

Leucemia linfocítica crónica



Revisada en **2019**

Esta publicación fue
apoyada por:



abbvie

Genentech
A Member of the Roche Group

Biogen.

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

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



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

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

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

Contenido de este librito

- 2** Glosario de siglas
- 4** Introducción
- 4** Leucemia
- 5** Leucemia linfocítica crónica
- 6** Signos y síntomas
- 7** Diagnóstico
- 8** Planificación del tratamiento
- 16** Tipos de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica
- 30** Tratamientos para la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída y resistencia al tratamiento
- 34** Desafíos financieros de los pacientes con leucemia linfocítica crónica
- 35** Complicaciones de la leucemia linfocítica crónica y de su tratamiento
- 40** Investigaciones y ensayos clínicos
- 43** Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento
- 47** Enfermedades relacionadas
- 48** Causas y factores de riesgo
- 49** Información y recursos
- 53** Términos médicos
- 60** Referencias bibliográficas

Agradecimiento

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

Nicole Lamanna, MD

Profesora clínica adjunta de medicina
División de hematología/oncología
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
New York-Presbyterian Hospital
New York, NY

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

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por LLS como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.

Glosario de siglas

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

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

Sigla	Término en inglés	Término en español
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating growth factor	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HBV	hepatitis B virus	virus de la hepatitis B
IGHV	immunoglobulin heavy chain variable [region]	región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	Taller Internacional sobre la Leucemia Linfocítica Crónica
ITP	immune thrombocytopenic purpura	púrpura trombocitopénica inmunitaria
LDH	lactate dehydrogenase	deshidrogenasa láctica
LLS	Leukemia & Lymphoma Society	Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma
MRD	minimal residual disease	enfermedad residual mínima
MRI	magnetic resonance imaging	resonancia magnética
NIMH	National Institute of Mental Health	Instituto Nacional de la Salud Mental
NK	natural killer [cell]	célula asesina natural
PCR	polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa
PD	progressive disease	enfermedad progresiva
PD-1	programmed cell death 1 [protein]	proteína de muerte celular programada 1
PET	positron emission tomography	tomografía por emisión de positrones
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	fosfatidilinositol 3-quinasa
PR	partial response	respuesta parcial
PRCA	pure red blood cell aplasia	aplasia pura de glóbulos rojos
SLL	small lymphocytic lymphoma	linfoma linfocítico de células pequeñas
TLS	tumor lysis syndrome	síndrome de lisis tumoral
VA	Department of Veteran Affairs	Departamento de Asuntos de los Veteranos
ZAP-70	70 kDa zeta-chain-associated protein	proteína asociada a la cadena zeta de 70 kDa

Introducción

Este librito ofrece información sobre la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) para los pacientes y sus familias. Incluye un glosario con definiciones de términos médicos a partir de la página 53. Todas las publicaciones de LLS mencionadas en este librito están disponibles en www.LLS.org/materiales en formato PDF descargable.

Se prevé que en el 2019 se diagnostiquen aproximadamente 20,720 casos nuevos de leucemia linfocítica crónica. En 2015, el último año para el cual se dispone de estadísticas, se calculó que 179,683 personas estaban viviendo con leucemia linfocítica crónica o estaban en remisión.¹

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

¹Fuente: *Facts 2018-2019*. The Leukemia & Lymphoma Society. Marzo de 2019.

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

Leucemia

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

La leucemia se clasifica en “linfocítica” o “linfoblástica” si el cambio canceroso tiene lugar en una célula madre madura formadora de sangre de la médula ósea que normalmente daría lugar a un tipo de glóbulo blanco denominado linfocito. Para ayudar a distinguir los tipos de leucemia, la enfermedad se clasifica en “mieloide” o “mielógena” si el cambio celular tiene lugar en una célula de la médula ósea que normalmente formaría otros tipos de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos (distintos de los linfocitos) y plaquetas.

Las leucemias agudas progresan rápidamente y afectan las células que no están completamente desarrolladas (células inmaduras). Estas células no pueden desempeñar sus funciones normales. Las leucemias crónicas suelen

progresar más lentamente que otros tipos de leucemia, y los pacientes tienen mayores cantidades de células maduras. En general, estas células más maduras pueden llevar a cabo algunas de sus funciones normales (consulte la publicación titulada *Sangre y médula ósea normales y el sistema linfático*, disponible en www.LLS.org/materiales, y el diagrama de ilustración en inglés titulado *Where do Blood Cancers Develop?* [Dónde se desarrollan los tipos de cáncer de la sangre] en www.LLS.org/booklets).

Los cuatro tipos principales de leucemia se clasifican además en subtipos con base en las características específicas de las células leucémicas. Es importante saber el subtipo de la enfermedad, porque el enfoque del tratamiento puede variar según el subtipo.

Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL y SLL respectivamente, por sus siglas en inglés). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas se consideran manifestaciones distintas de la misma enfermedad. Ambas enfermedades se presentan como resultado de un cambio (denominado mutación) en una célula que en circunstancias normales se hubiera convertido en un linfocito sano. El linfocito anormal (leucémico) empieza a multiplicarse de forma descontrolada, lo que provoca la acumulación de células leucémicas en la sangre, médula ósea y tejidos linfoides. Los linfocitos leucémicos que se observan en las personas con linfoma linfocítico de células pequeñas son idénticos a los que se observan en los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

En la leucemia linfocítica crónica, la enfermedad se manifiesta en forma de acumulaciones considerables de linfocitos anormales en la sangre, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. En el linfoma linfocítico de células pequeñas, los linfocitos anormales se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos. La presencia de menos de 5,000 células B anormales por microlitro de sangre (5,000/ μ L) es un criterio necesario para establecer el diagnóstico de linfoma linfocítico de células pequeñas.

Hable con el médico si tiene preguntas sobre su diagnóstico específico y tratamiento correspondiente. **Para obtener más información sobre el linfoma linfocítico de células pequeñas, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Linfoma no Hodgkin*.**

Leucemia linfocítica crónica

Cómo se desarrolla la leucemia linfocítica crónica. La leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) es el resultado de una mutación adquirida (un cambio que no estaba presente al nacer) en el material genético, denominado ADN, de una sola célula de la médula ósea que se

convierte en un linfocito. La célula modificada se multiplica, lo que ocasiona una acumulación de células leucémicas (las células de la leucemia linfocítica crónica) en la sangre, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. Dichas células proliferan y sobreviven mejor que las células normales y, con el tiempo, desplazan a las células sanas.

Las células leucémicas no funcionan de la misma manera que las células sanguíneas normales: los glóbulos blancos sanos combaten las infecciones de manera mucho más eficaz que las células leucémicas. No obstante, las células de la leucemia linfocítica crónica no impiden la producción de células sanguíneas normales de forma tan extensiva como lo hacen las células leucémicas en las personas con una leucemia aguda.

La leucemia linfocítica crónica tiene varias formas. Algunas personas tienen una forma de la enfermedad que progresa lentamente. En las personas que tienen cambios mínimos en las cantidades de células sanguíneas, la enfermedad puede permanecer estable durante años. Otras personas tienen una forma de progresión más rápida, en la cual las células de la leucemia linfocítica crónica se acumulan en la médula ósea y en la sangre, y hay una disminución considerable de las cantidades de glóbulos rojos y plaquetas.

Signos y síntomas

En el caso de muchas personas con leucemia linfocítica crónica, la enfermedad se diagnostica antes de que presenten síntoma alguno. Es posible que el médico sospeche la presencia de la enfermedad debido a resultados anormales de las pruebas de sangre realizadas como parte de un examen físico anual o un examen médico para una afección no relacionada. Un conteo elevado de glóbulos blancos (linfocitos) sin explicación es el hallazgo más común que contribuye a que los médicos consideren la posibilidad de un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica.

Generalmente, los síntomas de la leucemia linfocítica crónica se presentan a lo largo del tiempo. A medida que la enfermedad progresa, las personas podrían presentar síntomas como:

- Fatiga
- Falta de aliento durante las actividades físicas normales
- Anemia (deficiencia de glóbulos rojos)
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos (especialmente del cuello)
- Deficiencia de plaquetas
- Fiebre de bajo grado
- Pérdida de peso sin explicación

- Sudores nocturnos
- Sensación de saciedad (debido al agrandamiento del bazo o hígado)
- Infección de la piel, los pulmones, los riñones y otros órganos como resultado de los niveles bajos de inmunoglobulinas y la deficiencia de neutrófilos

Diagnóstico

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

- Estimar la progresión de la enfermedad
- Determinar el tratamiento adecuado

Conteos de células sanguíneas y exámenes correspondientes. Por lo general, el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica se establece con base en los resultados de los conteos de células sanguíneas y del examen de dichas células. Las personas con leucemia linfocítica crónica tienen cantidades elevadas de linfocitos. Puede que además se observen conteos bajos de plaquetas y glóbulos rojos; por lo general, estos solo se ven un poco disminuidos en la etapa inicial de la enfermedad.

Inmunofenotipificación. La inmunofenotipificación de linfocitos es una prueba importante que sirve para diagnosticar la leucemia linfocítica crónica y otros tipos de leucemia y linfoma comparando las células cancerosas con células inmunitarias normales. Los resultados de la prueba indican si los linfocitos de la persona se han derivado de una sola célula cancerosa (leucémica) o de otras afecciones no cancerosas. Esta prueba es especialmente importante si la cantidad de linfocitos en la sangre está solo un poco elevada. La inmunofenotipificación también determina si las células anormales provienen de una célula B o de una célula T.

La inmunofenotipificación se realiza con un instrumento denominado “citómetro de flujo”. Esta prueba puede medir la cantidad de células en una muestra, así como características específicas de las mismas, entre ellas, el tamaño, la forma y la presencia de marcadores específicos en la superficie celular. A una muestra de células de la sangre o de la médula ósea se incorpora un anticuerpo que es específico para una zona de la superficie celular. Las células se tiñen con un colorante sensible a la luz y pasan a través de un rayo láser en el citómetro de flujo. Si las células tienen en su superficie la característica específica a la cual se une el anticuerpo, se iluminan y de este modo se cuentan. La presencia de 5,000 o más células B anormales por microlitro de sangre (5,000/ μ L) es un criterio necesario para establecer el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica.

Prueba cuantitativa de inmunoglobulinas. Esta prueba importante proporciona una medición de la concentración de las inmunoglobulinas en la sangre. Las inmunoglobulinas son proteínas, denominadas “anticuerpos”, producidas por las células B en las personas sanas para proteger al cuerpo de las infecciones. Existen tres tipos principales de anticuerpos en la sangre: IgG, IgA e IgM. Se puede realizar una prueba de sangre para medir la cantidad de cada tipo de anticuerpo.

