



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Leucemia mieloide crónica (LMC) y
leucemia linfocítica crónica (LLC):**

**un recurso para
profesionales sanitarios**

Estimado/a colega:

Al grupo Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNCP) le complace enormemente presentar el programa de aprendizaje «Leucemias crónicas: un recurso para profesionales sanitarios».

Un equipo docente formado por personal de enfermería especializado que trabaja en el ámbito de la hematología/oncología, hematólogos y defensores del paciente ha colaborado para desarrollar este completo programa dedicado a la leucemia crónica.

Este programa presenta temas que son de interés en el enfoque de equipo multidisciplinar para la asistencia de pacientes con leucemia crónica y sus cuidadores. El personal de enfermería, otros profesionales sanitarios relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un papel importante en este proceso, y el HNNCP está entusiasmado por compartir con ustedes la información más reciente y las recomendaciones actualizadas respecto a aspectos singulares de la gestión de las necesidades del paciente a lo largo de la enfermedad.

El programa «Leucemia crónica: un recurso para profesionales sanitarios» ha sido posible gracias a las subvenciones de AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG y Pfizer AG.

En nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group y del equipo docente que ha trabajado en esta iniciativa, esperamos que el recurso «Leucemia crónica» les resulte de gran utilidad a la hora de atender a los pacientes con leucemia crónica.

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y contribuciones a este programa de aprendizaje.

Equipo docente:

Erik Aerts (Zúrich, Suiza)

Tina Brooks (Leicester, Reino Unido)

Yves Chalandon (Ginebra, Suiza)

Carol Krcmar (Alemania)

Giora Sharf (Netanya, Israel)

Tamar Tadmor (Haifa, Israel)

La finalización oportuna de este programa de aprendizaje sobre leucemia crónica no hubiera sido posible sin el apoyo editorial de Carol Krcmar (redactora médica).

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y contribuciones a este folleto:

Irene Caballes (Londres, Reino Unido)

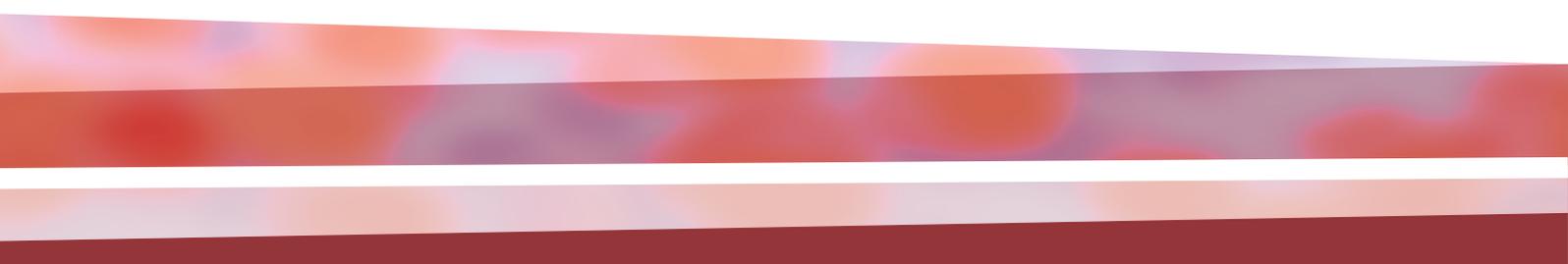
Leucemia crónica: un recurso para profesionales sanitarios, también está disponible en línea en www.hemcare.org

Fecha de elaboración: 09.2023

Copyright© 2023, HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Todos los derechos reservados

AbbVie AG, AstraZeneca, Novartis Pharma Switzerland AG y Pfizer AG no han influido en el contenido que se ha decidido incluir en el folleto.



Índice

Prólogo	3
Módulo I: Comprensión de la leucemia crónica	7
Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos . . .	13
Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos. . .	23
Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas	31
Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica.	47
Leucemia crónica - Glosario de términos	61



Datos breves

1. Las leucemias son cánceres de los tejidos hematopoyéticos, sobre todo la médula ósea.
2. La leucemia linfocítica crónica (LLC), que afecta con mayor frecuencia a adultos de edad avanzada, es un cáncer de un subtipo de glóbulos blancos, los linfocitos B.
3. La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia maligna poco frecuente que se origina en las células madre hematopoyéticas en la fase crónica de la enfermedad, invadiendo el sistema sanguíneo periférico.
4. La LLC surge de una o varias mutaciones adquiridas en el material genético de una sola célula de la médula ósea, en este caso, los linfocitos B CD5+.
5. El estado mutacional de los genes de las regiones variables de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) influye en la evolución natural de la LLC; las células mutadas permanecen estables o crecen más lentamente que las células no mutadas.
6. La LMC se asocia a una anomalía genotípica bien definida, el cromosoma Philadelphia (Ph), que se forma por una traslocación entre partes de los cromosomas 9 y 22. El oncogén que causa la leucemia, BCR-ABL1, es inestable y propenso a sufrir numerosas anomalías genómicas heterogéneas.
7. El gen ABL1 indica a las células que produzcan tirosina cinasa, que controla el crecimiento celular. Una producción excesiva de tirosina cinasa da como resultado una sobreproducción de granulocitos. Los granulocitos tienen el oncogén BCR-ABL1 que causa la LMC y se denominan células con leucemia o LMC.

Módulo I: Comprensión de la leucemia crónica

A. Epidemiología y fisiopatología de la leucemia linfocítica crónica (LLC)

- a. Epidemiología
- b. Fisiopatología
 - i. Causas y factores de riesgo
- c. Tipos

B. Epidemiología y fisiopatología de la leucemia mielógena crónica (LMC)

- a. Epidemiología
- b. Fisiopatología
 - i. Causas y factores de riesgo

Bibliografía

Introducción

Las leucemias son cánceres de los tejidos hematopoyéticos, sobre todo la médula ósea. Las células sanguíneas anómalas generalmente se detectan primero en la sangre, pero podrían afectar a otros sitios, como el bazo, los ganglios linfáticos, etc. Las células cancerosas no funcionan con normalidad y pueden provocar complicaciones, como infecciones y hemorragias.

La leucemia puede ser linfocítica o mieloide, dependiendo de las células originarias de la médula ósea que se vean afectadas.

La leucemia linfocítica crónica (LLC), también conocida como leucemia linfoide o linfocítica y linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), es un cáncer de un subtipo de glóbulos blancos, los linfocitos B. En la LLC hay una acumulación progresiva de linfocitos maduros, que suelen ser monoclonales o genéticamente idénticos. La LLC es un cáncer crónico o indolente que se manifiesta como una acumulación progresiva de linfocitos B maduros incompetentes. Se trata del cáncer hematológico más común.

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia maligna que se origina en las células madre hematopoyéticas en la fase crónica de la enfermedad, invadiendo el sistema sanguíneo periférico. La LMC también se denomina leucemia mielógena o mielocítica crónica. Es una clase de neoplasia maligna mieloproliferativa caracterizada por recuentos altos de glóbulos blancos, esplenomegalia u otros tipos de enfermedad extramedular. La LMC representa aproximadamente el 15 % de las leucemias en adultos.

En las últimas décadas se ha logrado entender mejor las transformaciones genéticas que conllevan la LLC y la LMC y cómo esas transformaciones afectan al pronóstico y al tratamiento. Los avances en el tratamiento, incluidos muchos tratamientos aprobados y nuevas combinaciones terapéuticas, han dado lugar a mejores tasas de remisión y supervivencia sin progresión, mejor calidad de vida y una supervivencia más prolongada en los pacientes. Hay tratamientos nuevos en fase de desarrollo que se están evaluando en ensayos clínicos.

Epidemiología y fisiopatología de la leucemia linfocítica crónica (LLC)

Epidemiología

Según las estimaciones sobre la LLC en EE. UU., para 2022

- se diagnosticarán unos 20 160 casos nuevos
- alrededor de 4410 personas morirán por LLC (Siegel 2022).

La LLC es el tipo de leucemia más frecuente en el mundo occidental y afecta principalmente a la población de edad avanzada, siendo 70 años la edad media de los pacientes. Más hombres que mujeres son diagnosticados de LLC y, en general, aproximadamente un 0,6 % de las personas padecerán LLC durante su vida. La LLC rara vez se da en personas menores de 40 años y es sumamente infrecuente en niños. Además de ser una característica distintiva de la enfermedad, las disfunciones inmunitarias asociadas a la LLC influyen en gran medida en la vigilancia inmunitaria, facilitan la progresión del tumor y, en última instancia, afectan a la evolución de la enfermedad. Por último, aunque la incidencia de la LLC se ha mantenido estable durante los últimos 20 años, la mortalidad relacionada con la LLC ha disminuido, y se calcula que la supervivencia en 2021 ha sido del 87,2 % (Sant 2020). Aunque la incidencia en Europa es parecida a la de EE. UU., en las poblaciones asiáticas es inferior que en las estadounidenses (Bassig 2016).

Fisiopatología

La LLC surge de una o varias mutaciones adquiridas en el material genético de una sola célula de la médula ósea, que de otro modo, se convertiría en un linfocito sano. En la LLC, los linfocitos B CD5+ sufren una transformación maligna. Se activan continuamente por la adquisición de mutaciones que llevan a la linfocitosis de los linfocitos B monoclonales. La acumulación adicional de anomalías genéticas y la posterior transformación oncogénica de los linfocitos B monoclonales provocan la LLC (Kikushige 2020). La acumulación progresiva de linfocitos B malignos fenotípicamente maduros tiene como consecuencia una acumulación inicial de estas células en la médula ósea y una eventual diseminación a los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides, lo que provoca esplenomegalia, hepatomegalia y síntomas sistémicos como fatiga, fiebre, sudores nocturnos, saciedad temprana y pérdida de peso involuntaria. Los órganos linfoides secundarios son el sitio principal de proliferación de las células con LLC.

A medida que progresa la LLC, la hematopoyesis anómala produce anemia, neutropenia, trombocitopenia y disminución de la producción de inmunoglobulinas. Puede aparecer [hipogammaglobulinemia](#) en hasta dos tercios de los pacientes, lo que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas. Los pacientes tienen una mayor susceptibilidad a la anemia hemolítica autoinmunitaria (con una prueba de antiglobulina directa positiva) y trombocitopenia autoinmunitaria.

La LLC es una enfermedad linfoproliferativa caracterizada habitualmente por una amplia gama de alteraciones inmunitarias que afectan tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa.

Puede evolucionar hacia una leucemia prolinfocítica de linfocitos B y puede transformarse en un linfoma no

Módulo I: Comprensión de la leucemia crónica

Hodgkin de grado superior. Alrededor del 2 % al 10 % de los casos de LLC se convierten en linfoma difuso de linfocitos B grandes, lo que se denomina transformación de Richter.

Mutación de IGHV

El estado mutacional de los genes de la variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) influye en la evolución natural de la LLC. El análisis de la mutación de IGHV distingue a los pacientes cuyas células con LLC expresan IGHV mutado con un 2 % o más de desviación de la secuencia de la línea germinal de IGHV (en estos pacientes la enfermedad suele ser indolente) de aquellos con LLC sin mutación con menos del 2 % de desviación (suelen tener una enfermedad más activa y resistente al tratamiento). Las células de IGHV mutadas permanecen estables o crecen a un ritmo más lento que las no mutadas. Aunque el IGHV no mutado antes era un marcador de un peor pronóstico, ya no es así, gracias al tratamiento con terapias dirigidas (p. ej., ibrutinib en primera línea) en las que los medicamentos dirigidos están disponibles como tratamiento de primera línea (Burger 2020) [ver módulo 4 para obtener información detallada sobre el tratamiento de la LLC].

Causas y factores de riesgo

Hay pocos factores de riesgo conocidos para la LLC. Los que se conocen incluyen:

- Edad: el riesgo de padecer LLC aumenta con la edad
- Sexo: La LLC es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres
- Exposición a ciertas sustancias químicas como determinados herbicidas (p. ej., Agent Orange)
- Antecedentes familiares de LLC o familiares con antecedentes de trastornos hematológicos
- Raza/origen étnico: La LLC es más común en América del Norte y Europa que en Asia. Los asiáticos que viven en EE. UU. no tienen un riesgo más alto que los que viven en Asia, por lo que el aumento del riesgo está más relacionado con la genética que con factores ambientales.

Tipos de LLC

Como se ha mencionado, en la LLC hay una cantidad significativa de linfocitos anómalos en la sangre circulante, la médula ósea y el tejido linfoide. En el LLC, la mayor parte de la enfermedad se encuentra en los ganglios linfáticos, la médula ósea y en otros tejidos linfoides, con pocas células anómalas en el sistema sanguíneo circulante. Por lo tanto, la LLC y el LLCP son básicamente manifestaciones diferentes de la misma enfermedad y se tratan de la misma manera (Wierda 2022).

La leucemia prolinfocítica (LPL) comparte algunas características con la LLC. Los prolinfocitos son formas inmaduras de linfocitos B o linfocitos T. Las leucemias prolinfocíticas tanto B como T se propagan más rápido que la LLC y el LLCP y generalmente responden al tratamiento, aunque son habituales las recidivas. El LLCP podría darse en pacientes que han tenido LLC.

Descripción general: Epidemiología y fisiopatología de la leucemia mieloide crónica (LMC)

La LMC es una neoplasia maligna que se origina en las células madre hematopoyéticas en la fase crónica de la enfermedad y está caracterizada por la presencia de células mieloides en diversas etapas de maduración en la sangre periférica y la médula ósea. Se sabe que la LMC está causada por la **oncoproteína** BCR-ABL1, una tirosina cinasa desregulada.

Desde la introducción del tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (TKI) en 2001, la LMC ha pasado de ser una enfermedad potencialmente mortal a una afección crónica tratable en la mayoría de los pacientes [ver el módulo 4 para obtener información detallada sobre el tratamiento de la LMC]. El tratamiento con TKI ha mejorado la supervivencia, y los pacientes que lo reciben suelen experimentar menos efectos secundarios que con la quimioterapia tradicional.

Epidemiología

Según las estimaciones sobre la LMC en EE. UU., para 2022:

- se diagnosticarán unos 8860 casos nuevos
- alrededor de 1200 personas morirán por la LMC (Siegel 2022).

La LMC es una enfermedad relativamente rara con tasas de incidencia que oscilan entre 1 y 1,5 casos por cada 100 000 personas/año, sin grandes diferencias geográficas o étnicas. La mediana de edad en el momento del diagnóstico se encuentra entre los 60 y 65 años en Europa, pero es inferior en países con poblaciones más jóvenes (Hochhaus 2017). Los pacientes mayores de 70 años representan más del 20 % de las personas con LMC, y los niños y adolescentes, < 5 %. La incidencia anual por cada 100 000 personas varía según la edad y oscila entre 1 y 2 en función de la edad de las respectivas poblaciones (Hehlmann 2020). La edad del paciente es una variable importante a la hora de tomar decisiones de tratamiento porque la supervivencia global (SG), las comorbilidades y el desarrollo de complicaciones están relacionados con ella (Hochhaus 2020).

Hay tres factores de riesgo conocidos para la LMC:

- Exposición a radiación: la exposición a altas dosis de radiación, como sucede al explotar una bomba atómica o tras un accidente en un reactor nuclear
- Edad: el riesgo de contraer LMC aumenta con la edad
- Sexo: la LMC es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.

Fisiopatología

La LMC ocurre cuando una célula hematopoyética progenitora pluripotente anómala empieza a tener una producción excesiva de células de todos los linajes mieloides, principalmente en la médula ósea, pero también en puntos extramedulares (bazo e hígado). Aunque predomina la producción de granulocitos, el clon neoplásico afecta a glóbulos rojos, megacariocitos, monocitos y algunos linfocitos T y B. Las células madre normales se conservan y pueden aparecer después de la supresión farmacológica del clon de la LMC (Kikushige 2020).

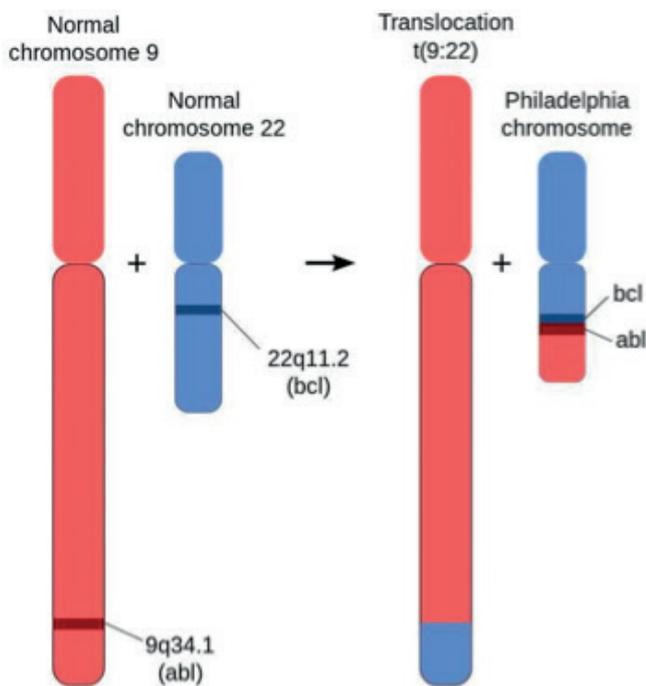


Figura 1. Formación del oncogén BCR-ABL1 Una parte del gen ABL1 del cromosoma 9 se trasloca y se fusiona con la parte restante del gen BCR en el cromosoma 22. La parte traslocada del cromosoma 9 da como resultado un oncogén, BCR-ABL1 (cromosoma Philadelphia). El oncogén BCR-ABL1 dirige la producción de una proteína anómala (mutada), la tirosina cinasa BCR-ABL1. Esta proteína enzimática anómala es el factor principal por el que las células madre normales se convierten en células leucémicas.

La LMC fue la primera enfermedad neoplásica asociada a una anomalía genotípica bien definida: el cromosoma Philadelphia. El cromosoma Philadelphia (Ph) está formado por una traslocación entre partes de los cromosomas 9 y 22 (figura 1). En esta traslocación, el gen ABL se separa del cromosoma 9 y el gen BCR (región del punto de ruptura) se separa del cromosoma 22, dando lugar a un gen de fusión, BCR-ABL1, también llamado t(9;22). El gen de fusión que causa la leucemia, u oncogén, BCR-ABL1, no se encuentra en las células normales y es inestable y propenso a desarrollar numerosas anomalías genómicas heterogéneas. BCR-ABL1 produce una nueva proteína que lleva a un crecimiento celular descontrolado, por lo que es un factor importante en la patogenia de la LMC (Shah 2022).

Más de 95 % de los pacientes con LMC tienen el cromosoma Ph y, en estos casos, la enfermedad se denomina LMC con Ph positivo (Ph+). Un pequeño porcentaje de pacientes con LMC tienen el gen BCR-ABL1, pero no tienen un cromosoma Ph detectable, lo que se denomina LMC con Ph negativo (Ph-). Algunas personas tienen niveles muy bajos de BCR-ABL1, pero no tienen LMC, como se demostró en un estudio fundamental en el que se encontraron cantidades muy reducidas de BCR-ABL en las células sanguíneas de personas por lo demás sanas (Biernaux 1995).

El gen ABL1 indica a las células que produzcan una proteína llamada tirosina cinasa, que envía señales sobre cuándo deben crecer y dividirse las células. El gen BCR-ABL1 anómalo produce una proteína anómala llamada tirosina cinasa BCR-ABL1, cuya producción excesiva indica a las células madre hematopoyéticas que aceleren la producción de granulocitos. Los granulocitos tienen el oncogén BCR-ABL1 que causa la LMC y, por eso, se denominan células leucémicas o células con LMC. Una sobreproducción de granulocitos provoca un aumento en el recuento de glóbulos blancos y un agrandamiento del bazo.

Con el tiempo, se producen mutaciones adicionales en algunas células madre con LMC, que impiden la maduración a glóbulos blancos normales. Estas células inmaduras, blastocitos, desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanos, lo que da como resultado complicaciones relacionadas con la enfermedad, como anemias, infecciones o hemorragias.

Las células madre con LMC expresan los marcadores CD26, proteína accesoria del receptor de interleucina 1 (IL1RAP) y CD93, y son la causa de la recidiva de la enfermedad y de la progresión a crisis blástica (Kumar 2021). Identificar los distintos subgrupos de células madre leucémicas podría permitir hacer predicciones sobre los pacientes que tendrán resistencia al tratamiento o progresarán a la fase blástica (Minciacchi 2021).

Módulo I: Comprensión de la leucemia crónica

Bibliografía

- Bassig BA, Au WY, Mang O, et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiol* 2016; 42:15-23
- Biernaix C, Loos M, Sels A, Huez G, Stryckmans P. Detection of major bcr-able gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood* 1995; 86:3118-3122
- Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473
- Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *HemaSphere* 2020; 4:5(e468). <http://dx.doi.org/10.1097/>
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematop* 2020; 60:146-158
- Kumar R, Krause DS. Recent advances in understanding chronic myeloid leukemia: where do we stand? *Faculty Reviews* 2021; 10:(35); <https://doi.org/10.12703/r/10-35>
- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2020; 116:3724-3734
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Chronic Myeloid Leukemia. Disponible en: [Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org). Consultado en agosto de 2022
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>
- Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consultado en agosto de 2022

Datos breves

1. El diagnóstico de LLC requiere la presencia de $\geq 5 \times 10^9/l$ linfocitos B en sangre periférica mantenidos durante al menos 3 meses (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)
2. Como la LLC se diagnostica principalmente en adultos de edad avanzada, suele haber comorbilidades. La presencia de varias comorbilidades (≥ 2) es un factor predictivo independiente del desenlace clínico, no relacionado con la edad ni el estadio de la enfermedad; por eso hay que hacer una evaluación del estado de rendimiento
3. Hay dos sistemas de clasificación por estadios que se suelen usar en la LLC. El sistema de Rai se basa en la linfocitosis y el sistema de Binet estratifica a los pacientes según el número de áreas afectadas y el nivel de hemoglobina y plaquetas.
4. Los marcadores de pronóstico de la LLC incluyen anomalías citogenéticas como la depleción de 13q [del(13q)], del(17p), trisomía 12 y del(11q), así como el estado mutacional de los genes de la variable de cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) del receptor de células B
5. El estado mutacional de IGHV es un factor predictivo importante de los resultados de supervivencia: la ausencia de mutación se asocia con un mal pronóstico y una supervivencia significativamente menor que la presencia de mutación. Se trata de un marcador estable, es decir, no tiende a cambiar con el tiempo o después del tratamiento.
6. Los factores de pronóstico adverso en la LLC son: patrón difuso de afectación de la médula ósea; afectación de los ganglios linfáticos (tamaño, lugares de afectación); edad avanzada; tiempo de duplicación de linfocitos (el tiempo que tarda en duplicarse el recuento de linfocitos) de menos de un año; aumento de la fracción de prolinfocitos (una forma temprana del linfocito) en la sangre.

