterios); PR = respuesta parcial (debe haber una mejoría de al menos 1 de los parámetros del grupo A y 1 del grupo B, si anteriormente fueron anormales; si solo 1 parámetro de ambos grupos, A y B, fue anormal antes del tratamiento, solo 1 de ellos debe mejorar); PD = enfermedad progresiva (hay que cumplir al menos 1 de los criterios del grupo A o del grupo B; los síntomas generales por sí solos no indican enfermedad progresiva).

^aLos síntomas generales son un indicio del efecto de la enfermedad en todo el sistema y pueden estar asociados a muchas afecciones. Entre ellos pueden incluirse fiebre, sudores nocturnos, fatiga intensa y pérdida de peso.

^bEl término "secundaria a la leucemia linfocítica crónica" indica que esta disminución de plaquetas o hemoglobina se debe a la enfermedad y no a otro factor (por ejemplo, a un trastorno autoinmunitario, un tratamiento, etc.).

Fuente: Hallek M et al. *Blood*. 2018. (Vea la sección de *Referencias bibliográficas*).

Atención de seguimiento. Los médicos siguen examinando periódicamente a los pacientes que logran una remisión y han completado el tratamiento. Para evaluar el efecto pleno del tratamiento, así como para identificar signos de recaída de la enfermedad, puede ser necesario evaluar periódica y minuciosamente la salud del paciente, sus conteos de células sanguíneas y, si está indicado, realizarle otras pruebas. Los pacientes deben mantener a sus médicos informados de todo cambio que noten en su estado (por ejemplo, infecciones, agrandamiento de ganglios linfáticos, etc.). Es posible que estas evaluaciones se hagan con menos frecuencia con el tiempo.

Se recomienda que las personas que han recibido tratamiento para la leucemia linfocítica:

- Acudan a consultas periódicas de seguimiento con sus hematólogos-oncólogos. Sus médicos les harán un seguimiento para detectar signos de recaída y también podrán detectar cualquier efecto secundario del tratamiento o la aparición de otros problemas médicos.
- Mantengan un registro de su diagnóstico de cáncer, su tratamiento y las necesidades de seguimiento correspondientes. Esta información constituye lo que suele denominarse un plan de atención para la supervivencia. Pídale a su médico que le entregue una copia impresa de dicho plan y compártalo con todos los profesionales médicos nuevos con los que consulte. El plan debería incluir la siguiente información:
 - Una lista de todos los profesionales médicos a los que acuden
 - Un resumen del diagnóstico con detalles, tales como el subtipo de la enfermedad y/o los marcadores genéticos presentes
 - Un resumen del tratamiento con detalles, tales como los nombres de los medicamentos quimioterapéuticos u otros medicamentos y las fechas y dosis correspondientes, la zona objetivo de la radioterapia, así como información sobre las cirugías y/o los trasplantes recibidos, la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios
 - Información sobre el tratamiento de mantenimiento, si corresponde
 - Una lista de posibles efectos tardíos
 - Un esquema de las consultas de seguimiento continuo con las pruebas médicas recomendadas, la frecuencia de las mismas y el nombre del profesional médico encargado de su coordinación
 - Recomendaciones sobre la salud y el bienestar, por ejemplo, la nutrición, el ejercicio o las pruebas de detección de otras enfermedades
- Se sometan periódicamente a seguimiento y pruebas de detección de cáncer de piel, tubo gastrointestinal, riñón, sangre, vejiga, próstata, seno, pulmón, cabeza y cuello y otros tipos de cáncer debido a que la leucemia linfocítica crónica está asociada a un riesgo mayor de presentar un segundo

cáncer (vea la sección titulada *Riesgo de presentar un segundo cáncer* a partir de la página 45).

- Busquen apoyo médico y psicosocial para la fatiga, la depresión y otros efectos a largo plazo, si es necesario.
- Consideren la posibilidad de adoptar estrategias para la reducción del riesgo de cáncer, tales como dejar de fumar, protegerse la piel contra la exposición prolongada al sol, mantener una alimentación saludable y hacer ejercicio.

Para obtener información adicional, incluyendo información sobre los riesgos asociados a tratamientos específicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.