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

Examen de médula ósea. Por lo general, si los conteos de glóbulos rojos y plaquetas son normales, no es necesario realizar una aspiración ni una biopsia de médula ósea para establecer un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, podría ser necesario realizar estos procedimientos antes de empezar el tratamiento. Los resultados de estas pruebas pueden ayudar a descartar otras enfermedades durante la fase del diagnóstico y también pueden servir como referencia más adelante, durante el tratamiento, para evaluar la eficacia del mismo.

Planificación del tratamiento

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

El tratamiento para la leucemia linfocítica crónica cambia constantemente con los tratamientos nuevos y hallazgos de investigaciones que surgen de los ensayos clínicos. El pronóstico de las personas con leucemia linfocítica crónica está mejorando. Se están estudiando nuevos enfoques de terapia en ensayos clínicos para pacientes de todas las edades y en todas las etapas del tratamiento.

Las pruebas médicas que se describen en esta sección no son fundamentales para el diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica, pero podrían ayudar a predecir el desenlace clínico probable (el “pronóstico”) del paciente, evaluar la extensión de la enfermedad y determinar si el paciente puede recibir ciertos tratamientos.

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

Esta es una prueba en la cual se examinan los cromosomas de los tejidos utilizando sondas de ADN marcadas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintos colores. Las sondas de ADN marcadas se unen a genes o áreas específicos de los cromosomas dentro de las células y se iluminan cuando son observadas al microscopio. Es muy común que las células de la leucemia linfocítica crónica tengan cromosomas anormales. En dichas células, los cromosomas 11, 12, 13 y 17 son los que suelen presentar defectos (vea la **Tabla 1** en la página 11). La hibridación *in situ* con fluorescencia puede realizarse con muestras de células de la sangre o médula ósea.

Alrededor del 80 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica que se someten a la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia tienen anomalías citogenéticas en las células leucémicas. La citogenética es el estudio de los cromosomas. La detección de anomalías citogenéticas puede ayudar al médico a identificar a las personas con leucemia linfocítica crónica en las que es más probable que la enfermedad progrese hasta el punto de precisar tratamiento, así como a aquellas que podrían obtener el mayor beneficio del uso de ciertos tipos de farmacoterapia.

Cariotipado. Esta prueba ofrece una representación visual de los cromosomas por medio del proceso de emparejar y ordenar todos los cromosomas de una célula en secuencia. La prueba puede mostrar si hay una anomalía en cuanto al tamaño, la forma o la cantidad de los cromosomas. Puede utilizarse una muestra de sangre o médula ósea del paciente. En la leucemia linfocítica crónica, un “cariotipo complejo” está asociado a un diagnóstico desfavorable. El cariotipo complejo se identifica por la presencia de tres o más defectos cromosómicos no relacionados que se presentan en más de una célula. Las pruebas de cariotipado y de hibridación *in situ* con fluorescencia pueden ayudar a diferenciar la leucemia linfocítica crónica de otras enfermedades linfoproliferativas.

Secuenciación del ADN. Esta prueba utiliza muestras de sangre o médula ósea para buscar mutaciones en los genes. En casos de leucemia linfocítica crónica, la secuenciación del ADN se emplea para evaluar la presencia de mutaciones en los genes de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (*IGHV*, por su abreviatura en inglés), *NOTCH1*, *SF3B1* y *TP53*. Las inmunoglobulinas o anticuerpos normales están formados por dos proteínas de cadena pesada y dos proteínas de cadena ligera. Los genes de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina en las células B son los que dan instrucciones para la producción del componente de cadena pesada. En las personas con leucemia linfocítica crónica, puede o no haber mutaciones en estos genes; el pronóstico del paciente es más favorable si hay una mutación de *IGHV*. El gen *TP53* produce una proteína encargada de

enviar señales para la reparación o destrucción de células anormales, la cual ayuda a prevenir la formación de tumores. En la leucemia linfocítica crónica, la mutación de *TP53* está asociada a un diagnóstico desfavorable. Para obtener más información sobre estos factores, vea la **Tabla 2** en las páginas 12 y 13.

Durante el transcurso de la última década, se han descubierto diversos marcadores que pueden ayudar a identificar a los pacientes con distintas tasas de progresión de la enfermedad que precisan tratamiento. Los siguientes son ejemplos de estos marcadores:

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

Para obtener más información sobre estos factores, vea la **Tabla 2** en las páginas 12 y 13, las **Tablas 3A y 3B** en las páginas 14 y 15 y la sección titulada *Términos médicos* a partir de la página 53.

Pruebas de detección de la hepatitis B. Es importante que el equipo de profesionales encargados de su tratamiento sepa si alguna vez ha contraído una infección por el virus de la hepatitis B ya que la leucemia linfocítica crónica, y algunos de los tratamientos contra ella, pueden causar la reactivación de este virus.

Microglobulina beta-2. Esta pequeña proteína es producida por muchos tipos de células, incluyendo las células de la leucemia linfocítica crónica. Su concentración puede medirse por medio de un análisis bioquímico de la sangre. Un nivel alto de microglobulina beta-2 (B2M, por su abreviatura en inglés) está asociado a un tipo de leucemia linfocítica crónica que es más difícil de tratar.

Deshidrogenasa láctica (LDH, por su abreviatura en inglés). Esta proteína está presente en la mayoría de las células. Ingresa al torrente sanguíneo cuando una célula se daña. Un nivel alto de deshidrogenasa láctica, detectado por medio de una prueba de sangre, indica que hay daño celular y también podría indicar la presencia de cáncer u otras afecciones de salud. Un nivel alto de esta proteína, cuando está relacionado con un cáncer, puede ser un indicio de que sea necesario empezar el tratamiento pronto.

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

Anomalia	Características	Frecuencia	Riesgo asociado
Del(13q)	Delección en el brazo largo del cromosoma 13	55%	Desenlace clínico favorable si no está asociada a ninguna otra anomalía
Trisomía 12	Tres copias del cromosoma 12	16%	<ul style="list-style-type: none"> • Si se observa sola, está asociada a leucemia linfocítica crónica de riesgo intermedio • Si se observa junto con otras anomalías, está asociada a leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo
Del(11q)	<ul style="list-style-type: none"> • Delección en el brazo largo del cromosoma 11 • A menudo está asociada a una amplia afectación de los ganglios linfáticos 	18%	Riesgo alto
Del(17p)	<ul style="list-style-type: none"> • Delección en el brazo corto del cromosoma 17 • Delección del gen <i>TP53</i>, un gen fundamental de esta región • No responde bien a la quimioterapia ni a la quimioinmunoterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • < 10% al momento del diagnóstico • Hasta 30% en casos de recaída o resistencia al tratamiento 	Riesgo alto

En la **Tabla 2** de las páginas 12 y 13 se enumeran otros factores que pueden constituir signos de una leucemia linfocítica crónica de progresión más rápida (de mayor riesgo) y que indican la necesidad de un seguimiento más estrecho del paciente.

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

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

*CD es la abreviatura en inglés de "cúmulo de diferenciación", un término que designa a una molécula específica en la superficie de una célula inmunitaria.

Tabla 2 (cont.). Algunos factores asociados a la leucemia linfocítica crónica de mayor riesgo

Factor	Características y desenlaces clínicos asociados
Mutaciones del gen <i>NOTCH1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NOTCH1</i> es un gen implicado en el desarrollo de diferentes tipos de células sanguíneas. • Aproximadamente el 10% al 15% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen esta mutación. • En los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen mutaciones del gen <i>NOTCH1</i>, la enfermedad puede tener una progresión más rápida y un desenlace clínico menos favorable. • Esas mutaciones están asociadas a un riesgo mayor de transformación a linfoma difuso de células B grandes (transformación de Richter).
Mutaciones del gen <i>SF3B1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El gen <i>SF3B1</i> tiene una función en la formación de determinadas proteínas en la leucemia linfocítica crónica y en otros tipos de cáncer de la sangre. • Aproximadamente el 10% al 15% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen esta mutación, que ocasiona un procesamiento deficiente de proteínas. • En los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen mutaciones del gen <i>SF3B1</i>, la enfermedad puede tener una progresión más rápida y un desenlace clínico menos favorable. • Estas mutaciones están asociadas a la resistencia al tratamiento con fludarabina.
Mutaciones del gen <i>TP53</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El gen <i>TP53</i> se considera el guardián que protege al ADN celular contra los daños. • En las células cancerosas, esta mutación provoca un aumento de la proliferación celular y una resistencia a la quimioterapia. • La mutación del gen <i>TP53</i> se observa muy comúnmente en pacientes que también tienen del(17p). • En los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen esta mutación, la enfermedad puede tener una progresión más rápida, con resistencia a la terapia tradicional para la enfermedad y un desenlace clínico menos favorable. • Los regímenes terapéuticos recomendados para el tratamiento de pacientes con del(17p) o mutaciones del gen <i>TP53</i> son el ibrutinib, el venetoclax y el idelalisib.

Sistemas de estadificación comúnmente empleados para la leucemia

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

Tanto el sistema de estadificación Rai como el Binet están basados en los siguientes factores:

- Aumento anormal de la cantidad de linfocitos (linfocitosis)
- Presencia de agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Presencia de agrandamiento del bazo y/o del hígado
- Presencia de anemia (disminución anormal de la cantidad de glóbulos rojos)
- Presencia de trombocitopenia (disminución anormal de la cantidad de plaquetas)

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

Tabla 3A. Sistema de estadificación Rai

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

El sistema Binet (vea la **Tabla 3B**, a continuación) se basa en el número de áreas afectadas (las áreas en las que hay un ganglio linfático con un tamaño mayor de 1 cm), el agrandamiento de los órganos (hígado y bazo) y si se presenta una disminución de la cantidad de glóbulos rojos y/o plaquetas.

Tabla 3B. Sistema de estadificación Binet

Etapa	Características
A	<ul style="list-style-type: none"> • Sin anemia • Sin trombocitopenia • Menos de 3 áreas de agrandamiento del tejido linfoide
B	<ul style="list-style-type: none"> • Sin anemia • Sin trombocitopenia • 3 o más áreas de agrandamiento del tejido linfoide
C	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Trombocitopenia • Cualquier número de áreas de agrandamiento del tejido linfoide

A pesar de que los sistemas de estadificación Rai y Binet todavía se usan ampliamente, se han observado ciertas limitaciones en cuanto a su capacidad de predecir cuáles son los pacientes que tendrán una progresión más agresiva de la enfermedad y cuáles presentarán una respuesta menos favorable al tratamiento. Estos sistemas de estadificación fueron desarrollados antes del hallazgo de las características pronósticas genéticas y moleculares de la leucemia linfocítica crónica y, por lo tanto, no pueden emplearse para estimar el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con la enfermedad en etapa inicial ni para predecir la respuesta al tratamiento.

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

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

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

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

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

Tipos de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica

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

Los pacientes tienen dos opciones principales de tratamiento: terapias estándar o tratamiento en un ensayo clínico. Es importante consultar con el equipo de profesionales médicos encargados de su atención para determinar la mejor opción de tratamiento en su caso.