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

- A. Establecimiento del diagnóstico de LLC como base para las decisiones de tratamiento
 - a. Introducción
- B. Diagnóstico
 - a. Presentación del paciente
 - b. Evaluación inicial
 - c. Diagnóstico diferencial
- C. Clasificación por estadios clínicos
- D. Factores de pronóstico
 - a. Índice de pronóstico internacional
 - b. Anomalías citogenéticas
 - c. Alteraciones inmunitarias

Bibliografía

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Establecimiento del diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (LLC) como base para el tratamiento

Introducción

Es importante identificar los biomarcadores de pronóstico y predictivos no solo para asesorar al paciente, sino también para planificar el seguimiento o seleccionar el tratamiento (ver módulo 4 y 5). Los biomarcadores de pronóstico separan grupos de pacientes con diferentes desenlaces independientemente del tratamiento. Los biomarcadores predictivos aportan información sobre el posible beneficio de un tratamiento específico y se pueden utilizar en el proceso de toma de decisiones clínicas (Montserrat 2019).

Los biomarcadores de pronóstico en la leucemia linfocítica crónica (LLC) son el estadio clínico, el estado mutacional de IGHV, las anomalías genéticas y el tiempo de duplicación de los linfocitos.

La observación sin tratamiento es el tratamiento estándar para pacientes asintomáticos sin anemia, neutropenia o trombocitopenia; por lo tanto, la mayoría de los pacientes no requieren tratamiento en el momento del diagnóstico (Shadman 2023). En este sentido, un reto clave en el momento del diagnóstico es determinar si los pacientes en estadio temprano/asintomáticos requerirán tratamiento y, en consecuencia, cuándo lo harán, y de ahí el interés por identificar factores pronósticos sólidos en los que basar el tiempo hasta el primer tratamiento (<https://haematologica.org/article/view/8779#author-1> „Baliakas 2019b).

La clasificación por estadios de la enfermedad, así como las pruebas de anomalías genéticas y citogenéticas específicas y los procedimientos de imagen no se recomiendan durante el periodo de observación y espera, sino cuando aparecen síntomas clínicos (Eichhorst 2021).

Diagnóstico

Evaluación inicial

Una de las finalidades de la realización de pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de LLC es verificar la enfermedad y descartar otras enfermedades linfoproliferativas que pueden simular LLC (cuadro 1). Aproximadamente el 70% de los pacientes se diagnostican a partir de una linfocitosis inexplicada descubierta incidentalmente y no presentan síntomas en el momento del diagnóstico. La citometría de flujo de sangre periférica con inmunofenotipado utilizando marcadores de superficie celular es adecuada para el diagnóstico de LLC y generalmente no se requiere biopsia de médula ósea

(Wierda 2022; Burger 2020). El diagnóstico de LLC, según lo establecido por el iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), requiere la presencia de $\geq 5 \times 10^9/L$ de linfocitos B en la sangre periférica, sostenida durante al menos 3 meses (Hallek 2018). Aunque la LLC puede sospecharse en pacientes con $< 5 \times 10^9/L$ de linfocitos B en sangre, en ausencia de linfadenopatía u organomegalia (detectada mediante exploración física o estudios de imagen), o de citopenias o síntomas clínicos relacionados con la enfermedad, esta anomalía se define como linfocitosis B monoclonal (MBL) (Hallek 2018). En un pequeño número de casos, la MBL progresa a LLC. Ahora se acepta generalmente que si los linfocitos B periféricos son $< 5 \times 10^9/L$ y hay linfadenopatía y/o esplenomegalia, se diagnostica linfoma linfocítico pequeño (SLL) en lugar de LLC (Eichhorst 2021).

Cuadro 1: Evaluación inicial de los pacientes con LLC

Pruebas para establecer un diagnóstico

- HC, recuento diferencial
- Inmunofenotipificación de linfocitos de sangre periférica

Evaluación antes del tratamiento

- Antecedentes y exploración física centrada en las zonas donde se encuentran los ganglios y en el tamaño del hígado y del bazo
- Estado de rendimiento
- HC, recuento diferencial
- Bioquímica sérica, inmunoglobulina sérica, prueba de antiglobulina directa
- Radiografía de tórax
- Estado de las enfermedades infecciosas
- Aspirado/biopsia de médula (si está indicado clínicamente)

Pruebas adicionales para determinar el pronóstico o tratamiento

- Citogenética molecular (FISH) para detectar +12, del(11q), del(13q), del(17p)
- Estado mutacional de IGHV
- Mutación de TP53
- Cariotipo convencional en linfocitos de sangre periférica¹ (si está indicado)
- $\beta 2$ -microglobulina sérica
- Exploración por TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis
- Exploraciones por RM y TEP
- Biopsia/extirpación de ganglios linfáticos (rara vez se utiliza en la LLC)
- Ecografía abdominal²

HC: hemograma completo; TC: tomografía computarizada; FISH: hibridación fluorescente in situ; IGHV: cadena pesada de inmunoglobulina; RM: resonancia magnética; TEP: tomografía por emisión de positrones

¹ La cariotipificación convencional de linfocitos de sangre periférica podría ser útil antes del tratamiento, si está disponible.

² Se usa en algunos países para supervisar linfadenopatías y organomegalias

Adaptado de: Hallek 2018; Wierda 2022

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

La citometría de flujo de sangre periférica con inmunofenotipificación mediante marcadores de superficie celular es adecuada para diagnosticar LLC, y no suele ser necesaria una biopsia de médula ósea (Wierda 2022; Burger 2020).

Se recomienda realizar otras pruebas para ayudar a predecir el pronóstico, evaluar la carga tumoral o fundamentar las decisiones de tratamiento. La indicación para el tratamiento no depende de los resultados de estas pruebas, sino del estadio clínico del paciente y de sus síntomas (Hallek 2018) (ver a continuación la clasificación por estadios clínicos).

Presentación del paciente

Se debe realizar una anamnesis y una exploración física que incluya la medición del tamaño del hígado y del bazo y los ganglios linfáticos palpables. También hay que evaluar el estado de rendimiento del paciente. Como la LLC se diagnostica principalmente en adultos de edad avanzada, suele haber comorbilidades, y se ha demostrado que la presencia de varias (≥ 2) es un factor predictivo independiente del desenlace clínico, no relacionado con la edad ni el estadio de la enfermedad (Goede 2014).

Los síntomas de presentación suelen estar relacionados con linfadenopatías. Aproximadamente del 20% al 50% presentan síntomas de hepatoesplenomegalia, y aproximadamente del 5% al 10% presentan una pérdida de peso involuntaria del 10% o más del peso corporal en un periodo de 6 meses (Shadman 2023). La fatiga, cuando está presente, puede considerarse grave.

La existencia de síntomas «B» podría señalar una enfermedad más activa y ser indicativa de la necesidad de instaurar tratamiento. Los síntomas «B» son:

- Pérdida de peso inexplicable $> 10\%$ del peso corporal en los 6 meses anteriores
- Fatiga intensa (incapacidad para trabajar o realizar actividades de la vida diaria)
- Fiebre $> 38^\circ\text{C}$ durante al menos 2 semanas sin indicios de infección
- Sudores nocturnos abundantes durante más de un mes sin indicios de infección

Se describen ganglios linfáticos indoloros y agrandados en más de la mitad de los nuevos pacientes con LLC. Los ganglios pueden volverse dolorosos o crecer juntos formando grandes masas de tejido linfoide. Podría haber ganglios agrandados incluso en ausencia de un recuento elevado de leucocitos. El número y el tamaño de los ganglios linfáticos agrandados se tienen en cuenta en el diagnóstico y el tratamiento. El término «linfadenopatía generalizada» se refiere al aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de todo el cuerpo.

Diagnóstico diferencial

Es importante verificar que el paciente tenga LLC y no otra enfermedad linfoproliferativa que se parezca a la LLC. Otras entidades de linfoma que hay que diferenciar de la LLC son:

- La leucemia de células pilosas: un cáncer raro de los linfocitos que tiende a progresar lentamente. Las células cancerosas son un tipo de linfocito B, pero diferente del que se observa en la LLC. Los linfocitos tienen unas proyecciones finas en la superficie que los hacen parecer «peludos».
- La leucemia de linfocitos granulares grandes (LLGG): las células cancerosas son grandes y tienen características de linfocitos T o de linfocitos citolíticos naturales (NK). La mayoría de las LLGG crecen lentamente, pero unas pocas son más agresivas.
- Las manifestaciones leucémicas del linfoma de células del manto
- El linfoma leucémico de zona marginal
- El linfoma esplénico de zona marginal con linfocitos vellosos circulantes
- El linfoma folicular
- El linfoma linfoplasmocitario (Eichhorst 2021; Hallek 2018)

Clasificación por estadios clínicos

Hay dos sistemas de clasificación por estadios que se suelen usar en la LLC: el sistema de Rai y el sistema de Binet. El sistema de Rai se basa en la linfocitosis. Es decir, el paciente debe tener un número alto de linfocitos en sangre y médula ósea que no se pueda relacionar con ninguna otra causa, como una infección.

El sistema de clasificación por estadios de Binet estratifica a los pacientes en tres grupos de pronóstico según la cantidad de áreas involucradas y el nivel de hemoglobina y plaquetas y, al igual que el sistema de clasificación por estadios de Rai, proporciona una correlación significativa con el desenlace clínico. Ambos sistemas se basan en pruebas físicas (es decir, la presencia de afectación de los ganglios linfáticos y el agrandamiento del bazo o del hígado) y parámetros sanguíneos para evaluar el grado de carga tumoral.

La enfermedad en estadio asintomático temprano, según lo determinado por cualquiera de los sistemas en la **tabla 1**, no requiere una evaluación de riesgo adicional. Se debe ver a los pacientes a intervalos de tres meses después del primer año y luego hacer un seguimiento cada 3 a 12 meses dependiendo de la carga y la dinámica de la enfermedad (**ver módulo 4**).

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Tabla 1. Sistemas de clasificación por estadios de Binet y de Rai para la LLC

Estadio	Definición	
Sistema de Binet		
Binet A	Hb \geq 100 g/L (6.21 mmol/L), plaquetas \geq 100 x 10 ⁹ /L, < 3 sitios linfoides afectados ¹	
Binet B	Hb \geq 100 g/L (6.21 mmol/L), plaquetas \geq 100 x 10 ⁹ /L, \geq 3 sitios linfoides afectados ¹	
Binet C	Hb < 100 g/L (6.21 mmol/L), plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	
Sistema de Rai		
Riesgo bajo	Rai 0	Linfocitos > 5 x 10 ⁹ /L
Riesgo intermedio	Rai I	Linfocitosis y linfadenopatía
	Rai II	Linfocitosis y hepatomegalia o esplenomegalia con o sin linfadenopatía
Riesgo alto	Rai III	Linfocitosis y Hb < 110 g/l (6,83 mmol/l) con o sin linfadenopatía u organomegalia
	Rai IV	Linfocitosis y plaquetas < 100 x 10 ⁹ /l con o sin linfadenopatía u organomegalia

LLC: leucemia linfocítica crónica; Hb: hemoglobina
¹ El sistema de Binet tiene en cuenta cinco lugares de afectación posibles: linfadenopatía cervical, axilar, inguinal (unilateral o bilateral), bazo e hígado. La afectación se evalúa únicamente mediante la exploración física y no tiene en cuenta los resultados de los estudios de imágenes para establecer el estadio.
 Adaptado de Eichhorst 2021

Factores de pronóstico

Los biomarcadores de pronóstico (**cuadro 2**) evalúan el riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte y ayudan a los médicos con algunos aspectos del asesoramiento del paciente, como la determinación de la frecuencia del seguimiento y la identificación de los pacientes aptos para el tratamiento temprano adaptado al riesgo (Cohen 2020). Las anomalías citogenéticas más comúnmente definidas, y por tanto pronósticas de la LLC incluyen anomalías citogenéticas como la depleción de 13q [del(13q)], del(17p), trisomía 12 y del(11q), así como el estado de mutación de los genes de la variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) del

receptor de linfocitos B (Burger 2020). Es característico que, en los pacientes con uno o más marcadores de alto riesgo, del(17p), del(11q) o IGHV no mutado, el tiempo transcurrido hasta el tratamiento inicial sea más corto y las remisiones después del tratamiento duren menos que en los pacientes con los siguientes marcadores de LLC de bajo riesgo: del (13q), trisomía 12 o IGHV mutado. En general, la importancia de los marcadores de pronóstico podría variar en función de la población de pacientes, las pautas posológicas y los resultados clínicos que se evalúan (Wierda 2022). Muchos de los factores se generaron durante el tiempo en que se usaba la quimioterapia o la inmunoterapia, así que es posible que los tratamientos más nuevos y más eficaces afecten al pronóstico.

Cuadro 2. Biomarcadores de pronóstico consolidados en la LLC

Estadio	Definición
Factores del receptor	Edad, sexo
Marcadores de la enfermedad	Sistemas de clasificación por estadios de Rai y de Binet
Expresión de antígenos	CD38, ZAP70, CD49d/VLA-4
Serología	Lactato deshidrogenasa, beta-2-microglobulina, timidina cinasa
Genética	del(17p), mutación del gen TP53
Inmunogenética	IGHV

Fuente: Cohen 2020

Índice de pronóstico internacional para la LLC (CLL-IPI)

En 2016, se creó un nuevo modelo de pronóstico que permitió abordar de forma más específica la LLC (International CLL-IPI working group 2016). Este índice calcula el riesgo de progresión y el tiempo transcurrido hasta el tratamiento inicial en pacientes con enfermedad en estadio temprano y clasifica el riesgo (bajo, intermedio, alto o muy alto) basándose en factores de riesgo individuales ponderados. Actualmente es el sistema de pronóstico más importante en la LLC (**tabla 2**). Los sistemas de clasificación por estadios de Rai y Binet están incorporados en este índice, pero no reconocen la diversidad biológica de la LLC ni predicen la respuesta a los tratamientos modernos.

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Tabla 2. Resumen de la puntuación CLL-IPI e índice de pronóstico de la LLC

Variable	Factor adverso	Puntuación
TP53(17p)	Deleción o mutación	4
IGHV	No mutado	2
β 2-microglobulina	> 3.5 mg/L	2
Estadio clínico	Binet B/C o Rai I-IV	1
Edad	> 65	1
Puntuación de pronóstico		0-10
Grupo de riesgo	Puntuación	
Bajo (no requiere tratamiento)	0-1	
Intermedio (ningún tratamiento a menos que la enfermedad sea muy sintomática)	2-3	
Alto (tratar a menos que el paciente esté asintomático)	4-6	
Muy alto (tratar con medicamentos nuevos o tratamiento en un ensayo clínico en lugar de quimioterapia)	7-10	

El CLL-IPI combina parámetros genéticos, bioquímicos y clínicos en un modelo de pronóstico, discriminando cuatro subgrupos de pronóstico. Permite gestionar de manera más específica a los pacientes con LLC en la práctica clínica y en los ensayos clínicos (International CLL-IPI working group, 2016). El índice hace hincapié en la importancia de incluir el estado mutacional de IGHV en la evaluación inicial de los pacientes con LLC como requisito previo al tratamiento, otorgando a esta variable una puntuación de 4 en el CLL-IPI (Hallek 2018) (tabla 2).

Una nota de precaución: la mayoría de los modelos de predicción se desarrollaron basándose en personas tratadas con inmunquimioterapia, y no se debe asumir que estos factores predictivos funcionen en el contexto de otros tratamientos como los inhibidores de BTK o de BCL2 (Montserrat 2019).

Anomalías citogenéticas

Los investigadores han estudiado durante muchos años las aberraciones genéticas asociadas con la LLC para comprender mejor el desarrollo y la evolución de la enfermedad y mejorar la estratificación del riesgo. Los indicios hasta la fecha señalan que la complejidad citogenética, es decir, la presencia de varias aberraciones cromosómicas, podría usarse como marcador predictivo del pronóstico y de la respuesta al tratamiento (tabla 3).

Aproximadamente el 80 % de los pacientes con LLC no tratada tienen anomalías citogenéticas, que se detectan mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) (Wierda 2022). Los estudios de la LLC con FISH no se pueden usar para diagnosticar la LLC porque las anomalías se ven en otros trastornos linfoproliferativos.

Varios estudios han indicado que algunas aberraciones genómicas, en particular del(17p) y el estado mutacional de TP53, guardan una relación más estrecha con el desenlace clínico, y se recomienda evaluarlas en todos los pacientes con LLC antes de instaurar el tratamiento (Tausch 2020; Hallek 2018). La anomalía de del(17p) se observa con mayor frecuencia en pacientes con LLC que ya han recibido tratamiento antes, lo que sugiere que podría producirse adquisición o expansión de clones de LLC con del(17p) durante el tratamiento.

Los marcadores tumorales para la evaluación del pronóstico forman parte de los antecedentes genómicos del clon maligno, particularmente el gen TP53 (también denominado proteína tumoral TP53, antígeno tumoral celular TP53) y el estado de hipermutación somática del gen IGHV reorganizado expresado por la inmunoglobulina del receptor de linfocitos B clonotípicos. Sin embargo, no existe una anomalía citogenética específica en la LLC. La mutación de TP53 se observa en alrededor del 10 % al 15 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y es frecuente en pacientes con del(17p). El pronóstico es menos favorable si ambas anomalías están presentes.

El estado mutacional de IGHV es un factor predictivo importante de los resultados de supervivencia. El IGHV no mutado se asocia a un mal pronóstico y a una supervivencia significativamente menor en comparación con el IGHV mutado, independientemente del estadio de la enfermedad (Hamblin 1999). Se trata de un marcador estable, es decir, no tiende a cambiar con el tiempo, por lo que las pruebas se suelen llevar a cabo una vez. Las pruebas del estado mutacional de IGHV son necesarias para planificar el tratamiento cuando se considera la inmunquimioterapia.

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Notch1 participa en muchos procesos fisiológicos de las células normales en las que regula el crecimiento, la apoptosis y la diferenciación. Las mutaciones de NOTCH1, que se producen en aproximadamente el 5% al 12% de los pacientes en el momento del diagnóstico, se encuentran principalmente en la forma no mutada IGHV más agresiva de LLC y a menudo se correlacionan con la trisomía 12 (Tardivon 2021). La frecuencia de la mutación parece aumentar con la progresión de la enfermedad, alcanzando hasta el 31% en pacientes diagnosticados posteriormente con síndrome de Richter (una transformación a linfoma difuso de células B grandes) y en el 21% de los pacientes quimiorrefractarios (se asocia con un mayor riesgo de (conocida como transformación de Richter).

Las mutaciones del gen SF3B1 dan lugar a un procesamiento disfuncional de las proteínas. Si esta mutación está presente, puede causar una progresión acelerada de la enfermedad y se asocia a un resultado menos favorable.

El cariotipo complejo está presente cuando hay tres o más aberraciones estructurales o numéricas en los cromosomas de una muestra dada. Los pacientes con 5 o más aberraciones tuvieron una supervivencia general más corta que los que tenían 3 o 4, independientemente de otros factores, según un estudio (Baliakas 2019a). No obstante, en ese estudio también se vio que en los pacientes con cariotipo complejo en combinación con aberraciones numéricas específicas, como copias adicionales de los cromosomas 12 y 19, la evolución de la enfermedad era indolente (Baliakas 2019a). Los autores concluyeron que el cariotipo complejo definido como la presencia de ≥ 3 anomalías numéricas o estructurales detectadas por análisis de bandas convencionales (CBA) no debe considerarse desfavorable en la LLC de forma generalizada, debido a la naturaleza heterogénea de esta enfermedad. Mientras que un cariotipo complejo alto (≥ 5 aberraciones) tiene un pronóstico adverso, un cariotipo

Tabla 3. Anomalías citogenéticas y de otro tipo y su relevancia para el pronóstico¹

Anomalía	Riesgo asociado/desenlaces
del(13q)	Aproximadamente un 55 % en el momento del diagnóstico; si no hay otra anomalía presente, indica un resultado favorable, progresión de la enfermedad indolente
del(17p)	< 10 % en el momento del diagnóstico, ≤ 30 % en la enfermedad recidivante/resistente; a menudo junto con otras anomalías; riesgo desfavorable/alto
del(11q)	10 % de los pacientes con enfermedad en estadio temprano, 25 % de los pacientes no tratados con enfermedad en estadio avanzado; enfermedad de alto riesgo/agresiva
Trisomía +12	En un 10 %-20 % de los pacientes; riesgo intermedio (si es solo una anomalía citogenética), riesgo más alto (si se da junto con otras anomalías)
Mutaciones del gen Notch1	Un 10 %-15 % tienen mutación, progresión de la enfermedad más agresiva, desenlaces desfavorables
Mutación/alteración del gen TP53	Un 10 %-15 % en el momento del diagnóstico, generalmente junto con del(17p); el gen natural tiene desenlaces favorables; si está mutado, la progresión de la enfermedad es más rápida, identifica una enfermedad de riesgo desfavorable/alto; es indicativo de mala respuesta a la IQT o recidiva temprana
Mutaciones del gen SF3B1	Un 10 %-15 % tienen mutación; progresión más rápida de la enfermedad, desenlaces menos favorables
IGHV	Un 40 % no mutado en el momento del diagnóstico identifica un riesgo desfavorable/alto; un 60 % mutado en el momento del diagnóstico predice desenlaces favorables
Cariotipo complejo (CC) ²	≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas en más de una célula en el cariotipo; riesgo desfavorable/alto
Duplicación de linfocitos en sangre	Duplicación en un plazo de un año asociada a un mayor riesgo; es necesario un seguimiento detenido
CD38	La expresión de CD38 es un indicador de un riesgo más alto
Beta-2 microglobulina	Se asocia a una mayor extensión de la enfermedad
CD49d	La expresión de CD49 es un indicador de enfermedad de mayor riesgo
ZAP-70	El aumento de la expresión puede estar asociado a enfermedad de mayor riesgo

¹ Esta tabla proporciona información útil del pronóstico de la supervivencia y del tiempo hasta la progresión en pacientes que han recibido tratamiento
² Se basa en los resultados del cariotipo metafásico de células con LLC estimuladas con CpG
 CD: designación de grupo; IQT: inmunoterapia; del: deleción; ZAP: proteína cinasa 70 asociada a la cadena zeta
 Adaptado de: Hallek 2019; Wierda 2022

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

complejo bajo e intermedio es clínicamente relevante solo si coexiste con aberraciones de TP53 (Baliakas 2019a).

