
ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento de la leucemia linfática crónica

Actualización enero de 2026

Actualización: octubre de 2025

Revisión interna: octubre de 2025

Revisión externa: enero de 2026

Ediciones anteriores:

1ª edición: noviembre de 2012

2ª edición: mayo de 2020

ISBN: 978-84-128170-8-9

Creative Commons:



Se recomienda referenciar esta guía de la siguiente manera:

Grupo de trabajo ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico de la leucemia linfática crónica. Barcelona. Institut Català d'Oncologia.

Profesionales a los que va dirigida la guía

Profesionales del ICO y del ICS, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, facultativos de paliativos, profesionales de enfermería, farmacéuticos, tanto de los centros de referencia como de la Red Comarcal.

Previsión sobre la actualización de la guía

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio relevante en la práctica clínica diaria.

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico de la leucemia linfática crónica

Justificación y objetivos

La Red Catalana de Atención Oncológica es el resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas: el Institut Català de la Salut (ICS) y el Institut Català d'Oncologia (ICO), con el objetivo de garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad hacer frente a los retos de la medicina de precisión.

Entre los valores que guían las actuaciones del ICS y del ICO destacan: el posicionamiento de la ciudadanía como eje central del sistema sanitario, en el que los profesionales constituyen la pieza clave de la organización; el compromiso con la sostenibilidad económica y social; la simplificación organizativa; el fomento del diálogo y la transparencia; la atención integral a las personas; y la integración activa, respetuosa y responsable en el sistema sanitario de Cataluña.

Actualmente, se están produciendo cambios significativos en el mundo del tratamiento oncológico, con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por ello, es necesario garantizar el mejor uso posible de los recursos disponibles, basado en la evidencia científica más sólida. El gran reto actual es evaluar estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, acompañado de un esfuerzo constante de análisis de los resultados obtenidos.

En este contexto, uno de los objetivos clave de la Red Catalana de Atención Oncológica es lograr un liderazgo clínico sólido, sustentado en un modelo basado en el consenso profesional y en la capacidad de colaboración entre los distintos centros. Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son una herramienta fundamental para garantizar una atención basada en la evidencia y mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por ello, su desarrollo, implementación y evaluación de resultados se consideran esenciales para una práctica clínica rigurosa basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento esencial en el diálogo terapéutico con el paciente, ya que promueven una toma de decisiones compartida. En nuestro entorno, estas guías se conocen como guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica, también denominadas ICO-ICSPraxis.

El punto de partida de las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas desarrolladas por el ICO entre 2007 y 2016. En 2007, la dirección del ICO decidió iniciar la elaboración de las GPC propias, a partir de las oncoguías catalanas existentes. La particularidad de las ICOPraxis radicaba en que buscaban el consenso entre los profesionales del ICO, respaldado por el máximo grado de evidencia científica disponible. Dos de sus principales objetivos, y también una de las razones por las que fueron creadas, eran reducir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, como consecuencia, facilitar la comunicación de resultados globales en la práctica clínica habitual. Desde su creación, las ICOPraxis han sido una herramienta muy útil tanto para la gestión clínica como para la evaluación e incorporación de nuevas tecnologías, así como para la gestión del conocimiento. En 2016, se incorporaron los centros del ICS, y a partir de entonces, las guías pasaron a denominarse ICO-ICSPraxis.

Desde 2021, otros hospitales de Cataluña se han ido incorporando progresivamente a la elaboración de las guías, lo que ha reforzado el consenso y enriquecido los acuerdos alcanzados. En algunas guías, la participación ha llegado a cubrir hasta el 80 % del área de atención oncológica y hematológica de Cataluña.

Gracias a la implicación de todos y todas las profesionales de la institución, así como de otros centros participantes, se han elaborado 18 guías y se han llevado a cabo diversas actualizaciones, con la participación de más de 400 profesionales.

Las guías ICO-ICSPraxis han tenido una gran acogida y no solo se han consolidado como una herramienta fundamental dentro de la institución, sino también se ha convertido en una pieza clave para orientar los resultados en salud.

Los principales objetivos de esta ICO-ICSPraxis son:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la *ICO-ICSPraxis para el tratamiento de la leucemia linfática crónica*.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los diferentes centros de esta red.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con LLC tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

Descripción de la condición clínica objeto de la GPC

La leucemia linfática crónica (LLC) es una proliferación clonal de linfocitos B maduros que afecta a la médula ósea, la sangre periférica, los ganglios linfáticos y el bazo.¹⁻⁴

La LLC es la leucemia más frecuente en el adulto, con una prevalencia de 3,5 casos por 10.000 habitantes y una incidencia anual de 3-4 casos nuevos por 100.000 habitantes. Se estima que en Cataluña se diagnostican aproximadamente 300 nuevos casos de LLC al año.

Afecta principalmente a personas a partir de los 50 años, y el 80 % de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 60 años. La mayoría de los pacientes son hombres, con una ratio hombre:mujer de 2:1.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 72 años; sin embargo, muchos pacientes no requieren tratamiento hasta la aparición de signos de enfermedad activa, lo que conlleva que la mediana de edad en el momento de iniciar tratamiento sea aún mayor.

Durante muchos años, los tratamientos de inmunoterapia (IQT) más eficaces para la LLC no podían administrarse en la mayoría de los pacientes, de edad avanzada y con comorbilidades, debido a su elevada toxicidad. Con la introducción de nuevas moléculas, principalmente los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK) y los inhibidores de BCL-2 (iBCL-2), el escenario terapéutico de la LLC cambió de forma radical. Los ensayos clínicos con estos fármacos incluyeron finalmente cohortes de pacientes de mayor edad y comorbilidades, y demostraron una eficacia superior a la de la IQT, junto con un perfil de seguridad más favorable. A lo largo de los últimos 10 años, estas dos familias de fármacos han ido reemplazando progresivamente a la IQT, lo que ha supuesto un cambio relevante en el manejo de los pacientes con LLC.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de leucemia linfática crónica.

Equipo de desarrollo de la guía

Autores

Carla Alonso Martínez. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Marc Bitlloch Obiols. Farmacéutico especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona. Badalona.

Salomé Cañizares Paz. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet.

David Conde Estévez. Farmacéutico especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.

Janilson Do Nascimento. Hematólogo clínico. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Tomas García Cerecedo. Hematólogo clínico. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Eva Gimeno Vázquez. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología Clínica. Hospital del Mar. Barcelona.

Marta Julià Arenas. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Badalona. Badalona.

María López Brunsó. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Girona. Girona.

Ana Carla de Oliveira Ramos. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología Clínica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Judith Rius Perera. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

María Ángeles Roch Ventura. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Joan XXIII. Tarragona.

Marta Rodríguez Luaces. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Tarragona y Terres de l'Ebre. Tarragona.

Josep María Roncero. Hematólogo clínico. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Girona. Girona.

Ángel Serna Pareja. Hematólogo clínico. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Coordinación

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO.

Ana Carla de Oliveira Ramos. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología Clínica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Soporte editorial

Marta Fontanet Bassas. Soporte técnico y de gestión. Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Colaboradores

Pedro Moliner. Cardiólogo. Coordinador de la Unidad de Cardio-Oncología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Red de Atención Farmacéutica

Miembros:

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol y Núria Bosacoma. **Hospital de Figueres:** Virginia Gol y Ferran Bosacoma. **Corporación Blanes-Calella:** Julia García, P. Pena y Eva Martínez. **IAS:** Dolors Malla y Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, María López, Nuri Quer y Gemma Viñas. **Hospital de Olot:** Irina Aguilar y Pilar Alemany. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro y Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández y Míriam Maroto. **Hospital de Mataró:** M. Plensa, Laia Pérez y Laura Puntí. **ICO-Badalona:** Javier Grau, Marta Munné, Juan Manuel Sancho y Elisabeth Mompradé. **Hospital de Garraf y Hospital de Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba y Marcel·la Camps. **Hospital de Igualada:** Silvia Mendiola y Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa y Berta Gracia. **ICO Dir:** Maica Galán, Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa y Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez y Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** María Vuelta, Laura Canadell y Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julián. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Hospital Santa Tecla:** Laia Martínez y Adrià Riera. **El Vendrell:** Cristina Gómez. **Plan Director de Oncología:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Carles Llop, Mònica Palacios, Jordi Peláez, Míriam Vidal, Miquel Cotaina, Jordi Xirinachs, Anna Coma y Rita Puig. **ICO Corporativo:** Agustí Albalat, Francesc Soler, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero y Montse Rey.

Revisores externos

Ana Muntañola Prat. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Maria José Terol Castera. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Clínico de Valencia. Valencia.

Responsables del área de evidencia

Francesc Soler Rotllant. Dirección del Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Dirección del Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia.

Josep Tabernero Caturla. Dirección del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsables de Dirección

Joan María Brunet Vidal. Dirección General. Institut Català d'Oncologia.

Maica Galán Guzman. Directora clínica. Red del ICO-L'Hospitalet, Tarragona y Terres de l'Ebre. Institut Català d'Oncologia.

Xavier Grau Cat. Director clínico. Red de Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director clínico. Red de Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha existido financiación externa y las entidades que financian al ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

Fuentes consultadas	Enlaces
National Guideline Clearinghouse	Enlace a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enlace a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enlace a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enlace a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enlace a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enlace a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enlace a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enlace a Cancer Care Ontario
ESMO	Enlace al ESMO
ASCO	Enlace al ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enlace al Agency for Health Research and Quality
Guía de GELTAMO para el LDCBG 2022	Enlace a Geltamo

Bases de datos

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas relacionadas con la patología se distribuyen entre los autores. Por lo general, los fundamentos de las recomendaciones se clasifican utilizando dos escalas complementarias: el nivel de evidencia y el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO⁵

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia, como mínimo, de un ensayo clínico de calidad metodológica, aleatorizado, controlado, con poco potencial de sesgo o metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. No se debe recomendar.

Listado de abreviaturas

ABVD	Combinación de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina
AHAI	Anemia hemolítica autoinmune
APSR	Aplasia pura de serie roja
BCR	Receptor del linfocito B
BCRi	Inhibidores de la vía del receptor del linfocito B
BR	Combinación de bendamustina y rituximab
CAI	Citopenias autoinmunes
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
ECG	Electrocardiograma
EICH	Enfermedad del injerto contra el huésped
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EMR	Enfermedad mínima residual
EMRi	Enfermedad mínima residual indetectable
FCR	Combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	<i>Hazard ratio</i>
iBCL-2	Inhibidor de BCL-2
iBTK	Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICS	Institut Català de la Salut
IGHV	Región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas
IGHV-M	IGHV mutada
IGHV-NM	IGHV no mutada
IQT	Inmunoquimioterapia
LBM	Linfocitosis B monoclonal
LDCBG	Linfoma difuso de células B grandes
LDH	Lactato-deshidrogenasa
LLC	Leucemia linfática crónica
LLC r/r	LLC en recaída o refractaria
LLP	Linfoma linfocítico pequeño
LNH	Linfoma no Hodgkin

Listado de abreviaturas

NAI	Neutropenia autoinmune
NGS	Secuenciación de nueva generación
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCD	Prueba de Coombs directa
PCV20	Vacuna antineumocócica conjugada 20-valente
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada
PTI	Trombocitopenia inmune
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
SG	Supervivencia global
SLC	Síndrome de liberación de citoquinas
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SLT	Síndrome de lisis tumoral
SNS	Sistema Nacional de Salud
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TR	Transformación a Richter
TRG	Tasa de respuesta global
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TTNT	Tiempo hasta el siguiente tratamiento
VenR	Combinación de rituximab y venetoclax
VHB	Virus de la hepatitis B
VHIO	Vall d'Hebron Institut d'Oncologia
VHS	Virus herpes simple
VVZ	Virus de la varicela-zóster

Índice

A. Leucemia linfática crónica.....	13
A.1 Presentación clínica y estudio diagnóstico recomendado	13
A.1.1 Leucemia linfática crónica.....	13
A.1.2 Linfocitosis B monoclonal.....	13
A.1.3 Linfoma linfocítico puro.....	13
A.1.4 Prevalencia e incidencia	14
A.1.5 Presentación clínica y estudio diagnóstico recomendado	14
A.2 Estadía y factores pronósticos	15
A.2.1 Factores pronósticos	17
A.2.2 Alteraciones cromosómicas.....	18
A.3 Criterios de inicio del tratamiento	20
A.4 Criterios de respuesta, recaída y enfermedad refractaria	21
B. Tratamiento de primera línea	24
B.1 Tratamiento hasta progresión.....	25
B.1.1 Pacientes con mutación de TP53 o deleción 17p.....	25
B.1.2 Pacientes sin mutación TP53 ni deleción 17p	26
B.2 Tratamiento de duración finita	28
B.2.1 Pacientes con mutación TP53 o deleción 17p.....	28
B.2.2 Pacientes sin mutación TP53 o deleción 17p.....	29
C. Tratamiento de segunda línea y líneas posteriores	43
C.1 Recaída tras inmunquimioterapia	43
C.2 Recaída tras inhibidores BTK	52
C.2.1 Pacientes intolerantes a un iBTK	52
C.2.2 Pacientes refractarios o en recaída tras un iBTK	53
C.3 Recaída tras inhibidores BCL-2	57
C.3.1 Pacientes en progresión tras un esquema con venetoclax + rituximab.....	57
C.3.2 Pacientes en progresión tras un esquema de tratamiento con obinutuzumab y venetoclax.....	57
C.3.3 Pacientes en progresión tras tratamiento con venetoclax en monoterapia continua	58
C.4 Recaída tras inhibidores de BTK y BCL-2	60
D. Papel del trasplante y otras terapias.....	66
D.1 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.....	66
D.1.1 Nuevas terapias.....	66
D.1.2 Indicaciones de TPH alogénico en la era de los inhibidores de BTK y BCL-2.....	67
D.2 Terapia CAR-T	68
D.2.1 Lisocabtagén maraleucel (liso-cel).....	68
D.2.2 Tisagenlecleucel (tisa-cel).....	68
D.2.3 Axicabtagén ciloleucel (axi-cel).....	68
D.2.4 Brexucabtagén autoleucel (brexu-cel)	69
D.2.5 Varnimcabtagén autoleucel (var-cel).....	69

E. Complicaciones	70
E.1 Citopenias autoinmunes	70
E.1.1 Anemia hemolítica autoinmune.....	70
E.1.2 Trombocitopenia inmune.....	71
E.1.3 Aplasia pura de serie roja	71
E.1.4 Neutropenia autoinmune.....	72
E.2 Transformación a Richter	74
E.2.1 Tratamiento del paciente con transformación a Richter tipo LDCBG	74
E.2.2 Tratamiento del paciente con transformación a Richter tipo Hodgkin.....	74
F. Medidas de soporte	78
F.1 Manejo cardiovascular de pacientes tratados con iBTK.....	78
F.2 Síndrome de lisis tumoral secundario a venetoclax	78
F.3 Profilaxis de las complicaciones infecciosas y de la hipogammaglobulinemia. Vacunación	81
F.3.1 Vacunación	81
F.3.2 Profilaxis en tratamientos con terapias dirigidas	84
F.3.3 Hipogammaglobulinemia.....	85
Anexo I. Seguimiento	87
Anexo II. Esquemas de tratamiento	90
Anexo III. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados	93
Bibliografía	94

A. Leucemia linfática crónica

A.1 Presentación clínica y estudio diagnóstico recomendado

A.1.1 Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo crónico (neoplasia linfoide) que se caracteriza por la acumulación progresiva de linfocitos funcionalmente incompetentes, generalmente de origen monoclonal.⁶

La morfología de las células de la LLC se evalúa mediante frotis o extensión de sangre periférica. Estas extensiones muestran linfocitos de pequeño tamaño, de aspecto maduro, con borde citoplasmático irregular y escaso citoplasma, núcleo denso sin nucléolo y cromatina parcialmente condensada (cromatina grumosa). Es frecuente y característico observar manchas celulares o sombras nucleares de Grumprecht, como consecuencia de la fragilidad de la membrana celular de los linfocitos durante la preparación de la extensión.⁷

Según las guías establecidas por el iwCLL, el diagnóstico requiere la confirmación de la presencia de $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos B clonales en sangre periférica durante al menos 3 meses, junto con un inmunofenotipo característico.⁸

Respecto al inmunofenotipo, la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 considera como fenotipo diagnóstico la expresión de los marcadores pan-B CD19, CD20, CD22 y CD79b, con una disminución característica de la intensidad de expresión y restricción de una de las cadenas ligeras, además de la expresión de los marcadores CD5, CD23, CD43 y CD200.⁹⁻¹⁰ Existen casos atípicos que inicialmente no expresan estos marcadores o presentan una expresión débil de CD5 y/o CD23.¹¹

A.1.2 Linfocitosis B monoclonal

La linfocitosis B monoclonal (LBM) es una condición que se caracteriza por la presencia de menos de $5 \times 10^9/L$ células B clonales en la sangre periférica, con linfocitos de morfología e inmunofenotipo compatibles con LLC, en ausencia de signos clínicos o síntomas de un trastorno linfoproliferativo crónico de células B.¹²

Se distinguen dos tipos de LBM:

- 1) LBM de bajo recuento ($< 0,5 \times 10^9/L$), que raramente evoluciona a LLC.
- 2) LBM de alto recuento ($> 0,5 \times 10^9/L$), que puede evolucionar a LLC.¹³

A.1.3 Linfoma linfocítico puro

Se trata de la misma entidad que la LLC, pero con presentación clínica diferente. En este caso, el paciente presenta adenopatías y/o visceromegalias, con menos de $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica, con fenotipo compatible con LLC y sin citopenias secundarias a infiltración medular. En este contexto, es aconsejable confirmar el diagnóstico mediante biopsia ganglionar siempre que sea posible.¹⁴

A.1.4 Prevalencia e incidencia

La LLC es la forma más frecuente de leucemia en los adultos de los países occidentales, tanto en términos de incidencia como de prevalencia, y representa aproximadamente el 30 % de las leucemias.¹⁵

La LLC es más frecuente en hombres que en mujeres, con una proporción hombre:mujer de 2:1.⁶ Se considera una enfermedad propia de adultos de edad avanzada, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 72 años, si bien alrededor del 10 % de los pacientes son menores de 55 años. Por otro lado, la incidencia aumenta claramente con la edad, a más de 30 casos por 100.000 habitantes y año en pacientes mayores de 80 años.¹¹

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) analizó la incidencia de las neoplasias linfoides entre los años 2002 y 2013, observándose una tasa de incidencia cruda de 4,92 y una tasa estandarizada por edad de 5,61 por 100.000 habitantes y año. Existe una susceptibilidad genética heredada para la LLC, con un riesgo de entre seis y nueve veces mayor en los familiares de pacientes con LLC.¹⁶

A.1.5 Presentación clínica y estudio diagnóstico recomendado

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la LLC es un hallazgo casual en un hemograma realizado como parte de un control rutinario, encontrándose el paciente asintomático en el momento del diagnóstico.

El curso clínico es muy variable y abarca desde una enfermedad asintomática e indolente, que puede no requerir nunca tratamiento (aproximadamente en el 30 % de los pacientes), hasta una enfermedad activa que puede conducir a linfocitosis progresiva, citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia), linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre), fatiga, infecciones recurrentes o complicaciones autoinmunes. Estas complicaciones autoinmunes, principalmente trombocitopenia inmune o anemia hemolítica, pueden presentarse en ausencia de otros signos de progresión de la LLC y sin reflejar una alteración en la historia natural de la enfermedad ni en el pronóstico.¹⁷

A.1.5.1 Estudio diagnóstico recomendado

Una anamnesis y una exploración clínica adecuadas son imprescindibles en el momento del diagnóstico, especialmente para identificar síntomas clínicos, objetivar la existencia de adenopatías y la presencia de visceromegalias.

Se recomienda realizar un hemograma completo y un estudio bioquímico que incluya la función renal y hepática, lactato-deshidrogenasa (LDH), beta-2-microglobulina (β 2-m), proteinograma, dosificación de inmunoglobulinas y serologías virales de hepatitis B, hepatitis C y VIH.

El inmunofenotipo es fundamental para el diagnóstico. El patrón inmunofenotípico típico es el siguiente: CD19, CD5, CD23 y CD200 positivos; FMC7 negativo; y CD20, CD79b, CD22 e IgL positivos débiles o negativos. En los casos con inmunofenotipo atípico (CD20, CD22 y CD79b intensos; CD23 negativo; FMC7 positivo o CD200 negativo), debe realizarse el diagnóstico diferencial con el linfoma de células del manto. En estos casos, se recomienda el estudio del reordenamiento CCND1/IgH (t11;14) mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La expresión de CCND1 y de SOX11 puede ser de utilidad diagnóstica.^{11,18}

En algunos casos, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otros síndromes linfoproliferativos de células B, como el linfoma folicular, el linfoma linfoplasmocítico y el linfoma marginal esplénico. En estos casos, la expresión diferencial de CD10, CD43, CD25 y CD103 puede ser de ayuda. Si se dispone de estudio histológico, puede solicitarse la expresión de LEF1 (*lymphoid enhancer-binding factor 1*) en caso de dudas diagnósticas.

Aunque no se requiere un examen de médula ósea para el diagnóstico, se recomienda su realización para la evaluación de citopenias sin causa clara o en presencia de un inmunofenotipo no concluyente.^{11,16,18}

La realización de pruebas radiológicas en el momento del diagnóstico no es una recomendación firme, salvo que el paciente presente síntomas o tenga indicación de tratamiento en el contexto de ensayos clínicos o vayan a recibir algunas terapias dirigidas, como los inhibidores de BCL-2, pueden requerir una profilaxis del síndrome de lisis tumoral diferente en función del tamaño de las adenopatías y de las visceromegalias.^{11,18}

A.2 Estadiaje y factores pronósticos

Existen dos sistemas ampliamente aceptados para su uso, tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos: las clasificaciones de Rai y de Binet. Ambos se basan en datos provenientes de la exploración física y de parámetros de laboratorio, sin que requieran técnicas de imagen. Aportan información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes, pero no identifican los pacientes con un comportamiento agresivo, sobre todo en estadios iniciales, ni la posible respuesta a un determinado tratamiento.¹⁹

Estadiaje de Rai²⁰

Este sistema de determinación de estadios clasifica la leucemia en diferentes estadios, del 0 al IV, según que el paciente presente o no algunos trastornos determinados.

- **Estadio 0.** Linfocitosis sin adenopatías, visceromegalias o citopenias.
- **Estadio I.** Linfocitosis y adenopatías.
- **Estadio II.** Linfocitosis y hepatomegalia y/o esplenomegalia con o sin adenopatías.
- **Estadio III.** Linfocitosis y Hb < 110 g/L* con o sin adenopatías/organomegalia.
- **Estadio IV.** Linfocitosis y plaquetas < 100 x 10⁹/L con o sin adenopatías/organomegalia.

* Nota: el límite de la concentración de hemoglobina (Hb) varía entre los estadios de Rai y de Binet.

Estadiaje de Binet⁹

Se basa en el número de áreas ganglionares afectadas y en la presencia de anemia o trombocitopenia.

Las áreas que se consideran para el estadiaje son las siguientes:

1. Cabeza y nuca, incluido el anillo de Waldeyer (cuentan como un área, incluso si hay más de un área ganglionar afectada).
2. Axila (las dos axilas cuentan como un área).
3. Ingles (los dos cuentan como un área).
4. Esplenomegalia palpable.
5. Hepatomegalia palpable.