Hable con su médico sobre la determinación de la secuencia del tratamiento (la decisión sobre el mejor tratamiento de primera línea y el orden en que se aplicarán las terapias posteriores una vez que empiece el tratamiento). Es probable que esto cambie a medida que se aprueben nuevos tratamientos y combinaciones de medicamentos.

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

En las últimas décadas, las opciones de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica han evolucionado. El desarrollo de terapias dirigidas ha conducido al diseño de regímenes terapéuticos nuevos y más eficaces, lo cual ha producido mejores desenlaces clínicos en los pacientes. Algunos ejemplos de terapias dirigidas son los anticuerpos monoclonales, que se dirigen a los antígenos de la superficie celular, y los agentes inmunomoduladores, que funcionan en

conjunto con el sistema inmunitario del propio paciente para atacar las células leucémicas. El campo de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica se está alejando del uso de la quimioterapia en favor del uso de las terapias dirigidas.

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

- El enfoque de espera vigilante
- Farmacoterapia con un solo medicamento o una combinación de medicamentos
- Quimioinmunoterapia
- Terapias dirigidas
- Terapias con anticuerpos monoclonales
- Un ensayo clínico (una opción que debería considerarse en todo momento que se hable del tratamiento; vea la sección titulada *Investigaciones y ensayos clínicos* en la página 40)
- Radioterapia (se usa rara vez)
- Esplenectomía (se usa rara vez)
- Alotrasplante de células madre

Las metas del tratamiento para la leucemia linfocítica crónica son:

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

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

Espera vigilante. En este enfoque, también denominado vigilancia activa, las personas con leucemia linfocítica crónica se someten a observación periódica por parte de su hematólogo-oncólogo. Este enfoque incluye:

- Exámenes médicos periódicos (con evaluación del tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo, etc.)

- Pruebas periódicas (análisis de sangre) para determinar si la enfermedad está estable o ha empezado a progresar

El paciente no recibirá tratamiento con medicamentos ni otras terapias durante el período de espera vigilante. Las personas a menudo se preocupan cuando reciben un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica y luego se enteran de que no van a comenzar el tratamiento de inmediato. Pero el enfoque de espera vigilante es el estándar de atención en la actualidad cuando se observan cambios mínimos en los conteos de glóbulos rojos y plaquetas y no se presenta ningún síntoma. En pacientes sin síntomas, un aumento rápido del conteo de linfocitos tal vez no indique la necesidad de empezar el tratamiento.

- ¿Le preocupa no iniciar el tratamiento de inmediato? Hable con su médico para obtener más información.

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

Muchos estudios han comparado el enfoque de espera vigilante con un enfoque de tratamiento precoz en las personas con leucemia linfocítica crónica de bajo riesgo. Los hallazgos de los estudios incluyen la siguiente información:

- Hasta el momento, los ensayos clínicos no han demostrado que el tratamiento precoz ofrezca beneficio alguno.
- Varios estudios han confirmado que el uso de agentes alquilantes (vea la **Tabla 6** en la página 24) o quimioterapia intensiva no aporta beneficios a los pacientes con la enfermedad en etapa inicial, y que estos tratamientos tampoco prolongan la supervivencia.
- El tratamiento precoz conlleva riesgos, entre ellos, posibles efectos secundarios y complicaciones del tratamiento.
- Además, con el tiempo, los pacientes pueden llegar a presentar resistencia a los medicamentos empleados y, como consecuencia, tal vez no puedan tomarlos nuevamente cuando necesiten recibir tratamiento debido a la progresión de la enfermedad.

Para obtener más información, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Espera vigilante*.

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

- Afectación extraganglionar (fuera de los ganglios linfáticos) en la piel, los riñones, los pulmones y la columna vertebral
- Agrandamiento de ganglios linfáticos (con tamaño de al menos 10 cm) observado en una serie de exámenes clínicos
- Agrandamiento del bazo observado en una serie de exámenes clínicos
- Indicios de insuficiencia medular progresiva según la aparición o empeoramiento de lo siguiente:
 - Anemia (nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL) y/o
 - Trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de 100,000/ μ L)
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunitaria que responden de manera desfavorable a los corticosteroides
- Conteo de linfocitos que se duplica en un período menor de 6 meses, o linfocitosis progresiva con un aumento de más del 50 por ciento en un período de dos meses
- Presencia de síntomas de leucemia linfocítica crónica:
 - Fatiga considerable
 - Sudores nocturnos (más de 1 episodio por mes sin indicios de infección)
 - Pérdida de peso sin explicación (10% o más del peso de referencia en un período menor de 6 meses)
 - Fiebre (de más de 100.5°F / 38°C durante 2 o más semanas) sin otro indicio de infección

En la **Tabla 5** de la página 20 se resumen las pruebas que deben realizarse antes de que el paciente empiece el tratamiento.

Tabla 5. Evaluación inicial de pacientes con leucemia linfocítica crónica

Pruebas diagnósticas	Práctica general	Ensayo clínico
Pruebas para establecer el diagnóstico		
Hemograma y fórmula leucocitaria	Siempre	Siempre
Inmunofenotipificación de los linfocitos de sangre periférica	Siempre	Siempre
Evaluación antes del tratamiento		
Antecedentes y examen físico; estado funcional	Siempre	Siempre
Hemograma y fórmula leucocitaria	Siempre	Siempre
Aspiración y biopsia de médula ósea	Cuando están indicadas desde el punto de vista clínico (citopenia incierta)	Aconsejable
Análisis bioquímico del suero, medición de inmunoglobulinas en suero y prueba de antiglobulina directa	Siempre	Siempre
Radiografía de tórax	Siempre	Siempre
Pruebas para detectar enfermedades infecciosas	Siempre	Siempre
Otras pruebas antes del tratamiento		
Citogenética molecular (FISH) para comprobar la presencia de del(13q), del(11q), del(17p) y add(12) en linfocitos de sangre periférica	Siempre	Siempre
Cariotipado convencional en linfocitos de sangre periférica (con estimulación específica)	Por lo general, no indicado	Aconsejable
Estado mutacional de <i>TP53</i>	Siempre	Siempre
Estado mutacional de <i>IGHV</i>	Siempre	Siempre
Microglobulina beta-2 en suero	Aconsejable	Siempre
Estudio CT de tórax, abdomen y pelvis	Por lo general, no indicado	Aconsejable
Estudios MRI y PET	Por lo general, no indicados	Por lo general, no indicados
Ultrasonido abdominal	Posiblemente	Por lo general, no indicado

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

Siglas en inglés y su significado en español: FISH = hibridación *in situ* con fluorescencia; del = cambio en el número de bases del ADN por remoción de una parte del ADN; add = adición de otra copia de un cromosoma; IGHV: región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina; CT = tomografía computarizada; MRI = resonancia magnética; PET = tomografía por emisión de positrones.

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

Tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica sintomática. El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica se inicia cuando se presentan los síntomas asociados a la enfermedad activa.

Antes de empezar el tratamiento, es importante que el paciente se someta a lo siguiente:

- Análisis citogenético (hibridación *in situ* con fluorescencia) para determinar si del(17p) o del(11q) están presentes
 - Si esta prueba no se realizó en el momento del diagnóstico inicial, debería realizarse en este momento.
 - Si hace meses o años que se realizó la prueba, debería repetirse.
- Análisis para evaluar el estado mutacional de los genes *IGHV* y *TP53*
- Análisis para detectar una exposición previa a la hepatitis B
- Aspiración y biopsia de médula ósea
- Prueba de antiglobulina directa (DAT, por sus siglas en inglés, también denominada “prueba de Coombs directa”), la cual se hace:
 - Si hay anemia
 - Para identificar una posible hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos)

Debido a que la leucemia linfocítica crónica generalmente es una enfermedad de pacientes de edad avanzada (la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 70 años, a pesar de que se ha diagnosticado en adultos jóvenes a partir de los 30 años), es muy importante evaluar el estado físico del paciente y determinar si tiene otras afecciones o problemas médicos (enfermedades concomitantes) que podrían afectar el tratamiento de la enfermedad. Las opciones de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica están determinadas por la edad, el estado físico y la salud del paciente.

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

Después de completar todas estas pruebas, suele clasificarse a los pacientes en una de las siguientes tres categorías: “APTOS”, “MAYORES O MENOS APTOS” y “ALTO RIESGO”.

CATEGORÍA DE PACIENTES APTOS: pacientes con leucemia linfocítica crónica menores de 65 a 70 años, sin del(17p) ni mutaciones de TP53.

Los regímenes terapéuticos de primera línea indicados para este grupo de pacientes incluyen los siguientes:

- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Venetoclax (Venclexta®) en combinación con obinutuzumab (Gazyva®)
- Ibrutinib en combinación con rituximab
- FCR, que consiste en fludarabina (Fludara®), ciclofosfamida (Cytosan®) y rituximab (Rituxan®)
- FR, que consiste en fludarabina (Fludara®) y rituximab (Rituxan®)
- Clorhidrato de bendamustina (Bendeka®) con un anticuerpo monoclonal anti-CD20
- Dosis altas de metilprednisolona (HDMP, por sus siglas inglés) con rituximab
- PCR, que consiste en pentostatina, ciclofosfamida y rituximab

Los pacientes que figuran en la categoría de pacientes “aptos” generalmente no tienen enfermedades concomitantes de importancia clínica. Las primeras opciones de tratamiento para muchos pacientes en esta categoría incluyen el ibrutinib, solo o en combinación con rituximab, y el venetoclax en combinación con obinutuzumab. No obstante, algunos pacientes podrían ser candidatos a una quimioinmunoterapia intensiva. A estos pacientes generalmente se los trata con una combinación denominada FCR (vea las secciones tituladas *Quimioinmunoterapia* en la página 29 y *Terapias con anticuerpos monoclonales* en la página 27). Esta terapia es muy eficaz para reducir la cantidad de células leucémicas y es tolerable para la mayoría de los pacientes. Los estudios han demostrado que esta combinación es eficaz sobre todo en pacientes con mutación del gen *IGHV*, pero sin del(17p) ni mutaciones de *TP53*.

Los resultados de estudios con períodos largos de seguimiento han demostrado que, 10 años después de terminado el tratamiento con FCR, un número considerable de pacientes siguen sin tener ningún indicio detectable de la enfermedad. Sin embargo, existen algunas complicaciones asociadas a esta terapia. Algunos estudios han indicado una mayor incidencia de neutropenia y una mayor frecuencia de infecciones por bacterias o virus durante un período de hasta 2 años después de terminado el tratamiento. Investigaciones recientes también han indicado que hasta el 5 por ciento de los pacientes podrían llegar a presentar un síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda debido a efectos relacionados con este tratamiento. A pesar de las posibles complicaciones, el régimen FCR sigue siendo una excelente opción dado el logro de remisiones a largo plazo en la mayoría de los pacientes. Muchos de estos pacientes no presentan ningún indicio de

enfermedad residual mínima según la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), lo cual suscita la posibilidad de que constituya una cura (la ausencia de enfermedad residual mínima se abrevia como “MRD–”, en inglés). Esta combinación solo debería emplearse en el caso de pacientes que tienen una mutación del gen *IGHV*, pero no tienen del(17p) ni mutaciones del gen *TP53*.