Alteraciones inmunitarias

La LLC se caracteriza por alteraciones inmunitarias complejas, las cuales, en última instancia, se manifiestan como disfunciones inmunitarias de relevancia clínica, como por ejemplo, fenómenos autoinmunitarios y un mayor riesgo de infecciones. Las manifestaciones autoinmunitarias de la LLC pueden incluir citopenias autoinmunitarias, trombocitopenia inmunitaria, aplasia pura de glóbulos rojos y granulocitopenia autoinmunitaria. Un mayor riesgo de infección depende de las disfunciones inmunitarias subyacentes relacionadas con la LLC. Teniendo en cuenta la situación pandémica actual, cabe mencionar que los pacientes con LLC pueden verse gravemente afectados por la infección por SARS-CoV-2, y parecen tener un mayor riesgo de infección especialmente los de edad avanzada.

La desregulación inmunitaria también provoca un aumento del riesgo de segundas neoplasias malignas (Vitale 2021). Los factores relacionados con la LLC, como la pérdida de la vigilancia inmunitaria junto con la edad avanzada, contribuyen a la aparición de segundas neoplasias malignas.

Marcadores de la superficie celular

Hay una elevación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la LLC que se ha investigado por influir en el pronóstico de la enfermedad. Se ha visto que el cociente linfocitos T:linfocitos B monoclonales (LBM) malignos es un factor predictivo independiente del tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento en la LLC en estadio temprano, y los cocientes CD4: LBM y CD8: LBM más altos predicen una mayor supervivencia global. Un cociente CD4:CD8 reducido (o invertido) se ha asociado a varias situaciones desfavorables, como estadios avanzados de la enfermedad, un factor predictivo de infecciones respiratorias recurrentes, y un menor tiempo hasta el primer tratamiento, así como una supervivencia sin progresión y una supervivencia global más cortas (Vitale 2021)

Otros factores de riesgo

La beta-2 microglobulina es una proteína liberada por diferentes tipos de células, incluidas las de la LLC. Los niveles altos se asocian a una progresión más temprana de la LLC. ZAP-70 es una proteína que se expresa cerca de la superficie de la membrana de los linfocitos T y desempeña un papel clave en la señalización de los linfocitos T. Un nivel alto de lactato deshidrogenasa (LDH), una proteína presente en la mayoría de las células, es indicativo de daño celular y podría ser un signo de progresión de la enfermedad.

Otros factores de pronóstico adverso:

- Patrón difuso de afectación de la médula ósea (sustitución más generalizada de la médula normal por leucemia)
- Afectación de los ganglios linfáticos (tamaño, lugares de afectación)
- Edad avanzada
- Tiempo de duplicación de linfocitos (tiempo que tarda en duplicarse el recuento de linfocitos) inferior a un año
- Aumento de la fracción de prolinfocitos (una forma temprana del linfocito) en la sangre

Perspectivas futuras sobre el diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica

Los avances en la predicción de los desenlaces de la LLC han sido modestos, mientras que los progresos con los tratamientos han sido excepcionales. Las mutaciones en Notch1, SF3B1 y BIRC3, entre otras, y el cariotipo complejo podrían aportar información importante a los modelos de pronóstico, pero requieren estandarización, armonización, validación y más estudios (Montserrat 2019). Se necesitan estudios específicos en pacientes con LLC con IGHV mutado y no mutado y otros subgrupos genéticos, así como en los ámbitos de la resistencia a los fármacos, la selección clonal, el riesgo de transformación y los acontecimientos adversos, entre otros, para ampliar los conocimientos actuales sobre la predicción de desenlaces en estos pacientes (Montserrat 2019). En la era de las terapias dirigidas, los nuevos biomarcadores predictivos, como las mutaciones de la vía BCL-2 y BCR para identificar a pacientes con enfermedad recidivante/resistente que deben ser considerados aptos para recibir tratamiento en nuevos ensayos clínicos, requerirán más investigación (Cohen 2020).

Módulo II: LLC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Bibliografía

- Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood* 2019a; 133:1205-1216
- Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019b; 104. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195032>
- Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383:460-473
- Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, et al. An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy. *Cancers* 2020; 12, 894; doi:10.3390/cancers12040894
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021;32:23-33
- Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014; 99:1095-1100
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760
- Hamblin TJ, Dabis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1848-1854
- International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2016; 17:779-790
- Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705
- Tardivon D, Antoszewski M, Zanger N, et al. Notch signaling promotes disease initiation and progression in murine chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137:3079-3092.
- Tausch E, Beck P, Schlenk RF, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica* 2020; 105:2440-2447
- Vitale C, Boccillato E, Comba L, et al. Impact of immune parameters and immune dysfunctions on the prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancers* 2021; 13:3856G
- Wierda, WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 3.2022. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consultado: agosto de 2022

Datos breves

1. La LMC se divide en 3 fases: crónica, acelerada y blástica, según la cantidad de blastocitos inmaduros que se encuentran en la sangre y la médula ósea.
2. La evaluación diagnóstica debe incluir lo siguiente: exploración física, electrocardiograma, perfil bioquímico, hemograma completo (HC) y diferencial, aspirado de médula ósea para morfología y citogenética y detección del transcrito de BCR-ABL1 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o del cromosoma Ph mediante hibridación fluorescente in situ (FISH).
3. Se utilizan varios sistemas para definir la LMC en fase avanzada, que se basan en el porcentaje de blastocitos en la sangre periférica o la médula ósea, el recuento de plaquetas y la presencia de esplenomegalia.
4. Los factores asociados con un pronóstico menos favorable en el momento del diagnóstico inicial son: estadio avanzado, edad ≥ 60 años, esplenomegalia, recuento de plaquetas muy alto/muy bajo, \uparrow recuento de blastocitos y \uparrow recuento de basófilos en sangre periférica.
5. Desde la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa, la mayoría de los pacientes ahora mueren por causas distintas a la leucemia mientras aún están en remisión.

Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

- A. Establecimiento del diagnóstico de LMC como base para las decisiones de tratamiento
 - a. Introducción
 - b. Clasificación y fases
 - c. Diagnóstico
 - i. Presentación del paciente
 - ii. Evaluación inicial
 - iii. Evaluación en estadio avanzado
 - iv. Sistemas avanzados de clasificación de estadios avanzados
 - v. Diagnóstico diferencial
 - vi. Pruebas y procedimientos
- B. Factores pronósticos
 - a. Fase crónica
 - b. Fase avanzada

Bibliografía

Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Establecimiento del diagnóstico de LMC

Introducción

En pacientes asintomáticos, la LMC se suele descubrir durante una consulta médica de rutina o al examinar análisis de sangre rutinarios (Jabbour 2020). La ausencia de síntomas es más habitual en la fase crónica y, a la mayoría de los pacientes, aproximadamente un 85 %, se les diagnostica durante esta fase (Apperley 2015). La progresión de la enfermedad, en general, va de la fase crónica a la acelerada y a la blástica, aunque algunos pacientes progresan directamente de la fase crónica a la blástica, sin mostrar ninguna manifestación típica de la fase acelerada (Jabbour 2020).

Clasificación y fases

La LMC se puede clasificar en tres fases: crónica, acelerada y blástica, según la cantidad de blastocitos inmaduros que se encuentran en la sangre y la médula ósea (tabla 1).

La LMC progresa muy lentamente en la fase crónica y puede tardar de meses a varios años en pasar a la siguiente fase. La enfermedad en fase crónica sin tratar progresará en última instancia a la fase acelerada o blástica en un promedio de tres a cinco años (Sawyers 1999). En la fase acelerada, hay un aumento en el número blastocitos mieloides inmaduros y, a menudo, se producen nuevos cambios cromosómicos u otras mutaciones, además de la del cromosoma Philadelphia (Ph).

La progresión de la fase crónica a la blástica es pertinente para el pronóstico y el tratamiento, aunque los límites clínicos y morfológicos entre estas etapas son imprecisos a

veces. Las pruebas, como la inmunocitología por citometría de flujo y la histoquímica, permiten evaluar con precisión las células inmaduras y distinguir entre crisis blástica mieloide y linfoide (Hochhaus 2017a). La fase blástica (o crisis blástica) puede tener los mismos signos y síntomas que la leucemia mieloide aguda.

Las anomalías cromosómicas adicionales en las células Ph+ (ACA/Ph+) se refieren a aberraciones citogenéticas que provocan la evolución clonal. En los pacientes que tienen anomalías cromosómicas adicionales en las células Ph+, es posible que la presencia de ACA/Ph+ en la vía principal (p. ej., trisomía 8, isocromosoma 17q, segundo Ph y trisomía 19) en el momento del diagnóstico afecte negativamente al pronóstico de supervivencia y a la progresión de la enfermedad a la fase acelerada o blástica.

La incidencia general de la LMC en fase acelerada y blástica en el momento del diagnóstico es del 3,5 % y del 2,2 %, respectivamente (Hoffmann 2015), pero con la introducción de los TKI esta cifra ha disminuido significativamente. En un estudio de seguimiento a largo plazo, la progresión acumulada a la LMC en fase acelerada o blástica después de 10 años fue del 6,9 % (Hochhaus 2017b). Las tasas de progresión ahora son más bajas gracias a las mejoras en el tratamiento de los pacientes con LMC en fase crónica que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento.

Diagnóstico

Presentación del paciente

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con LMC diagnosticados en Europa y entre el 30 % y el 50 % de los de EE. UU. son asintomáticos al acudir a consulta (Hochhaus 2017a). En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes (90 %-95 %) se encuentran en la fase crónica

Tabla 1. Características de las fases crónica, acelerada y blástica de la LMC

	Clínicas y hematológicas	Alteraciones cromosómicas adicionales
Fase crónica	< 10 % de blastocitos; puede que el paciente presente síntomas o puede que no; progresión lenta; buena respuesta al tratamiento	Segundo Ph, trisomía 8, isocromosoma 17q, trisomía 19, cariotipo complejo o anomalías de 3q26.2
Fase acelerada	Blastocitos en SP o MO 15 %-29 % ; blastocitos en SP + promielocitos ≥ 30 % ; basófilos en SP ≥ 20 % ; plaquetas ≤ 100x10⁹/l (sin relación con el tratamiento) ; anemia; esplenomegalia persistente/en aumento que no responde al tratamiento	Evolución citogenética durante el tratamiento (es decir, anomalías en las células Ph+)
Fase blástica	Blastocitos en SP o MO ≥ 30 % ; proliferación blástica extramedular ; glóbulos blancos altos; amplia gama de síntomas	

Los criterios clínicos y hematológicos en **negrita** son los criterios de European LeukemiaNet para definir la LMC en fase acelerada y blástica. Existen varios sistemas de clasificación, incluidos los del MD Anderson Cancer Center y la Organización Mundial de la Salud (OMS).
MO: médula ósea; SP: sangre periférica
Adaptado de: How 2021; Hochhaus 2020

Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Tabla 2. Signos y síntomas de la LMC

Signos y síntomas frecuentes en el momento del diagnóstico	Signos y síntomas raros en el momento del diagnóstico
<ul style="list-style-type: none">• Fatiga• Pérdida de peso• Malestar general• Plenitud o dolor en el cuadrante superior izquierdo debido a esplenomegalia, presente hasta en el 60 % de los pacientes	<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia (asociada a recuento bajo de plaquetas o disfunción plaquetaria)• Trombosis (asociada a trombocitosis o leucocitosis marcada)• Artritis gotosa (debido a niveles altos de ácido úrico)• Hemorragias retinianas• Ulceración gastrointestinal superior (por niveles altos de histamina debidos a basofilia)

Adaptado de: Jabbour 2020; Thompson 2015

(Jabbour 2020) y rara vez son diagnosticados en la fase blástica. En los asintomáticos, la aparición de síntomas inespecíficos es sutil, pero lo suficientemente evidente como para dar lugar a una evaluación médica. Los signos y síntomas de la fase crónica de la LMC se derivan de la anemia y la esplenomegalia (que se encuentran en el 50 % al 60 % de los casos)

Evaluación inicial

La evaluación diagnóstica para la LMC debe incluir lo siguiente: exploración física centrada en la presencia de hepatomegalia o esplenomegalia, electrocardiograma, perfil bioquímico, hemograma completo (HC) y recuento diferencial, aspirado de médula ósea para morfología y citogenética y detección de transcrito de BCR-ABL1 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o del cromosoma Filadelfia (Ph) mediante **hibridación in situ fluorescente (FISH)** (Shah 2022; Hochhaus 2020). Las pruebas moleculares están cada vez más disponibles y reemplazan a la supervisión citogenética. La RT-PCR también se utiliza para hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante la evaluación de la **respuesta molecular (RM)**, que se define como el cociente transcritos de BCR-ABL1:ABL1 según la Escala Internacional (ES) (**ver módulo 4**) (Minciacchi 2021). El aspirado de médula ósea es obligatorio para todos los pacientes en los que se sospecha de LMC, ya que confirma el diagnóstico (p. ej., mediante análisis citogenético) y proporcionará la información necesaria para clasificar el estadio según los porcentajes de blastocitos y basófilos (Hochhaus 2017a). El aspirado puede proporcionar información importante, lo que permite confirmar el diagnóstico y determinar el estadio de la enfermedad basándose en los porcentajes de blastocitos y basófilos (Jabbour 2020).

Evaluación en estadio avanzado

Reconocer la progresión de la fase crónica a la blástica es pertinente para el pronóstico y el tratamiento, aunque los límites clínicos y morfológicos entre estas etapas son imprecisos a veces (Hochhaus 2020).

El paciente puede presentar síntomas más graves en las fases avanzadas de la LMC, tales como dificultad para respirar, dolor óseo, infiltrado cutáneo, linfadenopatía y empeoramiento de la anemia, así como fiebre, artralgia y dolor abdominal causados por infarto esplénico (Jabbour 2014). Se ha descrito afectación del sistema nervioso central (SNC) en la fase blástica (Shah 2022). Se suele sospechar de LMC cuando se obtiene un HC anómalo por casualidad o durante la evaluación de la esplenomegalia. El recuento de granulocitos está alto, por lo general $\leq 50 \times 10^9/l$ en pacientes asintomáticos y $200 \times 10^9/l$ a $1000 \times 10^9/l$ en pacientes sintomáticos. La neutrofilia (un diferencial de glóbulos blancos desviado a la izquierda), la basofilia y la eosinofilia son habituales. También es típico de la LMC que la actividad fagocítica los granulocitos sea menor y diferencia la enfermedad de otros trastornos mieloproliferativos crónicos.

La composición de la médula ósea sufre cambios rápidos durante el tratamiento, lo que normalmente empieza en la fase crónica. Entre los cambios se encuentran, por ejemplo, la reducción de la celularidad granulocítica, la normalización de la megacariopoyesis y la normalización de la eritropoyesis.

Sistemas de clasificación en la fase avanzada

Se utilizan diferentes sistemas de clasificación para definir la LMC en fase avanzada (fases acelerada y blástica). Una diferencia importante entre estos sistemas, desarrollados por el International Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR), el MD Anderson Cancer Center (MDACC), European LeukemiaNet y la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el umbral porcentual de blastocitos con el que se distingue la fase acelerada de la blástica. La OMS define la fase blástica como un porcentaje de blastocitos superior al 20 % y todos los demás sistemas establecen un umbral superior al 30 % (How 2021). Es imprescindible tener en cuenta los diversos sistemas de clasificación y sus definiciones de LMC avanzada al interpretar y aplicar los resultados de los ensayos a pacientes individuales. Los criterios MDACC e IBMTR también se usan con frecuencia como criterios de idoneidad en los ensayos clínicos (**tabla 3**).

Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Tabla 3. Sistemas de clasificación MDACC e IBMTR para la leucemia mieloide crónica avanzada

MD	IBMTR
Fase acelerada	
Blastocitos en SP 15 %-29 %	Blastocitos en SP o MO 10 %-29 %
Blastocitos en SP + promielocitos ≥ 30 %	Blastocitos en SP + promielocitos ≥ 20 %
Basófilos en SP ≥ 20 %	Basófilos en SP ≥ 20 %
Plaquetas ≤ 100x10 ⁹ /l (sin relación con el tratamiento)	Plaquetas ≤ 100x10 ⁹ /l (sin relación con el tratamiento) o > 1000x10 ⁹ /l (que no responden al tratamiento)
Esplenomegalia (que no responde al tratamiento)	Esplenomegalia (que no responde al tratamiento)
Evolución citogenética durante el tratamiento	Anemia Hb < 8g/dl (que no responde al tratamiento)
Fase blástica	
Blastocitos en SP o MO ≥ 30 %	
Proliferación blástica extramedular	

MO: médula ósea; IBMTR: International Blood and Marrow Transplant Registry; MDACC: MD Anderson Cancer Center; SP: sangre periférica
Fuente: How 2021

Diagnóstico diferencial

La LMC debe diferenciarse de las reacciones leucemoides, que generalmente producen recuentos de glóbulos blancos < 50 x 10⁹/l y otras anomalías sanguíneas. La LMC puede ser difícil de diferenciar de otros síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos (Jabbour 2020). El diagnóstico más difícil es confirmar la LMC en pacientes que tienen esplenomegalia y leucocitosis, pero que no tienen el cromosoma Ph. Se considera que los pacientes con Ph negativo y BCR-ABL1 negativo tienen LMC con Ph negativo o leucemia mielomonocítica crónica.

Factores de pronóstico

Fase crónica

Desde que se dispone de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (TKI), la progresión de la LMC en estadio crónico a avanzado es mucho menos frecuente, lo que dificulta identificar importancia para el pronóstico de las anomalías citogenéticas adicionales presentes en el momento del diagnóstico inicial. El tipo de transcrito de BCR-ABL1 desempeña un papel importante, ya que influye en la respuesta al tratamiento, el desenlace y la remisión sin tratamiento (RST) (Castagnetti 2017). (El tipo de transcrito se refiere a la traslocación del protooncogén ABL y la región del gen del grupo de punto de ruptura [BCR]). Varias anomalías citogenéticas atípicas detectadas en el momento del diagnóstico o que evolucionan con el tiempo se asocian a un peor pronóstico/respuesta al

tratamiento, independientemente de la puntuación de estratificación del riesgo (ver más abajo) (Clark 2021) (**cuadro 1**). Los estudios citogenéticos podrían revelar más de una variante en las células de un paciente.

Los factores asociados a un pronóstico menos favorable en el momento del diagnóstico inicial incluyen:

- La fase de la LMC: pronóstico menos favorable si se encuentra en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico inicial
- La edad: ≥ 60 años
- La esplenomegalia
- Un recuento de plaquetas muy alto o muy bajo
- ↑ recuento de blastocitos, ↑ recuento de basófilos en sangre periférica

Cuadro 1. Anomalías citogenéticas adicionales en el momento del diagnóstico inicial posiblemente asociadas a un peor pronóstico

Variantes del transcrito de BCR-ABL1	e13a2, e14a2 (dos subtipos más frecuentes); e1a2, e19a2 (subtipos menos frecuentes)
Ph+	Trisomía 8, isocromosoma 17q, segundo Ph, trisomía 19 ¹

¹ Algunos indicios sugieren que la progresión de la enfermedad podría no ser tan rápida en pacientes con esta anomalía tratados con inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación
Fuentes: Hochhaus 2020; Johansson 2002

Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Tabla 4. Sistemas de puntuación de pronóstico para determinar el perfil de riesgo

Sistema de puntuación Sokal	Se basa en la edad del paciente, el tamaño del bazo, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastocitos en sangre periférica
Sistema de puntuación Hasford	Se basa en la edad del paciente, el tamaño del bazo, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastocitos, eosinófilos y basófilos en sangre periférica
Sistema de puntuación European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS) Long-Term Survival	Se basa en la edad del paciente, el tamaño del bazo, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastocitos en sangre periférica para determinar la supervivencia a largo plazo
El cálculo del riesgo relativo según la puntuación Sokal o Hasford (EURO) se puede hacer en: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html El cálculo del riesgo de muerte mediante la puntuación ELTS se puede hacer en: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html	

Se usan tres sistemas de puntuación de pronóstico para determinar el perfil de riesgo de los pacientes con LMC en fase crónica en el momento del diagnóstico (**tabla 4**). En los tres sistemas, el riesgo se desglosa en bajo, intermedio y alto. Calcular la puntuación de riesgo en el momento del diagnóstico sigue siendo un componente importante de la evaluación diagnóstica, ya que esta información tiene implicaciones para el pronóstico y para los tratamientos. El riesgo de progresión a una fase avanzada es mayor en pacientes con puntuaciones de riesgo intermedio o alto que con una puntuación de riesgo bajo en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, la determinación de la puntuación de riesgo se debe llevar a cabo antes de instaurar el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa en los pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica (Pfirschmann 2016).

Dado que la mayoría de los pacientes ahora mueren por causas distintas a la leucemia mientras aún están en remisión, se ha creado una nueva puntuación, EUTOS Long Term Survival (ELTS), para predecir la probabilidad de morir

por LMC (es decir, muerte relacionada con la leucemia). La ELTS se basa en los pacientes tratados con TKI. En este sistema, la edad tiene un valor de pronóstico negativo, ya que tiene menos impacto en pacientes tratados con TKI que con quimioterapia convencional (como en el sistema Sokal) (Hochhaus 2020). Se trata del factor predictivo más útil de muerte relacionada con LMC en pacientes tratados con imatinib en primera línea (Pfirschmann 2016).