Estadio A. Hb \geq 100 g/L y plaquetas \geq 100×10^9 /L, con \leq 2 áreas ganglionares afectadas.

Estadio B. Hb \geq 100 g/L y plaquetas \geq 100×10^9 /L, con \geq 3 áreas ganglionares afectadas.

Estadio C. Todos los pacientes que presenten Hb $<$ 100 g/L y/o plaquetas $<$ 100×10^9 /L.

Tabla 1. Sistema de estadiaje clínico de Rai y Binet. ESMO 2020.¹¹

SISTEMA	ESTADIO	CRITERIO	SUPERVIVENCIA*
Rai			
Bajo riesgo	0	Linfocitosis	> 15 años
Riesgo intermedio	I	Adenopatías	5-8 año
	II	Hepatomegalia y/o esplenomegalia	
Alto riesgo	III	Hemoglobina $<$ 11 g/dL	3-5 años
	IV	Plaquetas $<$ 100×10^9 /L	
Binet			
Bajo riesgo	A	\leq 2 áreas ganglionares afectadas	> 15 años
Riesgo intermedio	B	\geq 3 áreas ganglionares afectadas	6-8 años
Alto riesgo	C	Hemoglobina $<$ 10 g/dL o Plaquetas $<$ 100×10^9 /L	3-5 años

*Supervivencia estimada

A.2.1 Factores pronósticos

Existe un amplio número de biomarcadores que pueden aportar información pronóstica adicional a los sistemas de estadiaje de Rai y de Binet. Entre los más relevantes se encuentran el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) y la presencia de delección del cromosoma 17p (del[17p]) y/o mutaciones del gen TP53.¹⁹

Si bien ya no se usa de manera rutinaria en la práctica clínica, el índice pronóstico CLL-IPI, desarrollado a partir de los datos de aproximadamente 4.500 pacientes tratados en la época del tratamiento con quimioterapia, aporta información en términos de supervivencia en pacientes tratados con IQT. Sin embargo, hasta el momento no ha demostrado utilidad en el contexto de los nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas específicas.

Tabla 2. IPI-LLC.¹³

Factores predictivos de supervivencia		Puntuación
Edad > 65 años		1
Estadio clínico Rai > 0		1
Mutación de TP53/del(17p)		4
IGHV-NM		2
Beta-2-microglobulina > 3,5 mg/dL		2
Grupos de riesgo	Puntuación de factores de riesgo	SG a 5 años
Bajo	0–1	93 %
Intermedio	2–3	79 %
Alto	4–6	64 %
Muy alto	7–10	23 %

IGHV-NM: IGHV no mutada; SG: supervivencia global.

Teniendo en consideración los diferentes factores pronósticos, estos pueden clasificarse en tres grandes grupos:

Factores asociados a la enfermedad

- **Marcadores séricos de mal pronóstico:** niveles elevados de LDH y β 2-m.
- **IGHV:**
 - IGHV mutada (IGHV-M) (homología con la línea germinal < 98 %): pronóstico favorable.
 - IGHV no mutada (IGHV-NM) (homología con la línea germinal \geq 98 %): pronóstico desfavorable.
- **Citometría de flujo:** expresión de CD38 (\geq 30 %) y/o CD49d (> 30 %): pronóstico desfavorable.
- **FISH**

Desfavorable	Neutral	Favorable
del(11q) (gen ATM)	Cariotipo normal	del(13q) como única anomalía
del(17p) (gen TP53)	Trisomía 12 (+12)	

- Citogenética convencional (con estimulación específica): el cariotipo complejo (\geq 3 o \geq 5 alteraciones cromosómicas) se asocia a un pronóstico desfavorable, independientemente de la presencia de alteraciones en el gen TP53.²¹
- **Mutaciones genéticas:**
 - Pronóstico desfavorable: mutaciones de TP53, ATM, NOTCH1, SF3B1, EGR2, BIRC3 y POT1.
 - Pronóstico favorable: mutaciones de MYD88.

Respuesta al tratamiento previo y duración de la respuesta

Recaída inferior a 24–36 meses: pronóstico desfavorable.

A.2.2 Alteraciones cromosómicas

Alteraciones cromosómicas y moleculares en sangre periférica

El análisis de las alteraciones cromosómicas en la LLC se basa en dos técnicas bien establecidas: el cariotipo convencional y el estudio mediante FISH.

El cariotipo convencional, tras la estimulación adecuada *in vitro* de las células de la LLC, ha permitido mejorar la fiabilidad de los estudios citogenéticos. Mediante esta metodología pueden identificarse aberraciones cromosómicas adicionales de posible relevancia pronóstica. Asimismo, el cariotipo en metafase con estimulación ha demostrado que las células leucémicas con un cariotipo complejo (es decir, con más de 3 anomalías cromosómicas) pueden asociarse a un pronóstico adverso.¹⁸

La técnica de FISH permite el estudio de los cromosomas en el período previo a la división celular (interfase). Las cuatro alteraciones cromosómicas principales detectadas mediante FISH en la LLC son la delección 13q (presente en aproximadamente el 55 % de los casos), la delección 11q, que afecta al gen ATM (18 %), la trisomía 12 (16 %) y la delección 17p, que afecta al gen TP53 (7 %).

Además, tanto la FISH como el cariotipo convencional pueden contribuir al diagnóstico diferencial entre la LLC y otras enfermedades linfoproliferativas que presentan anomalías cromosómicas características distintas, como la translocación t(11;14), habitualmente asociada al linfoma de células del manto.

Los estudios moleculares de sangre periférica recomendados por su impacto pronóstico incluyen el análisis de mutaciones del gen TP53 y la determinación del estado mutacional del gen IGHV.

Las alteraciones del gen TP53, ya sea en forma de mutaciones puntuales o de delección 17p, constituyen no solo un factor pronóstico bien establecido, sino también un factor predictivo de respuesta al tratamiento, dado que se asocian a un comportamiento diferencial según las distintas estrategias terapéuticas disponibles. Por este motivo, se recomienda que todos los centros que diagnostiquen LLC incorporen el estudio de mutaciones de TP53 en su práctica molecular rutinaria antes de iniciar cada línea de tratamiento, tanto en primera línea como en líneas posteriores, preferiblemente mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS).²² La incidencia de estas alteraciones es baja en el momento del diagnóstico (5–8 %), pero aumenta con la evolución clonal de la enfermedad, alcanzando el 20–30 % en situación de recaída.

El análisis del estado mutacional de IGHV es igualmente relevante antes de iniciar la primera línea de tratamiento y permanece estable a lo largo de la evolución de la enfermedad.^{11,18} Este análisis indica el origen celular de la LLC y permite diferenciar dos grupos de pacientes con LLC: aquellos con IGHV-NM, con una identidad con la secuencia germinal igual o superior al 98 %, y aquellos con IGHV-M, con una identidad inferior al 98 %.

El estado mutacional de IGHV tiene valor pronóstico, ya que los pacientes con LLC IGHV-NM presentan un menor tiempo hasta requerir tratamiento y un tiempo libre de progresión inferior.^{18,23}

En las guías terapéuticas actuales, tanto la presencia de alteraciones de TP53/del(17p) como el estado mutacional de IGHV orientan las recomendaciones terapéuticas basadas en la eficacia. A estas consideraciones deben añadirse la valoración de la situación clínica, las comorbilidades y las preferencias del paciente.^{11,16}

A.3 Criterios de inicio del tratamiento

En los pacientes con enfermedad activa debe iniciarse tratamiento, tanto en primera línea como en situación de recaída, siempre que se cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

1. **Síntomas relacionados con la enfermedad:**
 - Pérdida de peso no intencionada $\geq 10\%$ del peso corporal en un período de 6 meses.
 - Astenia significativa, con un estado funcional ECOG ≥ 2 , atribuible a la enfermedad y que interfiera con las actividades de la vida diaria.
 - Fiebre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, mantenida durante más de 2 semanas, sin causa infecciosa que la justifique.
 - Sudoración nocturna durante > 1 mes sin causa infecciosa que la justifique.
2. **Adenopatías voluminosas** (> 10 cm de diámetro) o **adenopatías de crecimiento progresivo o sintomáticas**.
3. **Esplenomegalia gigante** (> 6 cm por debajo del borde costal) o **esplenomegalia progresiva o sintomática**.
4. **Linfocitosis progresiva** (incremento del 50% en un período de 2 meses) o **un tiempo de duplicación linfocitaria < 6 meses** (incremento $> 100\%$ en menos de 6 meses), aplicable cuando el recuento de linfocitos es superior a $30 \times 10^9/\text{L}$. Deben excluirse otras causas que puedan justificar el aumento del recuento de linfocitos: infecciones, tratamiento con esteroides, etc.
5. **Signos de insuficiencia medular progresiva:** aparición o empeoramiento de la anemia (habitualmente hemoglobina < 100 g/L) o trombocitopenia (habitualmente plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$). En algunos casos, pacientes con plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$ pueden mantenerse estables durante largos periodos sin necesidad de tratamiento.
6. **Anemia y/o trombocitopenia inmune** con respuesta insuficiente al tratamiento con glucocorticoides.
7. **Infiltración tisular:** los órganos más frecuentemente afectados son el pulmón, el riñón y la piel.

No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hipogammaglobulinemia aislada o la aparición de una banda monoclonal, las infecciones, la existencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo ni la linfocitosis aislada no progresiva, incluso cuando esta dé lugar a recuentos muy elevados de linfocitos, siempre que no se asocie a otras alteraciones del hemograma ni a otros criterios de enfermedad activa. En estos casos, se recomienda un seguimiento analítico más estrecho de estos pacientes.^{11,18}

A.4 Criterios de respuesta, recaída y enfermedad refractaria

En el caso de los pacientes tratados con terapias de duración finita, como combinaciones de inhibidores con o sin anticuerpos anti-CD20, o inmunoquimioterapia, la respuesta al tratamiento debe evaluarse a los dos meses de haber finalizado el mismo. En el caso de los pacientes que reciben tratamiento de forma continuada, como los iBTK, la respuesta se evalúa a los dos meses de haber alcanzado la máxima respuesta.

A continuación, se describen los criterios de respuesta según las guías iwCLL.¹⁸

Tabla 3. Definición de respuesta después del tratamiento de la LLC¹¹

Grupo	Parámetro	RC	RP	P	EE
A	Nódulos linfáticos	Ninguno ≥ 1,5 cm	Disminución ≥ 50 % respecto al valor basal	Aumento ≥ 50 % respecto al valor basal o desde la respuesta	Cambio entre -49 % y +49 %
	Tamaño del hígado y/o del bazo	Bazo < 13 cm, hígado normal	Disminución ≥ 50 % respecto al valor basal	Aumento ≥ 50 % respecto al valor basal	Cambio entre -49 % y +49 %
	Síntomas constitucionales	Ninguno	Alguno	Alguno	Alguno
	Recuento de linfocitos	Normal	Disminución ≥ 50 % respecto al valor basal	Disminución ≥ 50 % respecto al valor basal	Cambio entre -49 % y +49 %
B	Recuento de plaquetas	≥ 100 x 10 ⁹ /L	≥ 100 x 10 ⁹ /L o aumento ≥ 50 % respecto al valor basal	Disminución ≥ 50 % respecto al valor basal secundaria a LLC	Cambio entre -49 % y +49 %
	Hemoglobina	≥ 11,0 g/dL (sin transfusión ni EPO)	≥ 11,0 g/dL o aumento ≥ 50 % respecto al valor basal	Disminución ≥ 50 % respecto al valor basal secundaria a LLC	
	Recuento de neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	> 1,5	> 1,5 o aumento > 50 %	Cualquier valor	Cualquier valor
	Médula ósea	Normocelular, sin células de LLC ni nódulos B linfoides			

RC: respuesta completa; **RP:** respuesta parcial; **P:** progresión; **EE:** enfermedad estable; **EPO:** eritropoyetina.

A: Parámetros relacionados con la exploración física.

B: Parámetros relacionados con el hemograma.

Respuesta completa

Se considera que existe una respuesta completa (RC) cuando se cumplen los criterios siguientes:

- Ausencia de adenopatías > 1,5 cm en la exploración física.
- Ausencia de hepatoesplenomegalia en la exploración física.
- Ausencia de síntomas constitucionales.
- Médula ósea normocelular, sin presencia de células compatibles con linfocitos de LLC por citología ni visualización de nódulos linfoides.
- Recuentos en sangre periférica dentro de los siguientes valores:
 - a) linfocitos < $4 \times 10^9/L$
 - b) plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$
 - c) hemoglobina ≥ 110 g/L sin transfusiones ni uso de eritropoyetina
 - d) neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$

Se considera RC incompleta (RCi) cuando se cumplen todos los criterios de RC, pero persisten anemia, trombocitopenia o neutropenia relacionadas con toxicidad farmacológica.

Respuesta parcial

Se considera que existe una respuesta parcial (RP) cuando se cumplen los criterios siguientes:

- Reducción del 50 % del recuento de linfocitos.
- Reducción del 50 % del tamaño de las adenopatías en la exploración física.
- Reducción del 50 % de la hepatoesplenomegalia en la exploración física.
- Ausencia o presencia de síntomas constitucionales.
- Recuentos en sangre periférica superiores a los siguientes valores:
 - a) neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/L$ o aumento ≥ 50 %
 - b) plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ o aumento ≥ 50 %
 - c) hemoglobina > 110 g/L o aumento ≥ 50 % sin transfusiones ni uso de eritropoyetina

Respuesta parcial con linfocitosis

Cumple los mismos criterios que la RP, pero con persistencia o aumento de la linfocitosis en pacientes tratados con inhibidores de BTK y PI3K.

Enfermedad estable

Ausencia de criterios de RC o RP, sin criterios de enfermedad progresiva.

Enfermedad en progresión

Se considera que existe enfermedad en progresión cuando el paciente presenta al menos uno de los siguientes criterios:

- Aumento ≥ 50 % del recuento de linfocitos, siempre con cifras de linfocitos B $> 5 \times 10^9/L$.
- Crecimiento ≥ 50 % de las adenopatías o aparición de nuevas adenopatías $\geq 1,5$ cm.
- Crecimiento ≥ 50 % de la hepatoesplenomegalia o aparición de hepatomegalia o esplenomegalia.
- Ausencia o presencia de cuadro constitucional.
- Citopenias (neutropenia, anemia o trombocitopenia) atribuibles directamente a la LLC y no relacionadas con procesos autoinmunes ni con toxicidad del tratamiento.
- Transformación a otra histología más agresiva (síndrome de Richter) confirmada mediante biopsia ganglionar u de otro tejido.

Enfermedad refractaria

Situación en la que no se alcanza RC ni RP (enfermedad estable o enfermedad en progresión), o bien existe progresión antes de los seis meses tras finalizar el último tratamiento.

Enfermedad en recaída

Progresión de la enfermedad en un paciente que ha mantenido una RC o RP durante al menos seis meses.

Enfermedad mínima residual (EMR)

Persistencia de enfermedad residual detectada mediante técnicas de alta sensibilidad, con un umbral mínimo de detección de $1/10.000$ células. Puede evaluarse mediante PCR o citometría de flujo de seis colores (CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b y CD81). En caso de no detectarse en sangre periférica, debe confirmarse en médula ósea.

B. Tratamiento de primera línea

En los últimos 8–10 años, los iBTK se han consolidado como el tratamiento estándar de la LLC, debido a su clara superioridad frente a la IQT, demostrada en diversos ensayos clínicos.^{24–29} Estos fármacos han modificado de forma sustancial el manejo de la enfermedad, al administrarse por vía oral, de forma diaria y continuada, hasta la progresión de la LLC o la aparición de toxicidad inaceptable.

En la actualidad, tres iBTK covalentes están aprobados para su uso en nuestro entorno: ibrutinib (primer iBTK comercializado), acalabrutinib y zanubrutinib, siendo estos dos últimos de segunda generación.

La monoterapia con un iBTK es eficaz en la LLC independientemente de los marcadores pronósticos de la célula tumoral y permite obtener respuestas muy duraderas, aunque en la mayoría de los casos son respuestas parciales. No obstante, presenta dos inconvenientes principales:

- **Riesgo de desarrollo de toxicidad acumulada**, especialmente acontecimientos adversos (AA) cardiovasculares tardíos asociados a la exposición prolongada al fármaco.
- **Aparición de mutaciones que inducen resistencia**, con la consiguiente pérdida de respuesta de la LLC a los iBTK.^{24,28–30}

Los pacientes que progresan durante el tratamiento con un iBTK covalente no responden a otro iBTK de la misma clase y, por tanto, disponen de opciones terapéuticas más limitadas.

Los AA de los iBTK se observan con mayor frecuencia durante los primeros 6–12 meses de tratamiento y se resumen en la *Tabla 4*.³¹ Entre ellos, son de especial interés los acontecimientos cardiovasculares, que son un fenómeno de clase y pueden persistir a lo largo del tiempo, como la hipertensión arterial, las hemorragias y las arritmias cardíacas. La valoración cardiológica previa al inicio del tratamiento, así como el manejo multidisciplinar con los servicios de cardiología y geriatría, son fundamentales para minimizar la toxicidad asociada a los iBTK.

Más recientemente, se han aprobado para su uso en primera línea combinaciones que incluyen el iBCL-2 venetoclax. Estas estrategias permiten obtener respuestas tan profundas que hacen posible la discontinuación del tratamiento, abordando así las principales limitaciones del tratamiento continuado.

Actualmente, existen dos combinaciones de duración finita aprobadas para su uso en primera línea:

- **Venetoclax + obinutuzumab**, anticuerpo monoclonal anti-CD20 de administración intravenosa, con una duración total del tratamiento de 12 meses.
- **Venetoclax + ibrutinib**, iBTK oral, con una duración total del tratamiento de 15 meses.

El tratamiento con venetoclax requiere una escalada inicial de dosis, independientemente del esquema utilizado, y una monitorización específica del síndrome de lisis tumoral, lo que implica la realización de analíticas y visitas frecuentes durante aproximadamente 1,5 meses (*véase el apartado F.2 Síndrome de lisis tumoral asociado a venetoclax*). En numerosas situaciones, el paciente con LLC no es candidato para recibir venetoclax por distintos motivos, como la distancia al centro asistencial, la falta de soporte familiar para una correcta escalada de dosis, la presencia de comorbilidad renal grave o contraindicaciones para la hiperhidratación. La valoración conjunta de estos factores, junto con la evaluación cardiológica y geriátrica, resulta esencial para seleccionar la modalidad terapéutica más adecuada en cada caso.

B.1 Tratamiento hasta progresión

En este apartado de la guía, el término *tratamiento hasta progresión* se refiere a la monoterapia continuada con un iBTK. El tratamiento hasta progresión con el iBCL-2 venetoclax no se contempla en el contexto de la primera línea de tratamiento de la LLC.

B.1.1 Pacientes con mutación TP53 o delección 17p

Dado que se trata de una alteración poco frecuente en pacientes con LLC no tratados previamente, pocos ensayos clínicos en primera línea han conseguido incluir cohortes amplias de pacientes con mutación de TP53/del(17p). El pronóstico de estos pacientes ha mejorado de forma considerable desde la introducción de los iBTK, especialmente cuando se administran de forma continuada. En la actualidad, la monoterapia con iBTK constituye el tratamiento de elección para este subgrupo de pacientes según las principales guías terapéuticas, a la espera de un mayor seguimiento de los ensayos clínicos con tratamientos de duración finita.^{16,23,32,33,33b} Esta recomendación se basa en los siguientes estudios:

Ibrutinib

Ibrutinib fue el primer iBTK aprobado y financiado en España. Se administra por vía oral a una dosis de 420 mg/día en una única toma en su indicación para la LLC. Actúa como un potente inhibidor de la BTK mediante la formación de un enlace covalente con el residuo de cisteína (Cys-481) situado en el sitio activo de la enzima. La BTK participa en la activación de vías implicadas en la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B; por ello, su inhibición se asocia a una reducción de la proliferación de células B malignas y del crecimiento tumoral.

En esta indicación, se analizaron un total de 89 pacientes con mutación TP53/del(17p) entre 4 ensayos clínicos con ibrutinib en 1L y la mediana de SLP no se alcanzó tras 4 años de seguimiento.³⁴ Más recientemente, un trabajo presentado en el ASH 2023 mostró datos de 34 pacientes con mutación TP53 tratados con ibrutinib en primera línea en un ensayo clínico de fase II, con un seguimiento de 10 años y una mediana de SLP de 7 años.

En este contexto, se analizaron un total de 89 pacientes con mutación TP53/del(17p) procedentes de 4 ensayos clínicos de ibrutinib en primera línea, sin que se alcanzara la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) tras 4 años de seguimiento.³⁴ Un estudio presentado en el congreso ASH 2023 comunicó resultados de 34 pacientes con mutación TP53 tratados con ibrutinib en primera línea en un ensayo clínico de fase II, con un seguimiento de 10 años y una mediana de SLP de 7 años.³⁵

Acalabrutinib

Acalabrutinib fue el segundo iBTK aprobado en España para el tratamiento de la LLC y el primer iBTK de segunda generación. Acalabrutinib y su metabolito activo (ACP-5862) se unen de forma covalente a un residuo de cisteína en el sitio activo de la tirosina cinasa de Bruton, inhibiendo así su actividad enzimática.

En monoterapia, acalabrutinib se administra por vía oral a una dosis de 100 mg cada 12 horas, hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En un análisis conjunto de 5 estudios (dos de fase I-II y tres de fase III) que incluyó un total de 35 pacientes con mutación TP53/del(17p) tratados con acalabrutinib en primera línea, aunque algunos de ellos recibieron acalabrutinib en combinación con obinutuzumab, con una mediana de seguimiento de 5 años, no se alcanzó la mediana de la SLP.³⁶

Zanubrutinib

Zanubrutinib fue el tercer iBTK comercializado y el segundo iBTK de segunda generación. Al igual que acalabrutinib, inhibe la BTK mediante la unión covalente a un residuo de cisteína en el sitio activo de la enzima, bloqueando su actividad.

Zanubrutinib se administra por vía oral a dosis de 160 mg cada 12 horas o en una única toma diaria de 320 mg, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Un análisis publicado de 3 ensayos clínicos, que incluyó 127 pacientes con mutación TP53/del(17p) tratados con zanubrutinib en monoterapia en primera línea, analizó la cohorte más numerosa de estas características con tratamiento hasta progresión. Tras una mediana de seguimiento de 5,4 años, la SLP estimada a los 60 meses fue del 70,7 %.^{29,37}

B.1.2 Pacientes sin mutación TP53 ni deleción 17p

Recientemente, el ensayo clínico CLL17, un estudio de fase III multicéntrico, comparó directamente en primera línea la monoterapia con ibrutinib hasta progresión frente a los esquemas venetoclax + obinutuzumab durante 12 meses y venetoclax + ibrutinib durante 15 meses. Tras una mediana de seguimiento de 34,2 meses, no se observaron diferencias significativas en la SLP entre las tres ramas. Teniendo en cuenta dicha no inferioridad, el tratamiento hasta progresión también es una opción válida en pacientes sin mutación TP53/del(17p), pero siempre que sea posible, se deben priorizar los esquemas de duración finita en primera línea, por los motivos mencionados anteriormente.^{33b}

En los pacientes sin alteraciones de TP53 ni deleción 17p y sin contraindicaciones para un tratamiento de duración finita, el estado mutacional del gen IGHV es el marcador pronóstico más relevante para la toma de decisiones terapéuticas. No obstante, si se opta por la monoterapia con un iBTK, los resultados de eficacia son independientes del estado mutacional de IGHV, por lo que este parámetro deja de tener valor pronóstico en este contexto.