CATEGORÍA DE PACIENTES MAYORES O MENOS APTOS: pacientes con leucemia linfocítica crónica mayores de 65 a 70 años sin del(17p) ni mutaciones de *TP53*. Los adultos mayores y los pacientes con enfermedades concomitantes de importancia clínica figuran en la categoría de pacientes “mayores o menos aptos”. Tanto para los pacientes aptos como para los mayores y menos aptos que tienen leucemia linfocítica crónica, se recomiendan las siguientes combinaciones de medicamentos como tratamiento de primera línea:

- Venetoclax (Venclexta®) y obinutuzumab (Gazyva®)
- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Clorambucilo con un anticuerpo monoclonal anti-CD20
- Dosis altas de metilprednisolona (HDMP, por sus siglas en inglés) con rituximab
- Ibrutinib y obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Clorambucilo
- Rituximab (Rituxan®)
- Bendamustina con un anticuerpo monoclonal anti-CD20

El ibrutinib (Imbruvica®), administrado por vía oral, está aprobado como tratamiento de primera línea. El venetoclax (Venclexta®), administrado por vía oral, está aprobado en combinación con obinutuzumab (Gazyva®), administrado por vía intravenosa, para el tratamiento de personas con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) sin tratamiento previo. Esta combinación es una opción de tratamiento sin quimioterapia que tiene una duración fija de 12 meses. Los resultados de las investigaciones han demostrado que los pacientes lograron una supervivencia duradera y sin progresión de la enfermedad después de los 12 meses, así como una tasa más alta de ausencia de enfermedad residual mínima, en comparación con obinutuzumab más clorambucilo.

En el caso de algunos pacientes mayores, la combinación de bendamustina con rituximab (BR) puede ser una buena opción. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal, o cuando se presentan complicaciones autoinmunitarias.

CATEGORÍA DE ALTO RIESGO: todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen del(17p) o mutaciones de TP53. Tanto los pacientes jóvenes como los mayores que tienen del(17p) o mutaciones de TP53 presentan respuestas desfavorables a todo tipo de quimioinmunoterapia, o son propensos a sufrir recaídas tempranas si la terapia de primera línea es una quimioinmunoterapia. Los siguientes tratamientos están aprobados para los pacientes con del(17p) y deberían usarse como primera opción, a menos que exista alguna contraindicación:

- Ibrutinib (Imbruvica®), administrado por vía oral
- Venetoclax (Venclexta®) más obinutuzumab (Gazyva®), administrados por vía intravenosa

El rituximab (Rituxan®) en combinación con dosis altas de metilprednisolona es un régimen eficaz para reducir la cantidad de células leucémicas en este grupo de pacientes. Otras opciones incluyen el alemtuzumab (Campath®), con o sin rituximab y obinutuzumab.

Si estos tratamientos no son adecuados, debería considerarse la participación en un ensayo clínico. Un alotrasplante de células madre también podría ser una opción para este grupo de pacientes (vea la página 33).

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

Terapias dirigidas

- Ibrutinib (Imbruvica®)
- Venetoclax (Venclexta®)
- Idelalisib (Zydelig®)
- Acalabrutinib (Calquence®)
- Lenalidomida (Revlimid®)

Anticuerpos monoclonales

- Alemtuzumab (Campath®)
- Obinutuzumab (Gazyva®)
- Ofatumumab (Arzerra®)
- Rituximab (Rituxan®)*
- Rituximab e hialuronidasa humana (Rituxan Hycela®)

Agentes alquilantes

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

Antibióticos antitumorales

- Doxorubicina (Adriamycin®)

Fármacos que dañan el ADN

- Ciclofosfamida (Cytosan®)

Antimetabolitos

- Cladribina (2-CdA; Leustatin®)
- Fludarabina (Fludara®)
- Pentostatina (Nipent®)

Corticoesteroides

- Prednisona
- Dexametasona

*Después de la primera dosis de Rituxan, es posible que este medicamento se cambie a Rituxan Hycela.

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

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

Terapias dirigidas. Los medicamentos empleados en estas terapias se dirigen a partes específicas de las células cancerosas. En la mayoría de los casos, los medicamentos de las terapias dirigidas se administran por vía oral y generalmente se toleran mejor que los agentes quimioterapéuticos.

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

○ **Ibrutinib (Imbruvica®)**

- Es una terapia dirigida que se toma una vez al día por vía oral.
- Es un inhibidor que se dirige a la tirosina quinasa de Bruton (BTK, en inglés).
- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica, con o sin del(17p), como terapia de primera línea y para casos de recaída o resistencia al tratamiento previo. Está aprobado como monofármaco y en combinación con bendamustina y rituximab o con obinutuzumab.
- Los pacientes con del(17p) o un cariotipo complejo (presencia de tres o más mutaciones) aún corren un riesgo mayor de sufrir una recaída que los pacientes en otros grupos según su perfil genético.
- Los pacientes con leucemia linfocítica crónica que son sintomáticos toman ibrutinib en forma continua hasta que deje de dar resultado, o hasta que aparezcan efectos secundarios que exigen que dejen de tomarlo.
- Hay pacientes que han tomado ibrutinib por más de 5 años sin presentar ningún efecto secundario a largo plazo.
- A diferencia de la quimioterapia, el ibrutinib, al principio, hace que el conteo de células leucémicas aumente a medida que los ganglios linfáticos se achican; esto se debe a que los linfocitos son expulsados de los ganglios linfáticos al torrente sanguíneo.
- En la mayoría de los pacientes, este aumento está seguido por una disminución de la cantidad de células leucémicas en la sangre, pero esto puede tomar varios meses.
- Los efectos secundarios comunes del ibrutinib son sarpullido, heces blandas, acidez gástrica, fatiga, infecciones y dolor en las articulaciones. Estos síntomas generalmente desaparecen con el tiempo.

- Entre los efectos secundarios serios, pero poco comunes, se incluyen sangrados, fibrilación atrial y problemas renales.
- El ibrutinib puede aumentar el riesgo de sangrados y no debería emplearse con medicamentos que podrían aumentar este riesgo, entre ellos, aspirina, antiinflamatorios, anticoagulantes y suplementos, tales como el aceite de pescado, la vitamina E y la semilla del lino.
- Debido al riesgo de sangrados, en el caso de cirugías menores, debería interrumpirse el ibrutinib durante 3 días antes y 3 días después de la cirugía; en el caso de cirugías mayores, debería interrumpirse por 7 días antes y 7 días después de la cirugía.
- El **idelalisib (Zydelig®)** es un tipo de terapia dirigida que bloquea la proteína quinasa denominada fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K, por su abreviatura en inglés). Este medicamento oral ha sido aprobado en combinación con rituximab para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída en pacientes para quienes el uso de rituximab solo (como monofármaco) se consideraría una terapia adecuada debido a la presencia de enfermedades concomitantes. Vea la página 32 para obtener más información sobre este medicamento.

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

- **Venetoclax (Venclexta®)**
 - Es una terapia dirigida que se toma una vez al día por vía oral.
 - Es un medicamento micromolecular que actúa como inhibidor dirigido a la proteína BCL2, una proteína que se sobreexpresa en la leucemia linfocítica crónica.
 - Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés). También está aprobado en combinación con obinutuzumab (Gazyva®) para el tratamiento de personas con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas sin tratamiento previo. Esta combinación de medicamentos permite a los pacientes dejar de tomar el tratamiento después de 12 meses. Los resultados de estudios han demostrado que, después de 12 meses, los pacientes lograron una supervivencia duradera, sin progresión de la enfermedad y tasas más altas de ausencia de enfermedad residual mínima, en comparación con obinutuzumab más clorambucilo. Está aprobado en combinación con rituximab (Rituxan®) para el tratamiento de pacientes cuyo cáncer ha progresado después de al menos un tratamiento previo, incluso si las

células cancerosas tienen del(17p). Esta combinación permite a los pacientes dejar de tomar el tratamiento después de aproximadamente dos años.

- No es una quimioterapia. Es un comprimido que funciona de una forma diferente a los demás tratamientos: ayuda a restaurar la apoptosis, un proceso natural que se interrumpe cuando la persona tiene cáncer. El cuerpo mata las células cancerosas mediante la apoptosis.
- Los efectos secundarios comunes incluyen deficiencias de células sanguíneas, diarrea, náuseas, infecciones de las vías respiratorias superiores y fatiga.
- Existe el riesgo de síndrome de lisis tumoral, pero esto puede prevenirse por medio de la aplicación de medidas profilácticas y de un seguimiento adecuado del paciente (vea la página 38). Hable con su médico acerca de lo que esto implica en su caso.

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

Anticuerpos monoclonales que se dirigen a CD20

- **Rituximab (Rituxan®):** este medicamento se ha convertido en uno de los tratamientos estándar para la leucemia linfocítica crónica. Está aprobado, en combinación con fludarabina (Fludara®) y ciclofosfamida, para la leucemia linfocítica crónica con expresión de CD20, tanto con como sin tratamiento previo. También se usa en combinación con otros fármacos dirigidos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. El rituximab es un líquido que se administra lentamente por infusión intravenosa (IV). Se emplea en terapias de combinación, ya sea como parte del tratamiento inicial o como parte de un régimen terapéutico de segunda línea, pero también puede emplearse como monoterapia.
- **Rituximab e hialuronidasa humana (Rituxan Hycela®):** este medicamento de administración por vía subcutánea está aprobado, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC), para la leucemia linfocítica crónica con o sin tratamiento previo. El tratamiento con Rituxan Hycela solo debería emplearse después de que los pacientes hayan recibido al menos una dosis completa por vía intravenosa de un producto que contiene rituximab.
- **Obinutuzumab (Gazyva®):** este medicamento está aprobado en combinación con venetoclax (Venclexta®) para el tratamiento de personas con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) sin tratamiento previo. Esta combinación permite a los pacientes dejar el tratamiento después de 12 meses. También está aprobado en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo. Es un

líquido que se administra por inyección lenta en una vena (infusión intravenosa) durante unas cuantas horas.