Enfermedad avanzada

Como se ha mencionado antes, pocos pacientes acuden a consulta inicialmente en una fase avanzada (acelerada o blástica) de la LMC y pocos progresan ya a ese estadio, gracias a la eficacia de los TKI. Por supuesto, un factor de pronóstico negativo es una mala respuesta o una enfermedad resistente al tratamiento de primera línea administrado durante la fase crónica (**tabla 5**).

Tabla 5. Sistemas de puntuación de pronóstico para determinar el perfil de riesgo

Característica	Factores de riesgo malo
Clinicos	Edad avanzada Anemia Trombocitopenia % de basófilos TKI anterior Inmunofenotipo mieloide
Cromosómicos	+8, Ph+, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, complejo, del17p, hiperdiploidía, anomalías del cromosoma 15
Moleculares	TP53 ASXL1 Adquisición de nuevas mutaciones durante el tratamiento con TKI (mutaciones de cinasa ABL1, TP53, KMT2D, TET2)
TKI: inhibidor de tirosina cinasa Adaptado de: How 2021	

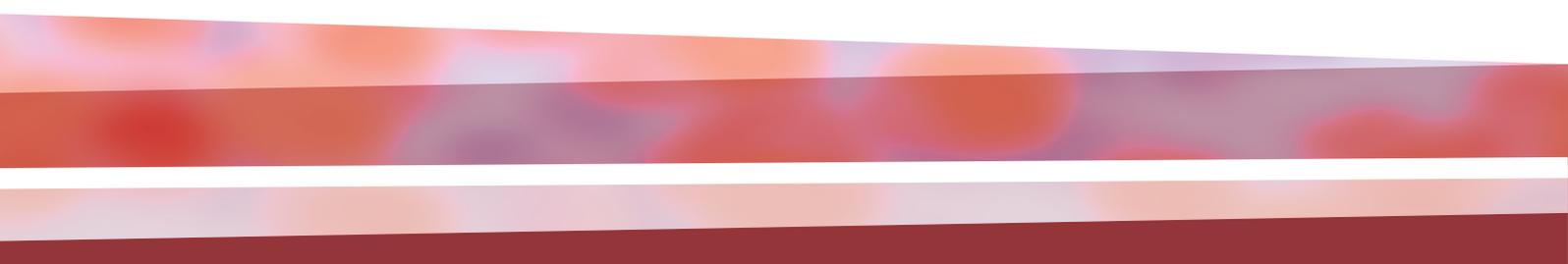
Módulo III: LMC: Diagnóstico, clasificación por estadios y evaluación de riesgos

Bibliografía

- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2015; 385:1447-1459
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Am J Hematol* 2017; 92:797-805
- Clark RE, Apperley JF, Copland Mhairi, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Advances* 2021; 5:1102-1109
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017a; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al.; IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017b; 376:917-927
- Stegmann VS, Baccarani M, J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia* 2015; 29:1336-43
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2021) 2021:1:122-128
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020; 95:691-709
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014; 89:547-556
- Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haemtol* 2002; 107:76-94
- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Pfirrman M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30:48-56
- Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:1330-1340
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022: Chronic Myeloid Leukemia. Disponible en: [Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org). Consultado en agosto de 2022
- Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1440-1454

Notas

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Datos breves

1. Los medicamentos novedosos son la «opción preferida» en todas las líneas de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC), al haberse demostrado en ensayos clínicos su superioridad con respecto a la inmunoterapia convencional.
2. Las terapias dirigidas novedosas (p. ej., ibrutinib + rituximab) han resultado ser más eficaces y producir menos acontecimientos adversos y de menor gravedad, así como una mejor tolerabilidad en el tratamiento de la LLC que la inmunoterapia.
3. Lograr una respuesta completa con **enfermedad residual medible indetectable** al final del tratamiento es el factor que mejor predice la prolongación de la supervivencia en los pacientes con LLC recién diagnosticada o recidivante/resistente.
4. Los TKI (un tipo de terapia dirigida que se toma por vía oral), incluido el inhibidor de STAMP más nuevo, asciminib, proporcionan actualmente a los pacientes con LMC una esperanza de vida media cercana a la de la población general.
5. El tratamiento en la LMC avanzada consiste a menudo en una quimioterapia combinada intensiva junto con un TKI para volver a una fase crónica o la remisión en preparación para un TCM alogénico. En la selección del TKI influyen las comorbilidades del paciente, los costes, el tratamiento previo y el estado mutacional de BCR-ABL1.
6. Las mutaciones en el gen BCR-ABL1 alteran la forma de la proteína BCR-ABL1, lo que puede afectar la acción inhibidora de los TKI en la BCR-ABL1.
7. El tratamiento con TKI se puede interrumpir en algunos pacientes con LMC una vez que se consigue la remisión sin tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 50 % de los pacientes recidivarán, lo que indica la necesidad de seleccionarlos y supervisarlos cuidadosamente.

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

- A. Tratamientos novedosos en la leucemia crónica
 - B. Leucemia linfocítica crónica
 - a. Objetivos del tratamiento
 - b. Quimioterapia frente a tratamiento novedoso
 - c. Valoración del paciente antes de iniciar el tratamiento
 - i. Evaluación del nivel de forma física
 - d. Enfermedad asintomática en estadio temprano
 - e. Enfermedad recidivante/resistente
 - f. Trasplante de células madre alogénico
 - g. Evaluación de la respuesta al tratamiento
 - h. Tratamiento de la enfermedad recidivante/resistente
 - i. Limitaciones de los tratamientos disponibles en la actualidad
 - C. Leucemia mielocítica crónica
 - a. Fase crónica: primera línea
 - b. Fase crónica: segunda línea y posteriores
 - c. Mutaciones de BCR-ABL1 resistentes al tratamiento
 - d. Fase avanzada
 - e. Trasplante de células madre alogénico
 - f. Evaluación de la respuesta al tratamiento
 - i. Hitos de la respuesta al tratamiento
 - g. Tratamiento durante el embarazo
 - h. Remisión sin tratamiento
 - D. Perspectivas futuras sobre el tratamiento de las leucemias crónicas
- Bibliografía

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Tratamientos novedosos en la leucemia crónica

En 2019, los medicamentos novedosos pasaron de ser una «excelente opción terapéutica» a la «opción preferida» en todas las líneas de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) después de que se demostrara su superioridad con respecto a la inmunoterapia (IQT) convencional en ensayos clínicos (Lovino 2020). Entre estos tratamientos se encuentran los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) (ibrutinib), de la BCL-2 (leucemia/linfoma de linfocitos B2) reguladora de la apoptosis (venetoclax) y de la subunidad catalítica delta de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-cinasa (PI3K δ) (idelalisib). Algunos medicamentos novedosos se pueden usar en monoterapia o en combinación con otros tipos de tratamientos, tales como los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (p. ej., rituximab, ofatumumab u obinutuzumab), una combinación de gran eficacia en la LLC (How 2021). Varias moléculas de nueva generación que se están estudiando en ensayos clínicos están mostrando un perfil de seguridad más favorable y una eficacia mejorada.

La introducción de los inhibidores de tirosina cinasa (TKI) de primera generación cambió drásticamente el tratamiento de la LMC, con tasas de supervivencia global (SG) destacables (Canet 2021). Por ejemplo, el tratamiento con el TKI de primera generación imatinib mejoró la SG a 8 años del 20 % al 87 % (Kantarjian 2012). Al existir cinco TKI dirigidos al BCR-ABL (imatinib de primera generación; dasatinib, bosutinib y nilotinib de segunda generación; y ponatinib de tercera generación), que están aprobados en la mayoría de los países, y haberse aprobado el primer TKI de su clase dirigido específicamente al bolsillo de miristoilo de ABL (inhibidor de STAMP), asciminib, que ya está autorizado en EE. UU., las decisiones de tratamiento son complicadas y requieren la evaluación de factores particulares del paciente (García-Gutiérrez 2022). En la enfermedad resistente, el TKI asciminib ha mostrado ventajas en comparación con el bosutinib en pacientes con LMC muy resistente, sobre todo en casos de mutación de T315I (Hochhaus 2020a). Estos medicamentos dan actualmente a los pacientes con LMC una esperanza de vida media cercana a la de la población general (Bower 2016; Sasaki 2015).

Leucemia linfocítica crónica

Solo es necesario tratar la LLC si se documenta enfermedad activa, según los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (cuadro 1); y, en la práctica general, a los pacientes con enfermedad asintomática en estadio temprano (Rai 0, Binet A) se les debe hacer un seguimiento sin administrar tratamiento (Hallek 2018). La respuesta al tratamiento

Cuadro 1. Indicaciones de los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) para el tratamiento inicial¹

1. Indicios de insuficiencia medular progresiva manifestados por la aparición o el empeoramiento de anemia o trombocitopenia. Los niveles de corte de Hb < 10 g/dl o los recuentos de plaquetas < 100 x 10⁹/l suelen considerarse una indicación para el tratamiento. En algunos pacientes, los recuentos de plaquetas < 100 x 10⁹/l podrían permanecer estables durante un periodo largo, y quizá no precisen una intervención terapéutica.
2. Esplenomegalia masiva (es decir, \geq 6 cm por debajo del margen costal izquierdo) o progresiva o sintomática.
3. Ganglios enormes (es decir, \geq 10 cm en el diámetro mayor) o linfadenopatía progresiva o sintomática.
4. Linfocitosis progresiva con un aumento \geq 50 % durante 2 meses, o tiempo de duplicación de linfocitos (TDL) < 6 meses.
5. Complicaciones autoinmunitarias, como anemia o trombocitopenia, que responden mal a los corticoesteroides.
6. Afectación extraganglionar sintomática o funcional (p. ej., piel, riñón, pulmón, columna vertebral).
7. Síntomas relacionados con la enfermedad definidos por cualquiera de los siguientes aspectos:
 - a. Pérdida de peso involuntaria \geq 10 % en los 6 meses anteriores.
 - b. Fatiga acusada (es decir, 2 o peor en la escala de rendimiento ECOG; incapacidad para trabajar o realizar las actividades cotidianas). Fiebre \geq 38,0° C durante \geq 2 semanas sin indicios de infección.
 - c. Sudores nocturnos durante \geq 1 mes sin indicios de infección.

¹ al menos 1 de los criterios debe cumplirse como indicador de la necesidad de tratamiento

Fuente: Hallek 2018

es muy variable y ahora se puede predecir con mayor exactitud gracias a los descubrimientos sobre la relación entre los biomarcadores y los desenlaces clínicos (ver módulo 2). El tratamiento temprano con medicamentos quimioterapéuticos, inhibidores de la señalización o antagonistas de BCL2 en monoterapia o en combinación con anticuerpos monoclonales no se traduce en una ventaja de supervivencia en los pacientes con LLC en estadio temprano (Eichhorst 2021; Hallek 2018). Ninguna de las terapias aprobadas a día de hoy es curativa, y la inmunoterapia ha perdido su protagonismo en el tratamiento de la LLC recidivante/resistente. Siempre que sea posible, se debe tratar a los pacientes en el marco de un ensayo clínico para todas las líneas de tratamiento.

Objetivos del tratamiento

Como la LLC, en la mayoría de los casos, es una enfermedad incurable, el tratamiento debería mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia (Eichhorst 2020). La supervivencia sin progresión podría ser un objetivo de

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

tratamiento más pertinente en pacientes más jóvenes y en los que gozan de buena forma física que en los de edad avanzada.

Los objetivos del tratamiento de la LLC son:

- Detener la multiplicación de células con LLC
- Activar la muerte celular programada (apoptosis) en las células con LLC
- Conseguir y mantener periodos largos de remisión
- Mejorar la supervivencia

Inmunoquimioterapia frente a tratamiento novedoso

En un ensayo de fase III, se aleatorizó a pacientes de 70 años de edad o menos con LLC no tratada anteriormente para administrarles ibrutinib y rituximab durante 6 ciclos (después de un único ciclo de ibrutinib en monoterapia), seguidos de ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad, o 6 ciclos de inmunoquimioterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, el tratamiento estándar en primera línea. A una mediana de 36 meses, los resultados de la supervivencia sin progresión favorecieron a ibrutinib + rituximab, en comparación con la inmunoquimioterapia (89,4 % frente a 72,9 %). Los resultados de la **supervivencia global** también favorecieron a ibrutinib + rituximab, comparados con la inmunoquimioterapia (98,8 % frente a 91,5 % a los 3 años) (Shanafelt 2019). Los resultados de la supervivencia sin progresión en un subgrupo de pacientes sin mutación de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) también favorecieron a ibrutinib + rituximab frente a la inmunoquimioterapia. La incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 o superior fue parecida en los dos grupos, aunque las complicaciones infecciosas fueron menos frecuentes con ibrutinib + rituximab que con la inmunoquimioterapia. Por último, las pautas combinadas de venetoclax + obinutuzumab y venetoclax + rituximab lograron una mejor enfermedad residual mínima indetectable en sangre periférica que la inmunoquimioterapia en los pacientes con una mediana de edad de 61 años, en estadio avanzado de Binet y con estado no mutado de IGHV (Eichhorst 2021).

Aunque se ha demostrado que los nuevos medicamentos dirigidos mejoran significativamente los resultados en comparación con la inmunoquimioterapia, su ventaja se atribuye en gran medida a la menor incidencia de acontecimientos adversos y, en general, a la buena tolerabilidad (Awan 2020). Las inmunoquimioterapias, comparadas con venetoclax + obinutuzumab, aportan menos beneficios para la salud a un coste más alto. Por su parte, las terapias dirigidas logran mayores beneficios a un coste más alto (Alrawashdh 2022). De todo modos, la

inmunoquimioterapia se puede considerar para pacientes jóvenes y en buena forma física con mutación de IGHV (Awan 2020).

Evaluación del paciente antes de empezar el tratamiento

Es importante identificar los biomarcadores de pronóstico y predictivos, así como los tratamientos más eficaces y más seguros, pero a menudo se descuidan aspectos primordiales pertinentes que influyen en el desenlace del paciente con LLC, como la debilidad, las comorbilidades y el acceso a una atención médica eficiente. Las intervenciones para abordar o corregir estos aspectos tienen un gran potencial para mejorar rápidamente los resultados.

Es muy recomendable administrar tratamiento a los pacientes con LLC en estadio avanzado o sintomático.

La evaluación previa al tratamiento debe incluir:

- Anamnesis y exploración física, incluida una palpación cuidadosa de todas las zonas de ganglios linfáticos, el bazo y el hígado
- Hemograma completo y recuento diferencial
- Bioquímica sérica que incluya lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina, IG séricas, prueba de antiglobulina directa (DAT) y haptoglobina
- Pruebas de la función renal y hepática
- Antecedentes y estado de infecciones relevantes (p. ej., hepatitis B [VHB] y C [VHC], citomegalovirus [CMV], VIH)
- Citogenética (FISH) y genética molecular para detectar la delección del cromosoma 17, del(17p), que afecta a la expresión de la proteína tumoral p53 y, si no hay del(17p), secuenciación de TP53 para detectar la mutación del gen TP53. Las lesiones genéticas podrían evolucionar a lo largo de la enfermedad, por lo que los análisis se deben hacer lo más cerca posible antes de instaurar el tratamiento (p. ej., < 6 meses)
- Cariotipo metafásico estimulado por CpG para cariotipo complejo
- Análisis molecular para detectar el estado mutacional del gen variable de la cadena pesada de la IG (IGHV)
- Imágenes del tórax y otras pruebas de imagen, como corresponda
- Otros exámenes para descartar los motivos de la anemia existente si es necesario, como un examen de la médula ósea, un análisis FISH ampliado para detectar anomalías citogenéticas adicionales, pruebas de hepatitis E (si el paciente da positivo para el VHB)

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

y β 2-microglobulina sérica (un marcador pronóstico importante) (Wierda 2022; Eichhorst 2020; Hallek 2018)

Evaluación del nivel de forma física

Un reto al que se enfrentan tanto pacientes como médicos es establecer el nivel de forma física antes del tratamiento, sobre todo al usar terapias novedosas. Antes de la inclusión a un paciente en un ensayo clínico, hay que determinar el estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Se suelen incluir herramientas de evaluación geriátrica, que miden la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y el funcionamiento social, en la evaluación diagnóstica rutinaria y sirven para planificar intervenciones concretas. En los últimos tiempos se está constatando cada vez más en la práctica clínica la importancia de evaluar las afecciones concomitantes susceptibles de empeorar la vulnerabilidad a la inmunoterapia, y se están adoptando con más frecuencia herramientas para ello, como la Cumulative Illness Rate Scale (CIRS) (Frustaci 2022). En un estudio en el mundo real, una puntuación CIRS > 6 demostró ser una herramienta informativa para predecir el desenlace, incluida la supervivencia sin progresión, la supervivencia sin complicaciones y la interrupción o reducción del tratamiento (Frustaci 2022).

Aunque los pacientes de mayor edad puedan tener un estado de rendimiento adecuado y comorbilidades insignificantes, en realidad podrían tener problemas subclínicos que limitarían su capacidad para tolerar el estrés del tratamiento. El proceso normal de envejecimiento merma las funciones de los órganos y sistemas vitales, lo que puede menoscabar el beneficio del tratamiento.

Enfermedad asintomática en estadio temprano

En la mayoría de los pacientes, y en la práctica general, la enfermedad en estadio temprano debe someterse a seguimiento sin tratamiento, salvo que haya indicios de progresión de la enfermedad (Hallek 2018) o síntomas relacionados con la enfermedad, como sudores nocturnos, fatiga, pérdida de peso o afectación extraganglionar sintomática o funcional (Awan 2022). Observar y esperar, que también se denominada vigilancia activa, es el procedimiento de referencia aplicable a estos pacientes. En vez de usar un tratamiento activo con fármacos u otras terapias, se vigila minuciosamente a los pacientes para evaluar de forma periódica el tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo, etc., y los resultados de los análisis de sangre rutinarios. Se podría instaurar un tratamiento a pacientes asintomáticos incluidos en un ensayo clínico. Un aumento rápido del recuento de linfocitos en pacientes

que no presenten otros síntomas quizá no sea un motivo para iniciar un tratamiento.

Hay personas cuya enfermedad es de riesgo intermedio (estadios I y II) y alto (estadios III y IV) según la clasificación de Rai modificada o en estadio B o C de Binet a las que les ayuda comenzar un tratamiento. Sin embargo, en algunos casos se puede hacer vigilancia sin tratamiento hasta que haya indicios de progresión de la enfermedad o se manifiesten síntomas de LLC (también llamado enfermedad activa).

Es posible que los pacientes que no reciben tratamiento y se someten a una vigilancia estrecha teman que la leucemia empeore, por lo que se les debe tranquilizar haciéndoles saber que la progresión de la enfermedad es muy lenta y que su estado actual no es lo bastante grave como para justificar un tratamiento farmacológico. Un escaso número de pacientes nunca precisan tratamiento. En resumen, las conclusiones de los estudios clínicos sobre el tratamiento temprano de la LLC son las siguientes:

- No se ha demostrado ningún beneficio con el tratamiento precoz con agentes quimioterapéuticos en cuanto a la supervivencia, y aún se están evaluando los resultados tras la administración de medicamentos nuevos
- No hay una ventaja clara de supervivencia con el uso temprano de alquilantes o quimioterapia agresiva
- Los riesgos del tratamiento precoz, incluidos los posibles efectos secundarios y las complicaciones del mismo, son considerables
- Es posible que surja resistencia a los fármacos al administrar tratamientos pronto, pudiendo afectar negativamente a las opciones terapéuticas posteriores una vez que se produce la progresión de la enfermedad (Awan 2020)

La decisión del tratamiento individualizado gira en torno a cuatro factores principalmente: la mutación o delección de TP53, la edad, la presencia y el nivel de comorbilidades y el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) (Awan 2020) (figura 1). También se tienen en cuenta aspectos relacionados con el paciente, tales como los medicamentos concomitantes, las preferencias personales, la disponibilidad de los fármacos y el potencial de cumplimiento terapéutico.

La monoterapia con ibrutinib o ibrutinib + anticuerpos CD20 ha dado lugar a una mayor supervivencia libre de progresión que la inmunoterapia de duración fija. Ibrutinib + venetoclax en primera línea parece tener respuestas profundas y duraderas. La evaluación a los 2 años de pacientes con LLC no tratada previamente que recibieron ibrutinib + venetoclax mostró una tasa negativa

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

LLC sintomática en estadio temprano o LLC en estadio avanzado				
IGHV no mutado Ausencia de mutación de TP53 o del(17p)		IGHV mutado Ausencia de mutación de TP53 o del(17p)		Mutación de TP53 o del(17p)
Pacientes en buena forma física	Pacientes en mala forma física	Pacientes en buena forma física	Pacientes en mala forma física	Todos los pacientes
↓	↓	↓	↓	↓
Ibrutinib IQT ¹ : FCR ²	Venetoclax + obinutuzumab ³ Ibrutinib o acalabrutinib ⁴ IQT ¹ : CLBO	IQT ¹ : FCR ² Ibrutinib	Venetoclax + obinutuzumab ³ IQT: CLBO Ibrutinib o acalabrutinib ⁴	Ibrutinib o acalabrutinib ⁴ Venetoclax + obinutuzumab ³ Venetoclax Idelalisib + rituximab

BR: bendamustina + rituximab; IQT: inmunoterapia; CLBO: clorambucilo + obinutuzumab; FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab; IGHV: variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina.
¹ IQT como tratamiento alternativo, solo si hay motivos en contra del tratamiento con terapias dirigidas o falta de disponibilidad; ² BR podría considerarse como alternativa para pacientes > 65 años; ³ si está disponible; ⁴ si está aprobado y disponible
Fuente: Eichhorst 2020

Figura 1. Recomendaciones de tratamiento para la primera línea

de ERM del 65,4 % en la médula ósea frente al 0 % con la monoterapia con ibrutinib (estudio FLAIR; Hillmen 2022). En el tercer año, los pacientes inscritos en el estudio CAPTIVATE (duración fija de ibrutinib + venetoclax en pacientes no tratados previamente) tuvieron una tasa de SSP del 88 %, incluidas tasas de ≥ 80 % en pacientes con del(17p)/TP53 mutado o IGHV no mutado (Wierda 2022).