Ibrutinib

Dos grandes estudios en primera línea demostraron una eficacia similar de ibrutinib en la LLC independientemente del estado mutacional de IGHV, con una mediana de SLP de 8,9 años, superponible a la observada en pacientes con IGHV-M. Los estudios con ibrutinib son los que presentan los tiempos de seguimiento más prolongados entre los tres iBTK, destacando el ensayo RESONATE-2, con una mediana de seguimiento de 10 años.^{24,27,38}

Dos ensayos clínicos compararon la combinación de ibrutinib + rituximab frente a la IQT, mostrando en ambos una SLP superior en el brazo experimental, independientemente del estado mutacional de IGHV.²⁵⁻²⁶ El estudio E1912 incluyó pacientes jóvenes y demostró, además, una mejora en la supervivencia global (SG) frente al esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab).

La combinación de ibrutinib con rituximab se comparó con ibrutinib en monoterapia en el estudio ALLIANCE, sin observarse diferencias de eficacia entre ambos brazos. En consecuencia, esta combinación está excluida de la financiación pública por el Sistema Nacional de Salud (SNS).²⁷

Acalabrutinib

Resultados similares se obtuvieron con acalabrutinib, tanto en monoterapia como en combinación con obinutuzumab, en el estudio ELEVATE-TN. En dicho estudio, la cohorte de pacientes con IGHV-NM tratados con acalabrutinib en monoterapia presentó una SLP comparable a la de los pacientes con IGHV-M tras 6 años de seguimiento.³⁹

Zanubrutinib

Zanubrutinib, el iBTK con el tiempo de seguimiento más corto entre los tres, también ha demostrado una excelente eficacia en pacientes con IGHV-M. Tras 5 años de seguimiento, la mediana de SLP no se alcanzó en el estudio SEQUOIA en el brazo de zanubrutinib.³⁹

Tabla 4. Adaptada de Nixon et al., *Current Oncology* 2023³¹

Principales acontecimientos adversos asociados a los iBTK en ensayos clínicos			
	ibrutinib (%)	acalabrutinib (%)	zanubrutinib (%)
Diarrea	24–58	18–40	16–16
Exantema cutáneo (<i>rash</i>)	12–17	6–15	10–13
Cefalea	20	22–51	11
Artralgia	16–27	16–20	13–15
Astenia	13–50	9–31	10–19
Fibrilación auricular	9–16	5–9	3–8
Hipertensión	16–29	3–18	12–22
Hemorragia mayor	4–12	1–5	4–8
Neumonía	12–24	6–19	5–11
Infección grado 3–4	20–45	15–31	16–27
Neutropenia grado 3–4	13–25	11–20	12–20
Trombopenia grado 3–4	3–13	4–10	2–6
Anemia grado 3–4	3–13	5–12	1–5

B.2 Tratamiento de duración finita

B.2.1 Pacientes con mutación TP53 o delección 17p

En este subgrupo de peor pronóstico, los esquemas de IQT no se consideran una opción terapéutica adecuada, por lo que se debe optar por terapias dirigidas. A la espera de disponer de un mayor seguimiento del estudio CLL17, que incluyó aproximadamente un 8 % de pacientes con mutación TP53/del(17p) en cada uno de los brazos, la mayor parte de la evidencia científica disponible en este subgrupo de pacientes procede de estudios con tratamiento administrado hasta progresión. Los resultados en términos de SLP parecen superiores a los obtenidos con tratamiento de duración finita y, por el momento, el tratamiento hasta progresión debería priorizarse frente a las estrategias finitas en esta población.^{33b}

Venetoclax + obinutuzumab

Venetoclax es un inhibidor selectivo de BCL-2. Se elimina principalmente por vía hepática y es sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P.⁴⁰ En la LLC está indicado como tratamiento de primera línea en combinación con obinutuzumab o con ibrutinib (véase el apartado siguiente). Entre sus AA más relevantes destacan la mielosupresión (14–43 %) y el síndrome de lisis tumoral (3–6 %).⁴¹⁻⁴²

Venetoclax se presenta en comprimidos de 10 mg, 50 mg y 100 mg. La dosis inicial es de 20 mg una vez al día durante 7 días y debe incrementarse de forma gradual a lo largo de un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg, con el objetivo de reducir progresivamente la masa tumoral y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral.⁴³

En aquellos casos en los que se considera preferible no utilizar un iBTK —principalmente en pacientes con antecedentes de hemorragia grave, anticoagulación con alto riesgo hemorrágico, cardiopatía grave o por decisión del mismo paciente— puede valorarse la combinación de venetoclax + obinutuzumab. Esta recomendación se apoya en los resultados del estudio CLL14, en el que se alcanzó una mediana de SLP de 51,9 frente a 20,8 meses, y un tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT, por sus siglas en inglés) de 57,3 frente a 29 meses, en comparación con la IQT.⁴⁴ En el estudio CLL17 se trataron 23 pacientes con mutación TP53/del(17p) con este esquema y la SLP a 3 años fue la más corta entre los tres brazos (62 % vs. 69 % con venetoclax + ibrutinib y 79,4 % con ibrutinib en monoterapia).^{33b}

Venetoclax + ibrutinib

Si se considera segura la administración de ibrutinib, y aunque actualmente esta combinación no se considera de primera elección en este subgrupo de pacientes, puede valorarse la administración de ibrutinib + venetoclax con una duración fija de 15 ciclos. En base a los datos del estudio de fase II CAPTIVATE, esta estrategia alcanza una SLP del 45 % a los 54 meses, con un seguimiento de 5 años.

En la población incluida en este estudio, caracterizada por pacientes jóvenes y sin comorbilidades, con una mediana de edad de 60 años, se observó un perfil de seguridad favorable, con una baja tasa de AAG. Los AA más frecuentes fueron la neutropenia \geq grado 3 (33 %) y la hipertensión \geq grado 3 (6 %), y únicamente el 5 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento por toxicidad.³²

En el estudio CLL17, la SLP de los pacientes con mutación TP53/del(17p) tratados con la combinación venetoclax + ibrutinib parece no ser inferior a la observada en el brazo de ibrutinib en monoterapia, pero es necesario disponer de un tiempo de seguimiento más prolongado para poder extraer conclusiones definitivas. El estudio CLL17 es el primer estudio de fase III que evalúa la combinación venetoclax + ibrutinib en pacientes con mutación TP53/del(17p) y con comorbilidades.^{33b}

B.2.2 Pacientes sin mutación TP53 o delección 17p

B.2.2.1 Mutación de IGHV

Este subgrupo corresponde a los pacientes con mejor pronóstico, en los que deben priorizarse los tratamientos de duración finita.

Venetoclax + obinutuzumab

En el estudio CLL14 se observa que, en estos pacientes, no se alcanza la mediana de SLP a los 6 años, con un perfil de seguridad aceptable, destacando como AA de grado ≥ 3 más frecuentes las toxicidades hematológicas.²⁴⁻²⁵

Por otro lado, en la actualización presentada en el congreso EHA 2025 del estudio CLL13, con una mediana de seguimiento de 5 años, la tasa de SLP en pacientes con IGHV-M fue del 82,9 % en el brazo de venetoclax + obinutuzumab, significativamente superior a la observada con rituximab + venetoclax, sin diferencias frente al esquema del triplete.⁴⁵ El perfil de seguridad fue manejable en el brazo de venetoclax + obinutuzumab, con un 44,7 % de AAG; las infecciones de grado ≥ 3 fueron más frecuentes en los brazos de IQT y del triplete.

Finalmente, en el estudio CLL17, los pacientes con IGHV-M tratados con venetoclax + obinutuzumab son, posiblemente, quienes más se benefician de este esquema (SLP a 3 años de 87,6 % frente al 83,5 % con ibrutinib en monoterapia y al 80 % con venetoclax + ibrutinib).^{33b}

Por todo lo expuesto, la combinación venetoclax + obinutuzumab se considera una opción eficaz y segura y se posiciona entre las primeras opciones terapéuticas en este subgrupo de pacientes.

Venetoclax + ibrutinib

En la mayoría de los estudios, los pacientes con IGHV-M alcanzan tasas de SLP superiores a las de los pacientes con IGHV-NM, especialmente cuando reciben IQT o terapias de duración finita, o bien resultados equiparables cuando se emplean tratamientos indefinidos con iBTK.

En este subgrupo de pacientes, se recomienda ofrecer como primera opción una terapia combinada de duración fija, ya sea venetoclax + obinutuzumab o ibrutinib + venetoclax. En la actualidad no se dispone de datos que permitan posicionar una opción por delante de la otra, a la espera de un seguimiento más prolongado del estudio de fase III CLL17, por lo que la elección debe individualizarse caso a caso en función del perfil de comorbilidades del paciente (que pueda anticipar una mayor toxicidad de una opción frente a la otra), así como de la preferencia por un tratamiento exclusivamente oral, sin riesgo de reacciones infusionales y con menor necesidad de desplazamientos al hospital.

La combinación de venetoclax + obinutuzumab podría asociarse a una SLP menos prolongada en pacientes con elevada masa tumoral inicial, especialmente con un componente adenopático

significativo, así como en aquellos con mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) relacionado con venetoclax. En este sentido, la administración inicial de ibrutinib en monoterapia durante 3 meses en el esquema ibrutinib + venetoclax permite reducir el riesgo de SLT en el momento de iniciar la escalada de dosis de venetoclax, como se demostró en los estudios GLOW y CAPTIVATE, con la consiguiente disminución del riesgo de síndrome de lisis tumoral y en consecuencia de la necesidad de hospitalización de los pacientes. El tratamiento con ibrutinib se mantiene hasta el ciclo 4, momento en el que se inicia la escalada de dosis de venetoclax, completándose posteriormente un total de 12 ciclos con ambos fármacos; sumados a los 3 ciclos iniciales de ibrutinib, conforman los 15 ciclos totales de esta estrategia terapéutica.

En relación con la combinación de ibrutinib + venetoclax en este contexto, es importante diferenciar los estudios que han sustentado su aprobación. El estudio de fase II CAPTIVATE se llevó a cabo en una población joven y con mejor tolerancia al tratamiento. En cambio, el estudio GLOW (fase III), que comparó ibrutinib + venetoclax frente a clorambucilo + obinutuzumab en una población con comorbilidades y que excluyó a pacientes con mutación de TP53 o delección 17p, mostró un perfil de seguridad menos favorable, incluyendo algunos AA cardíacos fatales (grado 5).^{32,46} Este hallazgo probablemente se relaciona con las características de la población incluida, de mayor edad y con mayor carga de comorbilidades, y debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la opción terapéutica más adecuada.

Tras 5 años de seguimiento, la SLP a los 54 meses en la población del estudio CAPTIVATE tratada con ibrutinib + venetoclax, correspondiente a pacientes con IGHV-M y sin alteraciones de alto riesgo, como cariotipo complejo o mutación de TP53/del(17p), fue del 85 %.⁴⁷ En el estudio GLOW, la SLP a los 54 meses en pacientes con IGHV-M fue del 90 %, siendo en este caso superior a la observada con clorambucilo + obinutuzumab.⁴⁶

Dado los buenos resultados obtenidos, con tasas de SLP prolongadas y un TTNT relevante, las terapias de duración finita basadas en combinaciones con venetoclax se prefieren en este contexto frente al tratamiento indefinido con un iBTK. Esta preferencia tiene en cuenta, además, el mayor riesgo de toxicidad acumulada y de aparición de mutaciones de resistencia asociado a los tratamientos continuados.

Finalmente, aunque en la cohorte del estudio FLAIR apenas se observaron diferencias entre la combinación de ibrutinib + venetoclax y el esquema FCR en términos de SLP y SG, la IQT no se recomienda en la práctica actual y ha sido desplazada por las terapias dirigidas, también en el contexto de pacientes con LLC de buen pronóstico.⁴⁸

B.2.2.2 Sin mutación de IGHV

Este subgrupo de pacientes presenta un pronóstico intermedio, situado entre los casos con mutación de TP53 o delección 17p y aquellos con IGHV-M. En los estudios con iBTK administrados de forma indefinida, los pacientes con IGHV-NM alcanzan tasas de SLP similares a las observadas en los pacientes con IGHV-M, y superiores a las obtenidas con tratamientos basados en IQT.^{24-26,45,49}

En cuanto a los tratamientos de duración finita, los pacientes con IGHV-NM presentan tasas de SLP inferiores a las de los pacientes con IGHV-M. En las guías terapéuticas actuales, la IQT, basada en esquemas como o BR (bendamustina + rituximab), ha perdido protagonismo en esta población debido a sus resultados subóptimos. Estudios a largo plazo han demostrado que, mientras los pacientes con

IGHV-M pueden alcanzar SLP prolongadas con IQT, aquellos con IGHV-NM presentan recaídas más precoces y una menor probabilidad de remisiones duraderas.⁵⁰

Como consecuencia, el estándar terapéutico actual se ha desplazado hacia el uso de terapias dirigidas, como los iBTK o los iBCL-2. Ensayos recientes, como el GAIA/CLL13, han demostrado que combinaciones libres de quimioterapia basadas en venetoclax ofrecen mejores resultados en términos de SLP, incluso en pacientes con IGHV-NM.⁵¹

Venetoclax + obinutuzumab

En el estudio CLL13, con un seguimiento de 50 meses, los brazos de tratamiento que incluían obinutuzumab (venetoclax + obinutuzumab y venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab) fueron los que alcanzaron una mayor SLP en los pacientes con IGHV-NM y, de hecho, el triplete con ibrutinib mostró una SLP significativamente superior a la de venetoclax + obinutuzumab aunque a expensas de mayor toxicidad (21,2 % de infecciones de grado ≥ 3 con la combinación venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab y 13,2 % de infecciones de grado ≥ 3 con la combinación venetoclax + obinutuzumab).⁴⁵ El TTNT fue del 96 % y del 90,4 % a los 4 años en los brazos de venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab y de venetoclax + obinutuzumab, respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos brazos. Estos datos se correlacionaron a su vez en ambas cohortes, las cuales presentaron una mayor tasa de EMR indetectable (EMRi) en comparación con los brazos de venetoclax + rituximab y de IQT.

Respecto al estudio CLL14, la mediana de SLP en los pacientes con IGHV-M tratados con venetoclax + obinutuzumab fue de 64,8 meses a los 5 años.²⁴⁻²⁶ En este estudio, también se analizó la aparición de resistencias en 25 pacientes que habían progresado tras venetoclax + obinutuzumab y ninguno de ellos presentó mutaciones en BCL-2, BIM, BAX, BCL-XL o MCL179.⁵² Estos resultados sugieren la posibilidad de tratamiento de nuevo con un iBCL-2, en caso de recaída de la enfermedad, si no se observan alteraciones de TP53, y reservar la familia de los iBTK para líneas sucesivas.

De forma global, en los tratamientos de duración finita, la SLP parece ser inferior en los pacientes con IGHV-NM en comparación con aquellos con IGHV-M. Sin embargo, como se ha señalado previamente, en el estudio CLL14 se observó una práctica ausencia de mutaciones de resistencia asociadas a los tratamientos de duración finita.

En conjunto, la combinación venetoclax + obinutuzumab se considera una alternativa adecuada en pacientes con IGHV-NM. Dado que en este subgrupo existen otras opciones terapéuticas igualmente válidas, la decisión debe individualizarse teniendo en cuenta factores propios del paciente. En aquellos con antecedentes de cardiopatía grave y/o un riesgo hemorrágico elevado, la combinación de venetoclax + obinutuzumab debería priorizarse frente a los iBTK, con el objetivo de evitar el riesgo de toxicidad cardiovascular asociado a un efecto de clase. Por el contrario, en pacientes con un riesgo significativo de desarrollar SLT, incluso aplicando estrategias preventivas, especialmente en presencia de deterioro de la función renal y elevada carga tumoral, los iBTK podrían constituir una opción más segura. Todo ello queda a la espera de disponer de resultados procedentes de estudios comparativos directos.

Venetoclax + ibrutinib

Respecto a los datos de la combinación ibrutinib + venetoclax, en el estudio CAPTIVATE, con un seguimiento de 5 años, la tasa de SLP a los 54 meses fue del 68 % en pacientes con IGHV-NM.⁴⁷ Entre

los 40 pacientes que progresaron tras la combinación, no se detectaron mutaciones en BTK ni en PLCG2, y solo un paciente presentó una mutación subclonal en BCL-2 de significado clínico incierto.

El 82 % de los pacientes no había requerido iniciar un nuevo tratamiento a los 4,5 años, con una mediana de TTNT no alcanzada. De los 53 pacientes que progresaron, 18 no requirieron tratamiento adicional y 28 iniciaron tratamiento con ibrutinib (en monoterapia o en combinación con venetoclax), sin AA relevantes y la mayoría de los evaluados, con algún tipo de respuesta (mayoritariamente respuestas parciales).

En el estudio GLOW, con un seguimiento de 57 meses, los pacientes con IGHV-NM alcanzaron una SLP a los 54 meses del 59 %, significativamente inferior a la observada en el grupo con IGHV-M (90 %).⁴⁶ El TTNT fue del 87,9 % a los 54 meses, manteniéndose la ventaja en SG de ibrutinib + venetoclax frente a obinutuzumab + clorambucilo. La toxicidad fue mayor que la observada en el estudio CAPTIVATE, con 7 muertes notificadas durante el período de tratamiento, de las cuales 4 fueron de causa cardíaca.

Una cohorte adicional del ensayo FLAIR mostró que la combinación de ibrutinib + venetoclax administrada con una duración personalizada basada en la EMRi condujo a una mejora significativa de la SLP en comparación con la combinación FCR, así como de la SG, en una población joven y sin alteraciones de TP53.⁵³ La duración del tratamiento se individualizó en función del tiempo hasta la primera determinación de EMRi (definida como $< 1 \times 10^{-4}$) en sangre periférica y médula ósea, duplicando dicho intervalo para establecer la duración total del tratamiento. La duración media del tratamiento con ibrutinib + venetoclax fue de 27 ciclos. En el análisis de los pacientes con IGHV-NM se observaron diferencias significativas en SLP y SG a favor de la combinación ibrutinib + venetoclax frente a la combinación FCR.

Finalmente, en el estudio CLL17 no se observan diferencias en la SLP entre los tres brazos de tratamiento en los pacientes con IGHV-NM, con el seguimiento disponible hasta el momento.^{33b}

Por todo lo mencionado anteriormente, los esquemas de duración finita parecen aportar ventajas sin que se identifique una desventaja clara también en este subgrupo de pacientes. La estrategia terapéutica debe individualizarse en cada paciente, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, especialmente las de tipo cardiovascular (en relación con la administración de iBTK) y renal (en el caso de combinaciones basadas en venetoclax), así como el tratamiento concomitante y el grado de fragilidad.

La valoración por geriatría y por unidades de cardio-oncología debería realizarse siempre que esté disponible y se considere al paciente candidato a la misma. Asimismo, otros factores como las preferencias del paciente y los aspectos logísticos (por ejemplo, la distancia entre el domicilio del paciente y el centro hospitalario) también deben ser tenidos en consideración.

Si por cualquier circunstancia no fuera posible administrar los tratamientos recomendados, en pacientes con comorbilidades y un estado de fragilidad significativo, podría considerarse la combinación de obinutuzumab + clorambucilo. En el ensayo CLL11, con una mediana de seguimiento de 60 meses, esta estrategia mostró una SLP del 25 % y una SG del 66 %. Alternativamente, puede valorarse la administración de clorambucilo en monoterapia, independientemente de las características citogenéticas y moleculares del paciente con este perfil. Para una adecuada definición del estado de fragilidad, se recomienda la valoración geriátrica de estos pacientes.

Recomendaciones en pacientes en primera línea

En primer lugar, debe valorarse la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos, siempre que estos estén disponibles.

1. Pacientes con mutación TP53 o delección 17p:

- La opción terapéutica preferente es un inhibidor covalente de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK) administrado de forma indefinida: acalabrutinib (*nivel de evidencia IA*), zanubrutinib (*nivel de evidencia IIIA*) o ibrutinib (*nivel de evidencia IA*).
- En ausencia de comparaciones directas en primera línea y por motivos de seguridad, se considera razonable priorizar los iBTK de segunda generación (acalabrutinib y zanubrutinib), como alternativas terapéuticas equivalentes.

2. Pacientes sin mutación de TP53 ni delección 17p:

- En pacientes con IGHV-M, se recomienda considerar como primera opción terapéutica un tratamiento de duración finita, a elegir entre venetoclax + obinutuzumab o ibrutinib + venetoclax (*nivel de evidencia IA*).
- En pacientes con IGHV-NM, pueden emplearse las siguientes opciones terapéuticas (*nivel de evidencia IA*): ibrutinib + venetoclax, venetoclax + obinutuzumab, acalabrutinib, zanubrutinib o ibrutinib. Se consensúa la priorización de las terapias de duración finita, como ibrutinib + venetoclax y venetoclax + obinutuzumab (*nivel de evidencia VB*).

Los esquemas de inmunquimioterapia pueden considerarse en pacientes con riesgo biológico favorable que presenten contraindicaciones para los tratamientos previamente mencionados (*nivel de evidencia IB*).

Para la selección del tratamiento de primera línea deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- **Priorizar iBCL-2:** antecedentes de hemorragia grave, enfermedad cardiovascular moderada o grave, anticoagulación y/o antiagregación concomitante, o doble antiagregación.
- **Priorizar iBTK:** insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave o situación de monorreno.