- **Ofatumumab (Arzerra®)**: este medicamento suele emplearse si la leucemia linfocítica crónica no responde a otros tratamientos, tales como otros anticuerpos monoclonales o una quimioterapia. Igual que el rituximab (Rituxan®), el ofatumumab se administra por infusión intravenosa. Toma unas 6 horas recibir la primera dosis. El ofatumumab está aprobado:
 - En combinación con clorambucilo para pacientes sin tratamiento previo para los cuales la terapia basada en fludarabina se considera inadecuada
 - En combinación con fludarabina y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con recaída de la leucemia linfocítica crónica
 - Para el tratamiento prolongado de pacientes que han logrado una respuesta completa o parcial después de recibir al menos dos líneas de terapia para la leucemia linfocítica crónica recurrente o progresiva
 - Para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica que es resistente a fludarabina y alemtuzumab (Campath®)

Anticuerpos monoclonales que se dirigen a CD52

- **Alemtuzumab (Campath®)**: este medicamento se dirige al antígeno CD52 que se encuentra en la superficie de las células de la leucemia linfocítica crónica. Está indicado como monofármaco para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B.

Quimioterapia. Los medicamentos quimioterapéuticos están diseñados para matar las células cancerosas. Algunos medicamentos matan las células cancerosas dañando su ADN o interrumpiendo el proceso de producción de ADN. Otros medicamentos interfieren con los componentes celulares necesarios para la formación de nuevas células. Generalmente se administra la quimioterapia en ciclos, cada uno de los cuales consiste en un período de tratamiento seguido por un período de descanso. Hay varios tipos de agentes quimioterapéuticos, entre ellos, los siguientes:

Antimetabolitos

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

Agentes alquilantes

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

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

- Prednisona
- Dexametasona

Quimioinmunoterapia. Con la introducción del anticuerpo monoclonal anti-CD20 llamado rituximab (Rituxan®), se establecieron los regímenes de quimioinmunoterapia en los que se combinan medicamentos quimioterapéuticos con rituximab. Algunos ejemplos de estas combinaciones son:

- FCR, que consiste en fludarabina (Fludara®), ciclofosfamida y rituximab (Rituxan®)
- BR, que consiste en bendamustina (Bendeka®) y rituximab

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

Radioterapia. La radioterapia utiliza rayos de alta energía para destruir las células cancerosas. No forma parte del tratamiento estándar para la leucemia linfocítica crónica, pero se emplea a veces para reducir el tamaño de un bazo agrandado, grandes masas en los ganglios linfáticos o masas en áreas donde interfieren con el funcionamiento de una parte cercana del cuerpo, por ejemplo, el riñón, el tubo gastrointestinal o la garganta. También puede ser útil para el tratamiento del dolor debido al daño óseo causado por la proliferación de las células leucémicas en la médula ósea. La radioterapia se emplea rara vez en casos de leucemia linfocítica crónica.

Esplenectomía. En algunos pacientes, las células de la leucemia linfocítica crónica pueden acumularse en el bazo. A veces, el bazo se agranda tanto que empieza a presionar los órganos cercanos, lo que causa molestias. Si está muy agrandado, la extirpación quirúrgica del bazo (esplenectomía) puede normalizar las cantidades de células sanguíneas y disminuir la necesidad de transfusiones. Este enfoque se usa de manera selectiva para pacientes que presentan ataques recurrentes y graves de enfermedades autoinmunitarias

que afectan ya sea a los glóbulos rojos —lo que causa anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA, por sus siglas en inglés)— o a las plaquetas, lo que causa púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP, por sus siglas en inglés). En tales casos, la extirpación del bazo puede servir para reducir la gravedad de la anemia (en el caso de la anemia hemolítica autoinmunitaria) o de la deficiencia de plaquetas (en el caso de la púrpura trombocitopénica inmunitaria).

Tratamientos para la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída o resistencia al tratamiento

El término “recaída” (o “en recaída”) se emplea para referirse a los casos en los cuales la leucemia linfocítica crónica respondió a una terapia, pero volvió a ser activa al cabo de 6 o más meses. “Resistencia” (o “resistente”) es el término que se usa cuando el tratamiento no produce una remisión (pero la enfermedad puede estar estable), o la enfermedad empeora en el lapso de los 6 meses posteriores al último tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento para la leucemia linfocítica crónica en recaída o resistente suelen tener una buena calidad de vida durante los años de remisión posteriores a este tratamiento adicional. **Se debería volver a evaluar a los pacientes para averiguar si su perfil mutacional ha cambiado antes de planificar su siguiente tratamiento.** Si vuelven a presentarse síntomas, las opciones de tratamiento que se pueden considerar son similares a las que se emplearon en su tratamiento inicial.

Se detectan anomalías que afectan al brazo corto del cromosoma 17 en alrededor del 5 por ciento de los pacientes al momento del diagnóstico; en los pacientes con recaída o resistencia al tratamiento, la prevalencia de esta anomalía puede aumentar hasta un 30 a 40 por ciento de los pacientes. Esto puede ocurrir como resultado de la progresión de la enfermedad o de tratamientos previos.

Los siguientes medicamentos y tratamientos pueden emplearse para la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída o resistencia al tratamiento previo:

- Ibrutinib (Imbruvica®) solo
- Venetoclax (Venclexta®) solo o con rituximab (Rituxan®)
- Duvelisib (Copiktra™)
- Idelalisib (Zydelig®) con rituximab
- Ofatumumab (Arzerra®)
- Combinaciones de ibrutinib o venetoclax con anticuerpos anti-CD20

- Alotrasplante de células madre
- Alemtuzumab (Campath®) solo o en combinación con otros medicamentos

La quimioinmunoterapia no tiene ninguna función en el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o resistente. Para obtener más información sobre la lista previa de tratamientos, vea las páginas 25 - 28 y 32 -33.

El ibrutinib (Imbruvica®) está aprobado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída. El idelalisib (Zydelig®), administrado en combinación con rituximab, está aprobado para pacientes que han recibido al menos una forma de terapia previamente. El idelalisib es un comprimido que se toma por vía oral dos veces al día, y el rituximab se administra por vía intravenosa (IV) en forma intermitente.

El tratamiento con idelalisib continúa por tiempo indefinido, mientras haya una buena respuesta al tratamiento. Los pacientes que presentan signos de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deberían continuar tomándolos hasta que se inicie una nueva terapia. Cuando ocurre una recaída durante el tratamiento con ibrutinib, esta se debe principalmente a la adquisición de otras mutaciones. Algunos pacientes pueden presentar un rápido crecimiento tumoral cuando se suspenden estos fármacos sin iniciar una nueva terapia.

Los pacientes con del(17p) responden al ibrutinib, pero es posible que tengan una mayor tasa de recaída que los demás pacientes. La combinación de venetoclax (Venclexta®) con rituximab (Rituxan®) está aprobada como tratamiento para pacientes con leucemia linfocítica crónica con o sin del(17p) que han recibido al menos un tratamiento previo. No contiene ningún agente quimioterapéutico y se administra durante 24 meses. El duvelisib (Copiktra™) está aprobado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída y en casos de resistencia a por lo menos dos terapias previas.

Al decidir entre un tratamiento con ibrutinib, idelalisib, venetoclax o duvelisib, los médicos tendrán en cuenta los efectos secundarios de estos medicamentos y adaptarán el tratamiento al paciente determinado. Para obtener más información sobre el ibrutinib y el venetoclax, vea las páginas 25 - 27.

Se recomienda a los pacientes que sufren una recaída que hablen con sus médicos para determinar si el tratamiento en un ensayo clínico es una buena opción en su caso. Los ensayos clínicos que consisten en farmacoterapias o alotrasplantes de células madre tal vez ofrezcan opciones más adecuadas de tratamiento (vea la sección titulada *Investigaciones y ensayos clínicos* en la página 40).

Información sobre el idelalisib (Zydelig®)

- Es una terapia dirigida que se toma por vía oral.
- Es un inhibidor de la quinasa denominada fosfatidilinositol 3-quinasa delta (PI3K-delta, por su abreviatura en inglés).
- Está aprobado por la FDA, en combinación con rituximab, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en recaída.
 - Los pacientes con del(17p) o un cariotipo complejo (presencia de tres o más mutaciones) aún corren un riesgo mayor de sufrir una recaída que los pacientes en otros grupos según su perfil genético.
- Los pacientes sintomáticos con leucemia linfocítica crónica en recaída toman idelalisib dos veces al día en forma continua hasta que deje de dar resultado, o hasta que aparezcan efectos secundarios que exigen que dejen de tomarlo.
- Así como el ibrutinib, el idelalisib inicialmente provoca un aumento de la cantidad de células leucémicas en la sangre a medida que disminuye el tamaño de los ganglios linfáticos. En la mayoría de los pacientes, a esto le sigue una disminución, con el tiempo, de la cantidad de células leucémicas en la sangre.
- Los efectos secundarios más comunes son fatiga, anomalías del funcionamiento hepático, heces blandas, acidez gástrica e infecciones. Las anomalías del funcionamiento hepático pueden ser muy graves, y es importante hacer un seguimiento del funcionamiento hepático con pruebas de sangre durante los primeros meses de la terapia.
- El idelalisib puede causar colitis inmunomediada (relacionada con el sistema inmunitario) y asociada a diarrea, la cual a menudo se presenta después de 9 a 12 meses (o más) de la terapia. Los pacientes que presentan diarrea deberían ser examinados por sus médicos.
- No hay casos conocidos de sangrado excesivo a causa del idelalisib y puede administrarse junto con anticoagulantes. Es probable que sea la mejor terapia inicial para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída que necesitan anticoagulantes o que tienen un factor de riesgo asociado a sangrado excesivo (por ejemplo, hemofilia).
- Los efectos secundarios comunes incluyen deficiencias de células sanguíneas, diarrea, náuseas, infecciones de las vías respiratorias superiores y fatiga.
- También aumenta el riesgo del síndrome de lisis tumoral (vea la página 38). Hable con su médico acerca de lo que esto implica en su caso.

Información sobre el duvelisib (Copiktra™)

- Es una terapia dirigida que se toma dos veces al día por vía oral.
- Es un inhibidor dual de las quinasas denominadas fosfatidilinositol 3-quinasa delta y gamma (PI3K-delta y PI3K-gamma, por sus abreviaturas en inglés).
- Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) en recaída o en casos de resistencia a por lo menos dos terapias previas.
- Los efectos secundarios comunes incluyen diarrea, neutropenia, sarpullido, fatiga, fiebre, tos, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, dolor osteomuscular y anemia.

Trasplantes de células madre. El alotrasplante de células madre es una opción de tratamiento para las personas con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo en casos de recaída o resistencia al tratamiento previo. El alotrasplante es un tipo de trasplante de células madre que requiere la disponibilidad de un donante compatible. Puede ser un tratamiento adecuado para pacientes más jóvenes con leucemia linfocítica crónica, seleccionados cuidadosamente, en cuyo caso es posible hallar a un donante compatible. Hable con su médico para determinar la mejor opción de tratamiento en su caso.