Enfermedades relacionadas

Las enfermedades que están relacionadas con la leucemia linfocítica crónica, tales como la leucemia prolinfocítica, son el resultado de la transformación cancerosa de un tipo de linfocito. La acumulación de estas células cancerosas ocurre principalmente en la médula ósea, la sangre y el bazo.

Hay características distintivas que permiten al hematólogo-oncólogo identificar cada tipo de enfermedad, entre ellas: el aspecto y el inmunofenotipo de las células cancerosas; los distintos efectos de las células cancerosas sobre el desarrollo normal de las células sanguíneas y de la médula ósea, así como también sobre otras partes del cuerpo, tales como los riñones, los intestinos y el sistema nervioso.

Las enfermedades relacionadas con la leucemia linfocítica crónica enumeradas en la **Tabla 8** de la página 50 tienen distintos grados de gravedad clínica. En un extremo están las enfermedades que podrían permanecer estables y no progresar por algunos meses o años o, a veces, indefinidamente. En el otro extremo están las enfermedades asociadas a complicaciones que pueden estar presentes al momento del diagnóstico y que posiblemente empeoren sin una rápida intervención, por lo cual exigen un tratamiento inmediato y la observación frecuente del paciente.

Tabla 8. Enfermedades relacionadas con la leucemia linfocítica crónica

Tasa de progresión: Menos rápida	Más rápida	La más rápida
<ul style="list-style-type: none">• Leucemia de células peludas^a• Leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL)^b• Macroglobulinemia de Waldenström^a	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia prolinfocítica• Linfoma de células del manto^a	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia linfoblástica aguda^a

^aPara obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS sobre esta enfermedad (disponible en www.LLS.org/materiales).

^bPara obtener más información, visite la página web en www.LLS.org/LGL (en inglés).

Causas y factores de riesgo

Existen pocos factores de riesgo conocidos de la leucemia linfocítica crónica. Algunos estudios han establecido una asociación entre la exposición al agente naranja, un herbicida que se usó durante la guerra de Vietnam, y un riesgo mayor de presentar leucemia linfocítica crónica. El Departamento de Salud y Medicina (conocido anteriormente como Instituto de Medicina) de la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos publicó un informe titulado “*Veterans and Agent Orange: Update 2008*” [Los veteranos y el agente naranja: actualización del 2008] en el cual se concluyó que existen “pruebas suficientes de una asociación” entre los herbicidas empleados en Vietnam y la leucemia linfocítica crónica, la leucemia de células peludas y otras leucemias crónicas de células B. Un estudio reciente tuvo como objetivo principal investigar el efecto de la exposición al agente naranja sobre el pronóstico y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Los veteranos que estuvieron expuestos al agente naranja podrían reunir los requisitos para obtener beneficios adicionales del Departamento de Asuntos de los Veteranos (VA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. Si usted es un veterano de Vietnam y tiene leucemia linfocítica crónica, vale la pena que se someta a una evaluación formal a través del Departamento de Asuntos de los Veteranos. Visite www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange para obtener más información.

Otros estudios sugieren que la exposición laboral al benceno aumenta el riesgo de presentar leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, la evidencia científica en relación con la leucemia linfocítica crónica no es tan convincente como lo es para otros tipos de cáncer de la sangre.

Es probable que ciertos factores genéticos tengan una función en el desarrollo de la leucemia linfocítica crónica, ya que en algunos casos, dos o más miembros de la misma familia tienen la enfermedad. Los parientes de primer grado de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen aproximadamente cuatro veces más probabilidades de presentar leucemia linfocítica crónica que las personas que no tienen parientes de primer grado con la enfermedad. Sin embargo, el riesgo es bajo. Por ejemplo, un hermano o hijo de 60 años de un paciente con leucemia linfocítica crónica tendría una probabilidad de 3 o 4 en 10,000 de presentar la enfermedad, en comparación con la probabilidad de 1 en 10,000 que tiene una persona de 60 años sin antecedentes familiares de la enfermedad.

Visite www.LLS.org/DiseaseRegistries (en inglés) para obtener información sobre estudios acerca de la frecuencia de casos de un mismo tipo de cáncer de la sangre en dos o más parientes consanguíneos.

