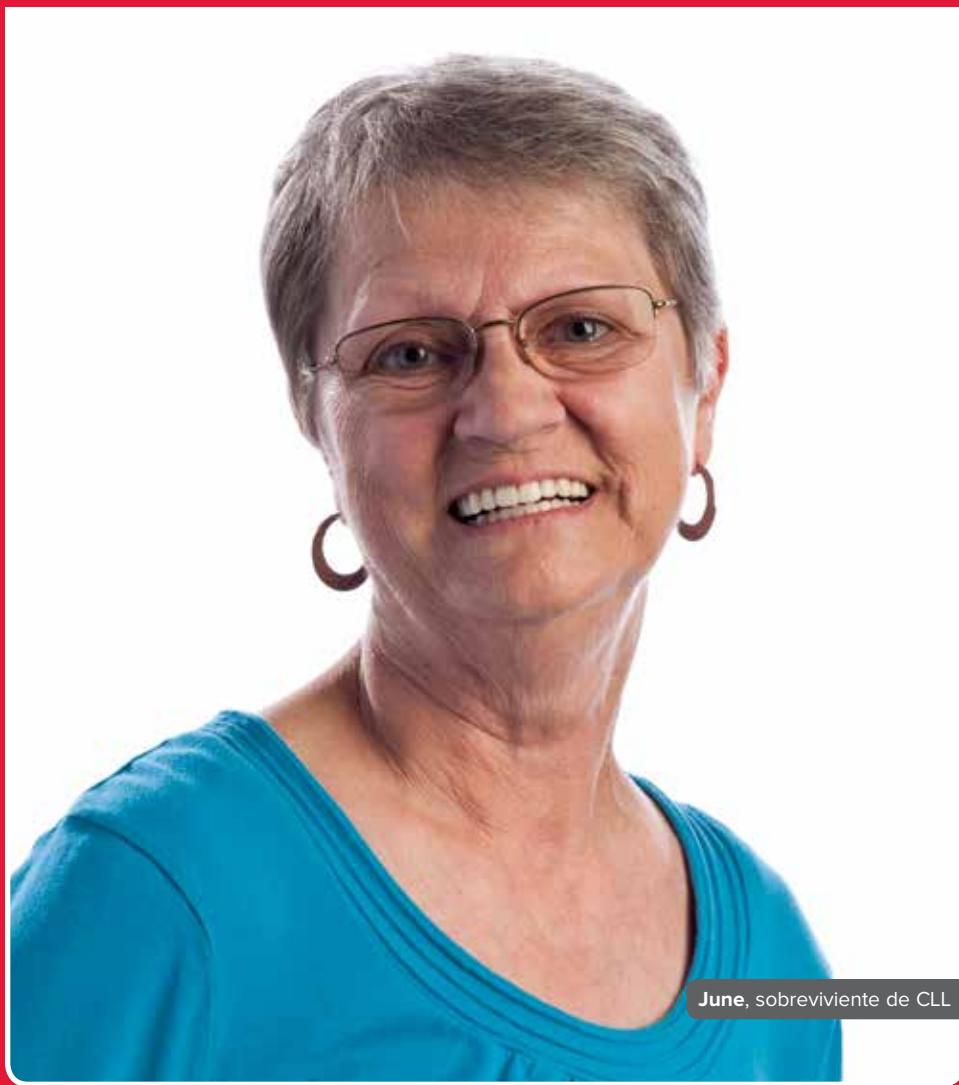


algún día
es hoy



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

Leucemia linfocítica crónica



June, sobreviviente de CLL

Esta publicación
fue financiada en
parte por una
subvención de

Genentech

biogen idec

GILEAD

pharmacyclics® janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Revisado 2014

La Sociedad de lucha contra la leucemia y el linfoma (LLS) quiere ofrecerle la información más actualizada sobre los cánceres de la sangre. La siguiente información no estaba disponible cuando se impreso este librito.

- En abril de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó venetoclax (Venclexta™) para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica con delección 17p (detectada por medio de una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) que han recibido por los menos una terapia previa.
- En marzo de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó ibrutinib (Imbruvica®) como tratamiento de primera línea para pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Este medicamento también está aprobado para el tratamiento de pacientes que presentan leucemia linfocítica crónica con la delección 17p.

- En enero de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó ofatumumab (Arzerra®) para el tratamiento prolongado de pacientes que han logrado una respuesta completa o parcial después de recibir por lo menos dos líneas de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica progresiva o en recidiva.

El ofatumumab también está aprobado en combinación con clorambucil para tratar a pacientes que no han recibido terapia previamente y para los cuales el tratamiento basado en la fludarabina no se considera apropiado. También está aprobado para pacientes con leucemia linfocítica crónica resistente al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab.

- En diciembre de 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el clorhidrato de bendamistina (Bendeka™) para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se ha establecido la eficacia en relación a terapias de primera línea aparte de la terapia con clorambucil.

Para más información, póngase en contacto con el Centro de recursos informativos al 1-800-955-4572 o infocenter@lls.org.

Un mensaje de Louis J. DeGennaro, PhD

Presidente y Director General de La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a descubrir curas para los pacientes con cáncer de la sangre. Nuestras subvenciones para la investigación médica han financiado muchos de los avances más prometedores de hoy en día. Somos la principal fuente de información, educación y apoyo gratuitos relacionados con el cáncer de la sangre. Además, abogamos por los pacientes con cáncer de la sangre y sus familias para asegurar que tengan acceso a una atención médica asequible, coordinada y de calidad.

Desde 1954, hemos sido una fuerza impulsora de casi todos los tratamientos de vanguardia para los pacientes con cáncer de la sangre. Hemos invertido más de \$1 billón en la investigación médica destinada al avance de tratamientos para salvar vidas. Gracias a la investigación y al acceso a mejores tratamientos, las tasas de supervivencia de muchos pacientes con cáncer de la sangre se han duplicado, triplicado e incluso cuadruplicado.

Sin embargo, todavía hay mucho por hacer.

Hasta que haya una cura para el cáncer, continuaremos trabajando con determinación para financiar nuevas investigaciones, crear nuevos programas y servicios para los pacientes y compartir información y recursos sobre el cáncer de la sangre.

Este librito ofrece información que puede ayudarlo a entender la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), preparar preguntas informadas, encontrar respuestas y recursos y comunicarse mejor con los miembros de su equipo de profesionales médicos.

Nuestra visión es que, algún día, todas las personas con leucemia linfocítica crónica se curen o puedan manejar su enfermedad para poder disfrutar de una buena calidad de vida. El día de hoy, esperamos que nuestra experiencia, conocimiento y recursos le beneficien en su camino.



Louis J. DeGennaro, PhD

Presidente y Director General

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

Contenido

- 2** Siglas
- 4** Introducción
- 4** Información y recursos
- 8** Leucemia
- 10** ¿Qué es la leucemia linfocítica crónica?
- 12** Signos y síntomas
- 13** Diagnóstico
- 15** Planificación del tratamiento
- 20** Tratamiento
- 33** Investigación médica y ensayos clínicos
- 37** Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento
- 39** Enfermedades relacionadas
- 40** Sangre y médula ósea normales
- 43** El sistema linfático
- 44** Términos de salud
- 52** Más información

Agradecimiento

Por su revisión crítica y sus importantes aportes al material presentado en esta publicación, la cual está basada en la versión en inglés *Chronic Lymphocytic Leukemia*, la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece a:

John C. Byrd M.D.

Director D. Warren Brown de Investigación sobre la Leucemia

Profesor de Medicina, Química Medicinal y Biociencias Veterinarias

Director de la División de Hematología, Departamento de Medicina Interna

The Ohio State University

Columbus, OH

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y fidedigna relacionada con el 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.

Siglas

Al leer esta publicación, usted notará que se incluyen varias siglas en inglés. Las siglas le servirán para entender su significado y uso, ya que los profesionales médicos en Estados Unidos las usan normalmente para referirse a términos médicos. A continuación se incluye una lista en orden alfabético de todas las siglas en inglés que aparecen en esta publicación.

Sigla	Término en inglés	Término en español
ALL	acute lymphoblastic leukemia	leucemia linfoblástica aguda
AML	acute myeloid leukemia	leucemia mieloide aguda
BCL-2	B cell CLL/lymphoma 2	leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma 2
BTK	Bruton tyrosine kinase	tirosina quinasa de Bruton
CDK	cyclin-dependent kinase	quinasa dependiente de la ciclina
CLL	chronic lymphocytic leukemia	leucemia linfocítica crónica
CML	chronic myeloid leukemia	leucemia mieloide crónica
DAT	direct antibody test	prueba de anticuerpos directa
FISH	fluorescence in situ hybridization	hibridación in situ con fluorescencia
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GVHD	graft-versus-host disease	enfermedad injerto contra huésped
IgHv	immunoglobulin heavy chain variable region gene	gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina
LGL	large granular lymphocytic leukemia	leucemia de linfocitos granulares grandes

Sigla	Término en inglés	Término en español
LLS	The Leukemia & Lymphoma Society	La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma
MDR	multidrug resistance	resistencia a múltiples fármacos
MRD	minimal residual disease	enfermedad residual mínima
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Red Nacional Integral del Cáncer
NIMH	National Institute of Mental Health	Instituto Nacional de Salud Mental
OPP	Office of Public Policy	Oficina de Políticas Públicas
PCR	polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa
PIC o PICC	peripherally inserted central catheter	catéter central de inserción percutánea
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results	Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
SLL	small cell lymphocytic lymphoma	linfoma linfocítico de células pequeñas

Introducción

En 2013, se estimó que 119,386 personas en los Estados Unidos estaban viviendo con leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), una enfermedad de la sangre y la médula ósea.¹ Se calcula que se diagnosticará leucemia linfocítica crónica a aproximadamente 15,720 personas en 2014. Los médicos han descubierto mucho sobre la leucemia linfocítica crónica en las últimas décadas. En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos y los resultados para las personas con leucemia linfocítica crónica mejoran continuamente. Los investigadores en todo el mundo continúan sus esfuerzos para encontrar una cura para la leucemia linfocítica crónica.

En LLS sabemos que cuanto más sepa usted sobre su enfermedad, mejor podrá cuidarse y cuidar su mente, su cuerpo y su salud.

Este librito ofrece información sobre la leucemia linfocítica crónica, define términos que a menudo son difíciles de entender, explica las pruebas y tratamientos que podría encontrar y enumera nuevas opciones a través de la investigación médica y los ensayos clínicos. Se incluyen también breves descripciones de la sangre y la médula ósea normales, del sistema linfático y definiciones de términos de salud.

Confiamos en que esta información le brindará una buena base de conocimientos prácticos y confirmará lo que usted ya sabe. Esperamos que mantenga este librito a mano y que, si alguna vez se siente solo ante los problemas, recurra a él para obtener información y orientación y encontrar el apoyo y los recursos que necesite.

Estamos aquí para ayudar.

¹Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, www.seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, basado en la presentación de datos SEER de noviembre de 2012, publicado en el sitio web de SEER en abril de 2013.

Información y recursos

Esta sección del librito enumera varios recursos que están disponibles para usted. LLS ofrece información y servicios sin costo a los pacientes y las familias afectados por el cáncer de la sangre. Use esta información para:

- Aprender más sobre su enfermedad y las opciones de tratamiento
- Hacer preguntas informadas a los profesionales médicos involucrados en su atención médica y tratamiento

- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades de su equipo de profesionales médicos

Para obtener información y ayuda

Consulte a un Especialista en Información. Los Especialistas en Información son enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales especializados en oncología y titulados a nivel de maestría. Ofrecen información actualizada sobre las enfermedades y los tratamientos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
Puede pedir hablar con un Especialista en Información en español.
- Correo electrónico: infocenter@LLS.org
Puede enviar correos electrónicos y recibir respuestas en español.
- Sesión de conversación (chat) en directo: www.LLS.org/especialistas
Puede conversar con un Especialista en Información por Internet en español.
- Visite: www.LLS.org/especialistas

Información y recursos en español. LLS ofrece información y recursos gratuitos en español. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite la versión en español del sitio web de LLS en www.LLS.org/espanol. Puede acceder a información y recursos en inglés en www.LLS.org.

- **Materiales gratuitos.** LLS ofrece publicaciones educativas y de apoyo sin costo que se pueden leer por Internet o descargar. También se pueden pedir versiones impresas sin costo. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/materiales.
- **Sugerencias de preguntas que usted puede hacer a los profesionales médicos.** LLS ofrece información y recursos para ayudarlo a usted y sus familiares y cuidadores a hacer preguntas informadas a los profesionales médicos. Visite www.LLS.org/preguntas para descargar y/o imprimir guías con preguntas sugeridas, o llame al (800) 955-4572 para pedir copias impresas por correo.
- **Programas educativos por teléfono o por Internet.** LLS ofrece programas educativos gratuitos por teléfono o por Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, visite www.LLS.org/programas.

Servicios de interpretación. Informe a su médico si necesita los servicios de un intérprete que hable español o algún otro recurso, tal como un intérprete del lenguaje de señas. A menudo, estos servicios están disponibles sin costo para los pacientes y sus familiares y cuidadores durante las citas médicas y las emergencias de tratamiento.

Programa de Asistencia para Copagos. LLS ofrece asistencia a los pacientes que reúnan los requisitos para ayudarlos a cubrir los costos de las primas de seguros médicos y copagos de medicamentos. Para obtener más información:

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

Recursos comunitarios y establecimiento de contactos

Foros y salas de conversación por Internet sobre el cáncer de la sangre. Los foros de comunicación por Internet y las salas de conversación (chats) con moderadores pueden ayudar a los pacientes con cáncer a obtener apoyo y a conversar y compartir información (en inglés). Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información.

Oficinas comunitarias de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios en los Estados Unidos y Canadá, que incluyen:

- El *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
A través de este programa, LLS puede ponerlo en contacto con otro paciente que tiene su enfermedad. Muchas personas se benefician del apoyo mutuo y de la oportunidad única de compartir experiencias y conocimiento.
- Grupos de apoyo
Los grupos de apoyo les ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de conocerse personalmente y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos, así como beneficiarse del apoyo mutuo.
- Otros recursos útiles, tales como programas dirigidos a comunidades específicas

Para obtener más información sobre estos programas:

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/servicios

También puede comunicarse con las oficinas locales de LLS para enterarse de las opciones en su comunidad. Para localizar la oficina de LLS más cercana a usted, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familiares. Existen recursos útiles relacionados con la ayuda económica, los servicios de consejería, el transporte, las opciones de campamentos de verano y otras necesidades. Para obtener más información,

visite www.LLS.org/resourcedirectory (en inglés). Para obtener asistencia en español, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información.

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay nuevos tratamientos en curso para pacientes con leucemia linfocítica crónica. Los pacientes pueden informarse sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a ellos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572
Un Especialista en Información de LLS puede ayudarlo a realizar búsquedas de ensayos clínicos.
- Visite: www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés)
Haga clic en TrialCheck®.