Una forma modificada de alotrasplante de células madre, denominado alotrasplante de células madre de “intensidad reducida” o “no mieloablativo”, es otra posible opción de tratamiento para pacientes con leucemia linfocítica crónica que no responden a otros tratamientos. Este tipo de trasplante generalmente se realiza en el caso de pacientes con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo que tienen del(17p) o mutaciones del gen *TP53* y la anomalía se identifica en las primeras etapas de la enfermedad. También se realiza en el caso de pacientes en recaída que han recibido múltiples terapias previas. Es importante que los pacientes con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo que precisan tratamiento, y también aquellos con recaída de la enfermedad, sean evaluados relativamente pronto en el curso de la enfermedad para determinar si son candidatos a un trasplante, incluso si al final se opta por no realizar el trasplante.

Para obtener más información, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

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

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

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

Desafíos financieros de los pacientes con leucemia linfocítica crónica

En los últimos años se han producido avances importantes en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Los novedosos fármacos dirigidos que se toman por vía oral, tales como el ibrutinib (Imbruvica®), el idelalisib (Zydelig®), el venetoclax (Venclexta®) y el duvelisib (Copiktra™), han producido extraordinarios desenlaces clínicos en pacientes con leucemia linfocítica crónica al mejorar su tasa de supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, el precio de estos medicamentos dirigidos es considerablemente más alto que el de los tratamientos estándar previos, lo que suscita preocupación tanto en los pacientes como en los profesionales médicos.

El ibrutinib, idelalisib, venetoclax y duvelisib son medicamentos costosos. Hay que tomar el ibrutinib, idelalisib y duvelisib diariamente y de manera continua hasta que el tratamiento deje de hacer efecto o la enfermedad progrese. La terapia con venetoclax puede completarse en un período de tiempo establecido: 1 año para el tratamiento de primera línea y 2 años para los casos de recaída o resistencia al tratamiento previo. Las repercusiones económicas del uso de estos medicamentos podrían ocasionar una carga financiera para

los pacientes, limitar el acceso a los medicamentos y disminuir la adherencia a los tratamientos.

Hable con su médico si tiene alguna inquietud acerca de su capacidad para costear sus medicamentos para la leucemia linfocítica crónica. Es posible que pueda obtener información y recursos útiles de un miembro del equipo de profesionales encargados de su tratamiento. Los planes de seguro médico tal vez no cubran todos los costos de la atención médica para el cáncer, pero hay muchos recursos para las personas que necesitan obtener asistencia con el pago de los medicamentos recetados.

Además, varias empresas farmacéuticas grandes ofrecen actualmente programas de ayuda al paciente o de asistencia con los medicamentos recetados. Estas compañías pueden brindar ayuda, tanto a pacientes con como sin seguro médico, ofreciéndoles acceso a medicamentos a costo reducido o gratuitos.

Llame a los Especialistas en Información de LLS al (800) 955-4572 para obtener información sobre los programas de asistencia para los medicamentos recetados, programas de asistencia para copagos y otros programas de apoyo económico de LLS.

Para obtener más información y recursos sobre cómo afrontar los aspectos económicos de la atención médica para el cáncer, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *El cáncer y sus finanzas*.

Complicaciones de la leucemia linfocítica crónica y de su tratamiento

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

- La incapacidad de las células leucémicas de formar los anticuerpos necesarios para combatir las infecciones
- El efecto del tratamiento, que produce una deficiencia de ciertos tipos de glóbulos blancos que combaten las infecciones en la sangre, específicamente, neutrófilos y monocitos

Debido al riesgo mayor de infecciones, se recomienda la vacunación contra la neumonía neumocócica (cada 5 años) y una vacuna antigripal anual. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica nunca deberían recibir vacunas con virus vivos (tales como Zostavax, una vacuna “viva” contra la culebrilla), pero pueden recibir Shingrix®, ya que es una vacuna “inactivada” contra la culebrilla.

Por lo general, se requiere una terapia con antibióticos para tratar las infecciones bacterianas o fúngicas que podrían presentarse durante el curso de la enfermedad. Es posible que las personas que presentan infecciones recurrentes también reciban inyecciones de inmunoglobulinas (gammaglobulinas) con regularidad para corregir la deficiencia inmunitaria. Este tratamiento es costoso, pero ayuda a disminuir la frecuencia de las infecciones en los pacientes con leucemia linfocítica crónica que tienen niveles bajos de inmunoglobulinas en la sangre.

La reactivación del citomegalovirus (CMV) es un problema que puede presentarse en aproximadamente el 10 al 25 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o resistente al tratamiento previo que son tratados con alemtuzumab. También ha habido tasas de reactivación tan altas como del 6 por ciento en pacientes tratados con idelalisib (Zydelig®), según los datos informados. Es importante hacer un seguimiento del paciente ante la posibilidad de este problema durante el tratamiento con alemtuzumab o idelalisib. En el caso de los pacientes que reciben una terapia con alemtuzumab o idelalisib, se deberían considerar las opciones adecuadas de tratamiento antiinfeccioso preventivo, así como un seguimiento periódico para detectar signos de infección en forma precoz.

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

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

- Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) —filgrastim (Neupogen®) y pegfilgrastim (Neulasta®)—, que pueden aumentar la cantidad de neutrófilos
- Factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) —sargramostim (Leukine®)—, que puede aumentar la cantidad de neutrófilos y monocitos

Transformación de Richter. En alrededor del 2 al 10 por ciento de las personas con leucemia linfocítica crónica la enfermedad se transforma en algo más complejo. De este grupo relativamente pequeño, la gran mayoría (el 95 por ciento) puede llegar a presentar linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), y el otro 5 por ciento, linfoma de Hodgkin. Esto se conoce como “transformación de Richter” o “síndrome de Richter”. Este síndrome es mucho más común en pacientes con factores de alto riesgo, tales como: etapa avanzada según el sistema Rai; del(17p), trisomía 12, mutaciones de *TP53* o *NOTCH1*; y leucemia linfocítica crónica sin mutación de *IGHV*.

Por lo general, la transformación de Richter se presenta entre los 2 y 6 años posteriores al diagnóstico de leucemia linfocítica crónica. Los pacientes podrían tener un agrandamiento considerable de los ganglios linfáticos y presentar fiebre y pérdida de peso. También pueden desarrollarse masas de linfocitos en partes del cuerpo distintas de los ganglios linfáticos.

Los pacientes con transformación de Richter cuya leucemia linfocítica crónica se ha transformado en linfoma difuso de células B grandes suelen recibir tratamiento con regímenes diseñados para esta última enfermedad. Un alotrasplante de células madre podría considerarse como opción después de observar una respuesta a la terapia inicial.

Se emplea la terapia estándar para el linfoma de Hodgkin en el caso de los pacientes con transformación de Richter cuya leucemia linfocítica crónica se ha transformado en linfoma de Hodgkin. Con un tratamiento agresivo, estos pacientes suelen mejorar y es posible que el linfoma se cure, pero no la leucemia linfocítica crónica subyacente.

Recientemente, se ha informado de algunas respuestas al tratamiento con el uso de los inhibidores de los puntos de control y la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Los pacientes deberían considerar las opciones de tratamiento en un ensayo clínico. Si el paciente logra una remisión, debería considerar la posibilidad de someterse a un alotrasplante de células madre, que constituye la única opción curativa.

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

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

La anemia hemolítica autoinmunitaria es la forma más común de citopenia autoinmunitaria. Los pacientes con esta afección producen anticuerpos que actúan contra sus propias células. Por lo general, estos “autoanticuerpos” atacan a los propios glóbulos rojos del paciente y causan su rápida eliminación de la sangre. La pérdida de estos glóbulos rojos puede empeorar los efectos de la deficiencia de glóbulos rojos que ya existe en el paciente. La prueba de antiglobulina directa (DAT, por sus siglas en inglés, también denominada “prueba de Coombs directa”) se emplea para detectar los autoanticuerpos; sin embargo, los resultados de esta prueba son negativos en la mayoría de los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria. Para establecer el diagnóstico en estos casos, es necesario observar otros marcadores en los análisis del suero, tales como un nivel bajo de haptoglobina (una proteína de la sangre) y un nivel elevado de reticulocitos (un glóbulo rojo inmaduro). Hay otros pacientes que también tienen más probabilidades de presentar anemia hemolítica autoinmunitaria, entre ellos, aquellos con enfermedad avanzada y factores de alto riesgo, tales como *IGHV* sin mutación, un nivel elevado de microglobulina beta-2 en el suero y una mayor expresión de ZAP-70. Con menor frecuencia, el anticuerpo ataca las plaquetas. Esta afección, denominada “púrpura trombocitopénica inmunitaria”, ocasiona una disminución considerable de la cantidad de plaquetas.

Los medicamentos prednisona, rituximab (Rituxan®) y ciclosporina a veces se emplean para tratar la anemia hemolítica autoinmunitaria y la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Se debería considerar la opción de realizar una esplenectomía en caso de que el paciente no responda al tratamiento con esteroides. Los medicamentos romiplostim (Nplate®) y eltrombopag (Promacta®) están aprobados por la FDA para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria que es resistente a otros tratamientos.

Reacciones de exacerbación tumoral. La exacerbación tumoral es un agrandamiento doloroso de los ganglios linfáticos que puede aparecer en conjunto con una cantidad elevada de linfocitos, agrandamiento del bazo, fiebre de bajo grado, sarpullido y dolor en los huesos. Estas reacciones se observan frecuentemente en los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con lenalidomida (Revlimid®). Se recomienda el uso de esteroides para controlar la inflamación y de antihistamínicos para manejar el sarpullido.

Síndrome de lisis tumoral. El síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés) es una afección potencialmente mortal que se presenta cuando la terapia para el cáncer mata grandes cantidades de células tumorales simultáneamente, y todo el contenido celular se libera al torrente sanguíneo. Se considera que los pacientes con grandes masas en los ganglios linfáticos corren un alto riesgo de llegar a presentar el síndrome de lisis tumoral, que se maneja mejor si se la prevé y se inicia su tratamiento antes de administrar

la quimioterapia. La atención de los pacientes con síndrome de lisis tumoral incluye hidratación, seguimiento y tratamiento de los desequilibrios electrolíticos y de los niveles anormales de ácido úrico, así como terapia con el medicamento rasburicasa (Elitek®), cuando sea necesaria.

Riesgo de cáncer secundario. Las personas con leucemia linfocítica crónica corren mayor riesgo que la población general de presentar un cáncer secundario. Esto puede deberse a anomalías en el funcionamiento del sistema inmunitario asociadas a la enfermedad y al uso de agentes quimioterapéuticos, que pueden inducir remisiones posiblemente duraderas, pero también están asociados a una inmunosupresión prolongada.

En el 15 al 18 por ciento de los pacientes, el cáncer secundario ya está presente al momento del diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica. Los tipos de cáncer que se observan más frecuentemente en casos de cáncer secundario en pacientes con leucemia linfocítica crónica son la leucemia mieloide aguda, los síndromes mielodisplásicos, el melanoma, el cáncer del tubo gastrointestinal, el cáncer de seno, el cáncer de pulmón, tipos de cáncer de piel distintos al melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer de vejiga y tipos de cáncer de cabeza y cuello.