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal.	Grupo Control	p
32	CAPTIVATE S Tam Constantine, <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2022	Fase II en 1L para tto. LLC Multicéntrico, internacional. Cohorte duración limitada de tratamiento.	159	Grupo E: sin del(17)p (n = 136) Grupo C: toda la población (n = 159) Tratamiento: 3 ciclos de ibrutinib 420 mg + ibrutinib 420 mg y venetoclax 400 mg x 12 ciclos	Objetivo primario			
					TRC fin tratamiento	56 %	37 %	< 0,0001
					Objetivos secundarios			
					SLP población total a los 24 meses	96 %	95 %	
					Tasa de EMRi MO	62 %	60 %	
					Tasa de EMRi SP	76 %	77 %	
					SG (población total a los 24 meses)	98 %	98 %	

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						
					Parámetros de eficacia	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	p	HR (IC95%)
51	CLL13 seguimiento a 4 años Fürstenau M et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2024	Fase III en 1L para tto. LLC Aleatorizado y abierto, aleatorización 1:1:1:1	926	IQT (A, n = 229) venetoclax + rituximab (B, n = 237) venetoclax + obinutuzumab (C, n = 229) o venetoclax+ obinutuzumab + ibrutinib (D, n = 231)	Objetivos primarios						
					Tasa SLP a 4 años	62 % (54,4–69,7)	70,01 % (63,0–77,3)	81,8 % (75,8–87,8)	85,5 % (79,9–91,1)	< 0,0001	0,30 (0,19–0,47)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab + brutinib vs. IQT					< 0,0001	0,38 (0,24–0,59)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib vs. venetoclax + rituximab					< 0,0001	0,63 (0,39–1,02)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib vs. venetoclax + obinutuzumab					< 0,0001	0,47 (0,32–0,69)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab vs. IQT					< 0,0001	0,57 (0,38–0,84)
					SLP ITT venetoclax + obinutuzumab vs. venetoclax + rituximab					< 0,0001	2,93, (1,03–8,38)
					SG a 4 años	93,5 %	96,2 %	95,1 %	95 %		
					Objetivos secundarios (% pacientes que reciben segunda línea)						
					% pac. que reciben 2L	22 %	14 %	8 %	4 %		

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Experimental	Grupo Control	p	HR (IC95%)	
44	CLL 14 Al-Sawaf O., et al. <i>Hemasphere</i> 2023	Fase III en 1L aleatorizado, multicéntrico y abierto para comparar la eficacia y seguridad del régimen combinado de obinutuzumab + venetoclax vs. obinutuzumab + clorambucilo	432	Aleatorización 1:1 a régimen combinado de obinutuzumab + venetoclax vs. obinutuzumab + clorambucilo	Objetivos primarios					Seguimiento a 6 años
					SLP global (meses)	35,6 %	NA	< 0,0001	0,31 (0,22–0,44)	
					SLP a 3 años	49,5 %	81,9			
					SLP a 6 años	53,1 %	21,7 %	0,0001		
					Objetivos secundarios					
					SG	NA	NA	0,92	1,03 (0,60–1,75)	
					SG a 6 años	69,2 %	78,7 %	0,052	0,69 (0,48–1,01)	
					EMR tras final tto.	7 %	42 %	< 0,0001		
					EMR 18 meses tras final tto.	7 %	47 %	< 0,0001		

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Experimental	Grupo Control	p	HR (IC95%)
46	GLOW seguimiento a 4 años Niemann CU et al. 2023 <i>Lancet Oncol</i>	Fase III en 1L para el tto. LLC Aleatorizado, abierto	211	ibrutinib + venetoclax (n = 106) (3C ibrutinib 420 mg/día + 12C ibrutinib + venetoclax) vs. clorambucilo + binutuzumab (n = 105) (6C de clorambucilo [0,5 mg/kg, OR, días 1 y 2, 15 de cada ciclo] y obinutuzumab [1.000 mg IV, día 1 o 100 mg día 1 y 900 mg días 2, 8 y 15 del ciclo 1 y día 1 de los ciclos 2–6])	Objetivos primarios				
					SLP a 42 meses	74,6 %	24,8 %		
					SLP (mediana, meses)	NA	21,7	< 0,0001	0,21 (0,13–0,33)
					Tasa SLP global a 24 meses	93 %	66,6 %		
					Tasa SLP con EMRi detectable a 24 meses	79,6 %	18 %		
					Objetivos secundarios				
					EMRi en SP a 3 meses	55 %			
					EMRi en SP a 27 meses	38 %			
					TRC	43 %	12 %		

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			
					Parámetros de eficacia	Grupo Experimental	Grupo Control	HR (IC95%)
24	RESONATE-2 seguimiento a 8 años Barr PM et al. <i>Blood Advances</i> 2024	Fase III en 1L para tto. LLC en pacientes > 65 años y sin del(17p) Multicéntrico, aleatorizado 1:1	269	ibrutinib 420 mg hasta progresión o toxicidad (n = 136) vs. clorambucilo 0,5–0,8 mg/kg días 1 y 15 c/28 días hasta 12 ciclos (n = 135)	Objetivos primarios			
					SLP (mediana, meses)	NA	15	0,154 (0,108–0,220)
					SLP a 7 años sin del(11q)	61 %	12 %	0,193 (0,128–0,289)
					SLP a 7 años con del(11q)	52 %	0 %	0,033 (0,010–0,107)
					SG (mediana)	NA	89	0,453 (0,276–0,743)
					SG pacientes con características genómicas de alto riesgo mutación TP53, del(11q) y/o IGHV-NM			0,461 (0,236–0,900)
					Objetivos secundarios			
					RC/RCi	34 %		
					RC (mediana, meses)	NA	48,8	
					TRG mediana	92 %		
					TRG sin del(11q)	100 %		
TRG con del(11q)	90 %							

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					
					Parámetros de eficacia	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p	HR (IC95%)
39	SEQUOIA Seguimiento a 5 años J Clin Oncol. Off J Am Soc Clin Oncol. 2025	Fase III, en 1L para tto. LLC Aleatorizado 1:1:1, abierto, multicéntrico	479	Sin del(17)(p13.1) zanubrutinib (A, n = 241) vs. bendamustina + rituximab (B, n = 227) Subgrupo del(17)(p13.1) (C, n = 110)	Objetivo principal					
					SLP a 61 m (mediana seguimiento)	NA	44,1		< 0,0001	0,29 (0,21–0,40)
					Objetivos secundarios					
					SLP estimada a 60 m					
					SG a 60 m	NA	NA		0,3090	0,89 (0,55–1,43)
					SG estimada a 60 m	85,8 %	85,0 %		0,3090	0,89 (0,55–1,43)
					TRG	97,5 %	88,7 %			
	TRC/RCi	20,7 %	23,5 %							
28	ELEVATE-TN Seguimiento a 4 años Jeff P Sharman et al., Leukemia 2022	Fase III, en 1L para tto. LLC Aleatorizado 1:1:1, abierto, multicéntrico	535	acalabrutinib + obinutuzumab (A, n = 179) vs. acalabrutinib (B, n = 179) vs. obinutuzumab + clorambucilo (C, n = 177)	Objetivo principal					
					SLP estimada a 48 m	87,0 %	77,9 %	25,1 %		
					Objetivos secundarios					
					TRG A vs. B	96,1 % (92,1–98,1)	82,5 % (76,2–87,4)		< 0,0001	
					TRG B vs. C		89,9 % (84,7–93,5)	ND	0,035	
SG estimada a 48 m	91,1 %	92,9 %	87,6 %							

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo A	Grupo B	p	HR (IC95%)
26	ILLUMINATE Análisis final Moreno C et al., <i>Haematologica</i> 2022	Fase III, en 1L para tto. LLC, Aleatorizado, abierto, multicéntrico	229	ibrutinib + obinutuzumab (A, n = 113) vs. clorambucilo + obinutuzumab (B, n = 116)	Objetivo primario				
					SLP a 45 meses (mediana de seguimiento)	NA (49-NE)	22 (18-27)	< 0,0001	0,25 (0,16-0,39)
					Objetivos secundarios				
					SLP a 45 meses en grupo de alto riesgo (del[17p] o TP53 mutado, del[11q], o IGHV-NM)	NA	18 meses	< 0,0001	0,169 (0,10-0,28)
					SLP estimada a 42 meses	74 %	31 %		
					SLP estimada a 42 meses en el grupo de alto riesgo (del[17p] o TP53 mutado, del[11q], o IGHV-NM)	70 %	12 %		
					EMR indetectable	38 % (43/113)	25 % (29/116)		
TRG	91 % (103/113)	81 % (94/116)							
54	Thait D. Shanafelt et al., <i>N Engl J Med</i> 2019	Fase III, en 1L para tto. LLC Aleatorizado 2:1, abierto, multicéntrico	529	ibrutinib + rituximab x 6 ciclos (+1 ciclo ibrutinib pre, ibrutinib hasta progresión) (A, n = 354) vs. FCR x 6 ciclos (B, n = 175)	Objetivo primario				
					SLP estimada a 3 años	89,4 % (86,0-93,0)	72,9 % (65,3-81,3)	< 0,001	0,35 (0,22-0,56)
					Objetivos secundarios				
					SG a 3 años	98,8 % (97,6-100)	91,5 % (86,2-97,0)	< 0,001	0,17 (0,05-0,54)
					TRG	95,8 % (93,1-97,6)	81,1 % (74,5-86,6)		
					TRC	17,2 % (13,4-21,6)	30,3 % (23,6-37,7)		
EMR negativa a 12 m en sangre periférica	8,3 % (5,4-12,2)	59,2 % (49,1-68,8)							

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados		
					Parámetros de eficacia	Grupo A	Grupo B
48	FLAIR T Munir <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2024	Fase III, en 1L para tto. LLC Aleatorizado 1:1:1 abierto, multicéntrico	523	ibrutinib + venetoclax (A, n = 260) vs. FCR (B, n = 263)	Objetivo primario		
					SLP estimada a 3 años	97,2 % (94,1–98,6)	76,8 % (70,8–81,7)
					Objetivos secundarios		
					SG estimada a 3 años	98 % (95,2–99,2)	93 % (88,9–95,6)
27	ALLIANCE Jennifer A-Woyach, <i>N Engl J Med.</i> 2019	Fase III, en 1L para tto. LLC > 65 años Aleatorizado 1:1:1, abierto, multicéntrico	524	bendamustina + rituximab (A, n = 176) vs. ibrutinib (B, n = 178) vs. ibrutinib + rituximab (C, n = 170)	Objetivo primario		
					SLP estimada a 24 m		

Tabla 5. Tratamientos de primera línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	N	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo A	Grupo B	Grupo C	HR (IC95%)
33b	CLL-17 NCT04608318 Othman Al-Sawaf et al, <i>N Engl J Med</i> 2025	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y abierto en 1L 1:1:1.	909	A: venetoclax + obinutuzumab duración fija (12 ciclos) (N = 303) B: venetoclax + Ibrutinib duración fija (15 ciclos) (N = 305) C: Ibrutinib continuo (máx. 7 años) (N = 301)	Objetivo primario				
					SLP a 3 años	81,1 %	79,4 %	81 %	A vs. C: 0,87 (IC98,3%: 0,54–1,41) B vs. C: 0,84 (IC98%: 0,53–1,32)
					Objetivo secundario				
					SG a 3 años	91,5 %	96 %	95,7 %	A vs. C: 1,67 (IC95%: 0,86–3,28) B vs. C: 0,96 (IC95%: 0,45–2,05)
					TRG	84,2 %	88,5 %	86 %	
					RC	51,5 %	46,2 %	8,3 %	

1L: primera línea; **2L:** segunda línea; **EMR:** enfermedad mínima residual; **EMRI:** enfermedad mínima residual indetectable; **FCR:** fludarabina + ciclofosfamida + rituximab; **IGHV:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; **IGHV-M:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina mutada; **IGHV-NM:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina no mutada; **IQT:** inmunoquimioterapia; **m:** meses; **LLC:** leucemia linfática crónica; **MO:** médula ósea; **NA:** no alcanzada; **NE:** no estimable; **OR:** oral; **RC:** respuesta completa; **RCi:** respuesta completa incompleta; **RP:** respuesta parcial; **SG ITT:** supervivencia global por intención de tratar; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** sangre periférica; **TRC:** tasa de respuesta completa; **TRG:** tasa de respuesta global; **tto.:** tratamiento.

C. Tratamiento de segunda línea y líneas posteriores

La introducción de las terapias dirigidas en primera línea de tratamiento de la LLC, en particular los iBTK, ha supuesto un cambio sustancial en el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. No obstante, a pesar de las prolongadas supervivencias obtenidas con los iBTK, los pacientes continúan presentando recaídas y requieren nuevas estrategias de rescate basadas en dianas terapéuticas alternativas.

Para el manejo de pacientes con LLC en recaída, resulta fundamental definir los siguientes conceptos:

- **Progresión precoz:** progresión de la LLC durante los 24-36 meses posteriores a la finalización de un tratamiento de duración finita.
- **Progresión tardía:** progresión de la LLC más allá de los 36 meses tras la finalización de un tratamiento de duración finita.
- **Pacientes doblemente refractarios:** pacientes que presentan progresión de la LLC durante el tratamiento con un iBTK y progresión precoz tras un tratamiento con un iBCL-2.
- **Pacientes doblemente expuestos:** pacientes que han recibido tratamiento con un iBTK y un iBCL-2, sin que necesariamente hayan presentado progresión tras ambas familias de fármacos (por ejemplo, suspensión del tratamiento por motivos distintos a la progresión de la LLC).
- **Pacientes intolerantes:** pacientes que requieren la suspensión de una determinada familia de fármacos debido a la aparición de AA, a pesar de haber aplicado estrategias de reducción de dosis.

Otro aspecto importante que hay que considerar es la necesidad de repetir el estudio mediante FISH y NGS en cada recaída, con el objetivo de descartar la adquisición de una delección 17p y/o una mutación TP53, antes del inicio del siguiente tratamiento.

En la actualidad, pueden identificarse cuatro escenarios principales para el tratamiento de rescate de pacientes con LLC en recaída o refractarios, en función de las terapias administradas en primera línea o en líneas posteriores.

C.1 Recaída tras inmunoterapia

Este escenario es actualmente poco frecuente tras más de 5 años de implementación de terapias dirigidas en primera línea en pacientes con LLC. La mayoría de los pacientes tratados previamente con IQT han recaído tras un seguimiento superior a 5 años.

En el escenario de recaída o progresión tras un tratamiento de primera línea con IQT, existen 2 estrategias de tratamiento que han mostrado un beneficio significativo en ensayos clínicos aleatorizados de fase III. La primera es una estrategia de tratamiento continuo con iBTK hasta progresión, mientras que la segunda estrategia es un tratamiento finito en el tiempo con la combinación de un anticuerpo monoclonal antiCD20, en este caso rituximab con un iBCL-2, venetoclax.

En el contexto de recaída o progresión tras un tratamiento de primera línea con IQT, existen dos estrategias terapéuticas que han demostrado un beneficio clínico significativo en ensayos clínicos aleatorizados de fase III. La primera consiste en un tratamiento continuo con un iBTK hasta la progresión de la enfermedad. La segunda estrategia es un tratamiento de duración finita basado en la

combinación de un anticuerpo monoclonal anti-CD20, en este caso rituximab, con un inhibidor de BCL-2, venetoclax.

Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton

Ibrutinib fue aprobado para el tratamiento de pacientes con LLC en recaída tras IQT a partir de los resultados del ensayo clínico de fase III aleatorizado RESONATE.⁵⁵ En este estudio se comparó ibrutinib frente a ofatumumab en 391 pacientes con LLC en recaída, aleatorizados en dos ramas. La mediana de edad fue de 67 años en ambos grupos, y la mediana de tratamientos previos fue de 3 en el brazo de ibrutinib y de 2 en el brazo de ofatumumab. Más del 90 % de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en ambos brazos, y el 85 % en el brazo de ibrutinib y el 77 % en el brazo de ofatumumab habían sido tratados con análogos de las purinas. La delección 17p se detectó en el 32 % de los pacientes del brazo de ibrutinib y en el 33 % en el brazo de ofatumumab.

Tras una mediana de seguimiento de 9,4 meses, la mediana de SLP fue de 8,1 meses con ofatumumab y no se alcanzó con ibrutinib. El *hazard ratio* (HR) para la SLP favoreció de forma clara a ibrutinib (HR = 0,22; IC95%: 0,15–0,32), siendo el beneficio más pronunciado cuando ibrutinib se utilizó como tratamiento de segunda línea frente a su empleo tras ≥ 2 líneas previas de tratamiento. Las actualizaciones posteriores del estudio confirmaron estos resultados.

El análisis final del estudio RESONATE, con una mediana de seguimiento de 65,3 meses (rango: 0,3–71,6), confirmó una SLP significativamente superior en el brazo de ibrutinib en comparación con ofatumumab (44,1 frente a 8,1 meses; HR = 0,148; IC95%: 0,113–0,196; $p < 0,001$).⁵⁶ Este beneficio se mantuvo también en subgrupos de alto riesgo, incluyendo pacientes con mutación de TP53 o delección 17p, delección 11q y pacientes con IGHV-NM (44,1 frente a 8,0 meses; HR = 0,11; IC95%: 0,08–0,15), que representaban aproximadamente el 82 % de la población del estudio.

La tasa de respuesta global (TRG) en el brazo de ibrutinib fue del 91 %, con un 11 % de RC o respuestas completas con recuperación incompleta (RCi) de médula ósea en el seguimiento extendido. En los pacientes con delección 17p tratados con ibrutinib, la TRG fue de aproximadamente el 48 % en el seguimiento a corto plazo y alcanzó el 89 % en el seguimiento a largo plazo (respuestas evaluadas por los investigadores), con una proporción de respuestas parciales del 79 %.

En comparación, el tratamiento con ofatumumab se asoció a una TRG considerablemente inferior, situada entre el 22 % y el 35 % según el análisis considerado. El HR en la SLP fue de 0,148 (IC95%: 0,113–0,196) favoreciendo el brazo de ibrutinib.

El desarrollo de los iBTK de segunda generación, como acalabrutinib, ha supuesto una mejora en el tratamiento de la LLC gracias a su mayor selectividad y a un perfil de seguridad más favorable, sin pérdida de eficacia. Acalabrutinib fue el primer iBTK de segunda generación aprobado para la LLC y está indicado en pacientes en recaída o refractarios (r/r) a partir de los resultados del ensayo clínico de fase III ELEVATE-RR.⁵⁷

Acalabrutinib fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en julio de 2020 como tratamiento en monoterapia o en combinación con obinutuzumab para pacientes adultos con LLC o linfoma linfocítico pequeño (LLP) no tratados previamente o que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento previa. En la actualidad, en España, la combinación con obinutuzumab está excluida de la financiación por el Sistema Nacional de Salud.

El ensayo clínico ELEVATE-RR es un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y de no inferioridad, que comparó prospectivamente la eficacia y la seguridad de acalabrutinib frente a ibrutinib en pacientes con LLC previamente tratados.⁵⁷ Incluyó un total de 553 pacientes (acalabrutinib, n = 268; ibrutinib, n = 265) con LLC previamente tratados y con delección 17p o delección 11q (q22.3), que fueron asignados aleatoriamente a recibir acalabrutinib o ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.⁵⁵⁻⁵⁶ El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad en términos de SLP.

Después de una mediana de seguimiento de 41 meses, ambos tratamientos mostraron una SLP similar, con una mediana de 38 meses (HR = 1,00; IC95%: 0,79-1,27), resultado que se mantuvo en todos los subgrupos preespecificados. En el análisis final del estudio ELEVATE-RR se confirmó que acalabrutinib no era inferior a ibrutinib, con una mediana de SLP de 38,4 meses en ambos grupos (IC95%: acalabrutinib, 33,0-38,6; ibrutinib, 33,0-41,6; HR = 1,00; IC95%: 0,79-1,27).⁵⁷

La principal ventaja de acalabrutinib fue su perfil de seguridad más favorable. La incidencia de fibrilación o aleteo auricular fue significativamente menor (9,4 % frente al 16 %; $p = 0,02$), así como la de hipertensión arterial (9 % frente al 23 %), hemorragias (38 % frente al 51 %), diarrea (35 % frente al 46 %) y artralgias (16 % frente al 33 %). Por el contrario, se observaron tasas más elevadas de cefalea (35 % frente al 20 %) y tos (29 % frente al 21 %).

Los acontecimientos graves, infecciones (30,8 % vs. 30 %) y transformación a Richter (TR) (3,8 % vs. 4,9 %) fueron compatibles entre los grupos y no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos (HR = 0,82; IC95%: 0,59-1,15), con 63 (23,5 %) muertes con acalabrutinib y 73 (27,5 %) con ibrutinib.

La incidencia de AAG, infecciones (30,8 % frente al 30 %) y la tasa de respuesta (3,8 % frente al 4,9 %) fue comparable entre ambos grupos. La mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los brazos (HR = 0,82; IC95%: 0,59-1,15), con 63 muertes (23,5 %) en el grupo tratado con acalabrutinib y 73 (27,5 %) en el grupo tratado con ibrutinib. Un menor porcentaje de pacientes tratados con acalabrutinib interrumpió el tratamiento por toxicidad (14,7 % frente a 21,3 %).

Estas menores tasas de AA son coherentes con lo observado en otros ensayos clínicos de acalabrutinib en LLC o LLP.⁵⁸

Zanubrutinib obtuvo la indicación en LLC en recaída o refractaria (LLC r/r) a partir de los resultados del ensayo clínico ALPINE, un estudio de fase III, multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, que incluyó pacientes adultos con LLC r/r, aleatorizados a recibir zanubrutinib o ibrutinib.⁵⁹ El objetivo primario fue comparar la eficacia de ambos fármacos en términos de TRG, evaluada según los criterios de la guía iwCLL 2018. Entre las variables secundarias se incluyeron la SLP, la incidencia de fibrilación o aleteo auricular, la duración de la respuesta y la SG.

En el análisis final, a los 12 meses de finalizar el reclutamiento, se observó que la TRG evaluada por el investigador fue significativamente superior en el grupo tratado con zanubrutinib (83,5 %), en comparación con el grupo tratado con ibrutinib (74,2 %) ($p = 0,0133$).⁵⁹ La diferencia en la TRG no fue significativa en los subgrupos de pacientes con IGHV-M, con delección 11q, según el estado de la enfermedad o en aquellos que habían recibido más de tres líneas de tratamiento previas.

La mediana de SLP no se alcanzó en el brazo de zanubrutinib y fue de 34,2 meses en el brazo de ibrutinib (HR = 0,65 (IC95%: 0,49-0,86; $p = 0,002$). En la población con mutación de TP53 o delección 17p, las tasas de SLP a los 24 meses fueron del 72,6 % (IC95 %: 60,3-81,7) con zanubrutinib y del 54,6 % (IC95%: 40,7-66,4) con ibrutinib (HR = 0,53; IC95%: 0,31-0,88).

En el momento actual, los resultados de SG en ambos estudios no han mostrado diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los AA de especial interés, se observó una menor tasa de fibrilación o aleteo auricular con zanubrutinib (5,3 % frente al 13 %), así como una tasa discretamente superior de hipertensión arterial (14,8 % frente al 11,1 %) y de neutropenia (29,3 % frente al 24,4 %). Los acontecimientos hemorrágicos de cualquier grado fueron similares en ambos grupos (42,3 % con zanubrutinib y 41,4 % con ibrutinib).

Asimismo, se registró una menor tasa de abandonos y de muertes en el brazo de zanubrutinib (0 frente a 6 en el brazo de ibrutinib), en su mayoría de causa cardíaca. En conjunto, el perfil de seguridad de zanubrutinib fue consistente con el perfil de toxicidad conocido de la clase de los iBTK, siendo los AA generalmente manejables y, en su mayor parte, reversibles.⁶⁰⁻⁶¹

Inhibidores de BCL-2

Venetoclax está indicado en pacientes con LLC previamente tratados en combinación con rituximab durante un período fijo de 2 años. Asimismo, puede administrarse en monoterapia tras la progresión a un iBTK y de forma continuada en situaciones clínicas concretas.

El ensayo clínico aleatorizado de fase III MURANO, que comparó venetoclax + rituximab frente a bendamustina + rituximab en pacientes con LLC r/r, fue el primer estudio en este contexto diseñado como una estrategia de tratamiento de duración finita.⁶² En el brazo experimental, los pacientes recibieron la combinación de rituximab + venetoclax (VenR), iniciándose con una fase de escalada de dosis de venetoclax durante 5 semanas (de 20 mg a 400 mg). Una vez completada dicha escalada, se inició la administración de rituximab (375 mg/m² el día 1 del primer ciclo, seguido de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6, en ciclos de 28 días). Posteriormente, venetoclax se mantuvo a una dosis diaria de 400 mg por vía oral hasta completar un total de 2 años de tratamiento.