Información y recursos

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita a los pacientes y familias afectados por los distintos tipos de cáncer de la sangre. En esta sección se enumeran diversos recursos que están a su disposición. Use esta información para informarse, preparar y hacer preguntas, y para aprovechar al máximo la atención del equipo de profesionales médicos.

Para obtener información y ayuda

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud altamente capacitados y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo al paciente. Se disponen de servicios lingüísticos (interpretación y traducción). Comuníquese con nuestros Especialistas en Información o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a: infocenter@LLS.org
- Visite: www.LLS.org/especialistas

También puede encontrar más información en www.LLS.org/espanol.

Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos. Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes y cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores especializados que los ayudarán a buscar un ensayo clínico según sus necesidades y los asistirán personalmente

durante todo el proceso del mismo. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Visite www.LLS.org/materiales para consultar estas publicaciones por Internet o pedir copias impresas que se envían por correo.

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet y video para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos de los programas y materiales correspondientes están disponibles en español. Visite www.LLS.org/programs (en inglés) para obtener más información.

Asistencia económica. LLS ofrece asistencia económica a las personas con cáncer de la sangre. Visite www.LLS.org/asuntos-financieros para obtener más información.

Programa de Asistencia para Copagos. A los pacientes que reúnen los requisitos, LLS ofrece asistencia económica para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (877) 557-2672
- Visite: www.LLS.org/copagos

Aplicaciones móviles gratuitas:

- **LLS Coloring for KidsSM** permite a los niños expresar su creatividad y ofrece actividades para ayudarlos a aprender acerca del cáncer de la sangre y su tratamiento. Visite www.LLS.org/ColoringApp para descargarla gratuitamente (la página web y la aplicación están en inglés).
- **LLS Health ManagerTM** ayuda a las personas a llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos e hidratación, preguntas que quieren hacerle al médico y más. Visite www.LLS.org/HealthManager para descargarla gratuitamente (la página web y la aplicación están en inglés).

Consultas individuales sobre la nutrición. Aproveche el servicio gratuito de consultas individuales con un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. A las personas que llaman, los dietistas ofrecen asistencia con información sobre las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También brindan otros recursos de nutrición. Visite www.LLS.org/nutricion para programar una consulta o para obtener más información.

Podcast. La serie de podcasts llamada *The Bloodline with LLS* se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Escuche a pacientes, cuidadores, defensores, médicos y otros profesionales de la salud que hablan sobre los diagnósticos, opciones de tratamiento, asuntos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, comunicación entre pacientes y sus médicos y otros temas importantes relacionados con la supervivencia. Visite www.LLS.org/TheBloodline (en inglés) para obtener más información y suscribirse.

Lectura sugerida. LLS ofrece una lista de publicaciones recomendadas para los pacientes, cuidadores, niños y adolescentes. Visite www.LLS.org/SuggestedReading (en inglés) para informarse más y consultar la lista.

Formación continua. LLS ofrece programas gratuitos de formación continua a los profesionales médicos. Visite www.LLS.org/ProfessionalEd (en inglés) para obtener más información.

Servicios lingüísticos. Informe a su médico si necesita servicios de interpretación o traducción porque el inglés no es su idioma principal, o si necesita otra asistencia, tal como un intérprete del lenguaje de señas. Estos servicios suelen estar disponibles para las citas médicas y las emergencias, sin costo para los pacientes y sus familiares.

Recursos comunitarios y establecimiento de contactos

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir los recursos y la información más recientes en relación con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Visite www.LLS.org/community (en inglés) para unirse.

Sesiones semanales de chat por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Visite www.LLS.org/chat (en inglés) para unirse.

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá, entre ellos, el *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*[®] (que facilita comunicación y apoyo mutuo entre pacientes), grupos de apoyo en persona y otros recursos valiosos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina regional de LLS más cercana.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/ChapterFind (en inglés)

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familias. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, la orientación psicológica, el transporte y la atención del paciente, entre otras necesidades. Visite www.LLS.org/ResourceDirectory para consultar el directorio (en inglés).

Defensa de derechos. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/advocacy (en inglés)

Ayuda adicional para poblaciones específicas

Información para los veteranos. Los veteranos que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Llame o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 749-8387
- Visite: www.publichealth.va.gov/exposures/AgentOrange (en inglés)

Sobrevivientes del World Trade Center. Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, que posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos se incluyen:

- El personal de emergencia que acudió al área del World Trade Center
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York
- Los sobrevivientes que estuvieron en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Llame al Programa de Salud del World Trade Center o visite la página web para obtener más información.