La leucemia mieloide aguda o un síndrome mielodisplásico puede presentarse en las personas con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica, ya sea que reciban o no tratamiento. Estas complicaciones son más comunes después del tratamiento con fludarabina (Fludara) y ciclofosfamida (denominado FC) o con FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (Rituxan).

A pesar de que todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica deberían recibir orientación sobre el riesgo mayor que corren de presentar un cáncer secundario, los estudios indican que hay algunos factores que pueden ayudar a predecir la probabilidad de otras neoplasias malignas en estos pacientes. Entre ellos se incluyen:

- Edad avanzada (mayor de 60 años)
- Sexo masculino
- Niveles elevados de ciertos marcadores sanguíneos, tales como microglobulina beta-2, deshidrogenasa láctica y creatinina en suero

Es importante tener citas de seguimiento regularmente con el hematólogo-oncólogo debido al riesgo mayor de cáncer secundario asociado a la leucemia linfocítica crónica.

Visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.

Investigaciones y ensayos clínicos

Se están estudiando nuevos enfoques de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica en ensayos clínicos que son prometedores en cuanto a lograr una mayor tasa de remisión, establecer opciones de tratamiento sin quimioterapia y, con el tiempo, hallar una cura para la enfermedad. Muchos de estos ensayos clínicos cuentan con el respaldo de los programas de investigación de LLS.

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

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. LLS ofrece ayuda a los pacientes y sus cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico según sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos.

Enfoques en fase de investigación. Varios enfoques están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Nuevos tratamientos dirigidos. Los siguientes son ejemplos específicos de farmacoterapias nuevas en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica:

- **Terapia con inhibidores de las quinasas.** Algunos tipos de cáncer pueden tratarse con medicamentos inhibidores de las quinasas, que se dirigen a enzimas específicas del interior de las células cancerosas que están involucradas en la proliferación y muerte celular. Es posible que haya menos efectos secundarios asociados a estos medicamentos que a los agentes quimioterapéuticos tradicionales.
 - Ibrutinib (Imbruvica®)
 - Acalabrutinib (Calquence®)

- Zanubrutinib (BGB-3111)
- Entospletinib (GS-9973)
- Tirabrutinib (ONO-4059 o GS-4059)
- Duvelisib (Copiktra®)
- Umbralisib (TGR-1202)
- **Anticuerpos monoclonales**
 - Ofatumumab (Arzerra®)
 - Cirmtuzumab (UC-961)
 - Obinutuzumab (Gazyva®)
 - Ublituximab (TG-1101)
- **Combinaciones de anticuerpos con otros medicamentos dirigidos que están en fase de investigación en ensayos clínicos**
 - Combinaciones con medicamentos inmunomoduladores
 - Regímenes de combinación de 3 o 4 medicamentos
 - Combinaciones con venetoclax (Venclexta®)

Fármaco inmunomodulador. La **lenalidomida (Revlimid®)** es un medicamento dirigido de administración oral que se emplea para el tratamiento de pacientes con mieloma. Estimula el sistema inmunitario del propio paciente para que ataque a las células cancerosas. También interfiere con una amplia variedad de componentes del “microambiente” de la leucemia linfocítica crónica, la red de células y moléculas que permiten a las células leucémicas sobrevivir y proliferar.

Tratamiento precoz de la leucemia linfocítica crónica. Hay varios ensayos clínicos en curso para investigar los posibles beneficios del tratamiento precoz, especialmente en pacientes en la categoría de alto riesgo, alto riesgo, con el uso de fármacos novedosos menos tóxicos.

Estudio del registro de tumores del Departamento de Asuntos de los Veteranos. La exposición al agente naranja ha sido asociada al desarrollo de leucemia linfocítica crónica. El objetivo de este estudio retrospectivo multicéntrico fue evaluar el efecto de la exposición al agente naranja en cuanto al pronóstico y manejo de la leucemia linfocítica crónica empleando los datos del registro de tumores del Departamento de Asuntos de los Veteranos. Según los hallazgos del estudio, la exposición al agente naranja no estuvo asociada a factores pronósticos desfavorables ni a una supervivencia reducida en la gran población de veteranos que fue examinada.

Estudio de la historia natural de la leucemia linfocítica crónica. Este estudio ayuda a los investigadores a entender el comportamiento clínico de las células de la leucemia linfocítica crónica, lo que a la larga debería contribuir al desarrollo de tratamientos nuevos y mejores para los pacientes con la enfermedad. La aplicación de nuevas técnicas para investigar las bases moleculares y los indicadores clínicos de la leucemia linfocítica crónica y del linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) puede aclarar los procesos implicados en la progresión de la enfermedad y posiblemente conducir al hallazgo de tratamientos dirigidos. Los pacientes podrían cumplir los criterios de selección de este ensayo clínico si nunca han recibido tratamiento para la leucemia linfocítica crónica.

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

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

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

Los inhibidores de los puntos de control son medicamentos diseñados para dirigirse a PD-1 o PD-L1 e impedir su funcionamiento, permitiendo así que el sistema inmunitario reconozca y elimine las células cancerosas. Dos ejemplos son:

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

Lo animamos a comunicarse con nuestros Especialistas en Información y a visitar www.LLS.org/ensayos para obtener más información sobre cómo hallar un ensayo clínico.

Respuesta al tratamiento y atención de seguimiento

Resultados del tratamiento. Los resultados del tratamiento para las personas con leucemia linfocítica crónica varían mucho, y los resultados esperados se ven afectados por la etapa de la enfermedad, la salud general del paciente, la presencia o ausencia de varios factores indicadores de enfermedad de mayor riesgo y otras consideraciones. Las investigaciones actuales sugieren que los enfoques y combinaciones de tratamiento más recientes podrían mejorar la duración de la supervivencia. Las personas con leucemia linfocítica crónica deberían consultar con sus médicos sobre los posibles resultados del tratamiento en su caso.

Enfermedad residual mínima. Algunas personas que han recibido tratamiento para la leucemia linfocítica crónica tienen un nivel tan bajo de células leucémicas que permanecen en el cuerpo tras el tratamiento que estas no pueden detectarse mediante las pruebas clínicas normales, como los exámenes de sangre y de médula ósea. Estas células restantes constituyen lo que se denomina “enfermedad residual mínima” (MRD, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, puede que se realicen pruebas más sensibles para comprobar la presencia de células anormales. Los métodos que generalmente se emplean para detectar la presencia de enfermedad residual mínima en personas con leucemia linfocítica crónica son la citometría de flujo de cuatro colores y la reacción en cadena de la polimerasa alelo específica (AS-PCR, por sus siglas en inglés). Estas pruebas son lo suficientemente sensibles como para detectar, confiablemente, una sola célula leucémica entre 10,000 leucocitos. En el caso de los pacientes que tienen menos de una célula leucémica por cada 10,000 leucocitos en las muestras de sangre o médula ósea, la remisión se clasifica como una remisión sin presencia de enfermedad residual mínima (“MRD–”, por su abreviatura en inglés). Por lo general, pueden utilizarse muestras de sangre para esta determinación. Sin embargo, algunas terapias eliminan las células leucémicas de la sangre, pero no de la médula

ósea, como es el caso cuando se emplea un tratamiento con anticuerpos monoclonales. Por lo tanto, una vez que las pruebas indiquen la ausencia de enfermedad residual mínima en la sangre, podría ser necesario confirmar que tampoco se detecta en la muestra de médula ósea.

La ausencia de enfermedad residual mínima después de terminado el tratamiento está surgiendo como un factor importante que puede indicar la eficacia del tratamiento recibido. Además, la evaluación de enfermedad residual mínima puede ofrecer información que ayude al médico a detectar una recaída de la enfermedad y decidir si es necesario continuar el tratamiento. Otra meta propuesta para la evaluación de enfermedad residual mínima es que, con el tiempo, se desarrollen estrategias de tratamiento adaptadas a las categorías de riesgo de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Los pacientes que presentan enfermedad residual mínima después de terminado el tratamiento podrían ser candidatos para estrategias de intensificación, consolidación y mantenimiento del tratamiento. Los pacientes que logran un estado de remisión sin enfermedad residual mínima pronto en el transcurso de su tratamiento podrían considerarse como candidatos para una estrategia de reducción de la intensidad del tratamiento. Sin embargo, para lograr esta meta a largo plazo, se debe disponer de métodos altamente sensibles y específicos para la detección de enfermedad residual mínima. Además, será necesario realizar más estudios de la capacidad pronóstica de estos métodos. Hay algunos pacientes que tal vez solo logren una respuesta parcial con una terapia dirigida, pero que podrían estar en muy buen estado por un largo período de tiempo sin progresión de la enfermedad. Hay ensayos clínicos en curso para hallar la manera más eficaz de mejorar la respuesta al tratamiento de modo que sea más profunda. **Para obtener más información, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Enfermedad residual mínima*.**

En la **Tabla 7** de la página 45 se describen los criterios correspondientes a varios tipos de respuesta al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Enfermedad estable implica la ausencia de enfermedad progresiva (PD, por sus siglas en inglés) y la falla en el logro de al menos una respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés).

Tabla 7. Respuestas al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

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

* Siglas en inglés, su significado en español y condiciones: CLL = leucemia linfoblástica crónica; CR = respuesta completa (hay que cumplir todos los criterios); PR: respuesta parcial (debe haber una mejora de al menos 1 de los parámetros del grupo A y 1 del grupo B, si anteriormente fueron anormales; si solo 1 parámetro de ambos grupos A y B fue anormal antes del tratamiento, solo 1 de ellos debe mejorar); PD = enfermedad progresiva (hay que cumplir al menos 1 de los criterios del grupo A o del grupo B; los síntomas generales solos no indican enfermedad progresiva).

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

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

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

Para las personas que han recibido tratamiento para la leucemia linfocítica crónica, es recomendable:

- Mantener un registro de los tratamientos que han recibido. Esta información puede ayudar al médico a hacer un seguimiento de los efectos tardíos específicos que pudieran estar asociados a esos tratamientos, así como a preparar un cronograma de consultas de seguimiento.
 - Los registros deberían incluir lo siguiente: el diagnóstico del paciente; los nombres de todos los medicamentos que ha tomado; información sobre todos los tratamientos de radioterapia, cirugías o trasplantes a los que se haya sometido; información sobre cualquier otro tratamiento que haya recibido; y los nombres y fechas de todas las complicaciones relevantes y el tratamiento recibido para dichas complicaciones.
- Someterse periódicamente a observación y pruebas de detección de cáncer de piel, tubo gastrointestinal, riñón, sangre, vejiga, próstata, seno, pulmón, cabeza y cuello, y otros tipos de cáncer debido al mayor riesgo de cáncer secundario asociado a la leucemia linfocítica crónica (vea la sección titulada *Riesgo de cáncer secundario* en la página 39).
- Considerar la posibilidad de adoptar estrategias para la reducción del riesgo de cáncer, tales como dejar de fumar, protegerse la piel contra la exposición prolongada al sol, mantener una alimentación saludable y hacer ejercicio.