La mediana de edad fue de 64 años en el brazo VenR y de 66 años en el brazo rituximab + bendamustina. Un 14,1 % de los pacientes en el brazo VenR y un 15,5 % en el brazo BR eran refractarios a fludarabina. La delección 17p estuvo presente en el 26,6 % y el 27,2 % de los pacientes en los brazos VenR y BR, respectivamente, mientras que la mutación de TP53 se observó en el 25 % y el 27,7 %. La coexistencia de mutación de TP53 y delección 17p se identificó en el 12,9 % de los pacientes del brazo VenR y en el 13,9 % del brazo BR. Cabe destacar que únicamente 5 pacientes en el brazo VenR y 3 en el brazo BR habían recibido previamente tratamiento con un iBTK.

El análisis de los resultados, con una actualización a los 7 años, mostró una SLP significativamente superior en el brazo VenR, con una mediana de SLP de 54,7 meses frente a 17 meses en el brazo BR (HR = 0,23; IC95%: 0,18–0,29; $p < 0,0001$).⁶³ Un 23 % de los pacientes del brazo experimental tratados con VenR permanecían libres de progresión, frente a ninguno en el brazo RB. La tasa de SG a los 7 años fue del 69,6 % en el brazo VenR y del 51,0 % en el brazo BR.

La mediana del TTNT fue de 63,0 meses en el brazo VenR y de 24,0 meses en el brazo BR, con un 37,1 % de los pacientes tratados con VenR que no habían requerido una nueva línea de tratamiento tras 7 años de seguimiento. La TRG fue del 92,3 % en el brazo VenR, frente al 72,3 % en el brazo BR.

Al final del tratamiento, el 70,3 % de los pacientes del brazo VenR mostraron una EMRi y no presentaron progresión. En este subgrupo, la mediana de SLP desde el final del tratamiento fue de 52,5 meses frente a 18 meses en los pacientes que no alcanzaron EMRi al final del tratamiento. Un 16,9 % de los pacientes permanecían con EMRi y sin progresión tras 7 años de seguimiento. En el resto

de los pacientes que lograron EMRi al final del tratamiento, la mediana de tiempo hasta la conversión a EMR detectable fue de 19,4 meses (8,7–28,0 meses). La mediana de tiempo desde dicha conversión hasta la progresión de la enfermedad fue de 28,3 meses (23,2–35,0 meses).

El perfil de seguridad de la combinación fue aceptable, a pesar de que la mediana de exposición a venetoclax fue de 22,1 meses, frente a 6 meses en el brazo BR. Todos los pacientes del brazo VenR y el 98 % de los del brazo BR presentaron al menos un AA. El AA más frecuente fue la neutropenia, observada en el 60,8 % de los pacientes tratados con VenR y en el 44,1 % de los tratados con BR.

Los AA de grado 3–4 se notificaron en el 82 % de los pacientes del brazo VenR y en el 70,2 % del brazo BR. La neutropenia fue el AA de grado 3–4 más frecuente en el brazo VenR (57,7 %), en comparación con el brazo BR (38,8 %), aunque con una menor incidencia de neutropenia febril o infecciones. El síndrome de lisis tumoral de grado 3–4 se notificó en 6 pacientes (3,1 %) del brazo VenR y en 2 pacientes (1,1 %) del brazo BR. La incidencia de AAG fue similar en ambos grupos. Los AA con desenlace mortal se observaron en el 5,2 % de los pacientes del brazo VenR y en el 5,9 % del brazo BR, con cuatro infecciones fatales en cada grupo.

Inhibidores de PI3K

Idelalisib, un inhibidor de la PI3K, en combinación con rituximab, ha demostrado eficacia en pacientes con LLC r/r.⁶⁴

En el ensayo clínico de fase III Study 116, que comparó un brazo control con placebo + rituximab frente a un brazo experimental con idelalisib + rituximab, la SLP a las 24 semanas fue del 93 % en el brazo experimental, frente al 46 % en el brazo control (HR = 0,15 [IC95%: 0,10–0,32]).

No obstante, la toxicidad asociada a la combinación de idelalisib + rituximab, especialmente en las reactivaciones de infecciones por citomegalovirus, junto con la disponibilidad de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras, como los iBTK y los inhibidores de BCL-2, ha motivado que, a pesar de disponer de indicación financiada, su uso quede actualmente restringido a pacientes que no presentan otras opciones terapéuticas adecuadas.

Tabla 6. Estudios en pacientes con LLC r/r después de IQT (segunda línea)

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
65	RESONATE Byrd J. C. et al., <i>N Engl J Med</i> , 2014	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, abierto Seguimiento: 9,4 meses	391	ibrutinib vs. ofatumumab en LLC r/r	Objetivo primario					Ibrutinib superior a ofatumumab en SLP, SG y respuestas incluso en pacientes con pronóstico desfavorable.
					SLP (meses)	NA	8,1	< 0,001	0,22 (0,15–0,32)	
					Objetivos secundarios					
					SG (9,4 meses) Tasa SG a 12 m	Datos inmaduros 90 % vs. 81 %		0,0049	0,43 (0,24–0,79)	
		TRG	42,6 %	4,1 %	< 0,001					
56	RESONATE a 6 años Munir T. et al., (2019) <i>Am J Hematol.</i> 2019	Fase III (actualización a 6 años) Seguimiento: 74 meses	391	ibrutinib vs. ofatumumab en LLC r/r	Objetivo primario					Mayor beneficio de ibrutinib en población de mayor riesgo citogenético. Se permitió cruce de pacientes de ofatumumab a ibrutinib. La SG censurada por cruce de pacientes fue superior con ibrutinib.
					SLP (meses)	44,1 (8,5–56,2)	8,1 (7,8–8,3)	< 0,0001	0,148 (0,113–0,196)	
					Objetivos secundarios					
					SG (meses)	67,7 (61,0–NA)	65,1 (50,6–NE)		0,810 (0,602–1,091) Independiente del cruce a ibrutinib (68 %)	
		TRG	91 %							

Tabla 6. Estudios en pacientes con LLC r/r después de IQT (segunda línea)

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
64	Furmann RR et al. <i>N Engl J Med.</i> 2014	Fase III, aleatorizado, multicéntrico	220	idelalisib + rituximab vs. placebo + rituximab	Objetivo primario					Progresión a tto. previo dentro de los últimos 24 meses. 78 % > 65 años 40 % con ClCr < 60 mL/min. Principales AA con idelalisib: fiebre, fatiga, náuseas, escalofríos y diarrea.
					SLP (24 semanas) - Mediana SLP	93 % NA	46 % 5,5 meses	< 0,0001	0,15 (0,08–0,28)	
					Objetivos secundarios					
					SG a 12 meses RG	92 % vs. 80 % 81 % vs. 13 %		< 0,001 < 0,001	0,28 (0,09–0,86) 29,92 (odds ratio)	
62	MURANO J. F. Seymour et al. <i>NEJM</i> , 2018	Fase III, aleatorizado	389	venetoclax + rituximab vs. bendamustina + rituximab	Objetivos primarios					Mediana seguimiento: 23,8 m. AA más frecuente: neutropenia.
					SLP	NA	17 meses			
					SLP a 2 años	84,9 %	36,3 %	< 0,001	0,17 (0,11–0,25)	
					Objetivos secundarios					
					SG	NA	NA		0,48 (0,25–0,90)	
SLP a 2 años (del17p)	81,5 %	27,8 %		0,13 (0,05–0,29)						

Tabla 6. Estudios en pacientes con LLC r/r después de IQT (segunda línea)

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
60	ALPINE J.R. Brown et al. NEJM, 2023	Fase III, aleatorizado	652	zanubrutinib vs. ibrutinib	Objetivo primario					Mediana seguimiento: 29,6 m. AA más frecuentes: diarrea, hipertensión y neutropenia.
					RG	83,5 % vs. 74,2 %				
					Objetivos secundarios					
					SLP	26,6 % vs. 36,3 %		0,002	0,65 (0,49–0,86)	
					SLP a 2 años	78,4 % vs. 65,9 %				
					SLP (del[17p]/TP53m)	32 % vs. 48 %				
					SLP (del[17p]/TP53m)	72,6 % vs. 54,6 %				
SG a 2 años	14,7 % vs. 18,5 %		0,76 (0,51–1,11)							

Tabla 6. Estudios en pacientes con LLC r/r después de IQT (segunda línea)

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
57	ELEVATE-R/R Byrd J. C. et al., <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2021	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, abierto de no inferioridad	533	acalabrutinib vs. ibrutinib LLC r/r	Objetivo primario					Mediana seguimiento: 40,9 meses. Margen de no inferioridad: 30 %. Principales infecciones: neumonía, casos de sepsis e infecciones del tracto urinario. Más infecciones fúngicas oportunistas y segundas neoplasias con acalabrutinib. Discontinuaciones de tratamiento por AA: 14,7 % acalabrutinib vs. 21,3 % ibrutinib. Limitación: estudio abierto.
					SLP (meses)	38,4 vs. 38,4			1 (0,79–1,27)	
					Objetivos secundarios:					
					Incidencia FA (cualquier grado)	9,4 % vs. 16 %		0,02		
					Incidencia infecciones ≥ G3	30,8 % vs. 30 %				
					Incidencia Richter	3,8 % vs. 4,9 %				
SG	NA vs. NA			0,82 (0,59–1,15)						

1L: primera línea; **2L:** segunda línea; **Ctrl.:** control; **EMR:** enfermedad mínima residual; **EMRi:** enfermedad mínima residual indetectable; **Exptal.:** experimental; **FCR:** fludarabina + ciclofosfamida + rituximab; **FA:** fibrilación auricular; **IGHV:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; **IGHV-M:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina mutada; **IGHV-NM:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina no mutada; **IQT:** inmuoquimioterapia; **LLC:** leucemia linfática crónica; **MO:** médula ósea; **NA:** no alcanzada; **NE:** no estimable; **OR:** oral; **RC:** respuesta completa; **RCi:** respuesta completa incompleta; **RP:** respuesta parcial; **SG ITT:** supervivencia global por intención de tratar; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** sangre periférica; **TRC:** tasa de respuesta completa; **TRG:** tasa de respuesta global; **tto.:** tratamiento.

C.2 Recaída tras inhibidores BTK

Pacientes intolerantes o refractarios a inhibidores covalentes de BTK

Las situaciones de intolerancia y de refractariedad al tratamiento son dos escenarios clínicos diferenciados, que conllevan decisiones terapéuticas específicas.

En ambos contextos, en el momento de la redacción de esta guía, no existen datos favorables que permitan recomendar el uso de esquemas de IQT tras el tratamiento con un inhibidor covalente de BTK.

C.2.1 Pacientes intolerantes a un iBTK

Estudios en la práctica clínica real han descrito tasas variables de discontinuación de ibrutinib debidas a AA, que oscilan entre el 5,9 % y el 49 % de los casos.⁶⁶⁻⁶⁷ Cuando un paciente presenta AA relacionados con un iBTK, deben seguirse las recomendaciones recogidas en la ficha técnica de cada fármaco para valorar su reintroducción, con o sin ajuste de dosis. Una vez que el iBTK se suspende de forma definitiva por intolerancia, es necesario reevaluar si el paciente cumple criterios de enfermedad activa y de inicio de tratamiento.

En caso de requerir continuar con tratamiento, la primera opción terapéutica consiste en cambiar a otro iBTK covalente alternativo, dado que se mantiene la eficacia y el porcentaje de recurrencia del AA que motivó la discontinuación suele ser menor. Los datos disponibles hacen referencia principalmente al uso de iBTK de segunda generación, como acalabrutinib o zanubrutinib, más selectivos, tras intolerancia a ibrutinib. Existe, en cambio, escasa evidencia sobre el uso de ibrutinib tras intolerancia a un iBTK de segunda generación.

Según el ensayo clínico de fase I/II ACE-CL-001, que incluyó una cohorte de 33 pacientes con una mediana de 4 líneas de tratamiento previas y que suspendieron ibrutinib por AAG, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 76 %. El tratamiento con acalabrutinib fue bien tolerado y, tras una mediana de seguimiento de 19 meses, el 70 % de los pacientes continuaban en tratamiento y solo el 9 % lo habían interrumpido debido a un AA. De los 61 AA relacionados previamente con ibrutinib, el 72 % no reaparecieron y el 13 % reapareció con un grado de toxicidad inferior durante el tratamiento con acalabrutinib.⁶⁸⁻⁶⁹

En un estudio de fase II que incluyó pacientes con neoplasias de células B maduras, entre ellas LLC, tratados con zanubrutinib tras haber presentado intolerancia a ibrutinib (n = 57, cohorte 1) o a acalabrutinib y/o ibrutinib (n = 10, cohorte 2), la mayoría de los AA no reaparecieron con zanubrutinib (70 % en la cohorte 1 y 83 % en la cohorte 2). Entre los AA que reaparecieron, 7 de 34 (21 %) en la cohorte intolerante a ibrutinib y 2 de 3 (64 %) en la cohorte intolerante a acalabrutinib (con o sin ibrutinib) lo hicieron con la misma gravedad, mientras que el 79 % y el 33 %, respectivamente, reaparecieron con menor grado de toxicidad. No se observaron recurrencias con mayor gravedad.⁷⁰

Si la toxicidad ha sido grave, especialmente de tipo cardiovascular o hemorrágico, y el paciente presenta LLC con criterios de tratamiento, puede considerarse como primera alternativa la combinación de venetoclax + rituximab.

En todos los pacientes que han recibido un iBTK como tratamiento inicial, ya sea por recaída o por intolerancia, y en los que se plantea una segunda línea con un iBCL-2, debe evaluarse la presencia de factores biológicos de alto riesgo, como mutación de TP53 o delección 17p, y considerar, incluso en caso de respuesta favorable a venetoclax, la posible indicación futura de terapia celular (CAR-T o trasplante alogénico) en líneas posteriores.

C.2.2 Pacientes refractarios o en recaída tras un iBTK

En este escenario clínico, se recomienda, aun en presencia de evidencia de progresión bajo tratamiento con un iBTK, mantener dicho tratamiento hasta el inicio de la terapia de rescate, ya que la suspensión del iBTK puede provocar una progresión súbita de la enfermedad. Asimismo, se han descrito casos con un comportamiento clínico que simula una transformación histológica o un cuadro de pseudo-Richter.⁷¹⁻⁷² En este contexto, está contraindicado el cambio a otro iBTK covalente alternativo.

En esta situación, es aconsejable repetir el estudio de alteraciones de TP53/del(17p) con el fin de orientar la estrategia terapéutica posterior, así como realizar un estudio molecular para detectar la aparición de mutaciones adquiridas en BTK. Estas mutaciones se identifican en aproximadamente el 65–70 % de las progresiones bajo tratamiento con iBTK, siendo las más frecuentes BTK-C481S y PLCG232-34.^{30,73,74} Ambas confieren resistencia a todos los iBTK covalentes disponibles. La mediana de tiempo entre la aparición de la mutación y la recaída clínica es de 9,3 meses.³⁰

La opción terapéutica recomendada en primer lugar en estos casos es el tratamiento con venetoclax + rituximab, ya que, además de los datos sobre su eficacia en pacientes previamente expuestos a iBTK (detallados al final de este apartado), venetoclax ha demostrado ser también activo en pacientes con la mutación C481S de BTK C481S100. Un estudio que evaluó de forma conjunta pacientes con LLC de 4 ensayos de fase I y fase II, incluyó 146/347 pacientes tratados con venetoclax (400 mg/día) que habían recibido previamente ibrutinib y alcanzaron una TRG del 73,5 % con una mediana de seguimiento de 28,8 meses.

En los análisis de regresión multivariante, ajustados por otras variables, la exposición previa a inhibidores de la vía del receptor del linfocito B (BCRi) se asoció a una *odds ratio* de 2,2 (IC95%: 1,4–3,5) para el fracaso en alcanzar respuesta, y a una *odds ratio* de 5,1 (IC95%: 2,6–10,1) para el fracaso en lograr una RC.⁷⁵

Como se ha mencionado previamente, además del esquema del estudio MURANO, venetoclax puede administrarse en monoterapia de forma continuada. El estudio pivotal de fase II de venetoclax en monoterapia, que incluyó 127 pacientes con LLC r/r a ibrutinib, mostró una TRO del 65 %, confirmando la eficacia de venetoclax tras ibrutinib.⁷⁶ Datos de la práctica clínica real han corroborado estos resultados. En una serie de 167 pacientes que interrumpieron el iBTK, 26 recibieron venetoclax como siguiente línea de tratamiento, con una TRG del 73,6 %.⁷⁷

En un análisis retrospectivo de 141 pacientes tratados con venetoclax en la práctica clínica, el 89 % de los pacientes habían recibido previamente un iBTK y la TRG fue del 72 %. En un estudio multicéntrico posterior de mayor tamaño, que incluyó a 297 pacientes con LLC tratados con venetoclax en la práctica clínica, el 80 % de los pacientes habían estado previamente expuestos a ibrutinib y, tras una mediana de seguimiento de 12 meses, el 60 % de los pacientes permanecían en tratamiento con venetoclax.⁷⁸

En otro análisis retrospectivo de vida real en 342 pacientes con LLC tratados con venetoclax, de los cuales el 78 % habían recibido previamente ibrutinib, la TRG fue del 81 %, sin diferencias en función de la edad.⁷⁹

En resumen, tanto los ensayos clínicos prospectivos como la evidencia procedente de la práctica clínica real respaldan la eficacia de venetoclax tras el tratamiento con ibrutinib.⁸⁰

Este subgrupo de pacientes, que ya no es candidato a un iBTK covalente y se encuentra en tratamiento con venetoclax, especialmente aquellos con criterios biológicos de alto riesgo, constituye un grupo de manejo clínico complejo y de pronóstico desfavorable una vez se produce la progresión tras un iBCL-2. Por este motivo, es recomendable considerar de forma precoz, o al menos tener prevista, la opción de algún tipo de terapia celular posterior, como CAR-T o trasplante alogénico.

En este contexto puede valorarse el uso de inhibidores no covalentes de BTK. Esta familia de fármacos ejerce una inhibición reversible y altamente selectiva de la BTK. Entre ellos, el fármaco con mayor desarrollo clínico es pirtobrutinib, que ha mostrado una elevada actividad en pacientes con LLC previamente tratados con un iBTK, alcanzando una TRG del 81 % (79,7 % en aquellos que también habían recibido previamente un iBCL-2), sin diferencias significativas de eficacia en función de la presencia o ausencia de la mutación BTK C481S.

Con una mediana de seguimiento de 27,5 meses, la mediana de SLP fue de 19,4 meses (15,9 meses frente a 23,0 meses según hubieran recibido o no previamente un iBCL-2, respectivamente), y no se alcanzó la mediana de SG. Además, pirtobrutinib presentó un perfil de seguridad muy favorable, con una menor incidencia de AA específicos de clase en comparación con los iBTK covalentes y una tasa muy baja de discontinuación por AA (2,5 %).⁸¹⁻⁸²

Actualmente, pirtobrutinib está indicado en pacientes con LLC r/r que hayan sido tratados previamente con un iBTK y, en España, se encuentra pendiente de evaluar su financiación.

Tabla 7. Recaída tras inhibidores de BTK

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	
69	ACE-CL-208 Rogers KA et al., Haematologica 2021	Fase II, multicéntrico, brazo único con intolerantes a ibrutinib	60	acalabrutinib 100 mg/12 horas	Objetivo primario			28 % pacientes con del(17p). Mediana seguimiento: 35 meses.
					TRO con del(17p)	73 % (IC95: 60–84 %)	71 % (IC95: 44–90 %)	
					Objetivos secundarios			
					SLP TTNT SG	NA 44 meses (IC95: 27–NE)	NA	
70	Shadman M Lancet Haematologica 2023	Fase II, multicéntrico, brazo único Cohorte 1: intolerantes a ibrutinib Cohorte 2: intolerantes a acalabrutinib o a acalabrutinib + ibrutinib	Cohorte 1: 57 Cohorte 2: 10	zanubrutinib 160 mg/12 horas o 360 mg/24 horas	Objetivo primario			No hubo recurrencias con más gravedad de intolerancia.
					% no recurrencia de la intolerancia	70 % cohorte 1 83 % cohorte 2		
					Objetivos secundarios			
					Gravedad de la intolerancia: - Misma gravedad - Menor gravedad	21 % cohorte 1 67 % cohorte 2 79 % cohorte 1 33 % cohorte 2		
76	Jones JA Lancet Oncol. 2018	Fase II, multicéntrico, brazo único	91	venetoclax 400 mg/día (con escalada de dosis semanal 20/50/100/200 mg)	Objetivo primario			
					TRO	65 % (IC95: 53-74)		
					Objetivos secundarios			
					SLP	24,7 meses (IC95: 19,2–NA)		

Tabla 7. Recaída tras inhibidores de BTK

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
81	BRUIN CLL-321 J.P. Sharman et al. J Clin Oncol, 2025	Fase III, aleatorizado	238	pirtobrutinib vs. idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab	Objetivos primarios					Mediana de seguimiento: 17,2 meses. Se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento.
					SLP - Comité independiente (meses)	14 (11,2–16,6)	8,7 (8,1–10,4)	0,0002	0,54 (0,39–0,75)	
					SLP - investigador	15,3 (12,8–19,9)	9,2 (7,3–10,6)	< 0,0001	0,48 (0,34–0,67)	
					TP53m y/o del(17p) IGHV-NM				0,59 (0,38–0,92) 0,61 (0,42–0,88)	
					Cariotipo complejo				0,37 (0,23–0,58)	
					Objetivos secundarios					
					SG 18 meses	73,4 (63,9–80,7)	70,8 (60,9–78,7)	0,7202	1,09 (0,68–1,75)	
					SG	29,7 (27,1–NE)	NA (28,9–NE)			
SLA	14,1 (11,4–17)	7,6 (4,8–8,8)	< 0,001	0,39 (0,28–0,53)						
TTNT	24 (17,8–29,7)	10,9 (8,7–12,5)	< 0,0001	0,37 (0,25–0,52)						

AA: acontecimientos adversos; **Ctrl.:** control; **Exptal.:** experimental; **IGHV:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; **IGHV-M:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina mutada; **IGHV-NM:** región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina no mutada; **LLC r/r:** leucemia linfática crónica; **m:** meses; **NA:** no alcanzada; **NE:** no estimable; **RC:** respuesta completa; **RG:** respuesta global; **SG:** supervivencia global; **SLA:** supervivencia libre de acontecimientos; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TRC:** tasa de respuesta completa; **TRG:** tasa de respuesta global; **TTNT:** tiempo hasta el siguiente tratamiento; **r/r:** en recaída o refractaria; **tto.:** tratamiento.

C.3 Recaída tras inhibidores BCL-2

Actualmente no se dispone de estudios prospectivos ni comparativos que permitan recomendar un esquema terapéutico con un beneficio claramente establecido en este contexto. No obstante, existen evidencias procedentes de subanálisis de cohortes y de estudios retrospectivos que permiten formular recomendaciones orientativas.

La mayoría de los pacientes que recaen tras un tratamiento con inhibidores de BCL-2 (venetoclax) lo hacen después de haber recibido esquemas de tratamiento de duración finita, como los utilizados en el tratamiento de rescate tras IQT con rituximab + venetoclax (estudio MURANO), o la combinación de obinutuzumab + venetoclax en primera línea (estudio CLL14).