- Llame al: (888) 982-4748
- Visite: www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés; hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html)

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Busque asesoramiento médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (866) 615-6464
- Visite: www.nimh.nih.gov (escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento)

Términos médicos

Alotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las células madre de un donante sano para restaurar las células de la médula ósea y la sangre del paciente. Como preparación, se emplean dosis altas de quimioterapia y a veces radioterapia para “apagar” (desactivar) el sistema inmunitario del paciente a fin de que no rechace las células del donante. **Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea.***

Anemia. Afección que se presenta cuando una persona tiene una deficiencia de glóbulos rojos y, por lo tanto, una baja concentración de hemoglobina. Esto dificulta que la sangre transporte el oxígeno al cuerpo. Las personas con anemia grave pueden presentar palidez, debilidad, cansancio y sentir que les falta el aliento con facilidad.

Anticuerpo. Tipo de proteína producida por las células sanguíneas cuando son invadidas por bacterias, virus u otras sustancias extrañas nocivas denominadas “antígenos”. Los anticuerpos ayudan al organismo a combatir los invasores que causan enfermedades. También pueden producirse en el laboratorio, y estas formas sintéticas se emplean para detectar ciertos tipos de cáncer, además de tratar otros tipos de cáncer y enfermedades.

Antígeno. Cualquier sustancia que provoca una respuesta inmunitaria del cuerpo contra dicha sustancia. Entre los ejemplos de antígenos se incluyen toxinas, sustancias químicas, bacterias, virus u otras sustancias que provienen del exterior del cuerpo.

Aspiración de médula ósea. Procedimiento que se realiza para obtener una muestra de médula ósea que se examina en busca de células anormales. Se anestesia el área que rodea al hueso de la cadera, se introduce una aguja especial y se extrae una muestra líquida de la médula ósea. Por lo general, este procedimiento se hace al mismo tiempo que la biopsia de médula ósea.

Bazo. Órgano situado en la parte superior izquierda del abdomen, justo debajo del lado izquierdo del diafragma, que actúa como filtro de la sangre. El agrandamiento del bazo se denomina “esplenomegalia”. La extirpación quirúrgica del bazo se conoce como “esplenectomía”.

Biopsia de médula ósea. Procedimiento que se realiza para obtener una muestra de médula ósea que se examina en busca de células anormales. Se anestesia el área que rodea al hueso de la cadera,

se introduce una aguja especial y se extrae una muestra de hueso que contiene médula ósea. Por lo general, este procedimiento se hace al mismo tiempo que la aspiración de médula ósea.

Cariotipado con bandeado G. Método de análisis que facilita la visualización de ciertas características de los cromosomas. Un “cariotipo” es la disposición sistemática, mediante imágenes, de los 46 cromosomas humanos de una célula. Los cariotipos se examinan para detectar desviaciones de la disposición, la cantidad, el tamaño, la forma u otras características de los cromosomas. Cada par de cromosomas tiene un perfil característico de bandeado. Para que el perfil de bandeado sea más fácil de ver, los cromosomas pueden teñirse con un colorante denominado “Giemsa”. Este proceso también se denomina “bandeo G”. Este tipo de cariotipado y otras pruebas citogenéticas ofrecen a los médicos información que ayuda a determinar el mejor enfoque de tratamiento para cada paciente de forma individualizada. Toma más tiempo que la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia, pero tiene la ventaja de poder detectar cualquier cambio visible porque no depende de sondas específicas. Ambas pruebas suelen realizarse con muestras de médula ósea, especialmente al momento del diagnóstico. Vea Cariotipo.

Cariotipo. Orden, número y aspecto de los cromosomas dentro de una célula. Hay 46 cromosomas humanos: 22 pares denominados “autosomas” y el par 23^o, que se muestra como un par separado, que consiste en los cromosomas sexuales (ya sea XX o XY). Vea Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) y Cariotipado con bandeado G.