Defensa del paciente. La Oficina de Políticas Públicas de LLS (OPP, por sus siglas en inglés) utiliza los servicios de voluntarios para abogar por políticas y leyes que aceleren el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoren el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/abogar

Ayuda adicional para poblaciones específicas

Información para veteranos. Los excombatientes con leucemia linfocítica crónica que estuvieron expuestos al “agente naranja” mientras prestaban servicio en Vietnam tal vez puedan recibir ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Para obtener más información:

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

Sobrevivientes del World Trade Center (WTC). Las personas afectadas en el período posterior a los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001 que posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre tal vez reúnan los requisitos para recibir ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos para recibir ayuda se incluyen:

- El personal de respuesta/emergencia
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los sitios relacionados con el 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 asistían a una escuela en el área
- El personal de respuesta/emergencia que respondió a los ataques terroristas del Pentágono y de Shanksville, Pennsylvania

Para obtener más información:

- Llame al: Programa de Salud WTC (888) 982-4748
Puede pedir hablar con un representante del programa en español.
- Visite: www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés)
La información sobre los requisitos del programa, el proceso de solicitud y una solicitud por Internet están disponibles en español 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. Pida 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. Para obtener más información:

- Llame al: (866) 615-6464
Puede hablar con un representante en español de lunes a viernes, de 8:30 a 5 p.m., hora del Este
- Visite: NIMH en www.nimh.nih.gov
Este es el sitio web del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés). Escriba “depresión” (en español) en la casilla de búsqueda para obtener enlaces de información en español sobre la depresión y su tratamiento.

Comentarios. ¿Le gusta este librito? ¿Tiene alguna sugerencia? Queremos saber su opinión. Para ofrecer sus comentarios:

- Llame al: (800) 955-4572
Puede comunicar sus comentarios a un Especialista en Información por teléfono.
- Visite: www.LLS.org/materiales
Busque la sección titulada “Nos gustaría saber sus opiniones”. Haga clic en “Publicaciones de LLS sobre enfermedades y tratamiento: Encuesta para pacientes, familiares y amigos”.

Leucemia

La leucemia es un cáncer de la médula ósea y la sangre. Los cuatro tipos principales de leucemia son leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) y leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés).

Si el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de la médula ósea que forma linfocitos (un tipo de glóbulo blanco), la leucemia se llama “linfocítica” (o “linfoblástica”). La leucemia se llama “mielógena” (o “mieloide”) si el cambio

celular tiene lugar en un tipo de célula de la médula ósea que normalmente procedería a formar glóbulos rojos, algunos tipos de glóbulos blancos y plaquetas.

La leucemia aguda es una enfermedad que progresá más rápidamente y afecta las células que no están formadas o que aún no se han desarrollado totalmente. Estas células inmaduras no pueden desempeñar sus funciones normales. La leucemia crónica es un tipo de cáncer de la sangre de progresión lenta que permite la proliferación de mayores cantidades de células más desarrolladas. En general, estas células más maduras pueden desempeñar algunas de sus funciones normales.

Los cuatro tipos principales de leucemia se clasifican además en subtipos según las características específicas de las células. Saber el subtipo de la enfermedad del paciente puede ayudar al médico a evaluar qué tan rápido puede progresar la enfermedad. El subtipo de la enfermedad es importante, porque el enfoque de tratamiento puede variar según el subtipo de la enfermedad.

Leucemia linfocítica y linfoma. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye las “leucemias linfocíticas” y el “linfoma” en una sola clasificación. Cada uno de estos tipos de cáncer se presenta como resultado de un cambio en una célula destinada a ser un linfocito. No obstante, la leucemia linfocítica y el linfoma se originan en diferentes partes del cuerpo. La leucemia linfocítica se desarrolla en el tejido linfático dentro de la médula ósea. El linfoma comienza en un ganglio linfático u otra estructura linfática en la piel, el tubo gastrointestinal u otra parte del cuerpo.

La leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) suelen considerarse una misma enfermedad porque son similares en cuanto a la incidencia, los signos y síntomas, las características genéticas, la progresión de la enfermedad y el tratamiento. Los linfocitos leucémicos y las anomalías de los tejidos que se observan en las personas con linfoma linfocítico de células pequeñas son idénticos a los observados en los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, en las personas con linfoma linfocítico de células pequeñas hay más afectación de los ganglios linfáticos y del tejido linfoide, y menos afectación de la médula ósea y la sangre; en las personas con leucemia linfocítica crónica, la médula ósea y la sangre se ven más afectadas. Hable con el médico si tiene preguntas sobre su diagnóstico y tratamiento específicos.

Se puede obtener más información sobre la leucemia y el linfoma en las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *La leucemia, La guía sobre el linfoma: Información para pacientes y cuidadores* y *Linfoma no Hodgkin*.

¿Qué es la leucemia linfocítica crónica?

La leucemia linfocítica crónica es el resultado de un cambio (mutación) adquirido (no presente al nacer) en el ADN de una sola célula de la médula ósea que se convierte en un linfocito.

En el 95 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica, el cambio se da en un linfocito B. En el otro 5 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica, la célula que se transforma de normal a leucémica tiene las características de un linfocito T o de una célula citolítica natural. Por eso, en cualquiera de los tres tipos principales de linfocitos (células T, células B o células citolíticas naturales) puede ocurrir una transformación maligna que causa enfermedades relacionadas con la leucemia linfocítica crónica de células B (vea la sección *Enfermedades relacionadas* en la página 39).

Los científicos todavía no comprenden qué es lo que causa este cambio. Una vez que ocurre el cambio leucémico en la célula de la médula ósea, se multiplica en muchas células. Las células de la leucemia linfocítica crónica se proliferan y sobreviven mejor que las células normales; con el tiempo, superan en cantidad a las células normales.

El resultado es la proliferación descontrolada de las células de la leucemia linfocítica crónica en la médula ósea, la cual provoca un aumento de la cantidad de células de la leucemia linfocítica crónica en la sangre. Las células leucémicas que se acumulan en la médula ósea de las personas con leucemia linfocítica crónica no impiden la producción de células sanguíneas normales en forma tan amplia como en el caso de la leucemia linfoblástica aguda. Esta es una distinción importante, y es la razón para el curso inicial y generalmente menos grave de la leucemia linfocítica crónica.

Hay varios tipos de la leucemia linfocítica crónica. Algunas personas tienen un tipo que progresá lentamente. Las personas con cambios mínimos en sus conteos de células sanguíneas (un aumento de la cantidad de linfocitos en la sangre, poca o ninguna disminución de la cantidad de glóbulos rojos, y conteos normales de neutrófilos y plaquetas) pueden tener una enfermedad que se mantiene estable durante años. Otras personas con leucemia linfocítica crónica tienen un tipo de progresión más rápida de la enfermedad: 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.

Las personas con leucemia linfocítica crónica de progresión más rápida pueden tener:

- Agrandamiento de los ganglios linfáticos que puede causar compresión sobre los órganos vecinos (por ejemplo, el agrandamiento de los ganglios linfáticos en el abdomen puede interferir con las funciones del tubo gastrointestinal y/o el aparato urinario)
- Deficiencia grave de inmunoglobulina, acompañada a veces con un conteo bajo de neutrófilos, que puede provocar infecciones recurrentes
- Agrandamiento del bazo que puede hacer presión sobre el estómago, causando saciedad precoz al comer y molestia en la parte izquierda superior del abdomen

Causas y factores de riesgo. La leucemia linfocítica crónica no se ha asociado con ningún factor medioambiental ni externo. Sin embargo, el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias publicó un informe en inglés titulado “Veterans and Agent Orange: Update 2002” (Los Veteranos y el Agente Naranja: Actualización del 2002) en el cual llegaron a la conclusión de que existen pruebas suficientes de una relación entre los herbicidas usados en Vietnam y la leucemia linfocítica crónica. Para los veteranos que fueron expuestos al agente naranja, este hallazgo tal vez los ayude a obtener beneficios adicionales del Departamento de Asuntos de los Veteranos. Si usted figura en este grupo de pacientes, vale la pena obtener una evaluación formal a través del Departamento de Asuntos de los Veteranos.

Los parientes de primer grado de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen entre tres y 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 todavía pequeño. Por ejemplo, un hermano o hijo de un paciente con leucemia linfocítica crónica, al llegar a los 60 años de edad, tendría una probabilidad de tres o cuatro en 10,000 de tener la enfermedad, en comparación con la probabilidad de uno en 10,000 que tiene una persona de 60 años sin antecedentes familiares de la enfermedad.

Para obtener información sobre los estudios de casos de dos o más parientes que tienen una neoplasia hematológica, visite www.LLS.org/diseaseregistries (en inglés).

Incidencia. La leucemia linfocítica crónica es más común en personas de 70 años de edad en adelante (vea la Figura 1 en la página 12). La incidencia de la enfermedad aumenta de menos de uno por cada 100,000 en personas de 40 a 44 años de edad, a más de 30 por cada 100,000 en personas de 80 años de edad en adelante. Los pacientes mayores tienden a tener peores resultados debido a que presentan un tipo más agresivo de la leucemia linfocítica crónica y por su incapacidad para tolerar el tratamiento y los síntomas de la enfermedad.

Leucemia linfocítica crónica: tasas de incidencia por edad (2007-2011)

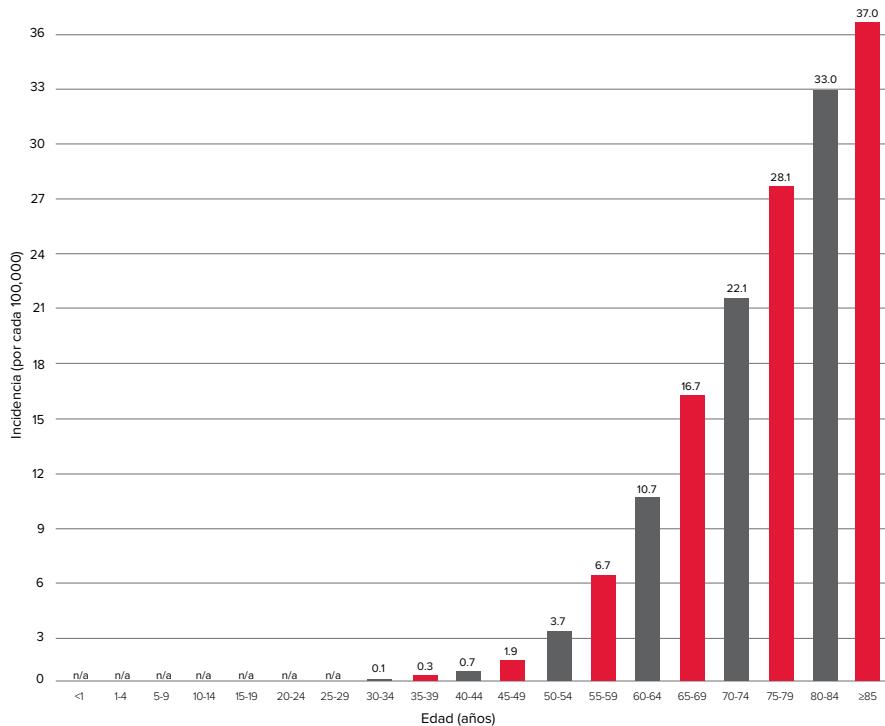


Figura 1. | El eje horizontal muestra edades en intervalos de cinco años. El eje vertical muestra la frecuencia de nuevos casos de leucemia linfocítica crónica por cada 100,000 personas, por grupo etario. (fuente: Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales [SEER, por sus siglas en inglés] del Instituto Nacional del Cáncer; 2014).

Signos y síntomas

Los síntomas de leucemia linfocítica crónica por lo general se presentan con el tiempo. En las primeras etapas del curso de la enfermedad, la leucemia linfocítica crónica suele tener poco efecto sobre el bienestar. Algunas personas con leucemia linfocítica crónica no tienen ningún síntoma. La enfermedad tal vez se sospeche debido a resultados anormales de las pruebas de sangre ordenadas como parte de un examen físico anual o un examen médico para un problema médico no relacionado. Un conteo elevado de glóbulos blancos (linfocitos) sin explicación es el hallazgo más común que contribuye a que un médico considere un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica.

Las personas con leucemia linfocítica crónica que sí presentan síntomas:

- Tal vez se cansen más fácilmente, y/o puedan sentir que les falta el aire durante las actividades físicas cotidianas como resultado de la anemia (conteo bajo de glóbulos rojos)

- Podrían bajar de peso debido a una disminución del apetito y/o un aumento del uso de energía
- A veces tienen agrandamiento de los ganglios linfáticos y el bazo como resultado de la acumulación de células de la leucemia linfocítica crónica (linfocitos leucémicos)
- Pueden tener infecciones de la piel, los pulmones, los riñones u otras partes del cuerpo como resultado de los niveles bajos de inmunoglobulina y conteos disminuidos de neutrófilos

Diagnóstico

Conteo y examen de las células sanguíneas. El diagnóstico de leucemia linfocítica crónica suele hacerse evidente en los resultados de los conteos de las células sanguíneas y el examen de las mismas. Una persona con leucemia linfocítica crónica tendrá un conteo elevado de linfocitos. Puede que además se presenten bajos conteos de plaquetas y de glóbulos rojos; estos conteos están, por lo general, solo un poco disminuidos en la primera etapa de la enfermedad.

Examen de médula ósea. Si los conteos de glóbulos rojos y plaquetas son normales, por lo general no es necesario realizar una aspiración ni una biopsia de médula ósea para diagnosticar la leucemia linfocítica crónica. No obstante, se recomienda realizar estas pruebas antes de que comience el tratamiento; los resultados de las mismas aportan información que se puede usar para descartar otras enfermedades. También se pueden usar más adelante para evaluar los efectos del tratamiento. Si los conteos no mejoran dentro de un período esperado después del tratamiento, es útil repetir la biopsia de médula ósea varias veces para distinguir entre las causas de un bajo conteo de células sanguíneas que se relacionan con la enfermedad y las que se relacionan con el tratamiento.

En las personas con leucemia linfocítica crónica, un examen de médula ósea demostrará un aumento de la cantidad de linfocitos en la médula ósea y a menudo, una disminución de la cantidad de células normales de la médula ósea. Los resultados de la biopsia de médula ósea también indicarán uno de cuatro patrones que son característicos de la leucemia linfocítica crónica: nodular, intersticial, mixto o difuso.

Inmunofenotipificación. La “inmunofenotipificación” (o citometría de flujo) de linfocitos es un proceso importante que se usa para diagnosticar la leucemia linfocítica crónica y otros tipos de leucemia y linfoma, comparando las células cancerígenas con las células inmunitarias normales. Los resultados de las pruebas indican si los linfocitos de una persona se han derivado o no de una sola célula cancerígena (leucemia), o de otros problemas médicos

en adultos que pueden, con poca frecuencia, ocasionar un aumento de la cantidad de linfocitos en la sangre con un origen no cancerígeno. Esta prueba es especialmente importante si la cantidad de linfocitos en la sangre está solo un poco elevada. La inmunofenotipificación también determina si las células de la leucemia linfocítica crónica provienen de un cambio en el desarrollo de las células B o las células T (vea la Figura 2 en la página 14). La mayoría de las personas con leucemia linfocítica crónica tiene el tipo de células B.