En el estudio GAIA/CL13, se cumplieron los criterios de valoración coprincipales (ERM negativa a los 15 meses y mediana de SSP) tanto para venetoclax + obinutuzumab en primera línea frente a inmunoterapia como para ibrutinib + venetoclax + obinutuzumab frente a inmunoterapia en pacientes con LLC en buena forma física (Eichhorst 2021).

Enfermedad recidivante/resistente

Las recidivas son habituales en la LLC. Las pruebas moleculares y citogenéticas son una parte importante de la planificación del tratamiento de los pacientes con LLC recidivante/resistente (r/r). Aunque el estado mutacional de IGHV sigue siendo el mismo a lo largo de la enfermedad y se evaluará en el momento del diagnóstico o antes del primer tratamiento, las anomalías citogenéticas —como mutaciones de TP53 y del(17p)— pueden evolucionar con el paso del tiempo y deben reevaluarse antes de cada línea de tratamiento. La recomendación es repetir las pruebas del estado mutacional de TP53 y FISH para detectar del(17p) antes de empezar cada línea de tratamiento (Wierda 2022; Eichhorst 2020).

No es necesario comenzar el tratamiento de segunda línea inmediatamente en el momento de la progresión de la enfermedad. Las directrices actuales incluyen parámetros concretos que indican la necesidad de tratamiento de segunda línea, como anemia progresiva o trombocitopenia, esplenomegalia masiva o progresiva,

linfadenopatía masiva (≥ 10 cm) o progresiva y aumento de los síntomas relacionados con la enfermedad. Es decir, el tratamiento en el momento de la recidiva solo se debe instaurar a pacientes sintomáticos, y no simplemente al reaparecer la enfermedad, ya que a muchas personas se les pueden hacer un seguimiento sin tratamiento durante un periodo prolongado (Eichhorst 2020).

Numerosas opciones de tratamiento consiguen una SSP duradera en pacientes con LLC r/r, incluidos los inhibidores de BTK y venetoclax (tabla 1). Los inhibidores de la fosfoinositida 3-cinasa también están aprobados y pueden considerarse para algunas personas. La inmunoterapia no tiene cabida en los casos de LLC r/r, y no se recomienda la administración repetida de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab debido al aumento de las tasas de toxicidad y el riesgo de neoplasia mieloide secundaria.

Hay que comentar con el paciente la decisión sobre el tratamiento que se va a seguir, incluyendo los siguientes puntos:

- Duración del tratamiento (sin terminación frente a duración fija)
- Vía de administración (oral frente a intravenosa)
- Cuestiones de cumplimiento terapéutico
- Evidencias clínicas disponibles
- Riesgo de complicaciones
- Respuesta y efectos secundarios con tratamientos anteriores
- Número y complejidad de las citas de seguimiento necesarias para supervisar la respuesta (Eichhorst 2020).

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Trasplante de células madre alogénico

En general, el trasplante de células madre alogénico (TCM alogénico) no es útil en la LLC, pero se debe considerar en los siguientes casos:

- Pacientes resistentes a la inmunoterapia con mutación de TP53 o del(17p), pero que responden completamente al tratamiento novedoso con inhibidores. El riesgo de acontecimientos adversos relacionados con el trasplante debe ser bajo
- Pacientes resistentes a la inmunoterapia y al tratamiento novedoso con inhibidores, incluso los que tienen más riesgo de mortalidad sin recidiva
- Pacientes con transformación de Richter en remisión después del tratamiento

Un tipo modificado de TCM alogénico (acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativo) podría ser una opción para pacientes que no responden a otros tratamientos. Esta clase de trasplante se suele llevar a cabo en pacientes con LLC de alto riesgo con mutaciones de TP53 o del(17p) identificadas en una fase temprana de la evolución de la enfermedad. También se podría ofrecer a pacientes con LLC recidivante que hayan recibido numerosos tratamientos anteriores.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

El desenlace de la LLC depende de la interacción de factores relacionados con el paciente, las características de la enfermedad, el tratamiento, la respuesta al tratamiento y el entorno. La evaluación de la **ERM** es un indicador muy sensible de la magnitud de la enfermedad, y se puede hacer empleando sangre o médula ósea.

Conseguir una respuesta completa con **enfermedad residual medible indetectable (ERMi)**; < 1 célula con LLC por 10 000 leucocitos en sangre o médula ósea al final del tratamiento es el factor predictivo más fiable de la

mejora de la supervivencia en pacientes con LLC recién diagnosticada y r/r (Dimier 2018). No obstante, no existe un conjunto «único» de biomarcadores predictivos, y pueden cambiar a lo largo de la enfermedad, por lo que es preciso establecerlos antes de tomar decisiones terapéuticas (Montserrat 2019).

Además de la ERM, al evaluar la respuesta al tratamiento también se deben tener en cuenta los antecedentes y la exploración física, el hemograma completo y el recuento diferencial (Hallek 2018).

Leucemia mieloide crónica

El resultado del tratamiento de la LMC ha cambiado radicalmente en las últimas dos décadas, gracias al descubrimiento del gen de fusión BCR-ABL1 y el desarrollo del tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (TKI). Con los TKI actuales, cabe esperar que la mayoría de los pacientes diagnosticados de LMC en fase crónica tengan una buena calidad de vida durante un plazo normal. Por lo tanto, el uso de TKI ha transformado la LMC en una enfermedad que puede controlarse en vez de ser potencialmente mortal. Sin embargo, no todas las personas responden a los TKI y algunas desarrollan resistencia a ellos.

Entre 1970 y 2000, se trató con interferón a la mayoría de pacientes con LMC, y requirieron un trasplante de médula ósea como única estrategia terapéutica curativa. Imatinib fue el primer TKI en usarse y tuvo mejor eficacia con menos acontecimientos adversos que el interferón. Los TKI de segunda generación, capaces de lograr respuestas más rápidas y profundas (dasatinib, nilotinib, bosutinib), estuvieron disponibles entre 2007 y aproximadamente 2013. Luego se comercializó un TKI de tercera generación, ponatinib.

Los TKI son un tipo de terapia dirigida que se administra por vía oral. Identifican y atacan a algunos tipos concretos

LLC recidivante sintomática		
Mutación de TP53 o del(17p)	Duración corta de la remisión (< 36 meses)	Duración larga de la remisión (> 36 meses)
Ibrutinib o acalabrutinib Venetoclax + rituximab ¹ Venetoclax en monoterapia ² Idelalisib + rituximab Considerar el TCM alogénico para pacientes en buena forma física	Ibrutinib or acalabrutinib Venetoclax + rituximab ¹ Venetoclax en monoterapia ² Idelalisib + rituximab	Repeat front-line or Change to ibrutinib or acalabrutinib Venetoclax + rituximab ¹ Idelalisib + rituximab IQT ³
TCM alogénico: trasplante de células madre alogénico; IQT: inmunoterapia		
¹ Después de ibrutinib previo, tratamiento preferido; ² después de IQT e inhibidor del receptor de linfocitos B previos; ³ no se recomienda la repetición de fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; ⁴ si está aprobado y disponible		
Fuente: Eichhorst 2020		

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Tabla 2. Inhibidores de tirosina cinasa (TKI) para el tratamiento de la LMC

Fármaco	Dosis/administración	Indicación	Contraindicaciones
Imatinib (1.ª gen.)	400 mg/día (dosis estándar) - 300 mg/día en FC si no se toleran 400 mg - 400 mg dos veces/día en FA Oral	Adultos/niños recién diagnosticados de Ph+ en FC con puntuación de bajo riesgo	Ninguno conocido; los pacientes con una fracción de eyección cardíaca baja y una filtración glomerular baja requieren supervisión
Bosutinib (Bosulif) (2.ª gen.)	400 mg/día en pacientes recién diagnosticados 500-600 mg/día en pacientes tratados anteriormente Oral	Adultos recién diagnosticados de Ph+ en FA con puntuación de riesgo bajo/intermedio/alto; adultos resistentes o intolerantes a tratamientos previos en FC, FA, FB	Mutaciones de T315I, V299L, G250E, F317L Evitar antagonistas de receptores de histamina concomitantes ¹
Dasatinib (2.ª gen.)	100 mg/día en FC 70 mg dos veces/día en FB y FA Oral	Adultos recién diagnosticados de Ph+ en fase crónica con puntuación de riesgo bajo/intermedio/alto; adultos resistentes o intolerantes a tratamientos previos en fase crónica, acelerada o blástica	Mutaciones de T315I/A, F317L/V/I/C, V299L Evitar antagonistas de receptores de histamina 2 concomitantes ¹ ; tener precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria y enfermedad pleuropulmonar o pericárdica anterior o concurrente
Nilotinib (Tasigna) (2.ª gen.)	300 mg dos veces/día Oral	Adultos o niños recién diagnosticados (≥ 1 año) de Ph+ en FC con puntuación de riesgo bajo/intermedio/alto; adultos resistentes o intolerantes a tratamientos previos en FC, FA; niños (≥ 1 año) resistentes o intolerantes a tratamientos previos	Mutaciones de T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I Evitar los antagonistas de receptores de histamina 2 concomitantes ¹ ; evitar antidepresivos concomitantes si es posible ² ; evitar medicamentos cardiovasculares concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT y los inhibidores potentes de CYP3A4 ³ ; antecedentes de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterio-oclusiva periférica
Ponatinib (3.ª gen.)	45 mg/día 30 mg–15 mg/día si hay insuficiencias cardiovasculares Oral	Adultos en FC, FA, FB; adultos con T315I positivo en FC, FA, FB	No recomendado para FC recién diagnosticada
Asciminib (inhibidor alostérico)	Ph+: 80 mg/día Ph+ con mutación de T315I: 200 mg dos veces/día Oral	Adultos con Ph+ en FC, tratados previamente con ≥ 2 TKI; enfermedad Ph- en FC con mutación de T315I	None known; Ninguno conocido; Vigilar si aparece mielosupresión, toxicidad pancreática, hipertensión, toxicidad cardiovascular; evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4

¹Se incluyen famotidina, ranitidina, nizatidina; ²se incluyen fluoxetina, bupropion, citalopram; ³se incluyen, diltiazem, verapamilo

FA: fase acelerada; FB: fase blástica; FC: fase crónica; gen.: generación

Fuentes: Shah 2022; Hochhaus 2020a; prospecto de Scemblix (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig1lbl.pdf)

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

de células cancerosas, causando menos daño a las células normales que las quimioterapias convencionales. En la LMC, los TKI se dirigen a la proteína BCR-ABL1 anómala responsable del crecimiento descontrolado de células con LMC e impide su función, lo que provoca la destrucción de las células enfermas. Puesto que cada TKI tiene un modo de acción relativamente distinto, se puede instaurar un fármaco y luego cambiar a otro si la primera opción de tratamiento es ineficaz.

Los objetivos del tratamiento de la LMC son lograr una supervivencia normal y una buena calidad de vida sin tratamiento de por vida (Shah 2022; Bower 2016) y conseguir una **remisión sin tratamiento (RST)** después de interrumpir los TKI (Kumar 2021). A los pacientes con LMC crónica que han mantenido una **respuesta molecular profunda** y estable (**RMP**) durante al menos 2 años se les considera buenos candidatos para interrumpir los TKI, sobre todo los más jóvenes. Suelen estar motivados para intentar la RST por la posibilidad de dejar de tomar los TKI, el ahorro económico, la disminución de los efectos adversos y no deseados de los fármacos y la mejora probable de su calidad de vida sin el tratamiento. Los periodos de RST pueden durar desde unos pocos meses hasta varios años, y muchas personas que tienen que reanudar el tratamiento son capaces de lograr y mantener de nuevo una respuesta molecular notable. De todos modos, el concepto de la RST es relativamente nuevo y se sabe poco sobre los componentes moleculares que la regulan (Minciacchi 2021).

El tratamiento se debe gestionar en colaboración con un centro de referencia especializado que permita acceso rápido a pruebas fiables y con controles de calidad, tales como análisis de bandas cromosómicas, hibridación fluorescente in situ (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qPCR) con análisis de mutaciones (Hochhaus 2020a).

Fase crónica: Tratamiento de primera línea

Para muchos pacientes con LMC en fase crónica, no hay motivos para elegir un TKI de 2.^a generación en lugar de imatinib, cuyo perfil de seguridad está consolidado y no se han observado hasta la fecha efectos secundarios a largo plazo que pongan en peligro la vida (**tabla 2**) (Hochhaus 2017; Smith 2020). En el seguimiento a los 10 años, la supervivencia global fue del 82 % en los que recibieron imatinib en monoterapia o en combinación (Hehlmann 2017). Cabe destacar en este estudio que el grupo de riesgo, las aberraciones cromosómicas de la vía principal, las comorbilidades, el tabaquismo y el centro de tratamiento influyeron significativamente en la supervivencia más que cualquier tipo de optimización del tratamiento.

A algunas personas les pueden favorecer los TKI de 2.^a generación administrados como tratamiento inicial:

- Pacientes con puntuaciones ELTS o Sokal altas/intermedias en los que se ha constatado una reducción de la progresión de la enfermedad con los TKI de 2.^a generación
- Mujeres en edad fértil que quieren quedarse embarazadas y para quienes puede ser conveniente la respuesta molecular más rápida que se obtiene con un TKI de 2.^a generación
- Pacientes más jóvenes (< 30 años) y niños con buena salud que sean candidatos a un trasplante de células madre si es necesario y que podrían tener una enfermedad más agresiva en el momento del diagnóstico (Shah 2022; Smith 2020).

Evaluaciones previas a la instauración del tratamiento:

Electrocardiograma (ECG), perfil lipídico, glucosa en ayunas o HbA1c, evaluación del riesgo cardiovascular (ecocardiografía y evaluación angiológica si está previsto usar nilotinib o ponatinib, que conllevan mayores riesgos de complicaciones cardiovasculares), detección de hepatitis B y C; evaluación de comorbilidades; evaluación de posibles interacciones medicamentosas; conversación con el paciente para conocer las preferencias de tratamiento.

Actualmente se dispone de genéricos de buena calidad de algunos TKI (p. ej., imatinib), cuya ventaja es que el tratamiento suele ser mucho más económico. El menor coste y la mayor disponibilidad deberían ayudar a resolver los problemas de cumplimiento terapéutico (**ver módulo 5**).

Fase crónica: Tratamiento de segunda línea y posteriores

El tratamiento con TKI en primera línea se suele cambiar por diversas razones. El cambio está indicado obligatoriamente en casos de fracaso del tratamiento o resistencia. Si hay intolerancia y complicaciones relacionadas con el tratamiento, la decisión de cambiarlo se toma tras consultar al paciente y al hematólogo-oncólogo, teniendo en cuenta las opciones de cuidados complementarios y el nivel de respuesta inicial al tratamiento. Puede que no sea posible erradicar por completo las células madre leucémicas y las células leucémicas que quedan después del tratamiento son la causa de las recidivas y la progresión de la enfermedad.

Los criterios para seleccionar el TKI de segunda línea están relacionados casi por completo con el paciente y dependen de la edad, las comorbilidades, la toxicidad del primer TKI y otros factores (Hochhaus 2020b). Si no hay alternativas, se debe continuar con un TKI incluso en los pacientes con LMC en fase crónica que no tienen respuesta citogenética porque este tratamiento les confiere una ventaja de supervivencia, pese a que existen pocas pruebas que respalden esta observación (Hochhaus 2020b).

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

La evaluación de la respuesta (logro de hitos) al tratamiento de segunda línea debe ser la misma que se use para la primera línea.

No hay definiciones categóricas de la respuesta aceptable al tratamiento de tercera, cuarta o quinta líneas. Sin embargo, un nivel de transcritos de BCR-ABL1 > 1 % o una respuesta citogenética menos que completa (Ph+ > 0 %) son insuficientes para una supervivencia óptima. La elección del TKI posterior debe depender del perfil de sensibilidad de las mutaciones particulares de BCR-ABL1. Si la respuesta a dos o más TKI no es óptima, se debe considerar el TCM alogénico.

Mutaciones de BCR-ABL1 resistentes al tratamiento

Se produce resistencia a imatinib en el 10 % al 15 % de los pacientes y a los TKI de segunda generación en < 10 % cuando se administran como tratamiento de primera línea (Hochhaus 2020b). La falta de respuesta al tratamiento podría deberse a que el paciente no cumpla correctamente con la toma de la medicación prescrita. Asimismo, la resistencia de la enfermedad podría guardar relación con la incapacidad del TKI para inhibir la producción de las proteínas. Otras causas de la resistencia podrían ser la evolución clonal (aberraciones cromosómicas adicionales, anomalías cromosómicas adicionales) y la activación de vías independientes de BCR-ABL1.

Las opciones de tratamiento son, entre otras, ponatinib, asciminib o TCM alogénico.

Fase avanzada

Por suerte, la LMC no suele progresar a la fase acelerada o blástica desde que se dispone de tratamientos con TKI. No todos los pacientes que fallecen por LMC alcanzan las cifras de blastocitos que definen la fase blástica. Una vez que se produce la fase blástica, la supervivencia suele durar < 1 año, con muerte por infección o hemorragia (Hochhaus 2020a). No obstante, como se demostró en el estudio de Chalandon y colegas (2023), cada vez hay más pacientes se acuden a consulta para trasplante debido a la progresión a fase acelerada o blástica mientras reciben TKI o muestran respuesta al tratamiento, lo cual se debe a que la supervisión es menos intensa en estas situaciones. Los pacientes sometidos a trasplante en fases avanzadas (fases aguda y blástica y pacientes en una segunda fase crónica o posterior) parecen tener una supervivencia inferior a los que son trasplantados teniendo la enfermedad en condiciones más favorables (Chalandon 2023).

El tratamiento de la LMC avanzada suele consistir en quimioterapia combinada intensiva, generalmente con un TKI para volver a una fase crónica o una remisión en preparación para un TCM alogénico si es posible. En última instancia, la elección de un TKI se basa en las

comorbilidades del paciente, los costes, el tratamiento previo y el estado mutacional de BCR-ABL1.

Se han visto respuestas sólidas a los TKI en pacientes con LMC en fase acelerada de novo al usar tanto imatinib como otros de 2.ª generación. En pacientes que muestran resistencia a un TKI de 2.ª generación sin mutaciones específicas, se prefiere ponatinib en lugar de cambiar de TKI de 2.ª generación, a menos que existan factores de riesgo cardiovascular (Shah 2022; Hochhaus 2020a).

Se puede probar a usar quimioterapia para la leucemia mieloide aguda en fase blástica en pacientes que presenten una crisis blástica. Se recomienda la quimioterapia de inducción junto con TKI, ya que las tasas de respuesta asociadas a los tratamientos con TKI en monoterapia no son adecuadas (How 2021). Un enfoque paliativo podría ser más conveniente si el paciente no puede tolerar terapias intensivas adicionales.

Trasplante de células madre alogénico

El TCM alogénico puede ser una opción posiblemente curativa en algunos casos de LMC, gracias a los avances continuos en fuentes alternativas de donantes, la mayor precisión de las pruebas de HLA y el uso de pautas de acondicionamiento de intensidad reducida. La fase de la enfermedad, la compatibilidad HLA, la edad, el sexo del donante y del receptor, así como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el trasplante influyen en los factores de riesgo del trasplante (Gratwohl 1998). En la primera fase crónica, el TCM alogénico es la opción preferida para tratar a los pocos pacientes que muestran resistencia de la enfermedad o que no toleran los TKI. Del mismo modo, los pacientes que acuden a consulta en fase acelerada deben poder optar al TCM alogénico si la respuesta al tratamiento no es óptima, y el TCM alogénico se debe considerar inmediatamente en los que progresen a la fase acelerada durante el tratamiento. A los que acudan en fase blástica o progresen a ella se les debe ofrecer el TCM alogénico después del chequeo inicial de su enfermedad (Hochhaus 2020).

Se recomienda imatinib a pacientes con LMC crónica y en fase avanzada que recidiven después de un TCM alogénico (Shah 2022). En situaciones de fracaso previo, imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib u omacetaxina podrían ser opciones más apropiadas, o cabe plantearse el uso del medicamento recientemente aprobado asciminib.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Las pruebas indican que la esperanza de vida de las personas con LMC tratadas con TKI es parecida a la de la población general (Hochhaus 2020b). Los efectos off-target (fuera de la diana) de los TKI, los acontecimientos adversos y los elevados costes que conlleva el tratamiento de por vida con estos productos han llevado a los investigadores a

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Cuadro 2. Explicación de la Escala Internacional para la estandarización de los valores de respuesta molecular de BCR-ABL1 en la LMC

Reducción de 1 log	Los niveles de BCR-ABL1 disminuyeron hasta 10 veces por debajo del valor de referencia estándar	10 % de BCR-ABL
Reducción de 2 log	Los niveles de BCR-ABL1 disminuyeron hasta 100 veces por debajo del valor de referencia estándar	1% de BCR-ABL1
Reducción de 3 log	Los niveles de BCR-ABL1 disminuyeron hasta aproximadamente 1000 veces por debajo del valor de referencia estándar	0,1% de BCR-ABL1
Reducción de 4,5 log	Se denomina respuesta molecular completa (RMC) o RM4,5; indica que aproximadamente el 0,0032 % de las células tienen el gen BCR-ABL1	≤ 0,1 % de BCR-ABL

Adaptado de: Hochhaus 2020a

estudiar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con TKI en los pacientes que alcanzan una remisión molecular profunda (BCR-ABL1 < 0,01) (Minciacchi 2021).

La evaluación de la respuesta al tratamiento mediante la supervisión molecular de leucocitos de sangre periférica o médula ósea con PCR cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) es un factor predictivo fiable del resultado. Además, la supervisión secuencial es capaz de detectar respuestas inadecuadas y niveles crecientes de enfermedad indicativos de la aparición de la resistencia al tratamiento con TKI (Smith 2020). El aspirado de médula ósea, el análisis citogenético y la FISH no son necesarios para vigilar la respuesta, pero podrían ser aconsejables en determinados pacientes (Smith 2020).