CD38. Antígeno que se encuentra en la superficie de varios tipos de células, incluyendo los linfocitos afectados por la leucemia linfocítica crónica. La expresión de CD38 puede ser un marcador para predecir la progresión de la leucemia linfocítica crónica. Vea Cúmulo de diferenciación.

Células madre. Células inmaduras (sin desarrollar) que maduran para convertirse en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanguíneas. Las células madre se encuentran principalmente en la médula ósea, pero algunas salen de ella y circulan en el torrente sanguíneo. Las células madre se pueden extraer, conservar y emplear en las terapias de células madre.

Citometría de flujo. Prueba que sirve para identificar la presencia de tipos específicos de células en una muestra. Durante esta prueba,

las células fluyen a través de un instrumento denominado “citómetro de flujo”. Cuando pasan a través de su rayo láser, las células con características que son específicas del anticuerpo se iluminan y de este modo pueden contarse. Esta prueba puede emplearse para examinar células sanguíneas, células de la médula ósea o células obtenidas de una biopsia de tejido.

Clonal. Designación de una población de células derivada de una sola célula progenitora transformada. Prácticamente todos los tipos de cáncer se derivan de una sola célula con una lesión (mutación) en su ADN y, por lo tanto, son monoclonales. La leucemia, el linfoma, el mieloma y los síndromes mielodisplásicos son ejemplos de tipos de cáncer clonal, lo que significa que se derivan de una sola célula anormal.

Cromosomas. Estructuras filamentosas dentro de las células que contienen los genes en un orden lineal. Las células humanas tienen 23 pares de cromosomas: los pares que se enumeran del 1 al 22 y un par 23 que está compuesto por los cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los hombres).

Cúmulo de diferenciación (CD). Término que se usa en conjunto con un número para identificar una molécula específica en la superficie de una célula inmunitaria. Comúnmente se usa en su forma abreviada, por ejemplo: “CD20”, el objetivo de la terapia con anticuerpo monoclonal denominada rituximab (Rituxan®), y “CD52”, el objetivo de la terapia con anticuerpo monoclonal denominada alemtuzumab (Campath®).

Enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés).

Término que se refiere a la pequeña cantidad de células cancerosas que pueden permanecer en el cuerpo después del tratamiento. Estas células cancerosas residuales solo pueden identificarse mediante técnicas muy sensibles de análisis molecular. También se denomina “enfermedad medible mínima”.

Estado del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV, por su abreviatura en inglés). Marcador que puede distinguir los subtipos de leucemia linfocítica crónica (con o sin mutación de *IGHV*). En los pacientes que tienen leucemia linfocítica crónica sin mutación del gen *IGHV*, la enfermedad puede tener una progresión más rápida.

Factor de crecimiento. Sustancia que sirve para aumentar la cantidad de neutrófilos después de la quimioterapia. El factor estimulante

de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF y GM-CSF, por sus siglas en inglés) son factores de crecimiento que pueden producirse en el laboratorio.

Factor estimulante de colonias. Vea Factor de crecimiento.

Ganglios linfáticos. Pequeñas estructuras, del tamaño de un frijol, que contienen grandes cantidades de linfocitos y están conectadas entre sí mediante pequeños conductos denominados “vasos linfáticos”. Los ganglios linfáticos están distribuidos por todo el cuerpo. En pacientes con linfoma y algunos tipos de leucemia linfocítica, los linfocitos malignos proliferan dentro de los ganglios linfáticos, por lo que estos se agrandan.

Gen. Pequeño tramo de ADN que se transmite de padres a hijos. La mayoría de los genes dan instrucciones para la producción de proteínas específicas que se usan en uno o más tipos de células del cuerpo. Estas proteínas llevan a cabo muchas funciones importantes en el organismo, incluyendo la descomposición de alimentos, el transporte de oxígeno y la detección y destrucción de bacterias y virus.

Glóbulos blancos. Los cinco tipos de células sanguíneas que combaten las infecciones: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. También se denominan “leucocitos”.

Glóbulos rojos. Estas células sanguíneas contienen una sustancia denominada hemoglobina, la cual transporta oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo. Constituyen alrededor del 40 al 45 por ciento del volumen de la sangre en las personas sanas. También se denominan “eritrocitos”.

Granulocito. Tipo de glóbulo blanco con muchas partículas (gránulos) en el cuerpo celular. Los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos son los tres tipos de granulocitos.