La inmunofenotipificación se realiza con un instrumento llamado “citómetro de flujo”. Una muestra de las células de la sangre o de la médula ósea se puede marcar con un anticuerpo que es específico para una zona de la superficie celular. Las células pasan por el citómetro de flujo, atravesando un rayo láser; si tienen la característica específica del anticuerpo de superficie, se iluminan y son contadas.

Desarrollo de los linfocitos

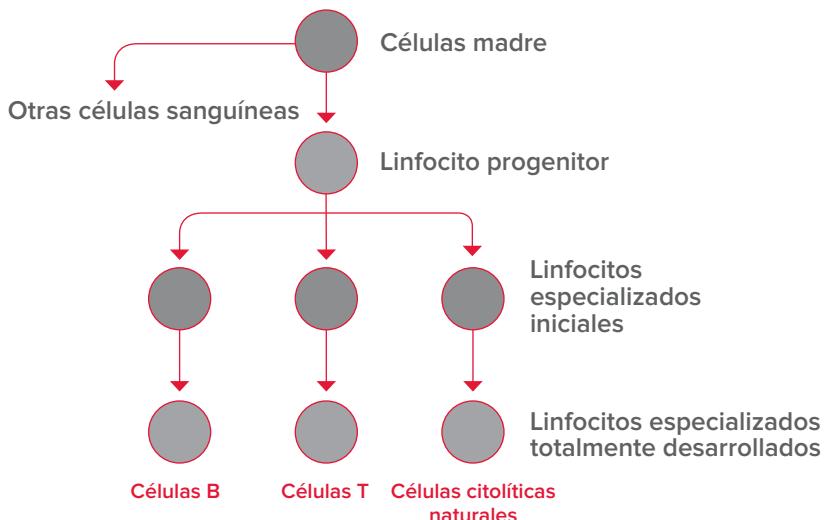


Figura 2. | La mutación del ADN puede producirse cuando los linfocitos especializados iniciales se forman o después de que el linfocito progenitor se haya diferenciado en uno de los tres tipos específicos de linfocitos. Las células leucémicas pueden ser principalmente células B, células T o células citolíticas naturales. La mayoría de los pacientes tiene un tipo de leucemia linfocítica crónica de células B.

Niveles de inmunoglobulina. Otra prueba importante es la medición de la concentración de inmunoglobulinas (gammaglobulinas) en la sangre. Las inmunoglobulinas son proteínas llamadas “anticuerpos” que son producidas por las células B en personas sanas para proteger el cuerpo contra las infecciones. Las células de la leucemia linfocítica crónica no producen anticuerpos eficaces. Las células de la leucemia linfocítica crónica también interfieren con la

capacidad de los linfocitos normales restantes de formar anticuerpos. Como consecuencia, las personas con leucemia linfocítica crónica suelen tener niveles bajos de inmunoglobulinas, lo que aumenta su riesgo de contraer infecciones.

Planificación del tratamiento

El tratamiento para la leucemia linfocítica crónica cambia constantemente debido a los nuevos tratamientos y la investigación médica en los ensayos clínicos. El pronóstico para las personas con leucemia linfocítica crónica sigue mejorando considerablemente. En ensayos clínicos para pacientes de todas las edades y en cada etapa del tratamiento, se están estudiando nuevos enfoques de terapia que fueron aprobados recientemente por la FDA. Por eso, antes del comienzo del tratamiento, es importante considerar obtener una segunda opinión en un centro con un médico experto que se especialice específicamente en la leucemia linfocítica crónica. Además, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) publica pautas para el diagnóstico y el tratamiento en www.nccn.org (el sitio web está en inglés; algunas de las publicaciones se ofrecen en español en la página de “*International Adaptations and Translations*”). Estas pautas se actualizan continuamente y ofrecen orientación a los médicos.

Estadificación. La estadificación de la leucemia linfocítica crónica ayuda a los médicos a evaluar la progresión probable de la enfermedad con el tiempo y también a desarrollar un plan de tratamiento (vea la Tabla 1). Los sistemas de estadificación para la leucemia linfocítica crónica toman en cuenta:

- El aumento del conteo de linfocitos leucémicos en la sangre y en la médula ósea
- El tamaño y la distribución de los ganglios linfáticos
- El tamaño del bazo
- El grado de anemia y el grado de la disminución del conteo de plaquetas

Tabla 1. Sistemas para la estadificación de la leucemia linfocítica crónica que se usan comúnmente

Sistema de estadificación Rai

Etapa y signos en el momento del diagnóstico

Riesgo bajo: 0

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y la médula ósea

Riesgo intermedio: I y II

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y la médula ósea, y agrandamiento de los ganglios linfáticos

O

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y la médula ósea, y agrandamiento del bazo y/o el hígado

Riesgo alto: III y IV

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y la médula ósea, y anemia (hemoglobina <11 g/dL)

O

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y la médula ósea, y bajo conteo de plaquetas (plaquetas <100,000/ μ L)

Sistema de estadificación Binet

Etapa y signos en el momento del diagnóstico

A

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y menos de 3 zonas de agrandamiento de tejido linfoide palpable

B

Aumento anormal de la cantidad de linfocitos en la sangre circulante y más de 3 zonas de agrandamiento de tejido linfoide palpable

C

Igual que B pero con anemia (hemoglobina <11 g/dL en hombres o hemoglobina <10 g/dL en mujeres), o bajo conteo de plaquetas (plaquetas <100,000/ μ L)

Cambios cromosómicos. Ciertos cambios cromosómicos pueden ayudar al médico a identificar a las personas con leucemia linfocítica crónica que tal vez se beneficien de mayor seguimiento médico o ciertos tipos de tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes con leucemia linfocítica crónica a quienes se les hacen pruebas de “cariotipo con bandeo G”, se encuentran células de la leucemia linfocítica crónica con anomalías cromosómicas.

Aproximadamente el 80 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica a los que se les hacen pruebas de “hibridación in situ con fluorescencia” (FISH, por sus siglas en inglés) tienen anomalías cromosómicas. Los siguientes ejemplos son algunas de las anomalías cromosómicas más comunes:

Del(13q)

Las delecciones en el brazo largo del cromosoma 13, denominadas del(13q), son las más comunes. La presencia de del(13q) sin otras anomalías cromosómicas se asocia con un resultado relativamente más favorable.

Trisomía 12

Entre el 10 y el 20 por ciento de los pacientes tiene células de la leucemia linfocítica crónica con tres copias del cromosoma 12 (trisomía 12) en lugar de los dos cromosomas esperados. La trisomía 12 se asocia con la leucemia linfocítica crónica de riesgo intermedio. La trisomía 12 con otras anomalías cromosómicas se asocia con un riesgo mayor que la trisomía 12 sola.

Del(11q)

Hasta el 20 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica tiene delecciones en las células de la leucemia linfocítica crónica en el brazo largo del cromosoma 11, denominadas del(11q). Los pacientes que tienen leucemia linfocítica crónica con del(11q) tienden a ser más jóvenes, presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos y tienen una enfermedad de alto riesgo.

Cromosoma 14 o cromosoma 6

Las anomalías estructurales del cromosoma 14 o del cromosoma 6 en las células de la leucemia linfocítica crónica también indican una enfermedad de mayor riesgo.

Del(17p)

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 5 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica tiene delecciones en el brazo corto del cromosoma 17, del(17p). Suele haber una delección del gen crítico *TP53* en esta región. Las personas con leucemia linfocítica crónica con del(17p) tienden a tener una enfermedad de mayor riesgo y generalmente no responden tan bien al tratamiento inicial estándar. Para las personas con este tipo de leucemia linfocítica crónica, el enfoque de tratamiento debe ser diferente.

Otros factores pueden ser signos de una enfermedad de progresión más rápida (leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo) que indican la necesidad de mayor seguimiento con el médico. Por ejemplo:

Conteo de linfocitos en la sangre que se duplica

Las personas con leucemia linfocítica crónica cuya cantidad de linfocitos se duplica en un año tienen leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo y requieren mayor seguimiento; un conteo de linfocitos que se mantiene estable indica un riesgo relativamente menor.

CD38

CD es la abreviatura de “cúmulo de diferenciación”; se usa junto con un número para identificar una molécula específica en la superficie de un inmunocito. La expresión de CD38 en las células de leucemia linfocítica crónica puede ser un indicio de leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo.

B₂M

Un nivel elevado de beta₂-microglobulina (B₂M), una proteína producida por las células de la leucemia linfocítica crónica, se asocia con una mayor extensión de la enfermedad. Varios estudios han detectado que B₂M y otros marcadores en el suero, tales como CD23, pueden ayudar a predecir la supervivencia o la supervivencia sin progresión de la enfermedad. Las pruebas para detectar estos marcadores deben ser estandarizadas, y será necesario realizar más estudios en ensayos clínicos para evaluar su valor relativo en el manejo de los tratamientos de las personas con leucemia linfocítica crónica.

Gen IgHv sin mutación

El gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (*IgHv*, por sus siglas en inglés) sin mutación sugiere la probabilidad de una enfermedad de mayor riesgo. El 40 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica en el momento del diagnóstico tendrá este gen sin una mutación, mientras que el 60 por ciento tendrá la enfermedad con una mutación del *IgHv*, la cual tiene un pronóstico más favorable.

ZAP-70

Un nivel elevado de ZAP-70 (las siglas en inglés de proteína 70 asociada con la cadena zeta) puede asociarse con una enfermedad de mayor riesgo. Cabe notar que será necesario realizar más estudios en

ensayos clínicos para estandarizar la evaluación de la ZAP-70. Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer indican que la evaluación de la expresión de ZAP-70 por citometría de flujo puede representar un desafío y no se recomienda fuera de un ensayo clínico. Hay nuevos exámenes, como la metilación de ZAP-70, que tal vez ofrezcan una mejor forma de medirla. También se ha sugerido que otros marcadores de pronóstico, como la expresión de CD49d, podrían ser un mejor biomarcador que la ZAP-70.

Mutaciones del gen *NOTCH1*

NOTCH1 es un gen que participa en el desarrollo de diferentes tipos de células sanguíneas. En la leucemia linfocítica crónica, aproximadamente del 10 al 15 por ciento de los pacientes tienen mutaciones de este gen, lo cual hace que el gen sea más activo de lo que debería ser. Varios estudios han sugerido que la enfermedad progresá de forma más rápida en pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen mutaciones del gen *NOTCH1*, lo que ocasiona la necesidad de terapia y se asocia con una supervivencia de menor duración en general. Estos hallazgos se están confirmando actualmente. Algunos laboratorios comerciales hacen la prueba para detectar esta mutación, pero no está recomendada por las pautas de NCCN.

Mutaciones del gen *SF3B1*

El gen *SF3B1* participa en la formación de proteínas selectas en la leucemia linfocítica crónica y otros tipos de cáncer de la sangre. Está mutado en varios tipos de cáncer de la sangre, incluidos la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos. En la leucemia linfocítica crónica, aproximadamente del 10 al 15 por ciento de los pacientes tienen mutaciones de este gen, lo que causa el procesamiento disfuncional de proteínas. Varios estudios han sugerido que la enfermedad progresá de forma más rápida en pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen mutaciones del gen *SF3B1*, lo que ocasiona la necesidad de terapia y se asocia con una remisión y supervivencia de menor duración en general. Estos hallazgos se están estudiando actualmente. Algunos laboratorios comerciales hacen la prueba para detectar esta mutación, pero no está incluida en las pautas de NCCN.

Mutaciones del gen *TP53*

El gen *TP53* se considera el guardián que protege el ADN de las células contra daños. El ADN mutado de las células cancerígenas provoca mayor proliferación del cáncer y resistencia a los tratamientos con quimioterapia. La mutación del gen *TP53* se ve muy comúnmente en pacientes que también presentan indicios de del(17p) en su análisis citogenético de interfase. Algunos pacientes solo tienen una mutación del gen *TP53*. Por lo general, estos pacientes tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad que progresá más rápidamente, requiere terapia, no responde bien a las terapias tradicionales y se asocia con una supervivencia de menor duración en general. Muchos laboratorios comerciales realizan la prueba para detectar esta mutación. Existen tratamientos selectos más nuevos que dan mejores resultados para pacientes que presentan del(17p) o las mutaciones del gen *TP53*. Dada la rareza de este tipo de leucemia linfocítica crónica, si se encuentra la mutación del gen *TP53*, es importante que consulte a un especialista en leucemia linfocítica crónica en un centro oncológico principal.

Tratamiento

Las terapias actuales no les ofrecen a los pacientes una cura para la leucemia linfocítica crónica, pero hay tratamientos que ayudan a controlar la enfermedad. Vea la Tabla 3 en la página 24. Los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica incluyen:

- Observar y esperar
- Tratamientos con un solo fármaco o con combinaciones de varios fármacos
- Terapias dirigidas
- Terapias con anticuerpos monoclonales
- Factores de crecimiento de glóbulos blancos (neutrófilos)
- Radioterapia (se usa raramente)
- Esplenectomía (se usa raramente)
- Tratamiento en un ensayo clínico (vea la sección *Investigación médica y ensayos clínicos* en la página 33)
 - Farmacoterapia con nuevos fármacos o nuevas combinaciones de fármacos
 - Dosis altas de quimioterapia y alotrasplante de células madre

Las metas de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica son:

- Retrasar la proliferación de las células de la leucemia linfocítica crónica
- Lograr períodos largos de remisión (cuando no hay signos de leucemia linfocítica crónica y/o las personas se sienten lo suficientemente bien para continuar con sus actividades cotidianas)
- Mejorar la supervivencia
- Ayudar a las personas a sentirse mejor cuando tienen infecciones, fatiga u otros síntomas

Para algunas personas con leucemia linfocítica crónica se puede optar por un enfoque de observar y esperar durante años antes de que la enfermedad progrese. La decisión de administrar tratamiento a una persona con leucemia linfocítica crónica se basa en varios factores (vea la Tabla 2).

Tabla 2. Algunos factores que influyen en la decisión de tratar a los pacientes con leucemia linfocítica crónica*

Agrandamiento de los ganglios linfáticos

Aumento del tamaño del bazo

Empeoramiento de la anemia

Conteo absoluto de linfocitos (>300)**

Disminución del conteo de plaquetas

Síntomas de leucemia linfocítica crónica (tales como fatiga, sudoración nocturna, pérdida de peso, fiebre, etc.)

* Varios de estos factores suelen estar presentes al mismo tiempo.

** Un aumento rápido del conteo de linfocitos en pacientes asintomáticos tal vez no sea un factor independiente para comenzar el tratamiento.

Una persona con leucemia linfocítica crónica suele ser tratada por un hematólogo/oncólogo. Se recomienda que las personas consulten a un médico especializado en el tratamiento de pacientes con leucemia y que le pregunten sobre las opciones de tratamiento más adecuadas en su caso, incluyendo si la participación en un ensayo clínico se recomienda o no.