Estos pacientes se consideran “expuestos” a venetoclax y no “refractarios”. No obstante, las recomendaciones terapéuticas tras la recaída a estos esquemas deben diferenciarse en función de determinadas características clínicas y biológicas.

C.3.1 Pacientes en progresión tras un esquema con venetoclax + rituximab

En los pacientes que progresan tras el tratamiento con venetoclax + rituximab y presentan mutaciones de *TP53*, el tratamiento de elección es un iBTK administrado de forma indefinida.⁸³ Las tasas de respuesta global tras el rescate con iBTK alcanzan el 100 %, con una duración prolongada de la respuesta (> 20 meses).

En aquellos pacientes que progresan tras el esquema de venetoclax + rituximab y no presentan alteraciones de *TP53/del(17p)*, especialmente en ausencia de recaída precoz (< 24–36 meses), el retratamiento con venetoclax + rituximab ha demostrado una TRG del 72 %, con una mediana de SLP de 23,3 meses. En este subgrupo de pacientes, el retratamiento con venetoclax + rituximab previo a la utilización de un iBTK indefinido parece constituir la opción terapéutica más adecuada.⁸⁴

C.3.2 Pacientes en progresión tras un esquema de tratamiento con obinutuzumab + venetoclax

Dada la introducción relativamente reciente de esta combinación en el arsenal terapéutico de primera línea, se dispone de escasos datos de progresión procedentes de la práctica clínica real. En el momento actual, en casos de recaída tardía, una de las opciones terapéuticas disponibles es el retratamiento con la combinación de venetoclax + rituximab, que constituye una de las alternativas financiadas para el tratamiento de rescate en la LLC.⁸⁴ En el resto de situaciones clínicas, se deberá ofrecer un iBTK de segunda generación administrado de forma continuada hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

C.3.3 Pacientes en progresión tras tratamiento con venetoclax en monoterapia continua

El uso de venetoclax en monoterapia hasta progresión no es una estrategia recomendada por la mayoría de las guías terapéuticas. No obstante, en nuestro entorno su indicación en monoterapia está financiada en pacientes con LLC y mutación de *TP53* y/o delección 17p que no son candidatos a tratamiento con un iBTK o que han fracasado previamente con esta estrategia. Existen pacientes que iniciaron tratamiento con venetoclax en monoterapia bajo esta indicación en las fases iniciales de la incorporación de la terapia dirigida hace algunos años.

En los casos de recaída tras tratamiento con venetoclax en monoterapia, y siempre que el paciente no haya presentado progresión previa durante el tratamiento con un iBTK covalente, debe realizarse el tratamiento con un iBTK de segunda generación. La adquisición de la mutación recurrente Gly101Val en el gen BCL-2, que confiere resistencia a venetoclax, es un mecanismo bien descrito de resistencia secundaria que se observa únicamente con el tratamiento continuado con venetoclax y que no se ha descrito tras esquemas de duración fija de 12 a 24 meses.⁸⁵

Tabla 8. Recaída tras inhibidores de BCL-2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
83	Harrup R. et al., ASH 2020	Fase III, aleatorizado, multicéntrico. Parte del ensayo MURANO	389	venetoclax + rituximab (VR) vs. bendamustina + rituximab (BR) en LLC r/r	Objetivos primarios					SG superior con VR en comparación con BR. Los pacientes retratados con venetoclax o tratados con iBTK después de la progresión de la enfermedad demostraron altas tasas de respuesta. Ausencia de grupo control en retratamiento. Tamaño de los subgrupos pequeños.
					TRG	70,5 %	81,7 %			
					TTNT (meses)	57,8	23,9	> 0,001	0,26 (0,20–0,35)	
					Objetivos secundarios					
					TR a iBTK como terapia subsecuente	100 % de respuesta (14/14) con media de duración de tratamiento de 21,9 meses				
TR a retratamiento con venetoclax	72,2 % de respuesta con media de duración de tratamiento de 11,4 meses									
84	Thompson MC et al., Blood Adv 2022	Retrospectivo, multicéntrico, internacional	46	Pacientes retratados con venetoclax tras 1L de tratamiento con regímenes que incluyen venetoclax en LLC r/r	Objetivos primarios					Estudio retrospectivo. Limitaciones metodológicas, pero resultados alentadores para población refractaria o con doble exposición a iBTK y venetoclax.
					TRG	79,5 %				
					RC	33,3 %				
					RP	46,2 %				
					EE	18 %				
Progresión enfermedad	2,6 %									
Objetivos secundarios										
Mediana SLP (meses)	25 (IC95%: 17–42)									

1L: primera línea; **EE:** enfermedad estable; **Exptal.:** experimental; **iBTK:** inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; **LLC r/r:** leucemia linfática crónica en recaída refractaria; **RC:** respuesta completa; **RP:** respuesta parcial; **TR:** tasa de respuesta; **TRG:** tasa de respuesta global.

C.4 Recaída tras inhibidores de BTK y BCL-2

Se consideran pacientes doblemente refractarios aquellos con LLC que han progresado tras el tratamiento con un iBTK covalente y han presentado una progresión precoz tras un inhibidor de BCL-2 (venetoclax).

Este escenario clínico comenzará a ser cada vez más frecuente a corto y medio plazo en la práctica clínica habitual. Los pacientes doblemente refractarios son un grupo de muy alto riesgo y se consideran una necesidad médica no cubierta.⁸⁶⁻⁸⁷ En el momento actual, no se dispone de una alternativa terapéutica eficaz financiada y, siempre que sea posible, todos los pacientes con LLC refractarios a iBTK e iBCL-2 deberían ser incluidos en ensayos clínicos.

En pacientes jóvenes, debe considerarse la posibilidad de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o la inclusión en un ensayo clínico con terapias celulares CAR-T.⁸⁸ Los datos más prometedores en este contexto se han comunicado con lisocabtagén maraleucel, a partir de los resultados del estudio TRANSCEND CLL 004 (véase el apartado D.2 Terapia CAR-T).

En pacientes no candidatos a terapias celulares, puede valorarse el uso de iBTK no covalentes. En el estudio BRUIN, con un seguimiento actualizado superior a 2 años, la TRG fue del 79,7 %, con una mediana de SLP de 15,9 meses en pacientes doblemente expuestos (iBCL-2 e iBTK covalente) tratados con pirtobrutinib.^{82,89} Actualmente, pirtobrutinib tiene indicación en pacientes con LLC r/r previamente tratados con un iBTK y se encuentra en proceso de evaluación de precio y financiación en el SNS.

Las combinaciones de iBTK e iBCL-2 (no aprobadas por el momento en España en el contexto de recaída) pueden permitir el control transitorio de la enfermedad mientras se dispone de otras alternativas terapéuticas.⁹⁰⁻⁹²

El uso de inhibidores de PI3K, como la combinación de idelalisib + rituximab, constituye una alternativa aprobada, aunque de eficacia limitada y con una toxicidad relevante. Su utilización debería reservarse exclusivamente para situaciones en las que no exista ninguna otra opción terapéutica disponible y, preferentemente, como tratamiento puente hacia otra estrategia, idealmente una terapia celular, dada la corta duración de las respuestas observadas.⁶⁴

Tabla 9. Recaída tras inhibidores de BTK + BCL-2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)	Grupo Ctrl. (n)	
88	Tournilhac O. et al., <i>Bone Marrow Transplant</i> 2023	Análisis retrospectivo de 10 años (2009-2019) del registro de EBMT Multicéntrico	3.011	Pacientes que habían recibido TPH alogénico en LLC	Objetivos primarios			Reducción en el número de TPH alogénicos tras la introducción de terapias dirigidas. El TPH alogénico sigue siendo una opción válida para pacientes doblemente refractarios o con enfermedad de alto riesgo.
					SLP (meses)	46 % (IC95%: 44–48 %)		
					3 años	38 % (IC95%: 35–40 %)		
					5 años			
					SG (meses)	58 % (IC95%: 56–60 %)		
					3 años	50 % (IC95%: 48–52 %)		
					5 años			
					Objetivos secundarios			
Mortalidad no relacionada con recaída a 3 años	9,5 %							
Tasa de Recaída a 3 años	29,5 %							
Uso de terapias dirigidas pre-TPH alogénico:								
idelalisib sí vs. no	6,9 % (n = 91) vs. 93,1 % (n = 1.235)							
ibrutinib sí vs. no	20,4 % (n = 271) vs. 79,6 % (n = .1055)							
venetoclax sí vs. no	7,4 % (n = 98) vs. 92,6 % (n = 1.228)							

Tabla 9. Recaída tras inhibidores de BTK + BCL-2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	
93	TRANSCEND CLL 004 Siddiqi T. et al., ASH 2023	Fase I-II, multicéntrico, sin brazo control Ampliación estudio TRANSCEND CLL 004 a 24 meses	137 evaluados. 118 recibieron liso-cel 97 evaluables en eficacia 50 en análisis primario de eficacia	Pacientes que habían recibido tratamiento CAR-T con liso-cel en r/r a > 2L previas con dos niveles de dosis: Nivel 1: 50×10^6 Nivel 2: 100×10^6 Se analizan resultados de análisis primario de eficacia en nivel de dosis 2.	Objetivos primarios				Tamaño de muestra limitado y sin brazo control. Todos los pacientes habían recibido iBTK previo.
					TRC	20 % (IC95%: 10–33,7)			
					Objetivos secundarios				
					TRO	44 % (IC95%: 30–58,7)			
					Tasa de EMRi en sangre periférica	64 % (IC95%: 49,2–77,1)			
Tasa de EMRi en MO	60 % (IC95%: 45,2–73,6)								
94	TRANSCEND CLL004 Siddiqi T. et al., Lancet Lond Engl 2023	Fase I-II, multicéntrico, sin brazo control	117	Tratamiento CAR-T con liso-cel en LLC o LLP r/r	Objetivos primarios				Mediana seguimiento: 23,5 meses.
					TRC (RC/RCi) análisis primario	18 % (n = 9/49) (IC95%: 9–32)		0,0006	
					Objetivos secundarios				
					Tasa de EMRi en sangre periférica	63 % (n = 31/49) (IC95% 48–77)			
					Tasa de EMRi en MO	59 % (n = 29/49) (IC95%: 44–73)			
					TRG	43 % (n = 21/49) (IC95%: 29–58)		0,39	
					Mediana DR	35,3 (IC95%: 11,0–NA)			
					Mediana SLP (meses)	11,9 (IC95%: 5,7–26,2)			
Mediana SG (meses)	30,3 (IC95%: 11,2–NA)								

Tabla 9. Recaída tras inhibidores de BTK + BCL-2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	
95	Frey NV. et al., J Am Soc Clin Oncol 2020	Prospectivo, aleatorizado		Infusión células CAR-T anti-CD19 (CART-19) en LLC r/r a baja dosis (5 x 10 ⁷ células) y a alta dosis (5 x 10 ⁸ células)	Objetivos primarios			Mediana de seguimiento: 31,5 meses. Pacientes de alto riesgo. La dosis alta mostró mayor incidencia de síndrome de liberación de citoquinas.
					TRC a 3 meses:			
					Baja dosis		15 % (IC90%: 3 %-41 %)	
					Alta dosis		36 % (IC90%: 14 %-65 %)	
					Objetivos secundarios			
					TRG (baja dosis vs. alta dosis)		29 % vs. 53 %	
Mediana SLP (meses) (baja dosis vs. alta dosis)		1 vs. 40,2						
Mediana SG (meses) (baja dosis vs. alta dosis)		64 vs. NA						
89	Mato A.R. et al. N Engl J Med 2023	Fase I-II, multicéntrico	247	pirtobrutinib en LLC r/r tras iBTK covalente	Objetivo primario			Mediana de 3L previas. Mediana de seguimiento: 19,4 meses. AA más frecuentes: infecciones, sangrado y neutropenia.
					RG		73,3 % (IC95%: 67,3-78,7)	
					Objetivos secundarios			
					RP con linfocitosis		82,2 % (IC95%: 76,8-86,7)	
					SLP (meses) tras iBTK		19,6 (IC95%: 16,9-22,1)	
					SLP (meses) tras iBTK e iBCL-2		22,1 (IC95%: 19,6-27,4)	
					SG a 12 meses		86,0 % (IC95%: 81,0-89,8)	
SG a 18 meses		80,5 % (IC95%: 74,8-85,0)						

Tabla 9. Recaída tras inhibidores de BTK + BCL-2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	
90	Estudio CLARITY Hillmen P. et al., <i>J Clin Oncol Off</i> <i>J Am Soc Clin Oncol.</i> 2019	Fase II, sin brazo control	54	ibrutinib + venetoclax en LLC r/r durante 12 meses de tratamiento	Objetivos primarios			Falta de grupo control con número de pacientes pequeño. Seguimiento mediano de 21,1 meses.
					EMR al mes 14: EMR negativa en sangre EMR negativa en MO	28 pacientes (53 %) 19 pacientes (36 %).		
					Objetivos secundarios			
					TRG	47 pacientes (89 %)		
					SLP (meses)	Después de una mediana de seguimiento de 21,1 meses:		
					SG (meses)	1 paciente progresó y los demás seguían vivos.		

2L: segunda línea; **3L:** tercera línea; **AA:** acontecimientos adversos; **Ctrl.:** control; **DR:** duración de la respuesta; **EMR:** enfermedad mínima residual; **EMRi:** enfermedad mínima residual indetectable; **Exptal.:** experimental; **IBTK:** inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; **LLC r/r:** leucemia linfática crónica en recaída o refractario; **m:** meses; **LLP r/r:** linfoma linfocítico pequeño en recaída o refractario; **MO:** medula ósea; **NA:** no alcanzada; **RC:** respuesta completa; **RCi:** respuesta completa incompleta; **RG:** respuesta global; **RP:** respuesta parcial; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos; **TRC:** tasa de respuesta completa; **TRG:** tasa de respuesta global; **TRO:** tasa de respuesta global; **tto.:** tratamiento.

Recomendaciones de tratamiento de segunda línea y líneas posteriores

En primer lugar, debe valorarse la posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos, siempre que estén disponibles.

1. Pacientes en recaída tras inmunoterapia (ITQ).

- **Si el paciente presenta mutación de TP53/del(17p)**, se recomienda tratamiento continuado con un iBTK: acalabrutinib (*nivel de evidencia IA*), zanubrutinib (*nivel de evidencia IA*) o ibrutinib (*nivel de evidencia IB*). Se priorizará el uso de iBTK de segunda generación (acalabrutinib y zanubrutinib), considerados alternativas terapéuticas equivalentes.
- **Si el paciente no presenta mutación de TP53/del(17p)**, se recomienda priorizar la combinación de venetoclax + rituximab (*nivel de evidencia IA*).

2. Pacientes que progresan durante el tratamiento con un iBTK.

Se recomienda tratamiento con venetoclax + rituximab (*nivel de evidencia IIIA*).

3. Pacientes intolerantes a un iBTK.

Se recomienda cambiar a otro iBTK alternativo (*nivel de evidencia IIIB*).

4. Pacientes en recaída tras tratamiento con un inhibidor de BCL-2.

- **Intolerancia o recaída precoz:** se recomienda tratamiento continuado con un iBTK: acalabrutinib (*nivel de evidencia IIB*), zanubrutinib (*nivel de evidencia IIB*) o ibrutinib (*nivel de evidencia IIB*). Se priorizará el uso de iBTK de segunda generación (acalabrutinib y zanubrutinib), como alternativas terapéuticas equivalentes.
- **Recaída tardía:**
 - **Si el paciente presenta mutación de TP53/del(17p)**, se recomienda tratamiento continuado con un iBTK: acalabrutinib (*nivel de evidencia IIB*), zanubrutinib (*nivel de evidencia IIB*) o ibrutinib (*nivel de evidencia IIB*). Se priorizará el uso de inhibidores de segunda generación (acalabrutinib y zanubrutinib), como alternativas terapéuticas equivalentes.
 - **Si el paciente no presenta mutación de TP53/del(17p)**, se recomienda priorizar la combinación de venetoclax + rituximab (*nivel de evidencia IIB*).

5. Pacientes en recaída tras tratamiento con iBTK e iBCL-2.

Si no hay ensayo clínico disponible, como tratamiento asistencial se dispone de IQT (*nivel de evidencia IIIB*), idelalisib + rituximab (*nivel de evidencia IIIB*) y considerar la consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (*nivel de evidencia IVB*).

D. Papel del trasplante y otras terapias

D.1 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH alogénico) se considera el primer tratamiento potencialmente curativo en la LLC. Aunque su eficacia no se ha demostrado en estudios aleatorizados, diversos trabajos han mostrado que permite alcanzar un control prolongado de la enfermedad en aproximadamente el 30–50 % de los pacientes.

Si bien las curvas de SG empeoran de forma progresiva con el tiempo, un hallazgo relevante de estos análisis es que los pacientes que permanecen libres de recaída a los cinco años del procedimiento presentan una probabilidad del 79 % de seguir vivos y en remisión a los cinco años del trasplante.

Con la irrupción de los nuevos fármacos dirigidos, como los inhibidores de la BTK, de BCL-2 y de PI3K, el pronóstico de los pacientes con LLC ha cambiado de forma sustancial y se han redefinido los criterios de alto riesgo. En este contexto, el TPH alogénico ha pasado a ocupar una posición más tardía dentro de los algoritmos terapéuticos. En consecuencia, los distintos registros han comunicado un descenso en el número de trasplantes alogénicos de entre el 60 % y el 68 % en el período 2012–2017, seguido de una reducción adicional aproximada del 1,2 % anual hasta 2022.⁹⁶

D.1.1 Nuevas terapias

Existen pocos estudios que analicen pacientes tratados con nuevos inhibidores que hayan sido sometidos posteriormente a un TPH alogénico. En un estudio multicéntrico que incluyó a 65 pacientes tratados exclusivamente con nuevos agentes, se reportaron, a los dos años de seguimiento, una SG del 80 %, una SLP del 60 % y una mortalidad relacionada con el procedimiento del 14 %. De estos pacientes, 53 habían recibido ibrutinib, 26 venetoclax, 13 idelalisib y 17 habían sido tratados tanto con ibrutinib como con venetoclax.⁹⁷ La comparación entre estas cohortes no mostró diferencias significativas en SG ni en SLP en función del tratamiento previo recibido. Asimismo, se describió una incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda de grado III–IV del 24 % y de EICH crónica moderada a grave del 27 %, cifras comparables a las observadas en cohortes históricas.

Otro estudio, que incluyó a 30 pacientes tratados con un iBTK y/o un iBCL-2, obtuvo resultados similares, con una SG y una SLP a los dos años del 82 % y del 72 %, respectivamente.⁹⁸

La mayoría de los pacientes tratados con nuevos fármacos en estas cohortes, y en otras series publicadas de menor tamaño, habían recibido únicamente uno de los nuevos fármacos, por lo que los datos disponibles en pacientes doblemente expuestos son limitados. No obstante, en una serie reciente de 125 pacientes doblemente expuestos, de los cuales 17 fueron sometidos a un TPH alogénico, este procedimiento pareció ser una estrategia eficaz, con una TRG del 76,5 % y una mediana de SLP de 11 meses.⁹⁹

D.1.2 Indicaciones de TPH alogénico en la era de los inhibidores de BTK y BCL-2

En 2022, el EBMT y el ERIC (*European Research Initiative on CLL*) publicaron una nueva definición del paciente con LLC de alto riesgo, así como una actualización de las indicaciones para el TPH alogénico.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

La nueva definición de paciente de alto riesgo se basa en el estado mutacional de *TP53* y en la respuesta a los nuevos fármacos, y establece dos categorías de pacientes:

- **LLC de alto riesgo tipo I:** incluye a pacientes en recaída o refractarios a la IQT que presentan alteraciones de *TP53* y/o delección 17p, pero que han respondido a algún inhibidor de vías de señalización.
- **LLC de alto riesgo tipo II:** incluye a pacientes que, con independencia de la presencia o no de alteraciones de *TP53*, han sido refractarios o han recaído tras IQT y han progresado durante el tratamiento con una de las dos familias de inhibidores, aunque hayan respondido previamente a la otra, dada la escasez de opciones terapéuticas disponibles en caso de una nueva progresión.

En la categoría I, el TPH alogénico debería considerarse únicamente en pacientes con bajo riesgo relacionado con el procedimiento (edad inferior a 65 años, ausencia de comorbilidades relevantes y disponibilidad de un donante compatible). Por el contrario, un riesgo elevado asociado al trasplante (edad avanzada, comorbilidades significativas o donante no idóneo) constituiría un motivo para no indicarlo.

En este contexto, los casos deben valorarse de forma individualizada, teniendo en cuenta, además de los factores mencionados, otros aspectos como el número de líneas de tratamiento previas, la presencia de un cariotipo complejo, la tetraploidía, la evolución clonal con adquisición de mutaciones potencialmente asociadas a resistencia a los nuevos fármacos o la aparición de una LLC en “fase acelerada”. Asimismo, debe considerarse si el paciente ha alcanzado una enfermedad mínima residual negativa y/o una RC, especialmente cuando el tratamiento recibido ha sido un iBCL-2.

En la categoría II, el riesgo asociado a la continuación del tratamiento con un segundo inhibidor de vías de señalización es elevado, debido a las limitadas opciones de rescate disponibles tras una eventual progresión. Este contexto justifica la consideración de una terapia celular, como el TPH alogénico, incluso en pacientes con mayor riesgo para el procedimiento, o bien una terapia CAR-T, preferentemente en el marco de un ensayo clínico. La elección entre ambas estrategias debe basarse en factores individuales, como el estado de la enfermedad, la disponibilidad de un donante idóneo, el acceso a CAR-T, así como la edad y las comorbilidades del paciente.

En resumen, en los pacientes con LLC de alto riesgo tipo I, la indicación de TPH alogénico debería limitarse a casos seleccionados, mientras que en los pacientes de alto riesgo tipo II debe plantearse una estrategia de terapia celular, que puede incluir tanto CAR-T como TPH alogénico, siempre que el paciente sea candidato.

No obstante, más recientemente, las guías del NCCN publicadas en 2024 restringen la indicación de trasplante alogénico a pacientes doblemente refractarios, tanto a un iBTK como a venetoclax. Este cambio refleja la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas y conlleva una indicación cada vez más limitada del trasplante alogénico en pacientes con LLC.¹⁰²

D.2 Terapia CAR-T

Dado que se trata de una opción terapéutica que, en el momento actual, no dispone de indicación aprobada por la EMA para el tratamiento de la LLC, queda fuera del alcance principal de esta guía. Por este motivo, no se realiza una revisión exhaustiva y únicamente se mencionan algunos de los ensayos clínicos más relevantes publicados hasta la fecha, sin posicionarlos dentro de un algoritmo terapéutico.

Hasta el momento, el principal antígeno diana de las terapias con células CAR-T en la LLC ha sido CD19. De forma global, la tasa de respuestas completas se sitúa en torno al 40 %, siendo la mayoría de ellas duraderas. La indicación de la terapia CAR-T en la LLC está condicionada por los importantes avances logrados con el uso de iBTK e iBCL-2, como ibrutinib, acalabrutinib y venetoclax. No obstante, existe una proporción de pacientes que desarrolla resistencia a estas terapias dirigidas, y es en este subgrupo donde las terapias con células CAR-T pueden constituir una opción terapéutica.