Hematólogo. Médico que se especializa en las enfermedades de las células sanguíneas. Un hematólogo-oncólogo se especializa en los distintos tipos de cáncer de la sangre.

Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés). Técnica para examinar los cromosomas en las células y tejidos. Utiliza sondas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintas longitudes de onda y colores. Las sondas se unen a los cromosomas dentro de las células y estos emiten fluorescencia de un cierto color. Esta prueba puede ser útil en la evaluación del perfil de riesgo y las

necesidades de tratamiento de los pacientes, así como para hacer un seguimiento de la eficacia del tratamiento mediante la detección de anomalías celulares, tales como la delección 17p.

Inmunofenotipificación. Proceso que sirve para detectar tipos específicos de células en una muestra de sangre. Se emplean anticuerpos para examinar los antígenos o marcadores que están en la superficie celular.

Linfocito. Tipo de glóbulo blanco que es importante para el sistema inmunitario del cuerpo. Existen tres tipos principales de linfocitos: 1) linfocitos B (células B), que producen anticuerpos para ayudar a combatir agentes infecciosos, tales como bacterias, virus y hongos; 2) linfocitos T (células T), que tienen varias funciones, entre ellas, ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos; y 3) células asesinas naturales (NK cells, en inglés), que pueden atacar las células infectadas por virus o las células tumorales.

Linfocitosis. Aumento de la cantidad de linfocitos en la sangre.

Macrófago. Tipo de glóbulo blanco, denominado “célula fagocitaria”, que rodea y mata microorganismos, elimina células muertas y estimula la actividad de otras células del sistema inmunitario. Vea Monocito.

Médula ósea. Tejido esponjoso que se encuentra en la cavidad central hueca de los huesos, donde se producen las células sanguíneas. Al llegar a la pubertad, la médula ósea de la columna vertebral, las costillas, el esternón, las caderas, los hombros y el cráneo es la más activa en la formación de células sanguíneas. En los adultos, los huesos de las manos, los pies, los brazos y las piernas ya no tienen médula ósea que produce células sanguíneas; en su lugar, estos huesos están llenos de células adiposas. Cuando las células de la médula ósea han madurado hasta convertirse en células sanguíneas, estas entran en la sangre que pasa a través de la médula ósea y el torrente sanguíneo las transporta por todo el cuerpo.

Microglobulina beta-2 (B2M, por su abreviatura en inglés). Proteína pequeña que normalmente se encuentra en la superficie de varios tipos de células, incluyendo los linfocitos, y en pequeñas cantidades en la sangre y orina. Un aumento de la cantidad de esta proteína en la sangre o en la orina puede ser un signo de la presencia de ciertas enfermedades, entre ellas, algunos tipos de cáncer, tales como el mieloma múltiple o el linfoma. El grado de elevación de su nivel en suero parece estar correlacionado con el estado mutacional de *IGHV* y

con la expresión de la proteína ZAP-70. Los pacientes con un nivel alto de expresión de ZAP-70 o sin mutación del gen *IGHV* tienen mayores probabilidades de presentar un nivel alto de microglobulina beta-2. La prueba para medir el nivel de la misma está disponible en la mayoría de los laboratorios de los Estados Unidos.

Monocito. Tipo de glóbulo blanco producido en la médula ósea que se desplaza, a través de la sangre, a los tejidos del cuerpo en donde se convierte en macrófago. Vea Macrófago.

Monoclonal. Vea Clonal.

Mutación. Cambio en el ADN que conforma un gen.

Neutrófilo. Clase de glóbulo blanco y el tipo principal que actúa para combatir las infecciones. Las personas con ciertos tipos de cáncer de la sangre, o aquellas que han recibido tratamiento contra el cáncer (como la quimioterapia), suelen tener una deficiencia de neutrófilos. Las personas con deficiencia de neutrófilos son muy susceptibles a las infecciones.

Neutropenia. Disminución anormal (deficiencia) de la cantidad de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, en la sangre. Vea Neutrófilo.

Oncólogo. Médico que se especializa en el tratamiento del cáncer. Un hematólogo-oncólogo se especializa en los tipos de cáncer de la sangre. Vea Hematólogo.