Observar y esperar. Las personas con leucemia linfocítica crónica que tienen cambios mínimos en los conteos sanguíneos y ningún síntoma suelen manejarse únicamente con observación. Este enfoque incluye:

- Exámenes médicos
- Pruebas periódicas para determinar si la enfermedad está estable o está comenzando a progresar
- Asesoramiento por parte de sus médicos para que busquen asistencia médica si presentan fiebre u otros signos de infección o enfermedad
- Tratamiento activo, que se comienza cuando, o si, la enfermedad empieza a progresar

Las personas suelen preocuparse cuando reciben un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica y luego se enteran de que no van a comenzar el tratamiento de inmediato. Cuando existen cambios mínimos en los conteos sanguíneos de una persona y no hay síntomas, el enfoque de observar y esperar es el estándar de atención actual. Muchos estudios han comparado el enfoque de esperar y observar con un enfoque de tratamiento temprano en las personas con leucemia linfocítica crónica de bajo riesgo. Los hallazgos de los estudios incluyen la siguiente información:

- Hasta la fecha, el tratamiento temprano no ha demostrado beneficios para las personas con leucemia linfocítica crónica de bajo riesgo.
- Varios estudios han confirmado que, en pacientes con una enfermedad en las primeras etapas, el uso de fármacos alquilantes o quimioterapia agresiva no prolonga la supervivencia.
- El tratamiento temprano presenta riesgos, que incluyen posibles efectos secundarios y complicaciones del tratamiento.
- Los pacientes pueden desarrollar una resistencia a los fármacos utilizados. Como consecuencia, no podrían tomarlos nuevamente cuando fuera necesario recibir tratamiento ante la progresión de la enfermedad.

La cuestión de retrasar el tratamiento o de administrar el tratamiento temprano a las personas con leucemia linfocítica crónica sin síntomas sigue siendo un área de estudio en los ensayos clínicos.

Muchos pacientes toman medicamentos alternativos durante este período de tiempo. El ingrediente activo del té verde, la epigalocatequina galato (EGCG, por sus siglas en inglés), se ha estudiado en forma preliminar como tratamiento

para impedir la progresión de la leucemia linfocítica crónica, y ha mostrado resultados muy modestos pero una seguridad razonable. No se han estudiado otras sustancias en forma extensa como tratamiento en esta área. Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre la opción de tomar medicamentos alternativos. Para obtener más información sobre las terapias alternativas, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Medicina integrativa y terapias complementarias y alternativas: terapias que forman parte de la atención médica para el cáncer de la sangre*.

Quimioterapia. Los fármacos quimioterapéuticos atacan tanto a las células del cáncer como a las células sanas del cuerpo. En la mayoría de los casos, aunque no en todos, la quimioterapia tiende a producir efectos secundarios que, a corto plazo, pueden ser desagradables. Afortunadamente, los fármacos utilizados para la mayoría de las quimioterapias, tales como el clorambucil, la ciclofosfamida, la fludarabina y la bendamustina, causan efectos secundarios que son de leves a moderados. Estos incluyen la disminución de los conteos sanguíneos normales, el aumento del riesgo de infección, náuseas, vómitos y sarpullido.

Terapias dirigidas. Los fármacos que se usan en estos tratamientos se dirigen a sustancias específicas en las células cancerosas. En la mayoría de los casos, los fármacos administrados en las terapias dirigidas se administran como pastillas y generalmente se toleran mejor que la quimioterapia. Hay dos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, el ibrutinib (Imbruvica[®]) y el idelalisib (ZydeligTM). Además, en algunos casos, se usan fármacos aprobados para otros tipos de cáncer de la sangre, como la lenalidomida (Revlimid[®]), para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. El mejor orden de administrar estas terapias dirigidas (cuál debería administrarse como primer, segundo y tercer tratamiento) será determinado en ensayos clínicos futuros. La participación en estos ensayos es importante para hacer que estos tratamientos no basados en la quimioterapia se administren en una etapa más temprana del tratamiento para la leucemia linfocítica crónica.

Terapias con anticuerpos monoclonales. En estos tipos de tratamiento, los fármacos se unen a las células cancerosas, marcándolas para que el sistema inmunitario las destruya. Los ejemplos de las terapias de anticuerpos que están aprobadas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica incluyen rituximab (Rituxan[®]), ofatumumab (Arzerra[®]) y obinutuzumab (Gazyva[®]). También se están estudiando anticuerpos que se dirigen a otros objetivos en las células de la leucemia linfocítica crónica. Estos tratamientos generalmente se administran por vía intravenosa (a través de las venas). Los efectos secundarios más comunes observados con las terapias de anticuerpos son signos de activación del sistema inmunitario (generalmente con la primera dosis), que incluyen fiebre, escalofríos, dificultad para respirar y a veces conteos sanguíneos bajos.

Factores de crecimiento de glóbulos blancos (neutrófilos).

El tratamiento para la leucemia linfocítica crónica puede incluir la administración de factores de crecimiento de células sanguíneas para mejorar los conteos bajos de glóbulos blancos. El tratamiento con factores de crecimiento de glóbulos blancos tal vez ayude a las personas con leucemia linfocítica crónica a tolerar los efectos secundarios de las dosis más altas de quimioterapia (vea la sección *Complicaciones: leucemia linfocítica crónica o tratamiento para la leucemia linfocítica crónica* en la página 30).

Radioterapia. La radioterapia se usa a veces para encoger grandes masas de ganglios linfáticos o masas en áreas donde interfieren con la función de una parte cercana del cuerpo, como por ejemplo el riñón, el tubo gastrointestinal o la garganta. Este tratamiento se usa rara vez en la leucemia linfocítica crónica.

Esplenectomía. Las células de la leucemia linfocítica crónica se pueden agrupar en el bazo y ser problemáticas para algunas personas con leucemia linfocítica crónica. La extirpación quirúrgica de un bazo muy agrandado (esplenectomía) puede mejorar los conteos de células sanguíneas. Este enfoque se usa selectivamente porque solo es beneficioso si el bazo del paciente está afectado por la leucemia linfocítica crónica.

Tabla 3. Algunos fármacos aprobados para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Quimioterapia

- Bendamustina (Treanda[®])
- Clorambucil (Leukeran[®])
- Cladribina (Leustatin[®])
- Ciclofosfamida (Cytoxan[®])
- Doxorrubicina (Adriamycin[®])
- Fludarabina (Fludara[®])
- Prednisona

Terapia dirigida

- Ibrutinib (Imbruvica[®])
- Lenalidomida (Revlimid[®])
- Idelalisib (Zydelig[®])

Terapia con anticuerpos monoclonales

- Alemtuzumab (Campath[®])
- Ofatumumab (Arzerra[®])
- Obinutuzumab (Gazyva[®])
- Rituximab (Rituxan[®])

Tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica sintomática.

El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica se inicia cuando se presentan síntomas relacionados con la enfermedad. Entre ellos se incluyen:

- Fatiga
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos/el bazo
- Pérdida de peso
- Sudoración nocturna
- Conteos bajos de glóbulos rojos
- Conteos bajos de plaquetas

Al comenzar la terapia, es importante realizar:

- Pruebas citogenéticas (pruebas de hibridación in situ con fluorescencia), que se hacen para determinar si hay presencia de del(17p) o del(11q); si esta prueba no se realizó en el momento del diagnóstico inicial, debería hacerse en este momento o, si la prueba ya se realizó, debería repetirse.
- Evaluación del estado de la mutación del gen de la *IgHv*
- Prueba de detección de una exposición previa a la hepatitis B
- Una aspiración de médula ósea/biopsia de médula ósea
- Una prueba de anticuerpos directa (DAT, por sus siglas en inglés), si hay anemia, a fin de identificar una posible hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos)

El tratamiento para la leucemia linfocítica crónica está evolucionando y las opciones de tratamiento se dividen por edad, las personas menores de 65 a 70 años en un grupo y las mayores de 70 años en otro, y por la presencia o ausencia de del(17p). En cada situación, se administra una quimioterapia más una terapia inmunitaria (quimioinmunoterapia). A continuación se resumen las quimioterapias y las terapias inmunitarias para estos grupos.

Pacientes con leucemia linfocítica crónica menores de 65 a 70 años sin del(17p):

Los pacientes de menor edad en esta categoría generalmente se tratan con una combinación de fármacos de quimioterapia que incluye fludarabina y ciclofosfamida en combinación con un anticuerpo anti-CD20 llamado “rituximab” (vea la sección *Terapias con anticuerpos monoclonales* en la página 23). Esta terapia es muy efectiva para reducir la enfermedad, y para la mayoría de los pacientes el tratamiento es tolerable. Los estudios que comparan el tratamiento con quimioterapia (fludarabina sola o fludarabina y ciclofosfamida [FC]) con quimioinmunoterapia (fludarabina y rituximab [FR] o fludarabina, ciclofosfamida y rituximab [FCR]) han demostrado que el tratamiento con FR o FCR mejoró significativamente:

- La frecuencia de la respuesta completa
- La duración de la remisión
- La supervivencia general en personas con leucemia linfocítica crónica que no recibieron tratamiento previamente (vea la sección *Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento* en la página 37)

Si bien está claro que FCR es el mejor tratamiento para los pacientes con leucemia linfocítica crónica con del(11q), el beneficio de FCR (en comparación con FR) no está tan claro en otros grupos genéticos; sus beneficios se están estudiando actualmente en ensayos clínicos. Algunos médicos dudan usar ciclofosfamida en FCR porque puede existir un riesgo mayor de complicaciones tanto a corto como a largo plazo. Estas complicaciones incluyen mielodisplasia o leucemia mieloide aguda, que se presenta en entre el 3 y el 10 por ciento de los pacientes. Sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo sobre pacientes más jóvenes en el grupo de pronóstico favorable (leucemia linfocítica crónica con una mutación del gen de la *IgHv*) que fueron tratados con FCR muestran remisiones duraderas de más de 10 años. En contraste, los pacientes con leucemia linfocítica crónica sin una mutación del gen de la *IgHv* no logran remisiones sostenibles con FCR. Por lo tanto, es importante identificar al grupo genético al que usted pertenece, a fin de tomar decisiones sobre el tratamiento.

La bendamustina (Treanda[®]) con rituximab (BR) es otra combinación de quimioterapia que muchos esperaron que sustituyera al tratamiento FCR. Un ensayo clínico reciente mostró que BR es inferior como tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica en todos los diferentes grupos genéticos. Por lo tanto, el uso de la combinación BR debería aplicarse generalmente como terapia inicial para la leucemia linfocítica crónica solo en casos cuando el tratamiento con FCR no es adecuado. Algunos ejemplos podrían incluir casos en los que existe una insuficiencia renal, o cuando se presenten complicaciones autoinmunitarias mientras que el paciente recibe FCR.

Pacientes con leucemia linfocítica crónica mayores de 65 a 70 años sin del(17p): Los pacientes mayores representan el grupo más común de pacientes con leucemia linfocítica crónica y los estudios no han demostrado muchos beneficios con respecto al tratamiento basado en fludarabina. Esto se vuelve más evidente a medida que aumenta la edad del paciente a 70 años o más. La quimioinmunoterapia aún se usa, pero por lo general emplea un fármaco oral llamado “clorambucil” en la combinación de fármacos del tratamiento, porque es mejor tolerado que la fludarabina en los pacientes mayores. Generalmente el clorambucil se administra junto con un anticuerpo CD20, como rituximab (Rituxan[®]), ofatumumab (Arzerra[®]) u obinutuzumab (Gazyva[®]), que mejora la tasa de respuesta y la duración de la remisión. Si bien no hay ensayos clínicos que comparen directamente estos tres anticuerpos, el obinutuzumab es el único anticuerpo CD20 que ha demostrado resultados para prolongar la supervivencia cuando se combina con el clorambucil. Otra opción de

quimioinmunoterapia para este grupo de pacientes es bendamustina más rituximab, aunque no existe evidencia de que sea mejor que clorambucil más obinutuzumab. Los ensayos clínicos que comparan el ibrutinib con la quimioterapia estándar (clorambucil) y la quimioinmunoterapia (bendamustina más rituximab) en este grupo de pacientes se han completado o están en curso y proporcionarán la respuesta en cuanto al beneficio potencial de esta terapia dirigida en comparación con la quimioinmunoterapia. Y asimismo, se están comenzando ensayos con idelalisib en combinación con otras terapias en este grupo de pacientes. La participación de los pacientes en estos ensayos será fundamental para obtener rápidamente esta respuesta.

Pacientes con leucemia linfocítica crónica con del(17p): Los pacientes jóvenes y mayores con del(17p) no responden bien a ningún tipo de tratamiento de quimioinmunoterapia. El rituximab más dosis altas de metilprednisolona es un régimen que es eficaz para reducir la leucemia linfocítica crónica en este grupo de pacientes. Sin embargo, es mejor recomendar a estos pacientes que participen en ensayos clínicos o reciban terapias nuevas que están surgiendo, tales como el ibrutinib. En comparación con otros enfoques de tratamiento, el ibrutinib ha demostrado altas tasas de respuesta, excelente duración de la remisión y baja toxicidad. Sobre la base de estos datos prometedores, la FDA aprobó recientemente el ibrutinib para pacientes con del(17p). En este grupo de pacientes también debería considerarse el alotrasplante en las primeras etapas de la enfermedad.

Leucemia linfocítica crónica en recaída o resistente al tratamiento.

“Leucemia linfocítica crónica en recaída” es el término para denominar la situación en la cual la enfermedad respondió inicialmente al tratamiento pero, después de seis meses o más, dejó de responder. “Enfermedad resistente al tratamiento” significa que el tratamiento para la leucemia linfocítica crónica no da como resultado una remisión (pero tal vez quede estable), o la enfermedad empeora en un plazo de seis meses después del último tratamiento.

Las personas tratadas para la leucemia linfocítica crónica en recaída o resistente al tratamiento suelen gozar de unos años de remisión con una buena calidad de vida después de recibir más tratamiento. Las pautas de tratamiento para las personas con leucemia linfocítica crónica en recaída suelen ser las mismas que se usan en el tratamiento para las personas recién diagnosticadas. Cuando se presentan síntomas, se pueden considerar tratamientos similares a los utilizados inicialmente. Sin embargo, hasta el momento, los resultados con ibrutinib sugieren que es superior en comparación con estas otras opciones y que es mejor tolerado, lo que llevó a su reciente aprobación por la FDA. El ibrutinib se describe a continuación. Para obtener información sobre opciones de terapia, consulte a su médico sobre ensayos clínicos con terapias dirigidas o de anticuerpos.