Para obtener más información, incluyendo los riesgos asociados a tratamientos específicos, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.

Enfermedades relacionadas

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

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

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

Tabla 8. Enfermedades relacionadas con la leucemia linfocítica crónica

Tasa de progresión:

Menos rápida

- Leucemia de células peludas*
- Leucemia de linfocitos granulares grandes[†]
- Macroglobulinemia de Waldenström*

Más rápida

- Leucemia prolinfocítica
- Linfoma de células del manto*

La más rápida

- Leucemia linfoblástica aguda*

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

[†] Para obtener más información, visite la página web en www.LLS.org/LGL (en inglés).

Causas y factores de riesgo

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

Algunos estudios sugieren que la exposición al benceno en los lugares de trabajo aumenta el riesgo de padecer leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, la evidencia científica de esto no es tan convincente como lo es para otros tipos de cáncer de la sangre.

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

Para obtener información sobre estudios acerca de casos en los que un mismo tipo de cáncer de la sangre se presenta en dos o más parientes consanguíneos, visite www.LLS.org/DiseaseRegistries (en inglés).

Comentarios. Para ofrecer sugerencias sobre esta publicación, visite www.LLS.org/comentarios.

Información y recursos

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

Para obtener información y ayuda

Consulte con un Especialista en Información. El equipo de Especialistas en Información de LLS está compuesto por trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación. Para obtener más información:

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

Comuníquese con un Especialista en Información si tiene preguntas sobre los programas y recursos resumidos a continuación. También puede encontrar información en www.LLS.org/espanol.

Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos. Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes y cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico según sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por Internet en www.LLS.org/materiales. También puede pedir copias impresas que se envían por correo.

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

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

Programa de Asistencia para Copagos. A los pacientes que reúnen los requisitos del programa, LLS ofrece asistencia económica para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos. Para obtener más información:

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

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

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

Lectura sugerida. LLS ofrece una lista de publicaciones que se recomiendan para los pacientes, cuidadores, niños y adolescentes. Para obtener más información, visite www.LLS.org/SuggestedReading (en inglés).

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

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

Recursos comunitarios y establecimiento de contactos

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

Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer de la sangre a conectarse y compartir información. Para obtener más información, visite www.LLS.org/chat (en inglés).

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá, entre ellos, el *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann* (que facilita la comunicación entre pacientes que tienen las mismas enfermedades), grupos de apoyo en persona y otros recursos valiosos. Para obtener más información sobre estos programas o si necesita ayuda para localizar la oficina regional de LLS más cercana:

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

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

Defensa de derechos. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información:

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

Ayuda adicional para poblaciones específicas

Información para los veteranos. Los excombatientes que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Para obtener más información:

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

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

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

Para obtener más información:

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

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Consulte con un profesional médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Para obtener más información:

- Llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) al (866) 615-6464
- Visite www.nimh.nih.gov
Escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento.

Términos médicos

Alotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las células madre de un donante sano para restaurar las células de la médula ósea y la sangre del paciente. Se administran dosis altas de quimioterapia y a veces radioterapia para “apagar” (desactivar) el sistema inmunitario del paciente a fin de que no rechace las células trasplantadas del donante. Consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Anemia. Afección de salud que se presenta cuando una persona tiene una deficiencia de glóbulos rojos y, por lo tanto, una baja concentración de hemoglobina. Como consecuencia, a la sangre le cuesta transportar oxígeno. Las personas con anemia grave pueden tener palidez, debilidad, cansancio y falta de aliento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Citometría de flujo. Prueba que detecta tipos específicos de células en una muestra de células. Durante esta prueba, las células fluyen a través del instrumento denominado “citómetro de flujo”. Cuando las células pasan a través de su rayo láser, aquellas con características específicas del anticuerpo se iluminan y de este modo pueden contarse. Esta prueba puede servir para examinar las células sanguíneas, las células de la médula ósea o las células de una biopsia.

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

Células madre. Células inmaduras de la médula ósea que se desarrollan (maduran) hasta convertirse en glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanguíneas. Las células madre se encuentran principalmente en la médula ósea, pero algunas salen de allí y circulan en el torrente sanguíneo. Las células madre se pueden extraer, conservar y emplear en la terapia de células madre. Vea Hematopoyesis.

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

Enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés). Este término se refiere a la pequeña cantidad de células cancerosas que puede permanecer en el cuerpo después del tratamiento. Estas células cancerosas residuales solo pueden identificarse mediante técnicas moleculares sensibles.

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

Factor de crecimiento. Sustancia que sirve para aumentar la cantidad de neutrófilos después de la quimioterapia. El factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF y GM-CSF respectivamente, por sus siglas en inglés) son factores de crecimiento que pueden producirse en el laboratorio.

Ganglios linfáticos. Pequeñas estructuras, del tamaño de un frijol, que contienen grandes cantidades de linfocitos y están conectadas entre sí mediante pequeños conductos denominados “vasos linfáticos”.

Estos ganglios están distribuidos por todo el cuerpo. En pacientes con linfoma y algunos tipos de leucemia linfocítica, los linfocitos malignos proliferan dentro de los ganglios linfáticos, lo que causa que se agranden.

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

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

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

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

Hematólogo. Médico que se especializa en las enfermedades de las células sanguíneas.

Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés). Técnica para examinar los cromosomas en las células y tejidos. Utiliza sondas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintas longitudes de onda y colores. Las sondas se unen a los cromosomas dentro de las células, y los cromosomas emiten fluorescencia con cierto color. Esta prueba puede ser útil en la evaluación de los riesgos y las necesidades de tratamiento del paciente y para observar la eficacia del tratamiento, ya que detecta células anormales, tales como las que tienen del(17p).

Inmunofenotipificación. Proceso que sirve para detectar tipos específicos de células en una muestra de sangre. Emplea anticuerpos para identificar las células según los antígenos o marcadores en la superficie de la célula.

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

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

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

Microglobulina beta-2 (B2M, por su abreviatura en inglés). Proteína pequeña que normalmente se encuentra en la superficie de varios tipos de células, incluyendo los linfocitos, y en pequeñas cantidades en la sangre y orina. Un aumento de la cantidad de esta proteína en la sangre o en la orina puede ser una señal de la presencia de ciertas enfermedades, entre ellas, algunos tipos de cáncer, tales como el mieloma múltiple o el linfoma. El grado de elevación de la B2M en suero parece estar correlacionado con el estado mutacional de *IGHV* y con la expresión de la proteína ZAP-70. Los pacientes con un nivel alto de expresión de ZAP-70 o sin mutación del gen *IGHV* tienen mayores probabilidades de presentar un nivel alto de B2M. La prueba para medir el nivel de B2M está disponible en la mayoría de los laboratorios de los Estados Unidos.

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

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

Mutación. Cambio en el ADN que conforma un gen.

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

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

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

Oncólogo. Médico que se especializa en el tratamiento del cáncer.

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

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

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

Recaída. Reparación de la enfermedad después de haber estado en remisión luego de la terapia.

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

Resistencia al tratamiento. Cuando las células cancerosas siguen proliferando incluso después de la administración de medicamentos fuertes y/o de otros tipos de tratamiento; esto se debe a la resistencia de la enfermedad al tratamiento.

Resistente. Término empleado para describir una enfermedad que no desaparece ni mejora mucho después del tratamiento inicial.

Sangre periférica. Sangre que circula por todo el cuerpo.

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

Trasplante de células madre. Vea Alotrasplante de células madre.

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

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

Referencias bibliográficas

- Bose P, Gandhi V. Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. *F1000 Research*. 31 de oct. de 2017;(6):1924.
- Brandon M. Genomics in chronic lymphocytic leukemia: current research & future implications. *Oncology Times*. 5 de febrero de 2018.
- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy [revisión]. *Nature Reviews: Clinical Oncology*. 2018;15(8):510-527. doi:10.1038/s41571-018-0037-8.
- Chen Q, Jain N, Ayer T, et al. Economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of oral targeted therapies in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(2):166-175.
- Davids MS. What's on the horizon for chronic lymphocytic leukemia. 8 de mayo de 2018; serie de presentaciones por Internet de The Leukemia & Lymphoma Society. www.LLS.org/educationprograms. Consultada el 18 de marzo de 2019.
- Ferrer G, Monserrat E. Critical molecular pathways in CLL therapy. *Molecular Medicine*. 2018;24:9. doi:10.1186/s10020-018-0001-1.
- Furman R. Frontline management of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. Ago. del 2017;15 Supl. 10 (8):1-20.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;31(25):2745-2760.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2017;92:946-965.
- Hallek M. Role and timing of new drugs in CLL. *Hematological Oncology*. 2017;35(supl. 1):30-32.
- Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic impact of oral therapies for chronic lymphocytic leukemia—the burden of novelty. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018;13(4):237-243. doi:10.1007/s11899-018-0461-y.
- Jain N, Thompson P, Ferrajoli A, et al. Approaches to chronic lymphocytic leukemia therapy in the era of new agents: the conundrum of many options. *ASCO Educational Book* (libro educativo en Internet de la American Society of Clinical Oncology). ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_200691. Consultada el 28 de febrero de 2019.

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

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

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

Muñoz-Novas C, Poza-Santaella M, Gonzalez-Gascon y Marin I, et al. The international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia has the higher value in predicting overall outcome compared with the Barcelona-Brno biomarkers only prognostic model and the MD Anderson Cancer Center prognostic index. *BioMed Research International*. Volume 2018, Article ID 9506979. doi:10.1155/2018/9506979.

National Cancer Institute. Drug combination improves outlook for some patients with chronic lymphocytic leukemia [sección de “News & Events”]. Publicada el 5 de enero de 2018. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/venetoclax-rituximab-cll>. Consultada el 28 de febrero de 2019.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, versión 5.2018. Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consultada el 1 de agosto de 2018.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Chronic lymphocytic leukemia, 2018. www.nccn.org/patients/guidelines/cll/index.html. Consultada el 1 de agosto de 2018.

Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018. Basada en la presentación de datos SEER de noviembre de 2017, publicada en el sitio web de SEER en abril de 2018. www.seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Consultada el 28 de febrero de 2019.

Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;104:169-182.

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

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

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

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

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



Para obtener apoyo,
pida ayuda a nuestros

ESPECIALISTAS EN INFORMACIÓN

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

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



**Comuníquese con nosotros al
800-955-4572 o en
[www.LLS.org/
especialistas](http://www.LLS.org/especialistas)**

(puede solicitar los servicios de un intérprete)



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

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200

Rye Brook, NY 10573

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

**BEATING
CANCER
IS IN
OUR BLOOD.**