D.2.1 Lisocabtagén maraleucel (liso-cel)

En un estudio que incluyó a 49 pacientes con LLC r/r, se obtuvo una TRG del 70 % y una tasa de RC del 17 %, con una mediana de la duración de la respuesta de 21,3 meses. La SG y la SLP a los 5 años fueron del 35 % y del 21 %, respectivamente. En esta cohorte, el 96 % de los pacientes presentaban cariotipo complejo y/o delección 17p, y el 94 % eran refractarios a ibrutinib.¹⁰³

El estudio de fase I-II TRANSCEND incluyó un total de 117 pacientes con LLC tratados con una dosis única de 1×10^8 células CAR-T. De ellos, el 88 % era refractario a iBTK, el 78 % a venetoclax y el 61 % era doblemente refractario. Los resultados de eficacia mostraron una TRG del 42,9 %, con un 18,4 % de respuestas completas. La mediana de duración de la respuesta fue de 35,3 meses. En la cohorte de pacientes doblemente refractarios se observaron resultados similares y, además, el 64 % de las respuestas se asociaron a enfermedad mínima residual negativa, con una mediana de SLP de 26,2 meses frente a 2,8 meses en los pacientes con EMR detectable.^{94,104}

Lisocabtagén maraleucel ha recibido la aprobación acelerada por parte de la FDA para el tratamiento de pacientes con LLC r/r tras exposición previa a iBTK e iBCL-2. En la actualidad, no dispone de indicación aprobada por la EMA.

D.2.2 Tisagenlecleucel (tisa-cel)

En un estudio que incluyó a 38 pacientes con LLC r/r, se observó una TRG del 44 %, con un 28 % de RC. Los pacientes que alcanzaron una RC presentaron una SG y una SLP superiores en comparación con aquellos que no lograron RC (SG: no alcanzada frente a 64 meses; SLP: 40,2 meses frente a 1 mes).⁹⁵

D.2.3 Axicabtagén ciloleucel (axi-cel)

Su uso se ha explorado en un número reducido de pacientes. En una serie de 8 pacientes con LLC r/r se obtuvo una TRG del 88 %, con un 63 % de RC. Al igual que en los casos descritos previamente, los pacientes que alcanzaron RC mantuvieron respuestas duraderas a largo plazo, con una mediana de duración de la respuesta de 82 meses y una mediana de SLA de 40,5 meses.¹⁰⁵

D.2.4 Brexucabtagén autoleucel (brexu-cel)

El ensayo clínico de fase I/II ZUMA-8 evaluó la seguridad y la eficacia de brexucabtagén autoleucel (KTE-19) en pacientes con LLC r/r, intensamente pretratados. En la fase I se incluyeron 15 pacientes distribuidos en 4 cohortes: las cohortes 1 y 2 evaluaron dos niveles de dosis (1×10^6 y 2×10^6 células KTE-19/kg), la cohorte 3 incluyó pacientes con baja carga tumoral y la cohorte 4 incluyó el resto de pacientes con LLC r/r.

Con una mediana de seguimiento de 30,3 meses, 7 de los 15 pacientes alcanzaron una respuesta objetiva, incluyendo dos RC. Entre los pacientes con baja carga tumoral, 2 de 3 alcanzaron RC y el tercero una RP. Se observó expansión de las células CAR-T en 4 de los 15 pacientes en el conjunto de la cohorte y en 3 de 3 pacientes del subgrupo con baja carga tumoral. Los resultados finales del estudio no han sido publicados hasta el momento.¹⁰⁶

D.2.5 Varnimcabtagén autoleucel (var-cel)

Varnimcabtagén autoleucel es un CAR-T académico anti-CD19, manufacturado y desarrollado en el Hospital Clínic de Barcelona. Inicialmente se utilizó para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) en el contexto del ensayo CART19-BE-01.

En un estudio con var-cel que incluyó 20 pacientes con LLC r/r, con una mediana de seguimiento de 8,4 meses, la TRG fue del 83 %, con un 83 % de los pacientes alcanzando EMR negativa. La tasa de RC fue del 67 %, observándose RC incluso en algunos pacientes con enfermedad extramedular.¹⁰⁷

Una estrategia de especial interés en pacientes con LLC es la combinación de terapia CAR-T con ibrutinib. Se ha observado que esta asociación presenta los siguientes efectos:

- El tratamiento con ibrutinib en pacientes con LLC aumenta la persistencia *in vivo* de las células T activadas, reducen la proporción de linfocitos T reguladores respecto a los CD4+ y disminuye las propiedades inmunosupresoras asociadas a la LLC.
- Los ciclos previos de ibrutinib mejoran la expansión *in vivo* de las células CAR-T dirigidas frente a CD19 y reduce la expresión de moléculas inmunosupresoras, como PD-1 y CD200, en la membrana de los linfocitos T.
- El tratamiento con ibrutinib tras la infusión de CAR-T se asocia a una menor incidencia de síndrome de liberación de citoquinas (SLC). Asimismo, en algunos estudios se ha demostrado que la combinación de ibrutinib y rituximab se asocia a una mayor actividad anti-LLC, relacionada con un perfil más citotóxico de los linfocitos T.

En un estudio piloto de Gauthier *et al.*, se administraron de forma concomitante ibrutinib y liso-cel. De los 19 pacientes con LLC r/r intensamente pretratados (mediana de 5 líneas previas), se evaluó la respuesta en 13 pacientes. La TRG a las 4 semanas tras la infusión fue del 83 %, con un 61 % de los pacientes alcanzando EMR negativa en médula ósea mediante NGS. Los pacientes tratados con esta combinación presentaron una menor gravedad del SLC, así como concentraciones séricas más bajas de citoquinas relacionadas con este síndrome.¹⁰⁸

E. Complicaciones

E.1 Citopenias autoinmunes

Los pacientes con LLC presentan una mayor predisposición a desarrollar complicaciones autoinmunes. La frecuencia de citopenias autoinmunes (CAI) a lo largo de la evolución de la enfermedad oscila entre el 4 % y el 10 %, según las series más representativas.

La manifestación más frecuente es la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), que afecta aproximadamente al 7–10 % de los pacientes, mientras que la incidencia de trombocitopenia inmune (PTI) se sitúa entre el 2 % y el 5 %. La aplasia pura de serie roja (APSR) es mucho menos frecuente (< 1 %) y la neutropenia autoinmune (NAI) es rara (0,17 %).¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Las CAI pueden presentarse en cualquier momento del curso de la enfermedad, incluso precediendo al diagnóstico, en el momento del mismo o varios años después.¹¹¹

Ante un paciente con LLC que presenta citopenias, debe descartarse de forma sistemática y por orden de frecuencia una causa infiltrativa, un mecanismo autoinmune o neoplasias asociadas.

La patogenia de las citopenias autoinmunes en la LLC es multifactorial e implica mecanismos de la inmunidad humoral, celular e innata.¹¹¹⁻¹¹³ Los autoanticuerpos pueden ser producidos por células B normales o, con menor frecuencia, por el propio clon de la LLC. Las células de la LLC pueden actuar como células presentadoras de antígeno, induciendo una respuesta mediada por linfocitos T y favoreciendo la producción de anticuerpos policlonales por parte de células B normales. Asimismo, pueden provocar un desequilibrio en las subpoblaciones de linfocitos T que favorezca la expansión de células B autorreactivas productoras de autoanticuerpos antieritrocitarios. Otros mecanismos descritos incluyen la producción de autoanticuerpos monoclonales con reactividad cruzada frente a antígenos eritrocitarios o la estimulación de las células de la LLC a través de un receptor del linfocito B (BCR, por sus siglas en inglés) polirreactivo que reconoce autoantígenos.

Diversas terapias se han asociado a un riesgo más elevado de desarrollar CAI, especialmente AHAI, mediante distintos mecanismos. No obstante, la experiencia disponible con las terapias dirigidas, incluidos los iBCR e iBCL-2, indica que no se observa un aumento de la prevalencia de CAI con estos tratamientos. Además, las terapias dirigidas han demostrado ser eficaces en el control del fenómeno autoinmune.¹¹⁴⁻¹¹⁶

En cuanto a los factores biológicos asociados a un riesgo más elevado de desarrollar AHAI en la LLC, se han relacionado el estado IGHV-NM, determinados estereotipos del BCR, una citogenética desfavorable caracterizada por la delección del cromosoma 17p y/o del cromosoma 11q, así como la expresión de determinados microARN.¹¹¹

E.1.1 Anemia hemolítica autoinmune

En el contexto de la LLC, el diagnóstico de la AHAI puede resultar complejo, ya que parámetros analíticos como la hemoglobina, los marcadores de hemólisis y la prueba de Coombs directa (PCD) pueden estar alterados por la progresión de la enfermedad o por el tratamiento concomitante. Debe tenerse en cuenta que la negatividad de la PCD no excluye el diagnóstico de AHAI; hasta en un 10 % de los casos pueden existir autoanticuerpos de baja afinidad o con títulos muy bajos, que requieren estudios adicionales mediante citometría de flujo o técnicas de ELISA.¹¹⁷

Por otra parte, una PCD positiva no es suficiente para establecer el diagnóstico, ya que puede observarse en individuos sanos en ausencia de hemólisis.¹¹¹ Es importante determinar el tipo de anticuerpo implicado (IgG o IgM), dado que el abordaje terapéutico difiere según el mecanismo patogénico.

La presencia de citopenia autoinmune (estadiaje Binet C inmunológico) se asocia a un mejor pronóstico que cuando la citopenia es consecuencia de una insuficiencia medular por infiltración (estadiaje Binet C infiltrativo). Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con AHAI es inferior a la de aquellos con LLC en estadiaje Binet A no complicado.¹¹⁰⁻¹¹²

No está claramente establecido si el peor pronóstico observado en los pacientes con CAI se debe a su asociación con marcadores biológicos de alto riesgo o si constituye un factor pronóstico independiente de menor SG. Por el contrario, algunos estudios sugieren que las CAI no predicen necesariamente un peor pronóstico.¹¹⁸⁻¹¹⁹ En la actualidad, la AHAI parece haber perdido su impacto pronóstico negativo en los pacientes tratados con terapias dirigidas.¹¹⁶

Con la introducción de las terapias dirigidas, el abordaje terapéutico de la AHAI asociada a LLC continúa basándose en la necesidad o no de tratar la enfermedad de base.^{112,117,120-122}

- En pacientes con AHAI y LLC no activa, el abordaje se debe realizar según las guías de tratamiento de la AHAI primaria. En la AHAI mediada por anticuerpos calientes, el tratamiento de primera línea son los corticoides y el de segunda línea es rituximab. En la AHAI mediada por anticuerpos fríos, el tratamiento de primera línea es rituximab. En caso de falta de respuesta, está indicada la iniciación de tratamiento específico de la LLC.
- En pacientes con LLC activa y AHAI, o pacientes con LLC en RP después del tratamiento que desarrollan posteriormente AHAI, debe considerarse el tratamiento de la LLC. Una posible estrategia consiste en administrar un curso corto de corticoides (2-4 semanas), seguido de terapia dirigida específica frente a la LLC.

Estudios retrospectivos han demostrado que las terapias dirigidas con iBTK e iBCL-2 son eficaces en el tratamiento de la AHAI asociada a LLC.^{114-116,123} Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de corticoides e iBTK incrementa el riesgo de infecciones fúngicas.¹²⁴

E.1.2 Trombocitopenia inmune

El diagnóstico de la PTI debe sospecharse ante una caída rápida y no explicada del recuento plaquetario, en ausencia de fallo medular o hiperesplenismo. El diagnóstico de confirmación se basa en el estudio de médula ósea, que muestra una megacariopoyesis normal o aumentada.

La coexistencia de PTI y AHAI, conocida como síndrome de Evans, se produce hasta en un tercio de los pacientes con LLC y citopenias autoinmunes, y debe abordarse terapéuticamente como una AHAI.¹¹²

En un estudio retrospectivo multicéntrico, la aparición de PTI se asoció de forma significativa al estado IGHV-NM, una PCD positiva y la presencia concomitante de AHAI. Los pacientes con LLC y PTI presentaron una supervivencia inferior en comparación con aquellos con LLC sin PTI asociada (supervivencia a 5 años: 64 % frente al 82 %; $p < 0,001$), siendo este efecto fue independiente de las variables pronósticas clínicas habituales.¹²⁵

El abordaje terapéutico es similar al de los pacientes con PTI sin LLC subyacente.¹¹² El tratamiento de primera línea es con corticoides y, en segunda línea, se recomiendan los agonistas del receptor de la trombopoyetina y el rituximab. Actualmente, la esplenectomía sólo se considera de forma individualizada.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes responden al tratamiento inicial, mientras que alrededor del 20 % presentan enfermedad refractaria a múltiples líneas terapéuticas.¹²⁵ No existen datos concluyentes sobre el papel de las terapias dirigidas en este contexto, aunque se han descrito casos aislados en la literatura con respuesta al tratamiento con venetoclax.

E.1.3 Aplasia pura de serie roja

La APSR se caracteriza por la desaparición de los precursores de la serie eritroide en la médula ósea, asociada a una disminución profunda del recuento absoluto de reticulocitos. Ante la sospecha diagnóstica, debe descartarse de forma sistemática la presencia de infecciones víricas concomitantes (parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH y virus de la hepatitis B y C), así como la presencia de timoma, déficits nutricionales (ácido fólico o vitamina B12) o de un síndrome mielodisplásico con hipoplasia asociada. El diagnóstico de confirmación se establece mediante biopsia de médula ósea, en la que se objetiva la ausencia total o casi total de precursores eritroides.

En los pacientes con APSR se recomiendan transfusiones de forma restrictiva, junto con el tratamiento con corticoides y gammaglobulinas intravenosas. Como alternativas de segunda línea, la ciclosporina y los anticuerpos monoclonales, como rituximab o alemtuzumab, también han demostrado obtener respuestas favorables.¹¹³

E.1.4 Neutropenia autoinmune

La NAI es una entidad muy infrecuente y debe sospecharse en pacientes con neutropenia aislada, en ausencia de otra etiología demostrada.¹¹² El diagnóstico es de exclusión, tras descartar causas secundarias como infecciones o la aparición de otras enfermedades autoinmunes.

El curso clínico de la NAI es generalmente benigno, y la mayoría de los casos se resuelven de forma espontánea en un plazo de 1 a 3 semanas, aunque algunos pacientes pueden requerir tratamiento.⁴

El tratamiento debe iniciarse cuando el recuento de neutrófilos es inferior a $0,5 \times 10^9/L$, o en casos de neutropenia de menor grado asociada a infecciones graves recurrentes. La aproximación terapéutica más utilizada es la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, valorándose su combinación con ciclosporina o inmunoglobulinas intravenosas en caso de falta de respuesta o recaída.¹¹² También se han descrito casos en la literatura con respuesta a nuevos agentes, como los iBTK.¹²⁶

Recomendaciones sobre citopenias autoinmunes

No existen estudios prospectivos aleatorizados que permitan establecer guías de manejo específicas para las citopenias autoinmunes secundarias a la LLC.

En pacientes con citopenia autoinmune aislada y LLC no activa, el tratamiento debe ajustarse a las recomendaciones vigentes para el manejo de las citopenias autoinmunes primarias. En ausencia de respuesta al tratamiento, estará indicada la instauración de tratamiento específico para la LLC.

E.2 Transformación a Richter

La transformación a Richter se produce en el 2–10 % de los pacientes con LLC, con una incidencia anual estimada del 0,5–1 %, y se define como la aparición de un linfoma agresivo en un paciente con LLC.¹²⁷ Habitualmente, en aproximadamente el 90 % de los casos se presenta como un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG); con menor frecuencia, en torno al 10 % de los casos, puede manifestarse como un linfoma de Hodgkin y, de forma excepcional (< 1 % de los casos), como otros tipos de linfoma, entre los cuales el linfoma plasmablástico o el sarcoma de células dendríticas foliculares.¹²⁸

Las manifestaciones clínicas típicas de la TR incluyen la aparición de adenopatías de rápido crecimiento y síntomas B, así como la afectación extranodal en aproximadamente un tercio de los pacientes. Desde el punto de vista analítico, es frecuente la elevación de la LDH sérica y, en algunos casos, la presencia de hipercalcemia.

Ante la sospecha de TR, está indicada la realización de una tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-TC). En distintos estudios, un valor de $SUV_{m\acute{a}x} \geq 5$ como punto de corte para la detección de la TR ha mostrado una sensibilidad del 87 % (71–96 %), aunque con una especificidad limitada del 49 % (4–80 %), con un valor predictivo positivo del 41 % y un valor predictivo negativo del 84 %. De acuerdo con estos resultados, un $SUV_{m\acute{a}x} < 5$ excluye el diagnóstico de TR en la mayoría de los pacientes. Asimismo, la PET-TC permite identificar la localización más adecuada para la biopsia, dado que la confirmación histológica es imprescindible para establecer el diagnóstico de TR.¹²⁹⁻¹³⁰

E.2.1 Tratamiento del paciente con transformación a Richter tipo LDCBG

Pronóstico

En este contexto, la TR presenta un pronóstico muy desfavorable, con una mediana de la supervivencia inferior a dos años.

Los principales factores pronósticos que hay que considerar son los siguientes:

- **Mutación TP53y/o delección 17p.** Estas alteraciones se producen en el 60–80 % de los casos. La SG es de 9,4 meses frente a 47,1 meses en los pacientes sin esta alteración ($p < 0,001$).¹³¹⁻¹³²
- **Relación clonal.** En el 70–80 % de los casos, el LDCBG deriva del clon de la LLC del paciente, mientras que en el resto se trata de un linfoma *de novo*. El estudio de clonalidad, que no siempre está disponible, requiere la secuenciación del gen IGHV. La SG es de 5,4–14 meses en los casos clonales frente a 62–75 meses en los LDCBG sin relación clonal.¹³¹
- **Tratamiento previo.** Los pacientes que no han recibido tratamiento previo para la LLC presentan una SG superior (46,3 frente a 7,8 meses).¹³³

En un estudio, los pacientes sin mutación de TP53/del(17p), con un *performance status* < 1 y que alcanzaron una RC después del tratamiento de primera línea, presentaron una SG del 70 % a los cinco años.¹³²

Tratamiento de primera línea

El tratamiento de la TR de tipo LDCBG se basa en los regímenes habitualmente empleados en el LDCBG, fundamentalmente combinaciones basadas en antraciclinas, como R-CHOP o R-EPOCH. El esquema R-CHOP ha demostrado una TRG del 67 % (7 % de RC), con una mediana de SLP de 10,1 meses y una SG de 21 meses.¹³⁴

El empleo de regímenes con combinaciones de quimioterapia más intensivos, como hiper-CVAD-R o esquemas basados en platino o fludarabina, no ha demostrado mejores resultados y se asocia a una elevada toxicidad hematológica y a un aumento del riesgo de infecciones.¹³⁵⁻¹³⁶ Por este motivo, y dado que estos pacientes suelen ser de edad avanzada y presentar comorbilidades, R-CHOP se mantiene como el estándar de IQT en la TR.

Con la disponibilidad de nuevos tratamientos, se han comunicado tasas elevadas de RC con anticuerpos biespecíficos, como epcoritamab y glofitamab, así como con combinaciones de iBTK con inhibidores de PD-1. No obstante, estos datos proceden de cohortes pequeñas y con un seguimiento limitado.

Entre las nuevas estrategias terapéuticas, la combinación de venetoclax con IQT es la que dispone de un mayor seguimiento y de datos más sólidos. En un estudio prospectivo que incluyó a 26 pacientes tratados con la combinación de venetoclax y DA-R-EPOCH, se alcanzó una TRG del 62 % (50 % de RC), con una SLP de 10,1 meses y una SG de 19,6 meses. En los 20 pacientes que llegaron a recibir venetoclax, la TRG fue del 80 %, con un 65 % de RC.¹³⁷

Dada la elevada toxicidad de esta combinación, se ha evaluado la combinación de venetoclax + R-CHOP en una cohorte de 27 pacientes, con una mediana de edad de 72 años, representativa de la población con TR. En este estudio se observó una eficacia similar, con una TRG del 68 % (48 % de RC), una SLP de 7,2 meses y una SG de 19,5 meses. En base a estos resultados, la combinación venetoclax + R-CHOP se ha incorporado a las guías del NCCN como una posible opción terapéutica de primera línea.¹³⁸

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Dada la escasa duración de la respuesta obtenida con los tratamientos estándar, en los casos en los que la TR está clonalmente relacionada, está indicada la consolidación de la respuesta mediante TPH en pacientes jóvenes y sin comorbilidades relevantes.

No obstante, en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo para la LLC, sin alteraciones de TP53 mutado/del(17p), y que alcanzan una RC con el tratamiento de primera línea, tal como se ha expuesto en el apartado previo, se observa una SG prolongada sin necesidad de consolidación. En estos casos, puede adoptarse una actitud expectante y reservar el trasplante como estrategia de consolidación para una eventual recaída.

En el resto de los pacientes, únicamente alrededor del 14 % llegan a recibir consolidación mediante trasplante, debido tanto a la edad y las comorbilidades como a la dificultad para alcanzar una respuesta adecuada.¹³⁹

En un análisis retrospectivo del EBMT se evaluaron 59 pacientes, de los cuales 31 recibieron un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con una supervivencia libre de recaída (SLR) y una SG a los tres años del 45 % y del 59 %, respectivamente. En los otros 25 pacientes sometidos a TPH alogénico, la SLR y la SG a los tres años fueron del 27 % y del 36 %, respectivamente.¹⁴⁰

Al interpretar estos resultados, debe tenerse en cuenta que, en el grupo tratado con TPH, una mayor proporción de pacientes había alcanzado una RC en el momento del trasplante.

Más recientemente, el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) publicó un análisis retrospectivo de 171 pacientes, de los cuales 53 recibieron un TPH, alcanzando una SLP y una SG a los 3 años del 48 % y del 57 %, respectivamente. Los 118 pacientes restantes, que recibieron un TPH alogénico, presentaron una SLP del 43 % y una SG del 52 % a los 3 años.¹⁴¹ En este análisis, el grado de respuesta previo al trasplante fue un factor predictivo relevante: los pacientes en RC presentaron una SG a los 3 años del 65 %, frente al 43 % en aquellos en RP y al 5 % en los pacientes refractarios. Estos resultados apoyan la indicación del TPH alogénico en pacientes con donante disponible, especialmente en aquellos que alcanzan una RC, al ofrecer la posibilidad de un control prolongado de la enfermedad y una supervivencia a largo plazo.

Terapia con células CAR-T

En los pacientes en recaída o refractarios, el pronóstico es altamente desfavorable. El tratamiento estándar se basa en IQT intensiva seguida de consolidación, siempre que sea posible, aunque las respuestas a una segunda línea de tratamiento suelen ser escasas.

A partir de los resultados obtenidos con la terapia con células CAR-T en el LDCBG, se ha explorado su utilización en pacientes con TR. La aplicación de esta estrategia en este contexto presenta una mayor complejidad, ya que en la mayoría de los casos coexiste una LLC activa. Por este motivo, la evidencia disponible procede fundamentalmente de ensayos clínicos con cohortes pequeñas y con un seguimiento limitado.