Información sobre el ibrutinib (Imbruvica®):

- Es una terapia dirigida de administración oral.
- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos una terapia anterior.
- Es el mejor tratamiento para las recaídas, sin importar los diferentes grupos genéticos. Los pacientes con del(17p) o un cariotipo complejo aún corren mayor riesgo de sufrir una recaída que los demás grupos genéticos (al igual que con la quimioterapia).
- Los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que tienen síntomas toman ibrutinib en forma de 3 pastillas (actualmente) una vez al día en forma continua hasta que deja de dar resultado. Hasta ahora los pacientes han tomado ibrutinib por más de 4 años sin tener ningún efecto secundario a largo plazo.
- A diferencia de la quimioterapia, el ibrutinib inicialmente hace que los conteos de células de la leucemia aumenten mientras los ganglios linfáticos se encogen y otros problemas de la leucemia linfocítica crónica disminuyen. En la mayoría de los pacientes esto es seguido por una disminución, con el tiempo, de la cantidad de células de la leucemia en la sangre.
- Los efectos secundarios comunes del ibrutinib son sarpullido, heces blandas, acidez estomacal, fatiga, infecciones y dolor en las articulaciones. Estos síntomas generalmente desaparecen con el tiempo.
- El ibrutinib puede aumentar el riesgo de sangrados y no se debería usar conjuntamente con el anticoagulante Coumadin®. Además, para cirugías menores, el ibrutinib debería suspenderse durante 3 días antes y después de la cirugía, mientras que para cirugías mayores debería suspenderse por 7 días antes de la cirugía y por 7 días después de la cirugía. Estas precauciones disminuyen el riesgo de sangrado con ibrutinib.

Los pacientes con del(17p) aún responden al ibrutinib pero presentan una mayor tasa de recaída que los demás pacientes. Se recomienda que estas personas hablen con sus médicos para determinar si el tratamiento en un ensayo clínico es una buena opción de tratamiento en su caso. Los protocolos clínicos de investigación para las terapias farmacológicas y el alotrasplante de células madre tal vez ofrezcan opciones de tratamiento adecuadas (vea la sección *Investigación médica y ensayos clínicos* en la página 33). En este momento no se sabe con certeza en qué momento se debe considerar el alotrasplante en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (antes o después del fracaso del tratamiento con ibrutinib).

Otra terapia aprobada recientemente para la leucemia linfocítica crónica en recaída es el idelalisib (Zydelig™) en combinación con rituximab. El idelalisib se administra como una pastilla oral dos veces al día, y el rituximab se administra por vía intravenosa (IV) en forma intermitente. El idelalisib

se continúa en forma indefinida, siempre y cuando se siga obteniendo una respuesta. El beneficio de esta terapia se observa en todos los diferentes grupos genéticos. No está claro cuál es el beneficio adicional del rituximab para el tratamiento con idelalisib. Es razonable considerar la administración de idelalisib solo, especialmente si existe alguna preocupación sobre una intolerancia anterior al rituximab o por la dificultad de administrar una terapia de infusión a un paciente.

Información sobre el idelalisib (Zydelig™):

- Es una terapia dirigida de administración oral.
- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en recaída, administrada en combinación con rituximab.
- Es un tratamiento eficaz para las recaídas de la enfermedad, sin importar los diferentes grupos genéticos. Los pacientes con del(17p) o un cariotipo complejo aún tienen un riesgo mayor de sufrir una recaída que los demás grupos genéticos (al igual que con la quimioterapia).
- Los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen síntomas reciben idelalisib dos veces por día en forma continua hasta que ya no da resultado, o hasta que aparezcan efectos secundarios que requieran que dejen de tomarlo.
- A diferencia de la quimioterapia, el idelalisib inicialmente hace que los conteos de las células sanguíneas de leucemia aumenten mientras los ganglios linfáticos se encogen y otros problemas de la leucemia linfocítica crónica disminuyen. En la mayoría de los pacientes esto es seguido por una disminución, con el tiempo, de la cantidad de células de la leucemia en la sangre.
- Los efectos secundarios comunes del idelalisib al principio pueden ser fatiga, anomalías en las pruebas de función hepática, heces blandas, acidez estomacal e infección. Las anomalías de la función hepática pueden ser muy graves, y es importante realizar pruebas de sangre para detectar este problema durante los primeros meses de tratamiento.
- El idelalisib puede causar colitis relacionada con el sistema inmunitario y asociada con diarrea que a menudo se presenta entre los 9 y 12 meses (o más) de tratamiento. Si se presenta diarrea mientras se toma el idelalisib, esta puede ser grave y los pacientes deberían consultar a su médico.
- El idelalisib no provoca ningún problema de exceso de sangrado que se conozca actualmente. El idelalisib se puede administrar conjuntamente con anticoagulantes como Coumadin®. Para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que requieran anticoagulantes o que tengan un factor de riesgo de sangrado excesivo (como hemofilia), probablemente sea la mejor terapia inicial para la recaída de la enfermedad.

Son relativamente poco comunes los casos de pacientes que sufren una recaída después de recibir ibrutinib o idelalisib, pero probablemente serán más frecuentes a medida que más pacientes con leucemia linfocítica crónica reciban tratamiento con estos fármacos. La recaída también puede ocurrir como una transformación de Richter (leucemia linfocítica crónica que se transforma en linfoma). Actualmente, los médicos están aprendiendo a tratar a estos pacientes con otras terapias. Idealmente estas personas deberían ser remitidas a médicos que se especialicen en la leucemia linfocítica crónica, en centros donde se estén realizando ensayos clínicos con nuevas terapias. Parece que los pacientes que sufren una recaída después de recibir tratamiento con idelalisib y rituximab a menudo responden al ibrutinib. No se sabe cómo los pacientes que sufren una recaída después del tratamiento con ibrutinib responderán a un tratamiento con idelalisib y rituximab. Los pacientes que tienen signos de la progresión de la enfermedad mientras reciben cualquiera de estos medicamentos deberían continuar recibiéndolos hasta que se agregue una nueva terapia. Algunos pacientes pueden presentar un rápido crecimiento tumoral cuando se suspenden estos fármacos sin agregar una nueva terapia. Es probable que en los próximos 1 a 2 años surjan nuevos conocimientos sobre cómo tratar mejor a estos pacientes.

Complicaciones: leucemia linfocítica crónica o tratamiento para la leucemia linfocítica crónica

Infección. Las infecciones son una complicación común en las personas con leucemia linfocítica crónica. Debido a este riesgo alto de infecciones, se recomienda la vacunación inmediata para la neumonía neumocócica con Prevnar 13® (repetida cada 5 años) y una vacuna anual contra la gripe. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica no responden bien a las vacunas debido a la depresión de su sistema inmunitario. Estos pacientes no deberían recibir nunca vacunas vivas (como la vacuna contra el herpes zóster).

Los siguientes factores causan un riesgo mayor de infecciones:

- La incapacidad de las células de la leucemia linfocítica crónica de la persona de formar los anticuerpos necesarios para combatir las infecciones
- El efecto de la quimioterapia, que produce conteos celulares reducidos para ciertos tipos de glóbulos blancos que combaten las infecciones en la sangre, específicamente, los neutrófilos y monocitos

Por lo general es necesario utilizar una terapia con antibióticos para tratar las infecciones bacterianas o fúngicas durante el transcurso de la enfermedad.

Las personas con infecciones recurrentes también pueden recibir inyecciones de inmunoglobulina (gammaglobulina) regularmente para corregir la deficiencia inmunitaria. Este tratamiento es costoso, pero disminuye la frecuencia de las infecciones en los pacientes con leucemia linfocítica crónica con niveles bajos de inmunoglobulina en la sangre.

Los conteos sanguíneos bajos relacionados con la leucemia linfocítica crónica suelen corregirse eficazmente con una terapia para la leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, el uso de factores de crecimiento de glóbulos blancos tal vez ayude a los pacientes que tienen conteos bajos de glóbulos blancos durante un período prolongado después del tratamiento. Algunos ejemplos de factores de crecimiento de glóbulos blancos son:

- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés; filgrastim [Neupogen[®]] o pégfilgrastim [Neulasta[®]]), que puede aumentar la cantidad de neutrófilos
- Factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés; sargramostim [Leukine[®]]), que puede aumentar la cantidad de neutrófilos y monocitos

Anemia. La anemia (baja cantidad de glóbulos rojos) es un efecto secundario común de la quimioterapia. Algunas personas con leucemia linfocítica crónica pueden requerir transfusiones sanguíneas.

Transformación de Richter. En aproximadamente del 3 al 5 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica, la enfermedad se transforma en un linfoma agresivo debido a un cambio en las características de las células de la leucemia linfocítica crónica. Esto es mucho más común en el caso de la leucemia linfocítica crónica sin una mutación de la *IgHv*. Este patrón se conoce como “transformación de Richter” o “transformación de células grandes”. Las personas con este tipo de leucemia linfocítica crónica pueden tener agrandamiento significativo de los ganglios linfáticos, fiebre y pérdida de peso. También se pueden desarrollar tumores de linfocitos en partes del cuerpo que no sean los ganglios linfáticos. La transformación de Richter se trata con quimioterapia agresiva y un alotrasplante de intensidad reducida, si es posible. El pronóstico para los pacientes con transformación de Richter suele ser menos favorable, a menos que se diagnostique antes de recibir tratamiento para la leucemia linfocítica crónica. Una variante poco común de la transformación de Richter puede ser el linfoma de Hodgkin que se trata utilizando una terapia para el linfoma de Hodgkin. Estos pacientes, si reciben una terapia agresiva, tienden a tener un pronóstico mejor y tal vez se curen de esta enfermedad (pero no de la leucemia linfocítica crónica subyacente).

Prolinfocitos. Alrededor del 15 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica tienen células de la leucemia que son una mezcla de linfocitos y otro tipo de glóbulos blancos llamados “prolinfocitos”

(vea la Figura 3, panel D). La mayoría de las personas con este tipo de leucemia linfocítica crónica sigue un curso similar al de otras personas con leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, para un subgrupo relativamente pequeño de pacientes con este tipo de leucemia linfocítica crónica, las células sanguíneas pueden llegar a componerse principalmente de prolinfocitos, el bazo puede agrandarse aún más, y la enfermedad puede responder menos al tratamiento. En estos casos se anima a las personas a hablar con sus médicos acerca de los posibles beneficios del tratamiento en un ensayo clínico.

Linfocitos

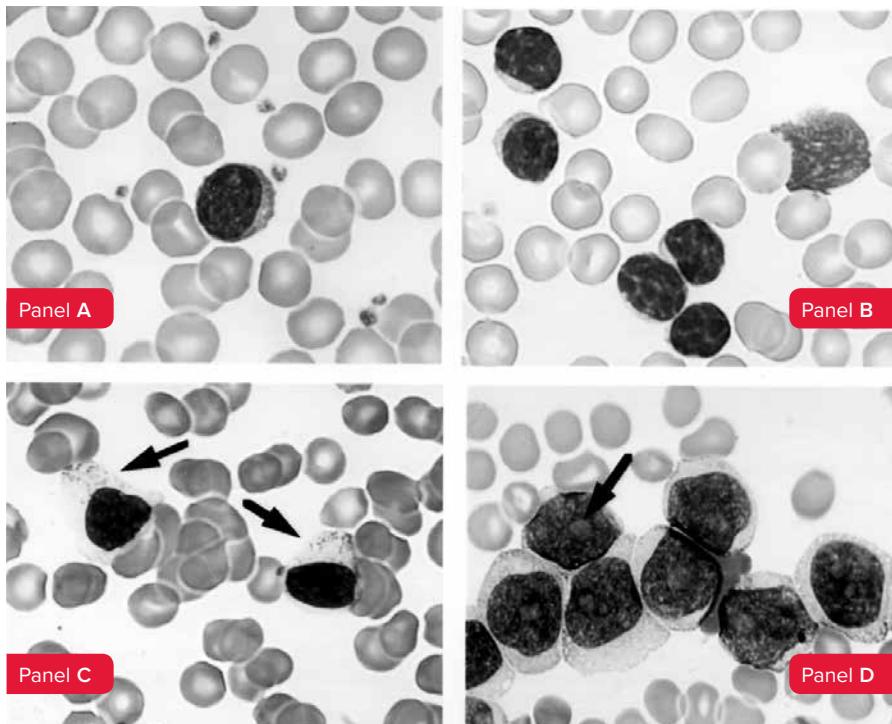


Figura 3. | El Panel A muestra un linfocito normal en el frotis de sangre de una persona sana. El Panel B muestra el aumento de la frecuencia de linfocitos en el frotis de sangre de un paciente con leucemia linfocítica crónica. El Panel C muestra la aparición de linfocitos granulares grandes en un paciente con leucemia de linfocitos granulares grandes (las flechas apuntan al cúmulo de gránulos en las células), y el Panel D muestra las células de la leucemia prolinfocítica, que son más grandes que las de los paneles A y B y tienen un área clara en el núcleo, denominada “núcleolo” (vea la flecha). Esta estructura en el núcleo es un signo de una célula más inmadura o primitiva.

Anemia hemolítica autoinmunitaria. Algunas personas con leucemia linfocítica crónica producen un tipo de anticuerpo que combate sus propias células. Estos “autoanticuerpos” por lo general se dirigen contra los glóbulos rojos del paciente y hacen que se eliminen rápidamente de la sangre. Esta enfermedad, llamada “anemia hemolítica autoinmunitaria”, puede empeorar los efectos de los conteos ya bajos de glóbulos rojos. Para la identificación de

los autoanticuerpos se usa la “prueba de antiglobulina” o “prueba de Coombs”. Con menor frecuencia, el anticuerpo ataca las plaquetas. Este trastorno, llamado “trombocitopenia inmunitaria” produce un conteo significativamente reducido de plaquetas. Los fármacos prednisona, Rituxan® y ciclosporina suelen utilizarse para tratar la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia inmunitaria.

Tipos de cáncer secundario. Las personas con leucemia linfocítica crónica corren un mayor riesgo que la población general de presentar un cáncer secundario. Los tipos de cáncer secundario que se ven con mayor frecuencia son el melanoma, el sarcoma de tejidos blandos, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales. La tasa de recidiva del carcinoma de células basales después del tratamiento también es mayor para las personas con leucemia linfocítica crónica en comparación con la población general. Tanto las personas que han recibido tratamiento para la leucemia linfocítica crónica como las que no han recibido tratamiento pueden presentar leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos. Esta complicación es más común después del tratamiento con fludarabina y ciclofosfamida (FC) o fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). Es necesario evaluar más la posibilidad de que el tratamiento con fludarabina pueda aumentar el riesgo de un cáncer secundario de tumor sólido. Es importante consultar a su oncólogo para recibir seguimiento regularmente. Se puede obtener más información sobre los efectos tardíos y a largo plazo en la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.

Investigación médica y ensayos clínicos

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica deberían considerar la opción de participar en un ensayo clínico. Los ensayos clínicos prueban fármacos y tratamientos nuevos antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándar. Muchos de los ensayos clínicos están apoyados por los programas de investigación de LLS.

Los ensayos clínicos se diseñan con gran énfasis en la seguridad y precisión. Existen ensayos clínicos para pacientes recién diagnosticados y para pacientes que ya han recibido tratamiento. En algunos casos, un ensayo clínico es la mejor opción de tratamiento para el paciente. Los ensayos clínicos son muy prometedores en cuanto a la mejora de las tasas de remisión y en la búsqueda de una cura para la leucemia linfocítica crónica.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a trabajar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una buena opción de tratamiento en su caso. Los Especialistas en Información pueden realizar búsquedas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. Este servicio de búsqueda también está disponible en www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés).