Plaquetas. Fragmentos celulares pequeños e incoloros que se desplazan hacia el lugar de una herida, donde se acumulan. Una vez allí, la superficie pegajosa de las plaquetas las ayuda a formar coágulos y a detener el sangrado. Las plaquetas constituyen cerca de una décima parte del volumen de los glóbulos rojos. También se denominan “trombocitos”.

Quimioterapia. Tratamiento que utiliza agentes químicos (medicamentos) para matar las células cancerosas.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Técnica que sirve para ampliar cantidades mínimas de ADN o ARN, para que pueda analizarse ese tipo específico de ADN o ARN.

Recaída. Reparación de la enfermedad después de haber estado en remisión tras el tratamiento. También se denomina “recidiva”.

Refractario. Término empleado para describir una enfermedad que no desaparece ni mejora después del tratamiento.

Remisión. Desaparición de los signos de una enfermedad, o disminución considerable de los mismos, por lo general después del tratamiento. Remisión completa significa que han desaparecido todos los indicios de la enfermedad. Remisión parcial significa que la enfermedad ha mejorado considerablemente por el tratamiento, pero aún hay indicios residuales de la misma.

Resistencia al tratamiento. Se dice que la enfermedad es “resistente a tratamiento” cuando las células cancerosas siguen proliferando incluso después de la administración de medicamentos y/o tratamientos potentes.

Sangre periférica. Sangre que circula por todo el cuerpo.

Sistema linfático. Sistema corporal que consta de los ganglios linfáticos, el timo (durante las primeras décadas de vida), los conductos linfáticos, el tejido linfático de la médula ósea, el tubo gastrointestinal, la piel y el bazo, junto con los linfocitos T, linfocitos B y linfocitos asesinos naturales (NK, en inglés) que se encuentran en esas zonas. (A estos diferentes tipos de linfocitos se los denomina también células B, células T y células asesinas naturales).

Transformación de Richter. En un pequeño número de pacientes, la leucemia linfocítica crónica asume las características de un linfoma agresivo. Este cambio no constituye un segundo cáncer, sino una transformación de las células de la leucemia linfocítica crónica.

Trasplante de células madre. Vea Alotrasplante de células madre.

Trasplante de médula ósea. Vea Alotrasplante de células madre.

Trombocitopenia. Trastorno que se caracteriza por una deficiencia de plaquetas en la sangre.

ZAP-70. Abreviatura en inglés de la proteína celular denominada “proteína quinasa asociada a la cadena zeta de 70 kDa”. Un nivel alto de expresión de ZAP-70 en las células leucémicas de los pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B es uno de varios factores que pueden predecir una progresión más rápida de la enfermedad. Fuera de un laboratorio de investigación, esta prueba no es muy confiable y no debería usarse.

Referencias bibliográficas

Brander D, Islam P, Barrientos JC. Tailored treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia in a rapidly changing era. *American Society Clinical Oncology Educational Book*. 2019; 39:487-498. doi:10.1200/EDBK_238735.

Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy [revisión]. *Nature Reviews: Clinical Oncology*. 2018;15(8):510-527. doi:10.1038/s41571-018-0037-8.

Chen Q, Jain N, Ayer T, et al. Economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of oral targeted therapies in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(2):166-175.

Coutre SE. Is ibrutinib-based therapy the preferred initial treatment for all patients with CLL? Sitio web de Healio; HemOnc PharmAnalysis [disponible por Internet]. Publicada el 10 de abril de 2019. <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20190328/is-ibrutinibbased-therapy-the-preferred-initial-treatment-for-all-patients-with- CLL#:~:text=Yes.,most%20common%20leukemia%20among%20adults>. Consultada el 26 de octubre de 2020.

Furman R. Frontline management of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2017; supl. 10(8):1-20.

Furstenau M, DeSilva N, Eichhorst B, et al. Minimal residual disease assessment in CLL: ready for use in clinical routine? *HemaSphere*. 2019;3:1-9.

Goodman A., Helwick C. Treating patients with chronic lymphocytic leukemia in 2020. *The ASCO Post* [en Internet]. 10 de marzo de 2020. <https://ascopost.com/issues/march-10-2020/treating-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia-in-2020/>. Consultada el 26 de octubre de 2020.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;31(25):2745-2760.

Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2017;92:946-965.

Hallek M. Role and timing of new drugs in CLL. *Hematological Oncology*. 2017;35(supl. 1):30-32.

Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2019;94:1266-1287.

Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic impact of oral therapies for chronic lymphocytic leukemia—the burden of novelty. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018;13(4):237-243. doi:10.1007/s11899-018-0461-y.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2020. Basada en la presentación de datos SEER de noviembre de 2019, publicada en el sitio web de SEER el 15 de abril de 2020. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/. Consultada el 28 de octubre de 2020.

Jain N, Thompson P, Ferrajoli A, et al. Approaches to chronic lymphocytic leukemia therapy in the era of new agents: the conundrum of many options. *ASCO Educational Book* (disponible for Internet). ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_200691. Consultada el 28 de febrero de 2019.

Lazarian G, Guieze R, Wu CJ. Clinical implications of novel genomic discoveries in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(9):984-993.

Liu Y, Wang Y, Yang J, et al. Zap-70 in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;483:82-88.

Mato A, Nabhan C, Lamanna N, et al. The connect CLL registry: final analysis of 1494 patients with chronic lymphocytic leukemia across 199 US sites. *Blood Advances*. 2020;4(7):1407-1418.

Mescher C. The impact of Agent Orange exposure on prognosis and management in patients with chronic lymphocytic leukemia: a National Veteran Affairs Tumor Registry Study. *Leukemia & Lymphoma*. 2017;59(6). doi:10.1080/10428194/2017.1375109.

National Cancer Institute. Drug combination improves outlook for some patients with chronic lymphocytic leukemia [sección de "News & Events"]. Publicada el 5 de enero de 2018. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/venetoclaxrituximab-cll>. Consultada el 28 de octubre de 2020.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, versión 1.2021. Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consultada el 29 de octubre de 2020.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Chronic lymphocytic leukemia, 2019. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cll-patient.pdf>. Consultada el 29 de octubre de 2020.

Primeau ASB. Genetic prognostic factors in CLL treated with novel compounds. *Cancer Therapy Advisor*. 28 de julio de 2020. <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/chronic-lymphocytic-leukemia/chronic-leukemia-cll-genetic-prognostic-factors-novel-compounds/>. Consultada el 26 de octubre de 2020.

Shustik C, Bence-Bruckler I, Delage R, et al. Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Hematology*. 2017;96:1185-1196.

Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(5):651-664.

Tausch E, Schneider C, Robrecht S, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*. 2020; 135(25):2402-2412. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004492>.

Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: mitigating risk in the era of targeted therapies [revisión]. *Blood Reviews*. 2018;52(6):499-507. doi:10.1016/j.blre.2018.04.007.

The Leukemia & Lymphoma Society. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): what are my treatment options? 21 de mayo de 2020. <https://www.lls.org/patient-education-webcasts/chronic-lymphocytic-leukemia-cll-what-are-my-treatment-options>.

Vitale C, Ferrajoli A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016;11(1):43-51.

Wanner D, Steurer M. Chronic lymphocytic leukemia at ASH 2017. *Magazine of European Medical Oncology (MEMO)*. 2018.11(2):105-108. doi:10.1007/s12254-018-0414-0.



Para obtener apoyo,
pida ayuda a nuestros

ESPECIALISTAS EN INFORMACIÓN

El equipo de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma está compuesto por trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud altamente capacitados y especializados en oncología. Están disponibles por teléfono de lunes a viernes, de 9 a.m. a 9 p.m. (hora del Este).

- Apoyo personalizado e información sobre los tipos de cáncer de la sangre
- Orientación sobre las preguntas que puede hacerle a su médico
- Información sobre los recursos de ayuda económica para pacientes
- Búsquedas personalizadas de ensayos clínicos



**Comuníquese con nosotros al
800-955-4572 o en
www.LLS.org/especialistas**

(puede solicitar los servicios de un intérprete)



Para obtener más información,
comuníquese con nuestros
Especialistas en Información al
800.955.4572 (se ofrecen servicios de
interpretación a pedido).

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200

Rye Brook, NY 10573

**BEATING
CANCER
IS IN
OUR BLOOD.**

La misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma, y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Para obtener más información, visite www.LLS.org/espanol.