Las mutaciones en el gen BCR-ABL1 alteran la forma de la proteína BCR-ABL1, lo que puede afectar a la acción inhibitoria de los TKI sobre la BCR-ABL1 que impide que las células leucémicas sigan aumentando. Se usa la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento evaluando la **respuesta molecular (RM)**, definida como la proporción de transcritos de BCR-ABL1 según la Escala Internacional (IS). Esta herramienta se creó como un método de estandarización para cuantificar e interpretar las respuestas moleculares, al permitir comparar los resultados entre distintos centros de análisis (**cuadro 2**). Según la IS, el valor de referencia estándar es un 100 % de BCR-ABL1.

Hitos de la respuesta al tratamiento

Los resultados del tratamiento se comentan en términos de hitos alcanzables. Una evaluación temprana de la respuesta molecular al tratamiento permite identificar a los pacientes que corren riesgo de tener una peor supervivencia (**tablas 3 y 4**). Lo más habitual es que la supervisión de los niveles de transcritos de BCR-ABL1 se realice a los 3, 6 y 12 meses para decidir si se debe continuar con el tratamiento actual o si se debe modificar. Estos hitos del tratamiento expresados como BCR-ABL1 en la Escala Internacional son:

- Respuesta molecular temprana (RMT): BCR-ABL1 < 10 % a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento.
- Respuesta citogenética completa (RCC): ausencia de cromosoma Ph en la médula ósea, medida en pruebas citogenéticas; 0,1 % a 1 % de BCR-ABL1; lo ideal sería alcanzarla entre 12 y 18 meses después de empezar el tratamiento
- Respuesta molecular mayor (RMM): < 0,1 % de BCR-ABL1; puede predecir una supervivencia específica de la LMC cercana al 100 %, ya que la progresión de la enfermedad es infrecuente una vez alcanzado este nivel de citorreducción (Hochhaus 2020a)
- Respuesta molecular completa (RMC) o respuesta molecular profunda (RMP): Leucemia molecularmente indetectable, ≤ 0,0032 % de BCR-ABL1 (Hochhaus 2020a). Si la RMP se mantiene durante al menos 2 años, el paciente puede considerarse candidato a interrumpir el tratamiento

Tratamiento durante el embarazo y la crianza de los hijos

Según los datos disponibles, los hombres que tengan previsto ser padres no necesitan interrumpir el tratamiento con imatinib o TKI de segunda generación (Hochhaus 2020a). En el caso de las mujeres, es preciso individualizar el tratamiento de la LMC cuando aparezca durante el embarazo.

El tratamiento con TKI, especialmente durante el primer trimestre, debe evitarse y se ha asociado a una mayor tasa de abortos espontáneos y anomalías fetales. Si se plantea el tratamiento con TKI durante el embarazo, antes de empezar hay que evaluar detenidamente y de forma individual los riesgos y beneficios posibles en cuanto a la salud de la madre y el riesgo fetal. Se debe considerar un periodo de reposo farmacológico prolongado antes del embarazo, la suspensión inmediata del tratamiento con TKI (si se produce un embarazo mientras se recibe) y una vigilancia estrecha. En caso de que el tratamiento

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Tabla 3. Hitos de respuesta temprana al tratamiento en la LMC

BCR-ABL1 (IS)	3 meses	6 meses	12 meses ¹
> 10% ²			
> 1% - 10%			
> 0.1% - 1%			
≤ 0.1% DMR			

¹ ≤ 0,1 % de BCR-ABL1 a los 12 meses se asocia a una probabilidad muy baja de pérdida de respuesta posterior y a una probabilidad alta de alcanzar una respuesta molecular profunda (RM4) subsiguiente, lo cual es un requisito previo para un ensayo de remisión sin tratamiento (RST). ² Los pacientes con BCR-ABL1 ligeramente > 10 % a los 3 meses o con un descenso pronunciado respecto al valor inicial pueden alcanzar < 10 % a los 6 meses y tener un desenlace favorable; por lo tanto, el valor debe interpretarse a los 3 meses antes de cambiar la estrategia de tratamiento

RMP: respuesta molecular profunda; IS, Escala Internacional

Rojo Enfermedad resistente a TKI; cambiar a otro TKI y evaluar para trasplante de células madre alogénico

Amarillo Posible resistencia a TKI; cambiar a otro TKI o continuar con el mismo (distinto de imatinib) o aumentar la dosis de imatinib hasta un máximo de 800 mg; considerar la evaluación para trasplante de células madre alogénico

Verde Sensible a TKI; si es óptimo, continuar con el mismo TKI; si no es óptimo, tomar una decisión junto con el paciente

Verde Sensible a TKI; continuar con el mismo TKI

Adaptado de: Shah 2022

Tabla 4. Criterios de respuesta y recidiva en la LMC

Respuesta/recidiva	Definición
Respuesta hematológica completa (RHC)	Normalización completa de los recuentos de sangre periférica, recuento de leucocitos < 10 x 10 ⁹ /l, recuento de plaquetas < 450 x 10 ⁹ /l Ausencia de células inmaduras (mielocitos, promielocitos, blastocitos) en sangre periférica Ausencia de signos/síntomas de enfermedad, resolución de esplenomegalia palpable
Respuesta citogenética	Respuesta citogenética completa: ausencia de metafases Ph+ Respuesta citogenética mayor: 0 %-35 % de metafases Ph+ Respuesta citogenética parcial: 1 %-35 % de metafases Ph+ Respuesta citogenética menor: > 35 %-65 % metafases Ph+
Respuesta molecular	RMT: ≤ 10 % de BCR-ABL1 a los 3 y 6 meses RMM: ≤ 0,1 % de BCR-ABL1 o reducción ≥ 3 log en los transcritos de BCR-ABL1 respecto al valor de referencia estándar, si no se dispone de qPCR RMP/RMC: ≤ 0,01 % de BCR-ABL1 (RM4) o BCR-ABL1 ≤ 0,0032 % (RM4,5)
Recidiva	Cualquier signo de pérdida de respuesta hematológica Cualquier signo de pérdida de RCC o su correlación de respuesta molecular (↑ transcritos de BCR-ABL1 a > 1 %) Aumento de 1 log en los niveles de transcritos de BCR-ABL1 con pérdida de la RMM

RCC: respuesta citogenética completa; RMC: respuesta molecular completa; RMP: respuesta molecular profunda; RMT: respuesta molecular temprana; RMM: respuesta molecular mayor

Adaptado de: Shah 2022

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

sea necesario durante el embarazo, es preferible utilizar interferones (interferón alfa-2a o peginterferón alfa-2a) (Hochhaus 2020a).

Se recomienda encarecidamente tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento activo con TKI por el riesgo de anomalías fetales (Shah 2022). Antes de que intenten quedarse embarazadas, se debe advertir a las pacientes en edad fértil y a sus parejas de los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento con TKI y la posible reanudación del mismo si hay recidivas de la LMC durante el embarazo. Hay que comentar la preservación de la fertilidad con todos los pacientes en edad fértil antes de instaurar los TKI. Se aconseja la derivación a un obstetra especializado en casos de alto riesgo.

Gestión de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y la enfermedad:

- No se recomienda la hidroxiurea durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre.
- Se puede emplear leucoféresis si hay un aumento de glóbulos blancos, aunque faltan datos sobre el nivel al que se debe iniciar.
- Se puede considerar la aspirina en dosis bajas o la heparina de bajo peso molecular para tratar las trombocitosis.
- Se recomienda hacer supervisiones mensuales con qPCR y empezar el tratamiento si el nivel de BCR-ABL1 aumenta a > 1,0 %.

Los TKI se pueden reanudar después del parto, aconsejando a las pacientes que no den el pecho mientras estén bajo tratamiento. Sin tratamiento con TKI, la lactancia materna puede ser segura con supervisión molecular, preferiblemente en pacientes con LMC que han logrado una RMP duradera. Se recomienda supervisión molecular estricta en pacientes que alarguen el periodo sin tratamiento para la lactancia. Sin embargo, si se confirma la pérdida de la RMM después de interrumpir el tratamiento, se debe dejar de dar el pecho y reiniciar el TKI.

En caso de embarazo imprevisto durante el uso de un TKI, se tiene que suspender el medicamento de inmediato y realizar exploraciones fetales. El tratamiento posterior del embarazo y la LMC será parecido al de las mujeres que acuden a consulta por LMC durante el embarazo (Smith 2020).

Remisión sin tratamiento

En algunos pacientes, suspender los TKI resulta seguro y está asociado al logro de la remisión sin tratamiento (RST). La RST se refiere a tener una respuesta molecular profunda estable sin necesidad de tratamiento continuo con TKI. Una respuesta molecular profunda (RMP) se define como

unos niveles residuales de transcritos de BCR-ABL1 de al menos RM4 en la Escala internacional (Hochhaus 2021). Esta respuesta suele ser más rápida y la incidencia de RMP en momentos específicos es mayor con los TKI de segunda generación que con imatinib (Kantarjian 2021).

Por ejemplo, en un estudio no aleatorizado, el 61 % de los pacientes permaneció en remisión sin tratamiento a los 3 meses. Además, la interrupción del TKI se asoció a mejoras en los resultados notificados por los pacientes, como una mejora significativa de la fatiga, la depresión, la diarrea, las alteraciones del sueño y la interferencia del dolor (Atallah 2021).

Aproximadamente el 50 % de los pacientes recidivarán tras interrumpir el tratamiento, independientemente del TKI utilizado (Shah 2022). La mayoría de las recidivas tienen lugar en los seis meses posteriores a la suspensión del fármaco. Es seguro interrumpir el tratamiento si se selecciona cuidadosamente a los pacientes aptos y se usa la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR) estandarizada y de alta calidad para detectar BCR-ABL1 (**cuadro 3**).

Hay que comentar con el paciente la decisión de dejar el tratamiento. Muchas personas sienten miedo o ansiedad durante la interrupción del tratamiento, y algunas semanas o meses después pueden manifestar síntomas de abstinencia (p. ej., dolor musculoesquelético o articular). Es probable que los síntomas de retirada de los TKI se basen en la aparición de efectos off-target (fuera de la diana) del TKI (Hochhaus 2021). En la mayoría de los casos, los síntomas son leves y transitorios, pero algunos pacientes podrían necesitar un tratamiento antiinflamatorio temporal. Por lo tanto, se debe vigilar cerca a los pacientes después de interrumpir los TKI.

Cuadro 3. Criterios para la interrupción de los TKI

Edad ≥ 18 años
LMC en fase crónica, sin antecedentes de LMC en fase acelerada o blástica
En tratamiento aprobado con TKI durante al menos 3 años
Indicios previos de transcrito de BCR-ABL1 cuantificable
Respuesta molecular estable durante ≥ 2 años documentada en un mínimo de 4 pruebas realizadas con al menos 3 meses de diferencia
Acceso a una prueba de qPCR fiable
Supervisión molecular mensual durante los 6 meses posteriores a la interrupción, cada dos meses durante los meses 7 a 12, y trimestralmente a partir de entonces
Reanudación inmediata de los TKI en un plazo de 4 semanas desde la pérdida de la RMM con supervisión molecular mensual hasta que se restablezca la RMM y luego cada 3 meses; reanudación de los TKI si no se consigue la RMM después de 3 meses (Shah 2022)

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Perspectivas futuras en el tratamiento de la leucemia crónica

Es posible que la intervención temprana reemplace a la estrategia más tradicional de «observar y esperar» en pacientes con LLC asintomática si sigue mejorando la supervivencia global. La inmunoterapia celular con linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) podría estar disponible para la LLC de alto riesgo junto con el trasplante de células madre alogénico (TCM alogénico) (Lovino 2020). El enorme peso financiero que conlleva el tratamiento con medicamentos novedosos, sobre todo cuando se usan en combinación, requiere de evaluación en los próximos años para evitar un sobretratamiento innecesario de los pacientes. En este sentido, se deben hacer esfuerzos para mejorar el acceso a estos fármacos para pacientes de todo el mundo.

La creciente gama de inhibidores de BTK en desarrollo (es decir, medicamentos de nueva generación como zanubrutinib, orelabrutinib, LOXO-305 y ARQ 531) posiblemente supondrá una opción terapéutica viable que permita a los pacientes cambiar a un inhibidor de BTK distinto si surge resistencia debido a mutaciones adquiridas (Patel 2021). Las terapias dirigidas emergentes, como los anticuerpos biespecíficos CD3/CD20, quizá sean opciones para pacientes de alto riesgo.

Además de ampliar la cantidad de medicamentos que se pueden usar para tratar la LLC, en las investigaciones se están abordando actualmente la secuencia de tratamiento óptima, la seguridad y la eficacia de las terapias combinadas y las modificaciones de las pautas posológicas existentes, tales como el tratamiento de secuencia intermitente, para resolver algunas de las necesidades insatisfechas del tratamiento de la LLC a día de hoy (Patel 2021).

Los resultados de ensayos recientes han demostrado que el uso de CAR-T es capaz de lograr remisiones sin enfermedad a largo plazo en pacientes con LLC, y hay investigaciones en curso en este ámbito. Otros medicamentos en investigación para la LLC son la lenalidomida y los inhibidores del punto de control de PD-1 (es decir, nivolumab, pembrolizumab).

El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (TKI) ya proporciona a los pacientes con LMC unas tasas de supervivencia similares a las de la población general. Sin embargo, los copagos que deben hacer los pacientes y los costes sanitarios del tratamiento con TKI de por vida son elevados.

Y sigue habiendo un problema: ¿cuál es el TKI inicial óptimo para un paciente dado, con sus características clínicas y biológicas particulares? La mayoría de decisiones de tratamiento se basan en comparaciones indirectas de estudios inconexos y preferencias personales (Sasaki 2021). Un enfoque asistido por aprendizaje automático podría ayudar a tomar decisiones en situaciones clínicas complejas. Por ejemplo, se obtuvo una mejor probabilidad de supervivencia en la LMC seleccionando el TKI inicial óptimo mediante un programa de inteligencia artificial para la leucemia (LEAP) desarrollado recientemente que con los métodos convencionales (Sasaki 2021).

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

Bibliografía

Alrawashdh N, McBride A, Erstad B, et al. Cost-effectiveness and economic burden analyses on all first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Value in Health* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.001>

Atallah E, Schiffer CA, Radich JR, et al. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50

Awan FT. Evolving considerations in the treatment and management of chronic lymphocytic leukemia. *J Managed Care Medicine* 2022; 25:12-15

Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia. 2020 ASCO Educational Book. DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_279099

Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34:2851-2857

Canet J, Cony-Makhoul P, Orazio S, et al. Second- or third generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of chronic myeloid leukemia in general population: Is there a real benefit? *Cancer Med* 2021; DOI: 10.1002/cam4.418698:112-121

Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working part of the EBMT. *Am J Hematol* 2023;

Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood* 2018; 131:955-962

Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (RvE, GvE, GIVe) vs standard chemoimmunotherapy (CIT:FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the Intranational Intergroup GAIA (CLL13) trial. *Blood* 2021; 138 (Abstract 642):71-74

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33

Frustaci AM, Deodato M, Zamprogna G, et al. SOHO state of the art updates and next questions: What is fitness in the era of targeted agents? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22:356-361

García-Gutiérrez V, Breccia M, Jabbour E, et al. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *J Hematol Oncol* 2022; 15: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01309-0>

Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Lancet* 1998; 352:1087-1092

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760

Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017; 31:2398-2406

Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. S145: The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL: the results of the planned interim analysis of the phase III NCRI FLAIR trial. *HemaSphere* 2022; 6:46-47

Hochhaus A, Ernst T. TKI discontinuation in CML: how do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology* 2021; 2021:106-112

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020a; 34:966-984

Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2020b; 136(Supplement 2):4

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376:917-927

How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Am Soc Hematol Educ Prog* 2021; 2021:122-128

Módulo IV: Estrategias de tratamiento en las leucemias crónicas

- Iovino L, Shadman M. Novel therapies in chronic lymphocytic leukemia: a rapidly changing landscape. *Curr Treat Options in Oncol* 2020; 21. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0715-5>
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021; 35:440-453
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012; 119:1981-87
- Kumar R, Krause DS. Recent advances in understanding chronic myeloid leukemia: where do we stand? *Faculty Reviews* 2021; 10. <https://doi.org/10.12703/r/10-35>
- Minciocchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10:117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Montserrat E, Gale RP. Predicting the outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia: progress and uncertainty. *Cancer* 2019; 125:3699-3705
- Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol & Oncol* 2021; 14:69
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. The Leukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) in chronic myeloid leukemia in chronic phase: a model to improve patient outcomes. *Am J Hematol* 2021; 96:241-250
- Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol*. 2015;2:e186-93.
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Myeloid Leukemia. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Consultado en agosto de 2022
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2019; 381:432-443
- Smith G, Apperley J, Milojkovic D, et al. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2020; 191:171-193
- Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consultado en agosto de 2022
- Wierda WG, Barr PM, Siddiqi T, et al. Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)-small lymphocytic lymphoma (SLL): three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *J Clin Oncol* 2022; DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7519

Datos breves

1. Los acontecimientos adversos frecuentes relacionados con la enfermedad y el tratamiento en la leucemia crónica son anemia, mialgias, fatiga, riesgo de infección, acontecimientos dermatológicos y trombocitopenia.
2. Como las reacciones adversas de grado bajo de los BTK podrían afectar negativamente a la calidad de vida, se deben identificar y tratar pronto para evitar la interrupción de los fármacos o el incumplimiento.
3. Las reacciones adversas cardiovasculares de los inhibidores de BTK pueden poner en peligro la vida. Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo una evaluación clínica inicial pormenorizada del riesgo y una supervisión estrecha para evitar complicaciones.
4. Los efectos secundarios frecuentes de los TKI son citopenias, náuseas, diarrea, fatiga, erupción cutánea y daño hepático, aunque algunos son específicos de un fármaco. Pese a que los efectos secundarios son habituales, la mayoría se pueden controlar disminuyendo las dosis o dejando de usar los fármacos.
5. El incumplimiento de los medicamentos anticancerígenos orales se debe a muchas causas. Las intervenciones para reducir el incumplimiento se centran en dar formación y apoyo, cambiar a un medicamento alternativo si los efectos secundarios son la causa del incumplimiento e incluir al paciente o a los familiares en la toma de decisiones.

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

- A. Introducción
- B. Gestión de los efectos secundarios habituales en las leucemias crónicas
 - a. Síntomas generales
 - b. Síntomas B
- C. Gestión de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en la leucemia linfocítica crónica (LLC)
 - a. Gestión de las reacciones adversas relacionadas con los inhibidores de BTK
 - b. Gestión de las reacciones adversas relacionadas con la inmunoterapia
- D. Gestión de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en la leucemia mieloide crónica (LMC)
 - a. Gestión de las reacciones adversas relacionadas con los TKI
- E. Seguimiento a largo plazo
 - a. Seguimiento a largo plazo en la LLC
- F. Cuidados complementarios
 - a. Comunicación con pacientes y familiares
- G. Cumplimiento terapéutico
- H. Supervivencia

Bibliografía

Recursos para profesionales sanitarios y pacientes

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Introducción

Hay que diferenciar los acontecimientos adversos hematológicos de los no hematológicos. Los acontecimientos adversos hematológicos (como la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia) suelen limitarse al primer periodo de tratamiento, podrían requerir una adaptación temporal de la dosis o complementación con G-CSF, pocas veces dan lugar a cambios de tratamiento y casi nunca causan complicaciones. Los acontecimientos adversos no hematológicos se deben dividir en efectos secundarios que afectan a la tolerabilidad del tratamiento y a la calidad de vida y que obligan a modificar el tratamiento (es decir, fatiga, diarrea, erupción cutánea, cambios cardiovasculares). Es posible que algunos de estos acontecimientos no hematológicos sean lo bastante graves como para perjudicar en gran medida a la salud del paciente y ser potencialmente mortales.

Gestión de los efectos secundarios de la enfermedad y del tratamiento habituales en las leucemias crónicas

Los efectos secundarios del tratamiento oncológico podrían afectar a muchos aspectos del bienestar del paciente. Difieren según el mecanismo de acción del medicamento particular administrado y de la tolerancia del paciente al medicamento, que será distinta en cada persona. Las comorbilidades, los medicamentos concomitantes, la edad y tratamiento oncológico anterior influyen en el tipo y la gravedad de los efectos secundarios. Los que se producen con frecuencia asociados a la enfermedad y a los medicamentos para tratar las leucemias crónicas, así como su gestión preventiva y real se describen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Gestión de enfermería de los acontecimientos adversos frecuentes relacionados con la enfermedad y el tratamiento

Problema	Causas	Presentación clínica	Abordaje
Anemia	BTK Quimioterapia Leucemia crónica	Fatiga; falta de aliento; dolor de pecho con el esfuerzo; palpitaciones cardíacas; palidez de la piel o las membranas mucosas; acúfenos	Evaluar los signos y síntomas; informar de la aparición prevista de anemia; medicamentos estimulantes de la eritropoyesis (su administración requiere una cuidadosa consideración); transfusiones de sangre
Artralgia/mialgia Cefalea	BTK, TKI	El malestar y el dolor articular o muscular se producen poco después de empezar el tratamiento	Proporcionar antiinflamatorios y ciclos cortos de corticoesteroides; analgésicos sin receta; cafeína para las cefaleas
Fatiga	BTK Quimioterapia Leucemia crónica	Debilidad generalizada, dificultad para realizar las AVD; insomnio; no sentirse descansado después de dormir por la noche; puede ser autolimitada o crónica	Evaluar y obtener información del paciente sobre la intensidad y el impacto en las AVD; recomendar actividad física, llevar una dieta bien equilibrada, mantenerse hidratado, limitar el estrés, descansar cuando se precise, priorizar actividades; derivación a fisioterapeuta
Infecciones por neutropenia	BTK Quimioterapia Leucemia crónica	Fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, náuseas, hipotensión, hipoxia; sepsis (temperatura > 38,5° C, taquicardia, debilidad muscular, fatiga, confusión, bajada de la tensión arterial)	Instruir sobre la prevención y el reconocimiento temprano de las infecciones y cuándo notificar al PS; lavarse las manos, seguir las recomendaciones generales de protección contra infecciones; considerar la profilaxis antimicrobiana
Erupción cutánea, acontecimientos dermatológicos	BTK, TKI	Erupción maculopapular, erupción parecida a acné. Sequedad cutánea, uñas quebradizas	Cuidados complementarios, emolientes tópicos, corticoesteroides; derivación a un dermatólogo para que evalúe la erupción cutánea; suspender el BTK si la intensidad de la erupción es de grado ≥ 3
Trombocitopenia/hemorragia	BTK Quimioterapia Leucemia crónica	Hemorragia mucosa/gastrointestinal; aumento de hematomas, dificultad para detener la hemorragia; petequias	Instruir al paciente sobre las medidas de seguridad para reducir los episodios hemorrágicos, informar acerca de los S/S de las hemorragias y cuándo notificar al PS; evitar tomar aspirina o ibuprofeno; evaluar la necesidad de anticoagulación y el uso de medicamentos antiplaquetarios en pacientes para los que se está considerando el tratamiento con BTK, interrumpir antes del tratamiento si es posible

AVD: actividades de la vida diaria; BTK: inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; PS: profesional sanitario; S/S: signos y síntomas
Fuentes: Dunse 2021; Wilson 2018

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Gestión de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en la leucemia linfocítica crónica (LLC)

En general, los acontecimientos adversos de las terapias dirigidas por vía oral (p. ej., ibrutinib) son problemáticos sobre todo durante el primer año de tratamiento (**tabla 2**) y, en cualquier caso, se asocian a perjuicios en cuanto a tolerabilidad y calidad de vida relacionada con la salud (Dunse 2021).