Enfoques de la investigación médica. Se están estudiando varios enfoques en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Nuevos tratamientos dirigidos. Los tratamientos específicos con nuevos fármacos en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica incluyen:

- **Terapia de inhibidores de la quinasa.** Las quinasas son enzimas que se encuentran tanto en las células normales como en las células de cáncer. Algunas células de cáncer pueden ser tratadas por fármacos inhibidores de la quinasa que destruyen las células de cáncer. Los fármacos inhibidores de la quinasa se pueden asociar con menos efectos secundarios que otros fármacos de quimioterapia. Hay muchas quinasas distintas en las células de leucemia linfocítica crónica, incluyendo fosfatidilinositol 3-quinasa (o PI3-quinasa) y tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). Ejemplos de la terapia de inhibidores de la quinasa incluyen:
 - **ACP-196.** El ACP-196 es un inhibidor de la BTK de administración oral. Este fármaco se encuentra en ensayos clínicos para pacientes con leucemia linfocítica crónica. Estos pacientes han logrado la remisión tomando ACP-196 solo. El perfil de los efectos secundarios ha sido favorable. Este fármaco, igual que ibrutinib, causa linfocitosis temporal (conteo alto de linfocitos) cuando se administra solo, pero no se ha demostrado que conlleve ninguna consecuencia clínica significativa. En este momento también hay otros inhibidores de la BTK en fase de investigación en ensayos clínicos.
 - **IPI-145.** El IPI-145 es un inhibidor de la PI3-quinasa de administración oral. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 3 para la leucemia linfocítica crónica, en los que se han observado remisiones significativas y duraderas. Ahora se está combinando este fármaco con otros fármacos terapéuticos en ensayos clínicos para la leucemia linfocítica crónica. Este fármaco también causa linfocitosis temporal (conteo alto de linfocitos) cuando se administra solo, pero no se ha demostrado que conlleve ninguna consecuencia clínica significativa. Produce muchos de los mismos efectos secundarios que el idelalisib.
 - **ABT-199.** El ABT es un inhibidor de la leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma 2 (BCL-2, por sus siglas en inglés) que se está estudiando en personas con características genéticas de alto riesgo cuya

leucemia linfocítica crónica ha respondido a pocos tratamientos estándar, o ningunos. Se está estudiando para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o la leucemia prolinfocítica resistente al tratamiento con fludarabina. Es muy activo en la leucemia linfocítica crónica y actualmente se está sometiendo a prueba en ensayos clínicos de fase 3.

- **Dinaciclib.** El dinaciclib es un inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina (CDK, por sus siglas en inglés) de segunda generación que se está estudiando en pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que no responden a otras terapias. Ha mostrado actividad en este grupo, incluyendo pacientes con características genéticas de alto riesgo.
- **Anticuerpo monoclonal.** El MOR208 es un anticuerpo que se dirige a CD19 en la superficie de las células de leucemia linfocítica crónica. Se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 y 2 y en combinación con otras terapias, como la lenalidomida. En este momento también se están desarrollando clínicamente anticuerpos y moléculas similares a anticuerpos (como el oltuzumab).
- **Fármaco inmunomodulador.** La lenalidomida (Revlimid®) es un fármaco dirigido de administración oral que se utiliza para tratar a pacientes con mieloma. Estimula el sistema inmunitario propio del paciente para atacar a las células de cáncer. Este fármaco se está evaluando en varios ensayos para la leucemia linfocítica crónica, incluyendo un estudio de fase 3 para determinar si Revlimid, administrado como terapia de mantenimiento, es seguro y efectivo para mejorar más la calidad y duración de la respuesta al tratamiento. Este estudio compara los efectos de Revlimid con los de un placebo. Otros estudios incluyen: Revlimid con Rituxan® o Arzerra®; Revlimid, fludarabina y Rituxan combinados para pacientes con leucemia linfocítica crónica que han recibido tratamiento mínimo o que no se han tratado; y Revlimid e ibrutinib combinados para pacientes con leucemia linfocítica crónica avanzada en recaída o resistente al tratamiento. Un problema que ha surgido con el uso de Revlimid a largo plazo (como tratamiento de mantenimiento) en pacientes con mieloma múltiple se trata de los tipos de cáncer secundario. La relevancia de este hallazgo para la leucemia linfocítica crónica es incierta, aunque se están observando los ensayos actuales con Revlimid muy de cerca en cuanto a esta complicación. Se está comenzando el desarrollo clínico de fármacos similares a la lenalidomida que se dirigen a otras moléculas (p.ej., CC-122) para uso en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.
- **Células T dirigidas a los receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés).** En esta terapia inmunitaria dirigida se extraen células T del sistema inmunitario del paciente, se modifican para hacerlas atacar a las células de la leucemia linfocítica crónica, y luego se introducen nuevamente en el paciente. Este procedimiento ha generado resultados muy prometedores en los primeros estudios. Los efectos secundarios tempranos de esta terapia son considerables. Por lo tanto, no se aplica hasta que se hayan agotado primero otras opciones de tratamiento.

Mejoras en el trasplante de células madre. Se están estudiando nuevos procedimientos de alotrasplante de células madre en ensayos clínicos. Actualmente hay equipos de investigadores que están probando nuevas formas de disminuir la toxicidad del trasplante y de hacer de este una terapia viable para más personas con leucemia linfocítica crónica.

El alotrasplante de células madre es una opción de tratamiento en fase de investigación para personas con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo que no han respondido a otras terapias estándar. Puede ser un tratamiento adecuado para ciertos pacientes más jóvenes con leucemia linfocítica crónica que se seleccionan cuidadosamente, para asegurarse de que puedan ser emparejados con un donante de células madre.

Una forma modificada de alotrasplante llamado alotrasplante de células madre de “intensidad reducida” o “no mieloablativo” puede ser otra opción de tratamiento para pacientes con leucemia linfocítica crónica que no responde a otros tratamientos. Los pacientes que se preparan para un trasplante de intensidad reducida reciben dosis menores de fármacos de quimioterapia y/o de radioterapia como preparación para el trasplante, en comparación con las dosis administradas a pacientes que reciben un alotrasplante.

Se usan fármacos inmunodepresores para evitar el rechazo de las células madre del donante, y puede que el injerto de los inmunocitos del donante permita a estas células atacar a las células de la leucemia linfocítica crónica del paciente (lo que se llama “efecto injerto contra tumor”). La teoría que está a prueba con un trasplante de intensidad reducida es que, al someter al paciente a métodos menos tóxicos antes del trasplante, el cuerpo puede tolerar mejor la infusión de las células del donante. No obstante, aún tendría la implantación completa de las células del donante y sucedería el deseado efecto de injerto contra tumor. Este tipo de trasplante generalmente se lleva a cabo para pacientes con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo con del(17p) identificada en las primeras etapas de la enfermedad. También se realiza para pacientes en recaída que han recibido varias terapias. Incluso si el trasplante no se realiza, es importante para los pacientes con del(17p) que requieren terapia y para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que sean remitidos relativamente pronto a un experto en trasplantes.

Lo animamos a comunicarse con nuestros Especialistas en Información y a visitar www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés) para obtener más información sobre los tratamientos específicos en fase de estudio en ensayos clínicos.

Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento

Resultados del tratamiento. Los resultados del tratamiento para las personas con leucemia linfocítica crónica varían mucho, y los resultados esperados se ven afectados por la etapa de la enfermedad, la presencia o falta de varios factores asociados con una enfermedad de mayor riesgo, la salud general del paciente y otros factores. Los estudios sugieren que las combinaciones más nuevas de tratamientos y enfoques tal vez mejoren la duración de la supervivencia. Las personas con leucemia linfocítica crónica deberían consultar a sus médicos para entender los posibles resultados individuales. Un grupo de trabajo subvencionado por el Instituto Nacional del Cáncer ha recomendado criterios para describir las respuestas a la terapia para la leucemia linfocítica crónica. En la tabla 4 de la página 38 se presenta un resumen de esta información; tal vez ayude a las personas con leucemia linfocítica crónica que quieran hablar con sus médicos sobre los resultados de los estudios farmacológicos, a fin de tomar decisiones informadas sobre su tratamiento.

Atención de seguimiento. Las personas con leucemia linfocítica crónica necesitan recibir seguimiento médico regular luego de haber completado el tratamiento. Es importante evaluar el efecto completo de la terapia e identificar cualquier indicio de la recaída de una enfermedad progresiva que pueda requerir tratamiento adicional.

Enfermedad residual mínima. Algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen un nivel tan bajo de células de leucemia linfocítica crónica restantes luego del tratamiento que no se pueden detectar mediante las pruebas clínicas normales, como los exámenes de sangre y de médula ósea. El término que se usa para referirse a este problema es “enfermedad residual mínima” (MRD, por sus siglas en inglés). Puede que se realicen pruebas más sensibles para detectar la presencia de células anormales. Los métodos que generalmente se usan para detectar la enfermedad residual mínima en personas con leucemia linfocítica crónica son la citometría de flujo celular de cuatro colores y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). La ventaja de la citometría de flujo consta de su uso ampliamente reproducible, que ahora forma parte estándar de los ensayos clínicos. Actualmente se está sometiendo a prueba en ensayos clínicos la secuenciación de nueva generación como un mejor método. Con estas técnicas se puede obtener información que ayude al médico a reconocer una recaída de la enfermedad y comenzar nuevamente el tratamiento. No obstante, el tratamiento de los pacientes asintomáticos con enfermedad residual mínima continúa siendo una pregunta para la investigación médica y no debería utilizarse fuera de los ensayos clínicos.

A las personas que han recibido tratamiento para la leucemia linfocítica crónica y/u otros tipos de cáncer se les anima a llevar un registro de los tratamientos que han recibido. Es una buena idea compartir estos registros con los médicos

que controlan los problemas médicos generales, tanto durante el tratamiento como después de terminado el tratamiento. Se recomienda que los pacientes sean evaluados y controlados regularmente para detectar cáncer de piel, colorrectal, de seno y otros tipos de cáncer.

Tabla 4. Respuestas a la terapia para la leucemia linfocítica crónica

Respuesta completa

- Ninguna evidencia clínica de la enfermedad durante al menos dos meses después de completado el tratamiento, incluyendo conteos sanguíneos normales (al menos 1,500 neutrófilos, 100,000 plaquetas y <4,000 linfocitos por microlitro [μ L] de sangre)
- Hemoglobina >11 g/dL sin transfusiones
- Ausencia de síntomas de leucemia linfocítica crónica, sin agrandamiento de los ganglios linfáticos o el bazo o afectación de la médula ósea

Respuesta parcial

- Al menos 50 por ciento de reducción de la cantidad de linfocitos en la sangre y en el agrandamiento de los ganglios linfáticos y el bazo
- También se debe mantener uno o más de los siguientes por al menos dos meses: conteo de plaquetas mayor de 100,000/ μ L; hemoglobina >11 g/dL; o un 50 por ciento de mejoría sobre los conteos de glóbulos rojos y plaquetas anteriores al tratamiento, sin transfusiones

Respuesta nodular parcial

- Igual que una respuesta completa pero con nódulos linfocíticos persistentes en la médula ósea

Enfermedad progresiva

Al menos uno de los siguientes resultados:

- Aumento de al menos un 50 por ciento del conteo absoluto de linfocitos o transformación a una enfermedad de mayor riesgo; se puede observar una linfocitosis (alto conteo de linfocitos) temporal con los inhibidores de la quinasa ibrutinib e idelalisib sin indicar la progresión de la enfermedad en ausencia de otros signos
- Aumento de al menos un 50 por ciento del tamaño del bazo o del hígado, o aparición nueva de agrandamiento del hígado o bazo
- Aumento de al menos un 50 por ciento de la suma del producto de por lo menos dos mediciones de los ganglios linfáticos obtenidas en dos exámenes consecutivos, realizados con dos semanas de diferencia
- Nueva aparición del agrandamiento de los ganglios linfáticos

Enfermedad estable

- Ausencia de una respuesta completa o parcial, sin enfermedad progresiva

Enfermedades relacionadas

Las enfermedades mencionadas en esta sección son el resultado de la transformación cancerosa de un tipo de linfocito; la acumulación de estas células de cáncer se presenta principalmente en la médula ósea, la sangre y el bazo (vea la Tabla 5).

Hay características distintivas que permiten al hematólogo/oncólogo identificar cada enfermedad, que incluyen: el aspecto y el inmunofenotipo de las células de cáncer; los efectos variantes de las células sobre la médula ósea normal y sobre el desarrollo de las células sanguíneas; y los diferentes efectos de las células sobre otras partes del cuerpo, tales como los riñones, los intestinos y el sistema nervioso.

Las enfermedades representan varios grados de gravedad clínica. En un extremo están las enfermedades que pueden ser estables y no progresar en gravedad por algunos meses o años, u ocasionalmente en forma indefinida. En el otro extremo están las enfermedades asociadas con dificultades que pueden estar presentes al momento del diagnóstico y posiblemente empeorar, requiriendo tratamiento inmediato y observación frecuente.

Tabla 5. Leucemia linfocítica crónica y enfermedades relacionadas

Progresión menos rápida

Leucemia linfocítica crónica

Leucemia de células peludas (tricoleucemia)*

Leucemia de linfocitos granulares grandes

Linfoma linfocítico de células pequeñas**

Macroglobulinemia de Waldenström*

Progresión rápida

Leucemia prolinfocítica

Linfoma de células del manto*

Progresión más rápida

Leucemia linfoblástica aguda*

* Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS sobre esta enfermedad.

** Para obtener más información sobre el linfoma linfocítico de células pequeñas, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Linfoma no Hodgkin*.

Leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL, por sus siglas en inglés). La leucemia de linfocitos granulares grandes es un tipo de leucemia crónica de los linfocitos. Se caracteriza por linfocitos más grandes que contienen gránulos perceptibles, que se pueden ver cuando se examina la sangre al microscopio (vea el panel C de la Figura 3 en la página 32). Estas no son características celulares en otros tipos de leucemia linfocítica crónica. La leucemia de linfocitos granulares grandes puede ser del tipo de células T o del tipo de células citolíticas naturales. El conteo sanguíneo de linfocitos en la leucemia linfocítica crónica es siempre elevado. Sin embargo, en la leucemia de linfocitos granulares grandes es generalmente normal o bajo. Si bien el hígado y el bazo pueden estar agrandados en la leucemia de linfocitos granulares grandes, los ganglios linfáticos no lo están. Esta es otra característica que la distingue de la leucemia linfocítica crónica.