Los efectos **off-target** (fuera de la diana) son ligeramente menores con los inhibidores de BTK de segunda generación, por lo que su tolerancia es mayor. Estas reacciones adversas pueden ser más intensas con algunos inhibidores de BTK. Por ejemplo, en un estudio de la eficacia y seguridad de acalabrutinib en comparación con ibrutinib en pacientes con LLC resistente al tratamiento, ibrutinib se asoció a una mayor incidencia de diarrea que acalabrutinib (Byrd 2021). Es posible que los pacientes intolerantes a un BTK

no experimenten reacciones adversas limitantes de la dosis con otro. Por último, los acontecimientos cardiovasculares, que pueden ser potencialmente mortales, son menos frecuentes con acalabrutinib que con ibrutinib; y la incidencia de fibrilación auricular e hipertensión parece ser mayor en contextos reales y con un seguimiento más prolongado con ibrutinib (Cheung 2020).

Las reacciones adversas de grado bajo de los BTK (es decir, artralgias, mialgia, cefalea, diarrea, erupción cutánea, fatiga, hemorragia leve) no suelen poner en peligro la vida, pero pueden afectar negativamente a la calidad de vida y obligar a interrumpir la medicación. Por este motivo, hay que identificar y tratar los acontecimientos adversos de manera oportuna para evitar la suspensión o el incumplimiento de los fármacos. Las reacciones adversas más graves y potencialmente mortales (es decir, acontecimientos cardiovasculares, hemorragias graves, infecciones) exigen una intervención inmediata (Dunse 2021).

Tabla 2. Gestión de las reacciones adversas de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica

Fármaco/vía	Reacciones adversas más frecuentes	Gestión de enfermería
Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK)		
Reacciones adversas comunes a todos los inhibidores de BTK		
	Infecciones (víricas, fúngicas) por neutropenia	Mayor riesgo de infecciones víricas y reactivación; instruir sobre la prevención y el reconocimiento temprano de las infecciones y cuándo notificar al PS; lavarse las manos, seguir las recomendaciones generales de protección contra infecciones; considerar la profilaxis vírica; se recomienda la vacunación antigripal anual (solo vacunas inactivadas); vigilar si aparecen infecciones fúngicas y oportunistas (ver tabla 1)
	Trombocitopenia/riesgo de hemorragia	(ver tabla 1)
	Cardiovasculares: hipertensión, fibrilación auricular (menos frecuentes con acalabrutinib)	Evaluación clínica inicial pormenorizada de comorbilidades cardiovasculares, revisión de medicamentos concomitantes; vigilar atentamente si se producen interacciones medicamentosas (incluidas palpitaciones, dolor torácico o fibrilación auricular durante el tratamiento); supervisar la TA: inicio o empeoramiento de la hipertensión asociados a acontecimientos adversos cardíacos importantes (es decir, arritmias, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte cardiovascular)
	Insuficiencia hepática	Evitar los BTK en pacientes con insuficiencia hepática grave; disminuir la dosis de BTK en casos de insuficiencia leve/moderada; supervisar las enzimas hepáticas
	Diarrea: aumento de la frecuencia de las deposiciones, heces sueltas, acuosas o blandas, calambres abdominales, deshidratación, pérdida de peso	Instruir al paciente sobre la frecuencia y los periodos de diarrea y qué medidas tomar si se produce: ↑ consumo de líquidos claros sin cafeína, sin gas, sin alcohol, hacer comidas más pequeñas/frecuentes (con poca fibra y muchas calorías); tomar medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida), avisar al PS si la diarrea empeora; considerar la interrupción del tratamiento con BTK y reevaluar los síntomas

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Tabla 2. Gestión de las reacciones adversas de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica		
Fármaco/vía	Reacciones adversas más frecuentes	Gestión de enfermería
Ibrutinib Oral	Consideraciones sobre la coadministración de fármacos	Evitar la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A, inductores potentes de CYP3A, warfarina y otros antagonistas de la vitamina K; coadministrar con precaución con fármacos que prolonguen el intervalo PR; disminuir la dosis con inhibidores moderados de CYP3A, voriconazol; evitar los pomelos, las naranjas amargas, el aceite de pescado, las semillas de lino y los preparados con vitamina E
Acalabrutinib Oral	Consideraciones sobre la coadministración de fármacos	Evitar la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A, inductores potentes de CYP3A, inhibidores de la bomba de protones, dosis escalonadas con antagonistas del receptor H2 y antiácidos (las interacciones medicamentosas podrían variar con las nuevas formulaciones de acalabrutinib)
	Cefalea	(ver tabla 1)
Inhibidores de BCL		
Venetoclax Oral	Neutropenia	Administrar factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF) para la neutropenia de grado 4; posiblemente disminuir la dosis
	Síndrome de lisis tumoral	Medidas preventivas: ↑ líquidos, supervisar los electrolitos; vigilar los S/S (↑ potasio, ↑ ácido úrico, ↑ fósforo, ↑ LDH, ↓ calcio; náuseas, vómitos, falta de aliento, latidos cardíacos irregulares, letargo, dolor articular); administración de alopurinol o rasburicasa; instruir al paciente sobre la aparición, los riesgos y el tratamiento
Inhibidor de PI3K		
Idelalisib Oral	Hepatotoxicidad	Evitar en pacientes con insuficiencia hepática grave; supervisar las enzimas hepáticas
	Colitis, diarrea	Tomar loperamida siguiendo las instrucciones del PS; beber líquidos, comer/beber con frecuencia en pequeñas cantidades, evitar los alimentos ricos en fibra; acudir al PS si la diarrea no mejora en 24 horas o dura más de 36 horas a pesar de la medicación
Medicamentos de quimioterapia		
Clorambucilo (alquilante) Oral	Infecciones por neutropenia	Vigilar detenidamente por si surgen complicaciones infecciosas; vigilar si aparecen infecciones fúngicas y oportunistas; instruir al paciente sobre los signos/síntomas de infección, lavarse las manos con frecuencia, acudir al PS si la temperatura es > 38° C; considerar la profilaxis vírica; se recomienda la vacunación antigripal anual (solo vacunas inactivadas)
	Trombocitopenia/hemorragia	(ver tabla 1)
Ciclofosfamida (alquilante) Oral, intravenosa	Cistitis hemorrágica	Instruir sobre S/S de infección de la vejiga, recomendar micciones frecuentes; recomendar el consumo abundante de líquidos
	Alopecia	Instruir al paciente sobre la aparición; usar un champú suave, cepillar con cuidado, cubrir la cabeza para protegerse de las quemaduras solares, aplicar aceite mineral en el cuero cabelludo para aliviar el picor
	Anorexia, náuseas, vómitos	Aconsejar al paciente que tome los antieméticos según lo prescrito y que beba muchos líquidos
Fludarabina (antimetabolito) Intravenosa	Infecciones por neutropenia	(ver más arriba; ver tabla 1)
	Riesgo de trombocitopenia/hemorragia	(ver tabla 1)

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Tabla 2. Gestión de las reacciones adversas de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica

Fármaco/vía	Reacciones adversas más frecuentes	Gestión de enfermería
Anticuerpos monoclonales		
Obinutuzumab Anticuerpo monoclonal anti-CD20 Intravenosa	Infecciones por neutropenia	(ver más arriba; ver tabla 1) Reducción de la inmunidad de los linfocitos B, reducción de la eficacia de las vacunas
	Riesgo de trombocitopenia/hemorragia	(ver tabla 1)
Rituximab anticuerpo monoclonal Intravenosa	Reacciones alérgicas (con infusión)	Administrar premedicaciones con efectos antihistamínicos y antipiréticos; vigilar S/S de reacción alérgica, incluidos sofocos, erupción cutánea, urticaria, picor, mareos, hinchazón, problemas respiratorios
	Síndrome de lisis tumoral	(ver más arriba)
	Infecciones por neutropenia	(ver más arriba; ver tabla 1)
	Riesgo de trombocitopenia/hemorragia	(ver tabla 1)

TA: tensión arterial; ECG: ecocardiograma; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; PS: profesional sanitario; LDH: lactato deshidrogenasa; S/S: signos/síntomas
Fuentes: BCCancer 2021; Dunse 2021

Gestión de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en la leucemia mieloide crónica (LMC)

Todos los inhibidores de tirosina cinasa (TKI) aprobados para tratar la LMC inhiben una variedad de cinasas distintas de la ABL; y los efectos secundarios de los TKI se asocian a esa inhibición. En general, los efectos secundarios más frecuentes de los TKI son, entre otros, citopenias, náuseas, diarrea, fatiga, erupción cutánea y daño hepático (García-Gutiérrez 2019), pero algunos son específicos de un fármaco (**tabla 3**). Aunque estos efectos secundarios son habituales, la mayoría se pueden controlar disminuyendo las dosis o interrumpiendo temporalmente los fármacos (García-Gutiérrez 2019). Sin embargo, algunos efectos adversos pueden persistir y perjudicar a la calidad de vida (CdV) del paciente.

Muchas de las reacciones adversas frecuentes de los TKI se deben abordar primero evaluando el riesgo antes de instaurar un tratamiento, realizando una supervisión continua, e interrumpiendo o suspendiendo la medicación si se producen reacciones adversas graves. Todos los TKI causan reacciones adversas que podrían ocasionar complicaciones clínicamente relevantes, las cuales se deben tener en cuenta además del estado de salud subyacente del paciente. Por ejemplo, los acontecimientos cardiovasculares que ocurren con los TKI parecen tener

tasas más altas en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular existente (Manouchehri 2020). Por eso, la enfermedad arteriovascular previa o concomitante es una contraindicación importante para nilotinib en primera línea y ponatinib en segunda o tercera líneas (Andrews 2019; Jain 2019). A pesar de que ponatinib ha demostrado ser muy eficaz en presencia de varias mutaciones genéticas, es uno de los TKI aprobados más cardiotoxicos. La insuficiencia respiratoria y la enfermedad pleuropulmonar previa o concomitante son contraindicaciones importantes para dasatinib en primera línea (Hochhaus 2020).

No solo se deben identificar pronto las reacciones adversas, sino que también hay que tratarlas lo antes posible para evitar el incumplimiento terapéutico. Además, como el tratamiento de la LMC es prolongado, para un abordaje óptimo, se requiere atención especializada si surgen complicaciones derivadas del tratamiento crónico con TKI. Al principio del tratamiento con los TKI, la administración de una dosis más baja que luego se aumente en pacientes con comorbilidades relevantes preexistentes o intolerancia a TKI anteriores en pacientes débiles con menor riesgo de enfermedad podría mejorar el cumplimiento terapéutico y disminuir la interrupción temprana (Cortes 2018). Es frecuente que aparezcan acontecimientos adversos con los TKI, pero suelen ser tolerables (Claudiani 2022).

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Tabla 3. Gestión de las reacciones adversas de los tratamientos para la leucemia mieloide crónica		
Fármaco/vía	Reacciones adversas más frecuentes	Gestión de enfermería
Inhibidores de tirosina cinasa (TKI)		
Reacciones adversas comunes a todos los TKI		
	Cardiovasculares	Realizar una evaluación general del riesgo cardiovascular antes de iniciar el tratamiento; evaluar la hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus periódicamente después de instaurar el tratamiento; vigilar las concentraciones de potasio/magnesio; interrumpir el tratamiento y consultar a un cardiólogo si se producen acontecimientos
	Diarrea	Se produce durante las primeras semanas de tratamiento, a menudo es autolimitado y es frecuente con bosutinib; administrar difenoxilato/atropina o loperamida; tratar los síntomas; disminuir/interrumpir la dosis de TKI si es grave. Informar al paciente de que la diarrea es habitual, proporcionar asesoramiento nutricional (evitar alimentos picantes y grasos, cafeína, alcohol, productos lácteos, frutas o verduras crudas), comer alimentos con almidón bajos en fibra, hacer comidas pequeñas
	Estreñimiento	Mantener un consumo abundante de líquidos y una dieta rica en fibra si es apropiado desde el punto de vista médico; aumentar la actividad física; considerar laxantes y estimulantes
	Hepatotoxicidad (especialmente con ponatinib)	Vigilar si aparece hiperbilirrubinemia o ↑ transaminasa; limitar o evitar el consumo de alcohol; interrumpir o suspender el tratamiento si es grave
	Citopenia	Normalmente se limita a las primeras semanas o meses de tratamiento; intensidad ↓ con el tiempo Cuidados complementarios con G-CSF, apoyo temporal con hemoderivados si es grave; ajustar la dosis si es necesario; supervisar los hemogramas semanalmente durante las primeras semanas de tratamiento; instruir al paciente o cuidador sobre la prevención y el reconocimiento temprano de infecciones y hemorragias y cuándo consultar al PS
	Problemas cutáneos (edema periférico, erupción eritematosa maculopapular, erupciones cutáneas, cambios de pigmentación)	Aparecen durante las 3 o 4 primeras semanas de tratamiento, su intensidad depende de la dosis y son autolimitados; son más frecuentes en pacientes de edad avanzada; tratar con antihistamínicos, tratamientos tópicos/sistémicos
	Artralgias, mialgias, calambres musculares, cefaleas	Son frecuentes con imatinib y nilotinib; supervisar los electrolitos séricos; tratar los síntomas (analgésicos sin receta, masajes, calor, cafeína)
	Síndrome de lisis tumoral	Medidas preventivas: ↑ líquidos, supervisar los electrolitos; vigilar los S/S (↑ potasio, ↑ ácido úrico, ↑ fósforo, ↑ LDH, ↓ calcio; náuseas, vómitos, falta de aliento, latidos cardíacos irregulares, letargo, dolor articular); administrar alopurinol o rasburicasa
Imatinib ¹ Oral	Insuficiencia renal aguda (poco frecuente)	A menudo es reversible, podría ser necesario un tratamiento renal sustitutivo; vigilar si aparece síndrome de lisis tumoral y tratar como corresponda
Bosutinib ² (Bosulif) Oral	↑ lipasa sérica	Vigilar la aparición de S/S de pancreatitis; instruir al paciente
	Náuseas/vómitos	Tomar el medicamento con alimentos, administrarlo a otra hora del día si aparecen síntomas; comer comidas y tentempiés pequeños; comer alimentos blandos (plátanos, arroz, puré de manzana, tostadas); usar antieméticos si es necesario

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Tabla 3. Gestión de las reacciones adversas de los tratamientos para la leucemia mieloide crónica

Fármaco/vía	Reacciones adversas más frecuentes	Gestión de enfermería
Dasatinib ² Oral	Derrame pleural	Mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, administración dos veces al día, enfermedad cardíaca previa/concomitante o trastornos autoinmunitarios, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedad en fase avanzada. Observar si hay tos seca, fatiga, dolor torácico y disnea; el tratamiento puede incluir la interrupción de la dosis, diuréticos y dosis bajas de esteroides
	Plaquetas disfuncionales	Vigilar si aparecen hemorragias desproporcionadas en relación con el recuento de plaquetas
Nilotinib ² (Tasigna) Oral	↑ lipasa sérica	Supervisar los signos/síntomas de pancreatitis
	Prolongación del intervalo QR	Vigilar regularmente con ECG; interrumpir el tratamiento si hay indicios de acontecimientos
	Hiperglucemia	Strict glucose monitoring in patients with DM
	Hipercolesterolemia	Vigilar los lípidos séricos al inicio y durante el tratamiento
Ponatinib ³ Oral	Acontecimientos de oclusión arterial (periférica)	Examen completo previo al tratamiento para determinar la gravedad del riesgo; controlar la función cardíaca durante el tratamiento; disminuir la dosis en pacientes con baja resistencia o intolerancia o ↑ riesgo cardiovascular; vigilar si hay hipertensión, hiperlipidemia o diabetes; recomendar dejar de fumar
Asciminib Oral	Asciminib Oral	Asciminib Oral

¹TKI de primera generación; ²segunda generación; ³tercera generación; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; G-CSF: factores de crecimiento estimulantes de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; PS: profesional sanitario; S/S: signos/síntomas
Fuentes: Shah 2022; Awan 2020; Hochhaus 2020; Cortes 2018; Steegmann 2016

Información adicional

Los TKI pueden tener interacciones con otros medicamentos, ciertos alimentos, vitaminas, suplementos y terapias alternativas a base de hierbas. Se han identificado varias interacciones medicamentosas de importancia clínica con los TKI. La mayoría de ellas se relacionan con la modificación de la biodisponibilidad debido a la alteración del pH del estómago, el metabolismo de las isoenzimas del citocromo P450 y la prolongación del intervalo QTc. Los pacientes tienen que comentar los medicamentos concomitantes (con receta y de venta libre) con los profesionales sanitarios antes de empezar el tratamiento (Van Leeuwen 2014).

Las mujeres con capacidad reproductiva que reciban algún TKI deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (debido a la teratogenicidad documentada) y evitar la lactancia (Steegmann 2016).

Seguimiento a largo plazo

Después del tratamiento de la LLC con fludarabina, ciclofosfamida o rituximab, se pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias, como LMC, síndromes mielodisplásicos (SMD), melanoma, carcinoma gastrointestinal y otros tipos de cáncer. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas secundarias son los mayores de 60 años y los varones. Se recomienda hacer consultas de seguimiento regularmente con un oncólogo/hematólogo-oncólogo y un examen completo de la piel cada año.

Debido al alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares en esta población, especialmente en los pacientes tratados con ibrutinib, hay que continuar con la vigilancia estrecha de estos acontecimientos a lo largo del tratamiento con inhibidores de BTK (Dunse 2021).

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Cuadro 1. Consideraciones preventivas en pacientes con LLC

- Evitar vacunas atenuadas
- Recibir anualmente la vacuna antigripal y la vacuna recombinante contra el zóster
- Vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20) recomendada en pacientes no vacunados previamente o en los que han recibido antes la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente, con un año de intervalo entre sí
- Seguir las recomendaciones nacionales para la vacunación contra la COVID-19 y las medidas de protección
- Las infusiones intravenosas de inmunoglobulina cada 6 a 8 semanas podrían beneficiar a los pacientes que padecen infecciones sinusales o pulmonares frecuentes con hipogammaglobulinemia (nivel de IgG < 500 mg/dl)
- Seguir las directrices de detección de cáncer específicas para cada edad
- No están indicadas las pruebas de detección o genéticas para familiares

Adapted from: Shadman 2023

Medidas preventivas y seguimiento a largo plazo de pacientes con LLC

Los pacientes con LLC diagnosticada corren un mayor riesgo de padecer infecciones debido al deterioro de la función inmunitaria celular y humoral. Por ello, se les debe informar de que su respuesta inmunitaria a las vacunas es menor que la de la población general y deben tomar medidas de protección (como usar mascarilla y evitar la exposición a personas con infecciones) (cuadro 1).

Un sistema inmunitario debilitado no solo puede predisponer al paciente a un mayor riesgo de infección, sino también a un mayor riesgo de cánceres secundarios, como el carcinoma cutáneo. Los pacientes con LLC tienen más riesgo de desarrollar un cáncer secundario que la población general (Eichhorst 2020). Por lo tanto, se les debe informar sobre los signos de advertencia del cáncer de piel y se les deben realizar pruebas de detección del mismo al menos una vez al año (es preferible que las haga un dermatólogo). La prevención del cáncer de piel es fundamental (cuadro 2).

Cuidados complementarios

Comunicación con pacientes y familiares

Los cuidados complementarios del paciente con leucemia crónica implican no solo abordar los problemas derivados del cáncer y su tratamiento, sino también reconocer y promover su bienestar psicosocial. Dar información clara y basada en evidencias sobre las opciones terapéuticas, los resultados y las posibles consecuencias a largo plazo

del tratamiento es un componente esencial del apoyo al paciente con leucemia crónica.