Para los pacientes con leucemia de linfocitos granulares grandes de células T, la quimioterapia (si es necesaria) con dosis bajas de metotrexato o ciclofosfamida, o el tratamiento con ciclosporina, un fármaco inmunomodulador, puede resultar útil para mejorar el conteo de neutrófilos y de glóbulos rojos. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) también puede formar parte de la terapia para mejorar los conteos de neutrófilos, en especial si hay infección. El alemtuzumab (Campath[®]), que destruye los linfocitos granulares grandes, se está estudiando en ensayos clínicos como un posible tratamiento. La leucemia de linfocitos granulares grandes de células citolíticas naturales es muy resistente al tratamiento.

Leucemia prolinfocítica. Esta enfermedad puede ser del tipo de células B o del tipo de células T y produce grandes cantidades de linfocitos en la sangre. Estos linfocitos son una mezcla de linfocitos pequeños, similares a las células de la leucemia linfocítica crónica y linfocitos grandes, de aspecto más inmaduro y similares a las células de la leucemia linfoblástica aguda.

En general, la leucemia prolinfocítica progresiona más rápidamente que la forma crónica de la leucemia linfocítica, pero más lentamente que la forma aguda. Se trata con los mismos fármacos utilizados para otros tipos de leucemia linfocítica. Además, hay varios ensayos clínicos en curso para estudiar nuevos enfoques de tratamiento para la leucemia prolinfocítica.

Sangre y médula ósea normales

Sangre. La sangre es el líquido que fluye a través de las arterias y venas de las personas. La sangre transporta oxígeno y nutrientes a todo el cuerpo. También elimina los productos de desecho. La sangre está compuesta por plasma y células.

Plasma. El plasma está compuesto principalmente por agua, en la cual hay muchas sustancias químicas disueltas. Cada una de estas sustancias químicas tiene una función específica. Entre estas sustancias se incluyen:

- Proteínas
 - Albúmina, la proteína más común de la sangre
 - Proteínas que coagulan la sangre (factores de coagulación), que son producidas por el hígado
 - Eritropoyetina, una proteína producida por los riñones que estimula la producción de glóbulos rojos
 - Inmunoglobulinas, que son proteínas que combaten las infecciones
- Hormonas, como la hormona tiroidea y el cortisol
- Minerales, tales como el hierro y el magnesio
- Vitaminas, tales como el ácido fólico y la vitamina B₁₂
- Electrolitos, tales como el calcio, el potasio y el sodio

Células sanguíneas. Las células sanguíneas se encuentran suspendidas en el plasma. Las células sanguíneas se forman en la médula ósea, un tejido esponjoso en el cual crecen y se desarrollan las células sanguíneas. Las células sanguíneas comienzan como células madre. El proceso de maduración de las células madre que se convierten en células sanguíneas se llama “hematopoyesis”. Vea la Figura 4 en la página 42.

Una vez que la célula se forma, se desarrollará hasta convertirse en uno de los tres tipos de células sanguíneas. Entre ellos se incluyen:

1. Los glóbulos rojos (las células que transportan oxígeno), que:
 - Constituyen un poco menos de la mitad del volumen total de la sangre del cuerpo.
 - Están llenos de hemoglobina.
 - La hemoglobina es la proteína que recoge el oxígeno de los pulmones y lo transporta a todo el cuerpo.
 - Se une al dióxido de carbono (CO₂); lo elimina de las células y lo lleva de regreso a los pulmones. Luego, el CO₂ se elimina del cuerpo cuando exhalamos.
2. Las plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre), que:
 - Son células pequeñas (de un décimo del tamaño de los glóbulos rojos).
 - Ayudan a detener el sangrado en el lugar de una lesión o corte.

- Se adhieren a la superficie desgarrada del vaso sanguíneo, se amontonan y tapan el lugar del sangrado. Forman un coágulo con la ayuda de proteínas, como la fibrina, y de electrolitos, como el calcio.
- 3. Los glóbulos blancos, que son células que combaten las infecciones. Existen varios tipos de glóbulos blancos, entre ellos:
 - Neutrófilos y monocitos - Estas células son “fagocitos” (células que ingieren). Los fagocitos ingieren bacterias y hongos y los destruyen. A diferencia de los glóbulos rojos y las plaquetas, los monocitos pueden salir del torrente sanguíneo y entrar en los tejidos para atacar los organismos invasores y combatir las infecciones.
 - Eosinófilos y basófilos - Estos glóbulos blancos reaccionan contra los alérgenos o parásitos.
 - Linfocitos - Estos glóbulos blancos se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos, el bazo y los conductos linfáticos. Los linfocitos forman una parte fundamental del sistema inmunitario. Algunos entran al torrente sanguíneo. Existen tres tipos principales de linfocitos. Estos son:
 - Linfocitos T (células T)
 - Linfocitos B (células B)
 - Células citolíticas naturales

Desarrollo de las células sanguíneas y los linfocitos

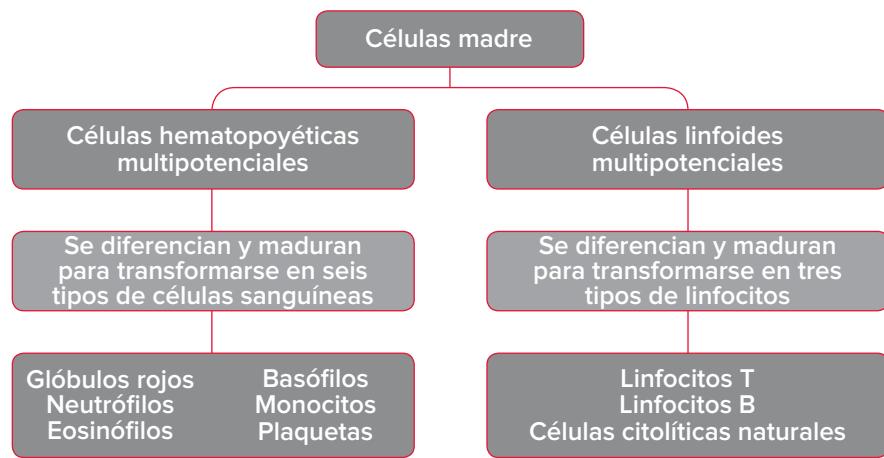


Figura 4. | Las células madre se transforman en células sanguíneas (hematopoyesis) y en linfocitos.

En las personas sanas, las células madre de la médula ósea producen células sanguíneas nuevas continuamente. Cuando las células sanguíneas están completamente desarrolladas, entran al torrente sanguíneo a medida que pasa a través de la médula ósea y luego circulan por todo el cuerpo.

En los bebés, todos los huesos tienen médula ósea activa. Para cuando una persona llega a los primeros años de la adultez, los huesos de las manos, los pies, los brazos y las piernas ya no tienen médula ósea que produzca sangre. En los adultos, este tipo de médula ósea se encuentra solamente en la columna vertebral (vértebras), los huesos de la cadera y de los omóplatos, las costillas, el esternón y el cráneo.

Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea. Estas células madre son importantes porque se pueden trasplantar. Una pequeña cantidad de células madre entran al torrente sanguíneo y circulan, pero no se encuentran en suficientes cantidades para contarse en las pruebas de sangre estándar. Los médicos saben cómo estimular la proliferación de estas células en la médula ósea y hacerlas pasar al torrente sanguíneo. Luego, se usa una técnica especial llamada “aféresis” para separarlas de la sangre circulante, de manera que se las pueda recoger y almacenar. Es posible extraer células madre de la placenta y del cordón umbilical de un recién nacido y usarlas para trasplantes en el futuro.

El sistema linfático

La médula ósea es, en realidad, dos órganos en uno. El primero es el órgano que produce las células sanguíneas. El segundo es el órgano que produce los linfocitos y forma parte del sistema inmunitario.

La médula ósea produce los tres tipos principales de linfocitos. Estos son:

- Los linfocitos B (células B), que producen anticuerpos en respuesta a los antígenos extraños, especialmente microbios
- Los linfocitos T (células T), que maduran en el timo. Los linfocitos T tienen varias funciones, que incluyen ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos para combatir las bacterias, los virus u otros microbios invasores. El anticuerpo se adhiere al microbio, posibilitando que otros glóbulos blancos reconozcan el anticuerpo y lo introduzcan (ingieran) en su interior junto con el microbio que lleva. Entonces el glóbulo blanco destruye y digiere al microbio.
- Las células citolíticas naturales, que atacan las células infectadas por virus o las células tumorales sin necesidad de un anticuerpo ni de otra mediación. Las células T y las células citolíticas naturales tienen además otras funciones, y son elementos importantes en estudios que tienen como objetivo producir inmunoterapias para el tratamiento del linfoma y otros tipos de cáncer.

Los linfocitos circulan a través de conductos llamados “vasos linfáticos” que conectan entre sí los ganglios linfáticos de todo el cuerpo. Los conductos linfáticos convergen en grandes conductos que se vacían en los vasos sanguíneos. Los linfocitos entran a la sangre a través de estos conductos. La mayoría de los linfocitos se encuentran en los ganglios linfáticos y en otras partes del sistema linfático como la piel, el bazo, las amígdalas y las adenoides (ganglios linfáticos especiales), la membrana intestinal y, en las personas jóvenes, el timo.

Términos de salud

Acceso venoso. Pequeño dispositivo colocado bajo la piel y unido a un catéter central o a un catéter central de inserción percutánea (PICC o vía PIC, por sus siglas en inglés). Permite el acceso al catéter. Es posible administrar medicamentos y productos nutritivos y extraer muestras de sangre de un acceso venoso. También se llama “puerto” de acceso venoso.

Aféresis. Proceso que usa una máquina para extraer componentes necesarios de la sangre de un donante y devolverle los que no se necesitan. Este proceso permite separar independientemente y en grandes volúmenes ciertos componentes de la sangre, entre ellos los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Vea Transfusión de plaquetas.

Alotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las células madre de un donante sano para restaurar la médula ósea y las células sanguíneas del paciente. En este tratamiento se usan dosis altas de quimioterapia y a veces radioterapia para “apagar” el sistema inmunitario del paciente a fin de que no rechace las células del donante. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Alotrasplante no mieloablativo de células madre. Vea Trasplante de células madre de intensidad reducida.

Análisis citogenético. Tipo de prueba que examina la cantidad y el tamaño de los cromosomas en las células. A menudo se usa en el tratamiento del cáncer y para observar los cambios en las células antes y después del tratamiento.

Anemia. Problema de salud que se presenta cuando una persona tiene un bajo conteo de glóbulos rojos y, por lo tanto, una baja concentración de hemoglobina. Cuando esto se presenta, a la sangre le cuesta transportar oxígeno. Las personas con anemia grave pueden presentar palidez, debilidad, cansancio y dificultad para respirar.

Anticuerpos. Tipo de proteína producido por las células sanguíneas cuando son invadidas por bacterias, virus u otros organismos nocivos llamados “antígenos”. Los anticuerpos ayudan al organismo a combatir los invasores

que causan enfermedades en las personas. Los anticuerpos también se pueden producir en el laboratorio; sirven para detectar ciertos tipos de cáncer y ayudan en el tratamiento.

Aspiración de médula ósea. Prueba para detectar células anormales de la médula ósea. Se anestesia el área que rodea al hueso ilíaco (la cadera) y se introduce una aguja especial para extraer una muestra de médula ósea (líquida). Por lo general, esta prueba se hace al mismo tiempo que la biopsia de médula ósea.

Autotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las propias células madre de un paciente para retrasar la progresión de ciertos tipos de cáncer de la sangre. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Bandeo cromosómico. Técnica que utiliza colorantes para teñir las células. También se llama “bandeo G”. Vea Hibridación in situ con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés).

Basófilo. Tipo de glóbulo blanco que se encuentra en ciertas reacciones alérgicas.

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

Beta₂-microglobulina (B₂M). Proteína liberada por las células de la leucemia linfocítica crónica. El grado de elevación de la B₂M sérica parece estar correlacionado con el estado de la mutación del gen de la *IgHv* y de la ZAP-70. Un paciente con un nivel alto de expresión de ZAP-70 o un estado del gen de la *IgHv* sin mutación tiene mayores probabilidades de tener un alto nivel de B₂M. Esta prueba para medir el nivel de B₂M en el suero está disponible en la mayoría de los laboratorios de los Estados Unidos.

Biopsia de médula ósea. Prueba para detectar células anormales de la médula ósea. Se anestesia el área que rodea al hueso ilíaco (la cadera) y se introduce una aguja especial para extraer un fragmento de hueso que contiene médula ósea. Por lo general, esta prueba se hace al mismo tiempo que la aspiración de médula ósea.

Cariotipo. Orden, número y aspecto de los cromosomas dentro de una célula. Hay 46 cromosomas humanos. Los 22 pares en cada célula se llaman “autosomas”; los cromosomas sexuales se muestran como un par separado (ya sea XX o XY). Vea Hibridación in situ con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés).

Cariotipo con bandeo G. Método de análisis que hace que cierta característica de los cromosomas sea más fácil de ver. 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 de las características de los cromosomas. Cada par de cromosomas tiene un patrón de bandeo característico. Para que el patrón de bandeo sea más fácil de ver, puede teñirse con un colorante llamado “Giemsa”. Este proceso también se denomina “bandeo G”. Existen ciertas anomalías cromosómicas asociadas con subtipos específicos de la leucemia linfocítica crónica. El cariotipo con bandeo G y otras pruebas citogenéticas ofrecen a los médicos información que ayuda a determinar el mejor enfoque de tratamiento para un paciente en particular. Esta prueba 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. Por lo general, ambas pruebas se realizan con muestras de la médula ósea, especialmente en el momento del diagnóstico.

Catéter central (catéter permanente). Tubo especial que se coloca en una vena grande de la parte superior del tórax del paciente. Se usa para administrar medicamentos, líquidos o hemoderivados, o para extraer muestras de sangre. Vea Acceso venoso.

Catéter permanente. Vea Catéter central.

CD38. Antígeno de las células de la leucemia linfocítica crónica y de otras células. La expresión de CD38 puede ser un marcador que ayude a predecir la progresión de la leucemia linfocítica crónica.

Células blásticas. Tipo de célula joven (o inmadura) que se encuentra en la médula ósea. En las personas sanas, las células blásticas constituyen hasta el 5 por ciento o menos de las células de la médula ósea que se desarrollan en forma normal.

Células madre. Células primitivas de la médula ósea que maduran hasta convertirse en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de la sangre. La mayoría de las células madre se encuentran en la médula ósea, pero algunas salen y circulan en el torrente sanguíneo. Las células madre se pueden extraer, conservar y usar en la terapia de células madre. Vea Hematopoyesis.

Citogenetista. Experto en atención médica que utiliza tipos de pruebas especiales para examinar las células y los cromosomas.

Citometría de flujo. Prueba que identifica tipos de células específicos dentro de una muestra de células. Durante esta prueba, las células fluyen a través de un instrumento llamado “citómetro de flujo”. Cuando las células pasan a través de su rayo láser, aquellas con características específicas del anticuerpo se iluminan y se pueden contar. Esta prueba puede usarse para examinar las células sanguíneas, las células de la médula ósea o las células de una biopsia.