Siempre que sea posible, se debe indicar a los pacientes que sigan siendo independientes. Las actividades dirigidas a la autoeficacia incluyen:

- Animar al paciente o cuidador a aprovechar las redes de ayuda proporcionando una lista actualizada de las fuentes de apoyo
- Instruir y orientar a los pacientes de modo que utilicen sus conocimientos y habilidades para minimizar los factores estresantes y aliviar las molestias de los síntomas
- Facilitar a los pacientes una lista de grupos de apoyo
- Dar formación pertinente para las necesidades del paciente en cada momento de la evolución de la enfermedad y su tratamiento (incluida información sobre la propia supervisión de la progresión de la enfermedad y los efectos secundarios relacionados con la enfermedad y el tratamiento) e indicar cuándo acudir a un profesional sanitario
- Remitir a los pacientes a fuentes de información fiables
- Establecer una relación basada en la confianza en la que se priorice la toma conjunta de decisiones (Makoul 2006)

Cuadro 2. Prevención y seguimiento del cáncer de piel

Recomendaciones de prevención:

- Aplicar un protector solar si se está al aire libre durante el día. Hacer que la aplicación del protector solar forme parte de la rutina cotidiana de cuidado de la piel.
- Volver a aplicar protector solar después de dos horas, nadar o sudar en exceso.
- Usar un protector solar de amplio espectro (un producto que proteja de los rayos UVA y UVB con un ingrediente mineral, como zinc o titanio) cuyo FPS sea como mínimo del 30 y preferiblemente del 50.
- Usar un sombrero de ala ancha, prendas de manga larga y pantalones largos cuando se pase mucho tiempo al aire libre.
- La protección solar es importante incluso si hay nubes o se está a la sombra.

Qué observar en la autoexploración de lunares o manchas existentes en la piel:

- Asimetría: ¿El lunar o la mancha tiene una forma irregular?
- Borde: ¿El borde es irregular o dentado?
- Color: ¿El color del lunar o la mancha es desigual?
- Diámetro: ¿El lunar o la mancha es más grande que el tamaño de un guisante?
- Evolución: ¿Ha cambiado el lunar o la mancha durante las últimas semanas o meses?

Adaptado de: CLL Society 2022

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Cuadro 3. Intervenciones para prevenir y gestionar el incumplimiento de los medicamentos oncológicos orales

Establecer un modelo en el que la notificación y el tratamiento de los síntomas formen parte de la asistencia rutinaria y se lleven a cabo a intervalos regulares; el contacto cara a cara podría mejorar el cumplimiento

La formación prestada a pacientes y familiares debe aunar a todo el equipo de atención oncológica e incluir información sobre la importancia del cumplimiento terapéutico

Proporcionar información al paciente y al cuidador, evaluar la red de apoyo social del paciente, las creencias personales y culturales y las barreras del idioma antes de impartir formación

La evaluación de los conocimientos del paciente, la confianza para tratar los efectos adversos y la necesidad de seguimiento son importantes durante las sesiones formativas

Programar un seguimiento en el centro entre 7 y 14 días después de empezar el medicamento para reiterar las instrucciones y la información sobre los oncolíticos, así como para evaluar el cumplimiento y la toxicidad

Facilitar al paciente o cuidador los datos del contacto clínico y del traductor si es necesario

Tratar de forma temprana y agresiva las reacciones adversas con el fin de mejorar el cumplimiento y la persistencia de medicamentos eficaces

Plantearse cambiar a un medicamento distinto si hay indicios de intolerancia y si las reacciones adversas no se pueden tratar con cuidados complementarios adecuados

Incluir a pacientes y cuidadores en la toma de decisiones sobre el tratamiento, individualizar el tratamiento, escuchar activamente lo que dice el paciente

Preguntar a los pacientes por el cumplimiento de los medicamentos oncológicos orales sin juzgarlos, con especial énfasis en los impedimentos, como el coste y los efectos secundarios sufridos.

Fomentar el uso de pastilleros, dispensadores de medicamentos o cronómetros electrónicos para mejorar la rutina de toma de la medicación

Si el paciente no presenta reacciones adversas conocidas que suelen surgir con un medicamento oral concreto (p. ej., neutropenia), evaluar su cumplimiento terapéutico

La comunicación entre los miembros del equipo de oncología y con el médico de atención primaria del paciente debe ser continua

Adaptado de: Mackler 2019; Kim 2018

Cumplimiento terapéutico

A pesar de la considerable eficacia de los nuevos fármacos orales para tratar las leucemias crónicas, muchísimos pacientes interrumpen el tratamiento debido a los acontecimientos adversos, situación que ocurre con frecuencia en la práctica asistencial real. Con los medicamentos orales, la responsabilidad de la

administración y supervisión apropiadas pasa de los profesionales sanitarios al paciente. Además, en lugar de recibir un tratamiento intravenoso corto, los pacientes toman medicación oral durante periodos de tiempo más largos, incluso indefinidamente. Eso exige procedimientos que aborden la prescripción y distribución seguras de los medicamentos, así como la formación, supervisión y seguimiento de los pacientes (cuadro 3).

Se ha constatado sistemáticamente que el incumplimiento terapéutico es una causa del aumento de la carga y los costes de la asistencia sanitaria. Además de incrementarse el uso y los gastos en atención médica, las interrupciones e incumplimientos de los fármacos podrían dar lugar a resultados clínicos no deseados, por lo que el cumplimiento terapéutico es primordial para un desenlace satisfactorio. En un estudio, el incumplimiento de imatinib se asoció a peores respuestas: los pacientes con respuestas subóptimas al tratamiento omitieron un número significativamente mayor de dosis de imatinib (23 %) que los que tuvieron respuestas óptimas (7 %) (Noens 2009). No obstante, en comparación con otros tipos de cáncer, los pacientes con LMC tuvieron el número medio más alto de prescripciones equivalentes a un suministro de 30 días y las tasas más bajas de interrupción en varios tipos de cáncer y tratamientos (Doshi 2021). En este estudio, sin embargo, la interrupción de la prescripción del fármaco inicial para el tratamiento de la LMC también podría haber causado que el paciente cambiara a otro medicamento oral, es decir, a un tratamiento por vía oral de nueva generación, debido a la progresión de la enfermedad o la toxicidad. Las interrupciones breves del tratamiento o las reducciones de dosis, cuando se precisan, no necesariamente influyen de forma negativa en el control de la enfermedad u otros resultados (Shah 2022).

Los impedimentos para el cumplimiento son, entre otros, escasa cultura sanitaria, conocimientos limitados del paciente, instrucciones de administración complejas, efectos adversos complicados, costes personales elevados, apoyo social inadecuado y pautas posológicas difíciles (Schneider 2014; Given 2011; Jin 2008). En un estudio, los factores asociados con el incumplimiento fueron la edad avanzada (≥ 65 años) y la necesidad de administrar el tratamiento en un servicio de urgencias. Por el contrario, en los pacientes que cumplieron, el uso ambulatorio y la hospitalización o uso de servicios de urgencias fue menor (Dashputre 2020).

El incumplimiento suele deberse a las molestias de los síntomas, por lo que las intervenciones que se centran en aliviarlos podrían ser más útiles que las que pretenden mejorar el incumplimiento (Mackler 2019). Los resultados de un ensayo aleatorizado indican que el asesoramiento con información personalizada sobre estrategias de conocimiento, habilidades conductuales y apoyo afectivo prestado por personal de enfermería

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

puede ser beneficioso en la autonotificación de un mayor cumplimiento (Schneider 2014).

En cambio, la interrupción del TKI se asoció a mejoras en los resultados notificados por los pacientes, como una mejora significativa de la fatiga, la depresión, la diarrea, las alteraciones del sueño y la interferencia del dolor (Atallah 2021).

Supervivencia

Es posible que el diagnóstico de leucemia crónica, especialmente la LLC, suponga un golpe emocional para el paciente, al encontrarse bien hasta el momento y descubrirse la enfermedad durante un control médico de rutina. El paciente podría sufrir un segundo shock cuando se le dice que no es necesario administrar tratamiento y que, en su lugar, se empleará una estrategia de espera y vigilancia activa. Esto es especialmente confuso para el paciente: un diagnóstico de cáncer, pero sin tratamiento.

Los pacientes experimentan muchos cambios en su estado de salud y tienen que adaptarse como proceda. Por ejemplo, un sistema inmunitario que no funciona con normalidad predispone al paciente a ciertos riesgos con el paso del tiempo. Las vacunas u otros medicamentos o tratamientos quizá estén indicados para prevenir o controlar infecciones; p. ej.: inmunoglobulina intravenosa (IG i.v.), medicamentos antivirales (como aciclovir o valaciclovir).

Como no está claro si las remisiones duraderas observadas en algunos pacientes después de recibir tratamientos novedosos, inmunoquimioterapias o trasplantes de células madre alogénicas son equivalentes a una cura funcional, se recomienda la observación y el seguimiento de por vida (Hochhaus 2017). Por lo tanto, en pacientes asintomáticos, un hematólogo-oncólogo debe realizar el seguimiento cada 3 a 12 meses, incluyendo un hemograma y la palpación de ganglios linfáticos, hígado y bazo.

Se debe informar a los pacientes y cuidadores de la importancia del seguimiento y animarlos a que acudan a las citas y conserven copias de los registros médicos para facilitársela a los profesionales sanitarios que no conozcan su caso. Otra documentación que deben recopilar y tener a mano:

- Un registro del diagnóstico de cáncer, un resumen de los tratamientos previos (p. ej., nombres de medicamentos, dosis, fechas de administración, respuestas a los tratamientos, etc.)
- Lista de todos los profesionales sanitarios
- Resumen de diagnóstico con detalles como el subtipo o los marcadores genéticos

- Lista de efectos secundarios experimentados y su tratamiento
- Lista actualizada y vigente de todas las vacunas recibidas.

La detección y la vigilancia del cáncer de piel, gastrointestinal, de riñón, sangre, vejiga, próstata, mama, pulmón y otros tipos deben realizarse a intervalos regulares.

Hay que animar a los pacientes y cuidadores a buscar apoyo médico y psicosocial para la fatiga, la depresión y otros efectos a largo plazo.

Puede que los pacientes sientan falta de control respecto al cáncer. Para algunos, establecer prioridades, recopilar información, involucrarse en su asistencia sanitaria, establecer rutinas y un horario diario y poner su vida en orden podrían ser un modo de controlar la situación. Prácticas que podrían ser útiles para los pacientes con leucemia crónica:

- Mantenerse informados: animar a los pacientes a buscar asiduamente respuestas a las dudas que les podrían surgir y preguntar por los servicios disponibles
- Entender y aceptar que quizá no tengan un control completo sobre su cáncer
- Reconocer los temores, pero aprender a dejarlos ir para evitar perder tiempo y energía preocupándose innecesariamente
- Expresar sentimientos de miedo o incertidumbre con un amigo o consejero de confianza. Aunque hablar de los sentimientos puede resultar difícil, la mayoría de los pacientes se sienten mejor después de contar sus miedos y preocupaciones
- Aprender a disfrutar del presente en lugar de pensar en un futuro incierto o en un pasado difícil, aunque solo sea durante unos minutos al día
- Dedicar tiempo a las actividades importantes
- Esforzarse en tener una actitud positiva, que puede crear mejores sentimientos sobre la vida incluso si la cura está fuera del alcance. Aprender a prestar atención a los sentimientos, incluso a los negativos
- Utilizar la energía para centrarse en lo que se puede hacer en el momento presente para mantenerse lo más sano posible. P. ej., elegir alimentos sanos, hacer ejercicio a diario
- Encontrar formas (y tiempo) para relajarse (American Cancer Society 2019)

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Recursos

Recursos para pacientes

CLL Society (inglés)	Patient Education ToolKit: Resources to Support Patients with CLL/SLL Disponible en: CLL/SLL Patient Education Toolkit - CLL Society
CLL Advocates Network	La misión de CLLAN es mejorar los resultados en los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Home - CLL Advocates Network.
CML Advocates Network	Organización internacional que conecta a 128 organizaciones de pacientes de 93 países de todo el mundo. Home - CML Advocates Network
American Cancer Society -- CML (inglés)	Educational information on diagnosis, risk factors, treatment, after treatment. Disponible en: Chronic Myeloid Leukemia (CML) (cancer.org)
American Cancer Society -- CLL (inglés)	Educational information on diagnosis, risk factors, treatment, after treatment. Disponible en: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (cancer.org)
Leukemia & Lymphoma Society	Information, resources and support for patient and caregivers, research funding Disponible en: Leukemia & Lymphoma Society Blood Cancer Leaders LLS
Leukemia Patient Advocates Foundation (LePAF)	Fundación sin ánimo de lucro, dirigida por pacientes, con sede en Suiza, que actúa como plataforma legal para iniciativas autogestionadas de defensa de los pacientes. Su misión es mejorar la vida y la supervivencia de los pacientes afectados por leucemias y otras hemopatías malignas. The Leukemia Patient Advocates Foundation - LePAF

Recursos para profesionales de la salud

The European Leukemia Net (inglés)	Integration of leading leukemia trial groups, their interdisciplinary partner groups and industry. Disponible en: Home (leukemia-net.org)
---------------------------------------	--

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Bibliografía

American Cancer Society. Managing Cancer as a Chronic Illness. 2019. Disponible en: [Managing Cancer as a Chronic Illness 2019](#); consultado en septiembre de 2022

Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:3099-3101

Atallah E, Schiffer CA, Radich JP. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:42-50

Awan FT, Al-Sawaf O, Fischer K, Woyach JA. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia. 2020 ASCO Educational Book. DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_279099

BCCancer.bc.ca: Cancer Drug Manual (bccancer.bc.ca). 2021. Consultado en agosto de 2022

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:3441-3452

Cheung MC, Amitai I. Real-world outcomes of patients treated with single-agent ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):14-14

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Society. The CLL nurse's note: understanding the importance of screening for skin cancer while living with CLL/SLL. 2022. Disponible en: [The CLL Nurse's Note: Understanding the Importance of Screening for Skin Cancer While Living with CLL/SLL - CLL Society](#). Consultado en septiembre de 2022

Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, et al. A retrospective observational research study to describe the real-world use of bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in the United Kingdom and the Netherlands. *Eur J Haematol* 2022; 109:90-99

Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol* 2018; 11:143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>

Dashputre AA, Gatwood KS, Gatwood J. Medication adherence, health care utilization, and costs among patients initiating oral oncolytics for multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26:186-196

Doshi JA, Jahnke J, Raman S, et al. Treatment utilization patterns of newly initiated oral anticancer agents in a national sample of Medicare beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27:1457-1468

Dunse N, Hibbert I, Doucette S, Christofides A. BTK inhibitors approved in Canada for CLL: Strategies for adverse event management. *Canadian Oncol Nur J* 2021; 31(Suppl 1). <http://canadianoncologynursingjournal.com/index.php/conj/article/viewFile/1203/1005>

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2020; 32:23-33

García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: efficacy and safety. *Front Oncol* 2019; 9:603. doi: 10.3389/fonc.2019.00603

Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The challenges of oral agents as antineoplastic treatments. *Seminars Oncol Nurs* 2011; 27:93-103

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966-984

Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematol Malign* 2017; 28 DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv* 2019; 3:851-861

Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:269-286

Kim DW, Saussele S, Williams LA, et al. Outcomes of switching to dasatinib after imatinib-related low-grade adverse events in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: the DASPERSE study. *Ann Hematol* 2018; 97:1357-1367

Mackler E, Segal EM, Muluneh B, et al. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncology Therapy: Pharmacy Practice Standard. *J Oncol Pract* 2019; 15:e346-e355

Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Counseling* 2006; 60:301-312

Módulo V: Asistencia del paciente con leucemia crónica

Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, et al. Tyrosine kinase inhibitors in leukemia and cardiovascular events: From mechanism to patient care. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2020; 40:301-308

Noens L, van Lierde M-A, DeBock R, et al. Prevalence, determinants and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113:5401-5411

Schneider SM, Adams DB, Gosselin T. A tailored nurse coaching intervention for oral chemotherapy adherence. *J Adv Pract Oncol* 2014; 5:163-172

Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 3.2022 Chronic Myeloid Leukemia. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Consultado en agosto de 2022

Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. *JAMA* 2023; 329(11):918-932

Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30:1648-1671

Van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman F. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncology*. 2014; 15:e315-26

Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12

Glosario de términos

Término	Definición
Biomarcador	Cualquier sustancia, estructura o proceso que puede medirse en el organismo o en sus productos y que influye o predice la incidencia o el desenlace de una enfermedad Incluye las variables clínicas habituales, como por ejemplo, la edad, los hemogramas, el tamaño del bazo, la afectación de los ganglios linfáticos, y marcadores biológicos, tales como el fenotipo inmunitario, las características moleculares, etc.
Biomarcador de pronóstico	Biomarcador que informa de la probabilidad de que se produzca un acontecimiento determinado (p. ej., progresión de la enfermedad) en personas no tratadas
Biomarcador diagnóstico	Biomarcador útil para diagnosticar una determinada enfermedad, generalmente en combinación con otros biomarcadores
Biomarcador predictivo	Un biomarcador que predice la respuesta (o la falta de respuesta) a un tratamiento concreto
Caracterización genómica Perfil genético	Método de laboratorio utilizado para evaluar los genes y cómo interactúan entre sí y con el medioambiente. Puede servir para identificar la predisposición genética a padecer ciertas enfermedades o la respuesta a un tratamiento
Células madre hematopoyéticas	Células madre que dan lugar a otras células sanguíneas en un proceso llamado hematopoyesis
Citogenética	El estudio de la estructura de los cromosomas (ADN). Sirve para detectar anomalías cromosómicas relacionadas con una enfermedad
Citometría de flujo	Proporciona información sobre los marcadores de superficie en células de la sangre o la médula ósea, así como indicios de un clon canceroso
Citoquímica	Bioquímica de las células, especialmente la de las macromoléculas responsables de la estructura y función celular; también describe un proceso de identificación del contenido bioquímico de las células
Enfermedad residual medible (ERM) (mínima)	Importante factor de pronóstico independiente que se usa a modo de guía para tomar decisiones sobre el tratamiento. LA ERM se refiere a la cantidad de células cancerosas que perduran en una persona durante y después del tratamiento
FISH (hibridación fluorescente in situ)	Identifica anomalías en los cromosomas y mutaciones genéticas
Gen supresor tumoral	Tipo de gen que produce una proteína llamada proteína supresora tumoral que ayuda a controlar el crecimiento celular. Es posible que las mutaciones (cambios en el ADN) en los genes supresores tumorales causen cáncer. También se denomina antígeno
Gen TP53	Proteína reguladora que suele mutar en el cáncer
Genoma/genómica	El estudio del conjunto completo del ADN
Hipogammaglobulinemia	Disminución de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (anticuerpos). Causas: defectos intrínsecos del sistema inmunitario primarios o congénitos subyacentes (p. ej., inmunodeficiencia común variable) o estados de inmunodeficiencia secundarios (p. ej., relacionados con medicamentos, neoplasias malignas hematológicas, enfermedades con pérdida de proteínas).
Inmunofenotipificación	Clasificación de las células cancerosas según las sustancias (antígenos) que hay en su superficie. Las células leucémicas pueden tener distintos antígenos en función del tipo de célula en la que se origine la leucemia y la madurez de la célula
Linfoblasto	Linfocito naïve modificado con morfología celular alterada. Se refiere a células inmaduras, que suelen diferenciarse formando linfocitos maduros. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), este término hace referencia a las células leucémicas malignas, precursoras de los linfocitos que se multiplican descontroladamente

Leucemia crónica

Término	Definición
Mieloblasto	Célula madre unipotente que se diferencia en los efectores de la serie de granulocitos. Se encuentra en la médula ósea
Modelo de pronóstico	Combinación de biomarcadores que predicen o se correlacionan con la probabilidad de un desenlace clínico en cohortes de personas
Off-target (fuera de la diana)	Efectos secundarios inesperados debidos a los efectos de otras dianas o a la estructura del fármaco
On-target (en la diana)	Efectos secundarios del tratamiento en los tejidos normales, que ocurren cuando la diana inhibida en el tumor también se inhibe en el tejido normal
Oncogén	Surge cuando mutan los genes normales presentes en el organismo (protoncogenes), lo que hace que se activen. Estos genes codifican proteínas que controlan la división celular
Oncoproteína	Proteína codificada por un oncogén vírico que se ha integrado en el genoma de una célula eucariota y que interviene en la regulación o síntesis de proteínas relacionadas con el crecimiento celular tumorigeno
Protoncogén	Gen implicado en el crecimiento celular normal. Las mutaciones en un protoncogén pueden hacer que se convierta en un oncogén, lo que puede provocar el crecimiento de células cancerosas
Remisión sin tratamiento	Capacidad de mantener una respuesta molecular después de interrumpir un tratamiento
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se denomina remisión completa
Respuesta metabólica completa	Hallazgo obtenido mediante imágenes de PET-CT con FDG que demuestra la desaparición de la actividad metabólica tumoral en lesiones diana y no diana, marcada por una disminución en el valor de captación normalizado del tumor hasta el nivel del tejido normal circundante
Respuesta molecular completa (RMC)	El gen BCR-ABL no se encuentra mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
Respuesta molecular profunda	En la LMC, una respuesta molecular profunda es un nivel de BCR-ABL < 0,01 % desde el inicio y es un requisito previo para interrumpir el TKI
Respuesta molecular mayor	Análisis del número de células que contienen el gen BCR-ABL en la sangre y la médula ósea. Se mide realizando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La respuesta molecular se alcanza cuando el número de células que tienen el gen BCR-ABL disminuye 1000 veces con respecto a la medición inicial (pretratamiento)
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la fecha del diagnóstico o el inicio del tratamiento durante el cual siguen vivos los pacientes a los que se ha diagnosticado la enfermedad. Se usa en los ensayos clínicos para medir la eficacia de un tratamiento
Supervivencia sin acontecimientos	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta un acontecimiento, lo que podría incluir la progresión de la enfermedad, la interrupción del tratamiento por cualquier motivo o la muerte.
Supervivencia sin enfermedad	Concepto empleado para describir el periodo posterior a un tratamiento que ha tenido éxito durante el que no hay signos ni síntomas de la enfermedad
Supervivencia sin progresión	Tiempo transcurrido desde la aleatorización en un ensayo clínico hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa
Trasplante de células hematopoyéticas alogénico	Procedimiento en el que se transfunden al receptor células madre de un donante genéticamente compatible, pero no idéntico
Trasplante de células madre autólogo	Procedimiento en el que se extraen células madre, se almacenan y posteriormente se transfunden a la misma persona



Este folleto ha contado con el apoyo de AstraZeneca Switzerland,
AbbVie AG, Novartis Pharma Switzerland, Pfizer AG.



Fecha de preparación: 09.2023.

Copyright® 2023, Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología

Todos los derechos reservados