Clonal. Designación de una población de células derivada de una sola célula

original transformada. Prácticamente todos los tipos de cáncer se derivan de una sola célula que sufre un daño (mutación) en su ADN y, por lo tanto, son monoclonales. La leucemia, el linfoma, el mieloma y los síndromes mielodisplásicos son ejemplos de cáncer clonal, es decir, cáncer derivado de una sola célula anormal.

Cromosomas. Estructuras filamentosas dentro de las células que transportan 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 de cromosomas sexuales (XX para mujeres y XY para hombres). Vea Traslocación.

Cúmulo de diferenciación (CD). Término que se usa junto a un número para identificar una molécula específica en la superficie de un inmunocito. Suele usarse en su forma abreviada, por ejemplo “CD20” (contra el que se dirige la terapia con el anticuerpo monoclonal rituximab [Rituxan®]) y “CD52” (contra el que se dirige la terapia con el anticuerpo monoclonal alemtuzumab [Campath®]).

Diferenciación. Proceso por el cual las células madre se desarrollan, maduran y asumen una función nueva. Las células madre madurarán hasta convertirse ya sea en glóbulos rojos, plaquetas o glóbulos blancos. Vea Hematopoyesis.

Efecto injerto contra tumor (efecto injerto contra leucemia). Reacción inmunitaria potencial de los linfocitos T trasplantados (del donante) para reconocer y atacar las células malignas del receptor.

Enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés). Enfermedad que se presenta cuando los glóbulos blancos de un paciente creen que las células de la suspensión de sangre o médula ósea de un donante (el injerto) son células enemigas e intentan combatirlas y destruirlas. En la mayoría de los casos esta enfermedad ataca la piel, el hígado y el estómago y tubo gastrointestinal del paciente.

Enfermedad refractaria. Enfermedad resistente al tratamiento que no desaparece ni mejora mucho después del tratamiento inicial.

Enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés). Pequeñas cantidades de células cancerosas que permanecen después del tratamiento. Estas células residuales solo se pueden identificar mediante técnicas moleculares sensibles.

Eosinófilo. Glóbulo blanco que ayuda a la célula a combatir algunas infecciones parasitarias y que participa en las reacciones alérgicas.

Eritrocitos. Vea Glóbulos rojos.

Factor de crecimiento. Sustancia que sirve para aumentar el número de neutrófilos después de la quimioterapia. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y el factor estimulante de colonias

de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) son factores de crecimiento que se pueden producir en un laboratorio.

Factor estimulante de colonias. Vea Factor de crecimiento.

Fagocitos. Células que protegen al cuerpo contra las infecciones ingiriendo y destruyendo microorganismos como bacterias y hongos. Los neutrófilos y los monocitos son los dos tipos principales de estas células. Cuando hay una infección, los fagocitos salen del torrente sanguíneo y entran al tejido infectado. La quimioterapia y la radioterapia pueden disminuir el número de estas células, por lo que es más probable que los pacientes contraigan una infección.

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. Estos ganglios están distribuidos por todo el cuerpo. En pacientes con linfoma y algunos tipos de leucemia linfocítica, los linfocitos malignos crecen y aumentan el tamaño de los ganglios linfáticos, de modo que pueden agrandarse.

Gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (*IgHv*, por sus siglas en inglés). Marcador que puede distinguir los subtipos de leucemia linfocítica crónica (*IgHv* sin mutación e *IgHv* con mutación). Las personas con leucemia linfocítica crónica sin mutación del gen de la *IgHv* tal vez tengan una forma más progresiva de la enfermedad.

Glóbulos blancos. También conocidos como “leucocitos”, son los cinco tipos de células de la sangre que combaten las infecciones. Entre ellos se incluyen los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

Glóbulos rojos. Células sanguíneas (eritrocitos) que contienen hemoglobina, la cual transporta oxígeno a los tejidos del cuerpo. Los glóbulos rojos constituyen aproximadamente del 40 al 45 por ciento del volumen de la sangre en las personas sanas.

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

Hemaféresis. Vea Aféresis.

Hematólogo. Médico que se especializa en las enfermedades de la sangre.

Hematopatólogo. Médico o científico que estudia las células sanguíneas y los tejidos para identificar enfermedades.

Hematopoyesis. Formación de todos los tipos de células sanguíneas que se inicia en la médula ósea. Para el proceso de desarrollo de las células sanguíneas, vea la sección *Sangre y médula ósea normales* en la página 40.

Hibridación in situ con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés).

Técnica que sirve para estudiar los cromosomas en los tejidos. Usa sondas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintas longitudes de onda y colores. Las sondas se conectan con los cromosomas dentro de las células y los cromosomas emiten fluorescencia con cierto color. Esta prueba puede ser útil en la evaluación de los riesgos y las necesidades de tratamiento y para observar la eficacia del tratamiento, ofreciendo una prueba sensible para examinar las células anormales, como las células con delecciones de 17p.

HLA. Siglas en inglés de antígenos leucocitarios humanos. Son proteínas de la parte externa de las células que ayudan a combatir las enfermedades. Los antígenos leucocitarios humanos se transmiten de padres a hijos y uno de cada cuatro hermanos tiene el mismo tipo de HLA.

Inmunofenotipificación. Proceso que sirve para identificar tipos específicos de células en una muestra de sangre. Busca antígenos o marcadores en la superficie de la célula e identifica los anticuerpos que se unen a ellos.

Leucocitos. Vea Glóbulos blancos.

Leucopenia. Disminución de la cantidad de leucocitos (glóbulos blancos) circulantes en la sangre hasta un nivel menor de lo normal.

Linfadenopatía. Agrandamiento de los ganglios linfáticos.

Linfocito. Tipo de glóbulo blanco que es importante para el sistema inmunitario del cuerpo. Existen tres tipos principales de linfocitos: linfocitos B, que producen anticuerpos para ayudar a combatir sustancias infecciosas como bacterias, virus y hongos; linfocitos T, que tienen varias funciones, entre ellas ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos; y las células citolíticas naturales, que pueden atacar células infectadas por virus o células tumorales.

Macrófago. Monocito en acción (se llama “célula carroñera”). Cuando los monocitos salen de la sangre y entran al tejido, se denominan “macrófagos”. Los macrófagos combaten las infecciones, ingieren células muertas y ayudan a los linfocitos en sus funciones inmunitarias. 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 produzca sangre; estos huesos están llenos de células adiposas. Cuando las células de la médula ósea han madurado para transformarse en células sanguíneas, entran a la sangre que pasa a través de la médula ósea y el torrente sanguíneo las transporta por todo el cuerpo.

Monocito/macrófago. Tipo de glóbulo blanco que representa alrededor del 5 al 10 por ciento de las células en la sangre humana normal.

Monoclonal. Vea Clonal.

Mutación. Cambio en el ADN que constituye un gen.

Neutrófilo. Tipo de glóbulo blanco y el principal que actúa para combatir las infecciones. Las personas con algunos tipos de cáncer de la sangre, o aquellas que han recibido tratamiento (como la quimioterapia) para el cáncer, a menudo tienen bajos conteos de neutrófilos. Las personas con bajos conteos de neutrófilos son muy susceptibles a las infecciones.

Neutropenia. Disminución anormal de la cantidad de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, en la sangre.

Oncólogo. Médico que trata el cáncer.

Pancitopenia. Problema de salud en el cual hay una disminución de la cantidad de los tres tipos principales de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Patólogo. Médico que halla enfermedades examinando los tejidos y líquidos del cuerpo.

Petequias. Puntos de sangrado en la piel, del tamaño de la cabeza de un alfiler, que se presentan cuando una persona tiene un conteo bajo de plaquetas. A menudo se observan en las piernas, los pies, el tronco y los brazos. Las petequias se transforman de rojo a marrón y con el tiempo desaparecen. Dejan de desarrollarse ante el aumento de la cantidad de plaquetas.

Plaquetas. Células sanguíneas pequeñas e incoloras que se trasladan y se acumulan donde existe una herida. 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 llaman “trombocitos”.

Promielocito. Célula que se forma en la transición de una célula inmadura a una célula madura durante el ciclo de desarrollo para ciertos tipos de glóbulos blancos.

Quimioterapia. Tratamiento en el cual se usan medicamentos (sustancias químicas) para destruir células cancerosas.

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

Recaída/recidiva. Reaparición de la enfermedad después de haber estado en remisión luego de la terapia.

Remisión. Cuando los signos de una enfermedad desaparecen. Esto

normalmente ocurre después del tratamiento. Los términos “completa” y “parcial” a veces se usan para modificar el término “remisión”. Remisión completa significa que han desaparecido todos los indicios de la enfermedad. Remisión parcial significa que la enfermedad ha mejorado notablemente por el tratamiento, pero aún hay indicios residuales de la misma.

Resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés).

Característica celular que hace que las células sean resistentes a ciertos tipos de fármacos.

Resistencia al tratamiento. Cuando las células cancerosas continúan desarrollándose incluso después de administrar fármacos y/o tratamientos fuertes.

Sistema linfático. Sistema 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 células citolíticas naturales contenidos en dichas partes.

Transformación de Richter. En una pequeña cantidad de pacientes, la enfermedad progresiva. En estos pacientes, la leucemia linfocítica crónica toma las características de un linfoma agresivo. Este cambio no es un tipo de cáncer secundario, sino una transformación de las células de la leucemia linfocítica crónica.

Transfusión de plaquetas. Procedimiento que transfiere plaquetas de la sangre de un paciente a otro. A menudo, se necesitan aproximadamente seis donantes; cada uno debe contribuir una unidad de sangre para proporcionar suficientes plaquetas para aumentar el nivel de plaquetas de un paciente. Las transfusiones de plaquetas pueden ayudar a algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica. Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Blood Transfusion* (en inglés). Vea HLA; Aféresis.

Traslocación. Anomalía de los cromosomas en las células de la médula ósea o de los ganglios linfáticos que tiene lugar cuando una parte de un cromosoma se desprende y se adhiere al extremo de otro cromosoma. En una traslocación balanceada, el material genético se intercambia entre dos cromosomas distintos sin ganancia ni pérdida de información genética. Cuando tiene lugar una traslocación, se altera el gen en el que se produce la ruptura. Ésta es una forma de mutación somática que puede transformar al gen en un oncogén (gen que causa cáncer). Vea Mutación.

Trasplante de células madre. Vea Alotrasplante de células madre; Autotrasplante de células madre.

Trasplante de células madre de intensidad reducida. Tipo de alotrasplante. Los pacientes reciben dosis más bajas de fármacos de

quimioterapia y/o radioterapia para prepararlos para el trasplante de intensidad reducida. Es posible que este protocolo sea más seguro que un alotrasplante de células madre, especialmente para pacientes de edad avanzada. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Trasplante de médula ósea. Vea Alotrasplante de células madre; Autotrasplante de células madre.

Trombocitopenia. Trastorno que se caracteriza por la presencia de una cantidad insuficiente de plaquetas en la sangre.

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

Más información

Para obtener más información, consulte las siguientes publicaciones gratuitas de LLS:

Blood Transfusion (en inglés)

Efectos secundarios de la farmacoterapia

Información sobre la fatiga relacionada con el cáncer

Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes

La guía sobre la CLL: Información para pacientes y cuidadores

Las farmacoterapias para el cáncer de la sangre

Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre

Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento

Puede leer y descargar estas y otras publicaciones de LLS en español visitando www.LLS.org/materiales, o puede pedirlas en forma impresa comunicándose con un Especialista en Información de LLS al (800) 955-4572.

Visite www.LLS.org/resourcecenter y haga clic en “Suggested Reading” para acceder a publicaciones útiles en inglés sobre una amplia variedad de temas.

Referencias

- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):32-42.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(11):997-1007.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-5456.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-1174.
- Howlader N, Noone AM, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, www.seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, basado en la presentación de datos de SEER en noviembre de 2013, publicados en el sitio web de SEER en 2014. Consultado el 9 de junio de 2014.
- Jones JA, Byrd JC. How will B-Cell receptor targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-1460.
- Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, versión 1.2013: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11(3):257-627.

Notas

Notas

Notas

algún día es hoy



PIDA AYUDA A NUESTROS **ESPECIALISTAS EN INFORMACIÓN**

Los Especialistas en Información de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) ofrecen a los pacientes, sus familias y los profesionales médicos la información más reciente sobre la leucemia, el linfoma y el mieloma. Nuestro equipo está compuesto por enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales especializados en oncología y titulados a nivel de maestría que están disponibles por teléfono de lunes a viernes, de 9 a.m. a 9 p.m. (hora del Este).

Asistencia para copagos

El Programa de Asistencia para Copagos de LLS ayuda a los pacientes con cáncer de la sangre a cubrir el costo de las primas de los seguros médicos privados y públicos, entre ellos Medicare y Medicaid, y las obligaciones de los copagos. El apoyo para este programa se basa en la disponibilidad de fondos por tipo de enfermedad.

**Para obtener más información,
llame al 877.557.2672 o
visite www.LLS.org/copagos.**



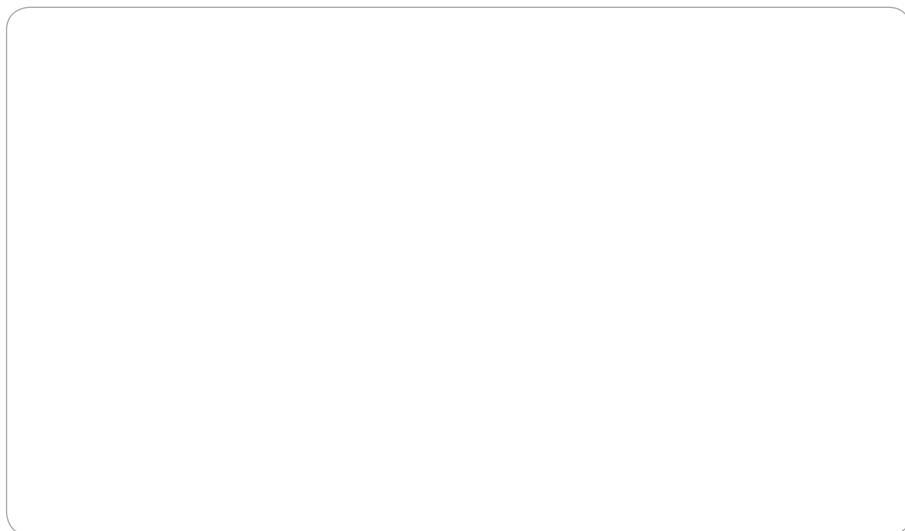
Para recibir un directorio completo de nuestros programas de servicios al paciente, comuníquese con nosotros al

800.955.4572 o www.LLS.org

(Puede solicitar los servicios de un intérprete).



Para obtener más información, comuníquese con:



o con:

Oficina central

1311 Mamaroneck Avenue, Suite 310, White Plains, NY 10605

Comuníquese con nuestros Especialistas en Información al **800.955.4572** (*puede solicitar los servicios de un intérprete*)

www.LLS.org

Nuestra misión:

Curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

LLS es una organización sin fines de lucro que depende de la generosidad de las contribuciones particulares, corporativas y de fundaciones para continuar con su misión.