No obstante, los resultados sugieren que, en los pacientes que alcanzan una RC, las respuestas tienden a ser duraderas. Por ejemplo, en el mayor análisis retrospectivo publicado hasta la fecha, que incluyó 62 pacientes, se observó una TRG del 65 %, con una RC del 47 %. En este subgrupo de pacientes, la mediana de la duración de la respuesta fue de 27,6 meses.¹⁴²

En otro estudio, que incluyó 29 pacientes tratados con lisocabtagén maraleucel, se comunicó una TRG del 76 %, con un 66 % de RC, de las cuales el 77 % se mantenían al año de seguimiento.¹⁴³

E.2.2 Tratamiento del paciente con transformación a Richter tipo Hodgkin

El tratamiento de la TR tipo Hodgkin sigue el mismo algoritmo terapéutico que el linfoma de Hodgkin *de novo*, si bien la evidencia disponible procede fundamentalmente de pequeñas series de casos.

En el análisis retrospectivo con mayor número de pacientes publicado hasta la fecha (n = 94), la SG a los 2 años fue del 72 %. De estos pacientes, 62 recibieron tratamiento con el esquema ABVD (combinación de adriamicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina), alcanzando una mediana de SG de 12,3 años.

La diferencia observada en supervivencia respecto al linfoma de Hodgkin *de novo* se explica fundamentalmente por la mayor edad de los pacientes con TR. La consolidación con trasplante en primera línea no parece desempeñar un papel relevante en este contexto y, de forma similar a lo descrito en la TR tipo LDCBG, los pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la LLC presentaron mejores tasas de supervivencia.¹⁴⁴

Recomendaciones en la transformación a Richter

- Ante la sospecha de una transformación a Richter (TR), se recomienda la realización de una tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada, que resulta útil tanto para apoyar el diagnóstico como para seleccionar la localización más adecuada para la biopsia, eligiendo la lesión con mayor actividad glicídica. Asimismo, siempre que sea posible, es aconsejable determinar la relación clonal entre la TR y la LLC mediante la secuenciación del gen cadena pesada de las inmunoglobulinas.
- Como primera opción terapéutica, se recomienda valorar la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos, siempre que sea posible.
- En pacientes con TR y morfología de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el tratamiento recomendado en primera línea es R-CHOP.
- En aquellos casos en los que se haya podido demostrar una relación clonal entre el LDCBG y la LLC, debe considerarse la consolidación de la respuesta mediante un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, en función de la edad y de las características clínicas del paciente. Por el contrario, cuando la TR y la LLC no están clonalmente relacionadas, la enfermedad debe tratarse como un LDCBG *de novo*, siendo R-CHOP el esquema de primera línea recomendado.

F. Medidas de soporte

F.1 Manejo cardiovascular de los pacientes tratados con iBTK

Como se ha comentado en apartados anteriores, uno de los principales grupos de AA asociados al tratamiento con iBTK son las complicaciones cardiovasculares. Por ello, resulta fundamental realizar una estratificación basal del riesgo cardiovascular, valorar la necesidad de una evaluación por Cardiología previa al inicio del tratamiento y establecer un seguimiento adecuado de estas potenciales complicaciones. Entre los AA cardiovasculares más frecuentes destacan la hipertensión arterial y la fibrilación o el *flutter* auricular; mientras que los AA poco frecuentes pero de mayor gravedad, pueden aparecer arritmias ventriculares y muerte súbita.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶

En la valoración basal previa al inicio de un iBTK se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG), una analítica con parámetros de riesgo cardiovascular (como perfil lipídico, hemoglobina glicosilada [HbA1c] o NT-proBNP) y un ecocardiograma transtorácico. Asimismo, se recomienda la derivación a Cardiología antes de iniciar el tratamiento en pacientes con cardiopatía previa (como insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, valvulopatías moderadas o graves, o antecedentes de arritmias), así como en aquellos con sospecha de cardiopatía no diagnosticada o con factores de riesgo cardiovascular mal controlados. En pacientes con alto riesgo cardiovascular en los que el tratamiento hasta progresión con un iBTK sea la mejor alternativa terapéutica, se recomienda priorizar el uso de iBTK de segunda generación, dado que se ha descrito con ellos una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares.^{145,147}

Tras el inicio del tratamiento con iBTK, se recomienda la monitorización estrecha de los AA cardiovasculares más frecuentes. Se indicará al paciente la realización de registros domiciliarios de presión arterial para facilitar el inicio o el ajuste del tratamiento antihipertensivo, si fuera necesario. Asimismo, se recomienda la realización periódica de un ECG durante las visitas de seguimiento.

Es fundamental educar al paciente sobre los signos y síntomas sugestivos de fibrilación o *flutter* auricular (como palpitaciones, taquicardia o disnea) y recomendar la consulta médica ante su aparición. En caso de que se desarrollen AA cardiovasculares secundarios al tratamiento con iBTK, el paciente deberá ser valorado por Cardiología, instaurando el tratamiento específico cuando sea preciso, teniendo siempre en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, y decidiendo de forma conjunta la necesidad o no de interrumpir el iBTK.^{145,147}

F.2 Síndrome de lisis tumoral secundario a venetoclax

Venetoclax se elimina principalmente por vía hepática y es sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P.⁴⁰ Entre sus AA más relevantes destacan la mielosupresión (14–43 %) y el SLT (3–6 %), siendo este último más frecuente durante la fase inicial del tratamiento y, especialmente, durante la fase de escalada o ajuste de dosis.⁴¹⁻⁴²

El SLT es una emergencia oncológica causada por la lisis masiva de células tumorales que, al liberar su contenido intracelular (potasio, fosfato y ácidos nucleicos) puede provocar hiperuricemia, alteraciones electrolíticas (hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia secundaria) y lesión renal aguda.

La gravedad del SLT puede variar desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta disfunción multiorgánica (insuficiencia renal, arritmias cardíacas, convulsiones) y muerte.⁴¹ Los síntomas atribuidos a las alteraciones electrolíticas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, calambres musculares, tetania, síncope, arritmias y convulsiones.⁴⁰

Diagnóstico

El diagnóstico del SLT se establece según los criterios de Coiffier (2008) que distinguen entre SLT analítico y SLT clínico, tal como se resume en la *Tabla 10*.¹⁴⁸

Tabla 10. Criterios diagnósticos del síndrome de lisis tumoral (Coiffier, 2008)

SLT analítico (≥ 2 criterios)	SLT clínico
<p>Ácido úrico > 8 mg/dL o > 25 % respecto al valor basal</p> <p>Potasio > 6 mEq/L o > 25 % respecto al valor basal</p> <p>Fosfatos > 4,5 mg/dL o > 25 % respecto al valor basal</p> <p>Calcio < 7 mg/dL o < 25 % respecto al valor basal</p>	<p>SLT analítico + al menos 1 de los criterios siguientes:</p> <p>- Insuficiencia renal de cualquier grado, definida como:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aumento de creatinina > 50 % respecto al valor basal o diuresis < 0,5 mL/kg/h durante > 6 h 2) aumento de creatinina > 200 % respecto al valor basal o diuresis < 0,5 mL/kg/h durante > 12 h 3) aumento de creatinina > 300 % respecto al valor basal o diuresis < 0,3 mL/kg/h durante > 24 h o anuria > 12 h <p>- Arritmias cardíacas o muerte súbita</p> <p>- Convulsiones</p>

Una vez establecido el diagnóstico de SLT analítico y/o clínico, se sugiere la siguiente estrategia terapéutica:

- **Hidratación intravenosa** con soluciones isotónicas a razón de **3 L/m²/24 h** (individualizar según la situación clínica). **Objetivo de diuresis: 100 mL/m²/h** (espontánea, no se recomienda el uso de furosemida, ya que puede agravar la hipocalcemia y resulta ineficaz en el contexto de lesión tubular renal).
- **Hipocalcemia:** Solo corregir por vía endovenosa la hipocalcemia sintomática. En casos asintomáticos, se puede administrar carbonato cálcico con las comidas (2 comprimidos cada 12 h).
- **Indicaciones de diálisis:** sobrecarga de volumen refractaria y/o alteraciones electrolíticas graves que no responden al tratamiento farmacológico.
- **Rasburicasa** 0,2 mg/kg/día. Se recomiendan 5 días de tratamiento.
- **Alopurinol:** queda reservado exclusivamente para pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o alergia a la rasburicasa.

Cálculo del riesgo y profilaxis del SLT

Antes de iniciar un tratamiento con un iBCL-2, es necesario evaluar el riesgo individual del paciente de desarrollar un SLT con el objetivo de implementar una profilaxis adecuada y planificar correctamente el seguimiento y la monitorización del paciente.

En la *Tabla* siguiente, basada en las guías NCCN, se resumen los aspectos más importantes.

Tabla 11. Estratificación del riesgo de SLT y profilaxis (adaptada de guías NCCN)

Carga tumoral		Profilaxis		Monitorización bioquímica
		Hidratación	Hipouricemiantes	Frecuencia de las evaluaciones
Riesgo bajo	Todos los LN < 5 cm y RAL < 25 × 10 ⁹ /L	Oral: 1,5–2 L/día	Alopurinol	Ámbito ambulatorio: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosis a las 6–8 h y a las 24 h tras la primera dosis de 20 mg y 50 mg - Analítica predosis en las dosis posteriores de la fase de escalada
Riesgo intermedio	Cualquier LN entre 5 y < 10 cm o RAL ≥ 25 × 10 ⁹ /L	Oral: 1,5–2 L/día Considerar hidratación intravenosa adicional	Alopurinol	Ámbito ambulatorio: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosis a las 6–8 h y a las 24 h tras la primera dosis de 20 mg y 50 mg - Analítica predosis en las dosis posteriores de la fase de escalada - Considerar ingreso hospitalario en caso de aclaramiento de creatinina < 80 mL/min.
Riesgo alto	Cualquier LN ≥ 10 cm o RAL ≥ 25 × 10 ⁹ /L y cualquier LN ≥ 5 cm	Oral: 1,5–2 L/día e hidratación intravenosa: 150–200 mL/h (si se tolera)	Alopurinol. Considerar rasburicasa si el ácido úrico basal está elevado	Ingreso hospitalario durante la primera dosis de 20 mg y 50 mg: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosis a las 4, 8, 12 y 24 h tras la primera dosis Ámbito ambulatorio durante las dosis posteriores de escalada: <ul style="list-style-type: none"> - Analítica predosis a las 6–8 h y a las 24 h

RAL: Recuento absoluto de linfocitos; **LN:** ganglios linfáticos.

En pacientes con insuficiencia renal aguda o insuficiencia cardíaca, se debe prestar especial atención a que los aportes hídricos no deriven en una sobrecarga de volumen. Es necesario monitorizar de forma estrecha los signos vitales y la diuresis (objetivo: ≥ 2 mL/kg/h). Si fuera preciso, pueden prescribirse diuréticos, que están contraindicados en situaciones de hipovolemia o uropatía obstructiva. En caso de requerirse transfusión, debe realizarse a baja velocidad y con el mínimo volumen necesario.

A partir de la experiencia acumulada en los últimos años en el manejo del SLT, se ha observado que muchos pacientes, aun siendo inicialmente considerados de alto riesgo, pueden manejarse de forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso hospitalario. Mediante un control analítico estrecho y una hidratación adecuada, ya sea endovenosa en el hospital de día o por vía oral en el domicilio, la incidencia de esta complicación durante la fase de escalada de dosis de venetoclax en pacientes con LLC es, en nuestra práctica clínica, prácticamente nula.

Es previsible que, en el futuro, las recomendaciones se orienten hacia un manejo más simplificado, siempre en el contexto de una monitorización adecuada y de una selección individualizada de los pacientes.

F.3 Profilaxis de las complicaciones infecciosas y de la hipogammaglobulinemia. Vacunación

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en los pacientes con LLC, como consecuencia de la alteración del sistema inmunitario secundaria a la propia enfermedad y/o derivada de los tratamientos administrados. El espectro de las infecciones ha cambiado en las últimas décadas con la introducción de nuevas terapias.

Con los tratamientos que incluían agentes alquilantes, la mayoría de las infecciones eran de etiología bacteriana, con predominio del foco respiratorio. Posteriormente, con el uso de análogos de las purinas, el espectro infeccioso se amplió e incluyó infecciones oportunistas bacterianas, fúngicas y víricas, lo que hizo obligatoria la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*.¹⁴⁹

Los tratamientos con anti-CD20 deben incluir profilaxis de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con infección pasada.¹⁵⁰

F.3.1 Vacunación

Los pacientes con LLC presentan un riesgo más elevado de infecciones respiratorias graves, aunque la respuesta inmunitaria a las vacunas puede ser inferior a la observada en personas sanas.¹⁵¹

La vacunación ha demostrado ser una estrategia eficaz, con una reducción significativa del riesgo de infecciones del 63 % en pacientes con enfermedades hematológicas.¹⁵² Por ello, se recomienda iniciar la vacunación en el momento del diagnóstico.

A nivel nacional, se recomienda que los pacientes con LLC, así como sus convivientes, sigan el calendario vacunal correspondiente a su edad, evitando las vacunas vivas atenuadas, añadiendo la vacunación anual frente a la gripe, la vacunación antineumocócica, la vacunación frente a *Haemophilus influenzae*, la vacunación frente al SARS-CoV-2 (según las recomendaciones vigentes) y la vacuna recombinante inactivada frente al herpes zóster.^{13,151}

Por otro lado, continúa la investigación sobre la utilidad de las dosis de recuerdo vacunales y, en determinados períodos, se ha empleado la profilaxis preexposición con anticuerpos monoclonales, así como su uso terapéutico combinado con agentes antivirales en fases precoces de la COVID-19.^{151,153-154}

En general, para todas las vacunas, se esperan mejores respuestas inmunológicas cuando se administran antes del inicio de los tratamientos específicos para la LLC.

En pacientes tratados de forma concomitante con agentes anti-CD20, la respuesta serológica a las vacunas es muy limitada, por lo que, si se busca una protección a largo plazo, debe considerarse posponer la vacunación entre 6 y 12 meses desde la última administración. Sin embargo, las vacunas no vivas atenuadas (inactivadas, recombinantes, de subunidades, conjugadas, de ARNm, etc.), no presentan problemas de seguridad, y se puede obtener una respuesta celular en ausencia de respuesta serológica detectable. Por este motivo, puede considerarse la vacunación frente a la gripe, la COVID-19 o neumococo durante el tratamiento si fuera necesario. En estos casos, deben aplicarse medidas de protección adicionales (higiénicas, de vacunación de los contactos domiciliarios, etc.).

Finalmente, en pacientes tratados con iBTK, puede valorarse la evaluación de títulos de anticuerpos y, si fuera necesario, la revacunación; asimismo, se requieren estudios adicionales que respalden de forma concluyente esta recomendación.¹⁵¹

F.3.1.1 Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas son, en general, seguras y recomendadas en pacientes con LLC, dado que no contienen patógenos vivos.

Vacuna antigripal

Se recomienda la vacunación anual con la vacuna antigripal inactivada (evitar la vacuna atenuada).

En pacientes que han recibido rituximab, la recuperación de las células B suele producirse aproximadamente a los 9 meses tras la finalización del tratamiento. Antes de dicha recuperación, los pacientes generalmente no desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada a la vacunación antigripal. En caso de administrarse la vacuna durante este periodo, no puede considerarse que el paciente esté efectivamente vacunado.

Vacuna antineumocócica

Actualmente se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20) en dosis única. En los pacientes previamente vacunados con esquemas antineumocócicos anteriores, se deben revisar el estado vacunal y adaptar las recomendaciones según cada caso.¹⁵⁵

Vacuna frente a la hepatitis B

La pauta recomendada consiste en quatre dosis (0, 1, 2 y 6 meses) utilizando vacunas de mayor inmunogenicidad. Debe verificarse la titulación posvacunal de anticuerpos anti-HBs. Si el título es < 10 mUI/mL, se recomienda repetir la vacunación con una segunda pauta empleando nuevamente vacunas más inmunogénicas. Asimismo, se debe comprobar anualmente la titulación de anticuerpos.¹⁵⁵

La tasa de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con cáncer en tratamiento inmunosupresor puede alcanzar hasta el 47 %.^{150,156} Por este motivo, se recomienda realizar un estudio serológico basal (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) antes de iniciar cualquier tratamiento, independientemente del estado vacunal previo. Si todos los marcadores resultan negativos, se administrará una dosis de recuerdo o una pauta vacunal completa, en función de las dosis recibidas previamente, siempre que el paciente pertenezca a un grupo con riesgo incrementado de exposición al virus.

Vacuna frente al herpes zóster

Se recomienda la administración de la vacuna recombinante inactivada frente al herpes zóster para prevenir la reactivación viral (más frecuente y potencialmente más grave en pacientes con LLC).¹⁵⁷

La pauta consiste en dos dosis separadas por un intervalo de 1 o 2 meses (Shingrix®). La evidencia disponible sugiere que intervalos más prolongados (≥ 6 meses entre la primera y la segunda dosis), no parecen comprometer la efectividad de la vacuna.¹⁵⁸ La primera dosis debe administrarse al menos 10 días antes de iniciar el tratamiento específico de la LLC.¹⁵⁵

F.3.1.2 Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes con LLC en tratamiento activo, debido al estado de inmunosupresión asociado, que los hace más susceptibles a desarrollar infecciones graves por los patógenos atenuados. Entre estas vacunas se incluyen, por ejemplo, las del sarampión, varicela y fiebre amarilla.¹⁵⁶ Deben evitarse hasta al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento, y hasta 6 meses en caso de coadministración previa de anticuerpos monoclonales anti-CD20.¹⁵⁹

Actualmente, no existen datos específicos que permitan establecer recomendaciones concretas en relación con los iBTK o los iBCL-2.

F.3.1.3 Vacuna frente a la COVID-19

La vacunación frente a la COVID-19 está recomendada en pacientes con LLC, ya que disminuye la gravedad de la infección y las tasas de hospitalización, a pesar de la dificultad para alcanzar una seroconversión adecuada en este grupo de pacientes.

Se recomienda la administración concomitante de las vacunas frente a la COVID-19 y la gripe. Asimismo, estas vacunas pueden administrarse de forma simultánea con otras vacunas inactivadas. Las recomendaciones sobre la vacunación frente a la COVID-19 podrán modificarse en función de la situación epidemiológica.

Estudios recientes sugieren que los pacientes con LLC, especialmente aquellos en tratamiento con iBTK o con anticuerpos monoclonales (rituximab), pueden requerir dosis de refuerzo adicionales debido a una respuesta inmunitaria subóptima.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Cabe destacar que los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 presentan una reducción marcada de la respuesta humoral a la vacuna frente a la COVID-19, que puede persistir incluso más de 12 meses tras la finalización del tratamiento.¹⁶²

Según las recomendaciones actuales del SNS, en personas con inmunosupresión grave puede ser necesaria la administración de una dosis adicional de la vacuna frente a la COVID-19, dado que suelen presentar una respuesta inmunológica inferior a la de la población general.¹⁶³⁻¹⁶⁴ Esta dosis adicional debe administrarse al menos 3 meses después de la dosis previa, excepto en aquellos casos en los que el paciente esté próximo a iniciar o intensificar un tratamiento inmunosupresor; en esta situación, se podría obtener una mejor respuesta si la vacunación se realiza antes del inicio del tratamiento. En estos casos excepcionales, el intervalo podría reducirse hasta 3 semanas.

No obstante, se ha observado que, incluso en ausencia de una respuesta humoral robusta (niveles de anticuerpos), algunos pacientes desarrollan respuestas celulares mediadas por linfocitos T, lo que podría conferir cierta protección frente a formas graves de COVID-19.¹⁶⁵

F.3.2 Profilaxis en tratamientos con terapias dirigidas

Los tratamientos con iBTK o iBCL-2 no parecen aumentar el riesgo de infecciones oportunistas. Sin embargo, el riesgo infeccioso asociado a las terapias combinadas que incluyen estos agentes todavía no se ha establecido con claridad.^{3,102,151,166}

En la actualidad, las medidas de profilaxis recomendadas son las siguientes:

Virus herpes simple / virus varicela-zóster

En los estudios observacionales con iBTK, la incidencia de infecciones graves por virus herpes simple (VHS) o virus varicela-zóster (VVZ), así como de reactivaciones por VVZ, es muy baja.

Los pacientes en recaída o refractarios presentan un riesgo de infección más elevado, al igual que aquellos previamente tratados con rituximab o análogos de las purinas.¹⁶⁷ En estos casos, se recomienda profilaxis con aciclovir en pacientes con factores de riesgo o con antecedentes de reactivación por VVZ.

Virus de la hepatitis B

El riesgo de reactivación en pacientes con AgHBs positivo y carga viral negativa o muy baja se ha estimado en menos del 10 % en pacientes tratados con iBTK, y es aún menor (< 1 %) con venetoclax.¹⁶⁸ En estos casos, se recomienda profilaxis antiviral, preferiblemente con fármacos de alta barrera genética a la resistencia. La profilaxis debe iniciarse al comienzo del tratamiento y mantenerse entre 6 y 12 meses tras su finalización.

El riesgo de reactivación en pacientes con infección por VHB resuelta (AgHBs negativo, anti-HBc positivo, ADN de VHB negativo, con o sin anti-HBs positivo) es considerablemente inferior, y no existe un consenso claro sobre la indicación sistemática de profilaxis. En caso de tratamientos combinados, se deben seguir las recomendaciones del fármaco asociado, especialmente si incluye anticuerpos monoclonales anti-CD20.¹⁵⁰

Infecciones fúngicas invasivas

Se recomienda la profilaxis antifúngica en pacientes muy pretratados (> 4 líneas), en los que se ha descrito una incidencia aproximada del 10 %, así como en pacientes tratados con la combinación de ibrutinib y corticoides.¹⁶⁹

Debido a la baja incidencia global de infecciones fúngicas invasivas y las potenciales interacciones farmacológicas de los antifúngicos, no se recomienda la profilaxis antifúngica de forma universal.

La profilaxis debe individualizarse en pacientes con factores de riesgo, como antecedente de infección fúngica invasiva, tratamiento con fludarabina o alemtuzumab en los tres meses previos, o presencia de neutropenia prolongada y recurrente.¹⁷⁰

- ***Pneumocystis jirovecii***: la incidencia descrita en estudios recientes en pacientes tratados con ibrutinib es inferior al 3 %.¹⁶⁶ No se recomienda la profilaxis rutinaria en pacientes tratados con iBTK o iBCL-2, excepto en situaciones de especial riesgo, como tratamientos prolongados o a dosis altas de corticoides, exposición previa a análogos de las purinas o tratamiento con idelalisib.

F.3.3 Hipogammaglobulinemia

Actualmente se recomienda considerar el tratamiento de reemplazo con inmunoglobulinas en pacientes con LLC e hipogammaglobulinemia ($< 400\text{--}500$ mg/dL) que presenten infecciones graves o infecciones recurrentes (al menos 3 episodios al año).^{102,171-172} Las inmunoglobulinas han demostrado un impacto favorable en la reducción del número de infecciones, pero no se ha podido demostrar un beneficio en la SG.¹⁷²

La dosis recomendada es de 0,3–0,4 g/kg por vía intravenosa (o su equivalente para inmunoglobulinas subcutáneas) cada 3–4 semanas, con el objetivo de mantener niveles séricos de inmunoglobulinas en torno a 600–800 mg/dL. La dosis puede aumentarse hasta 0,6 g/kg en caso de infecciones graves, o reducirse hasta 0,2 g/kg si el paciente permanece libre de episodios infecciosos.

La duración inicial del tratamiento es de un año. Si tras este período los niveles de IgA e IgM se normalizan y el paciente permanece clínicamente estable, se puede valorar la suspensión del tratamiento. En cualquier caso, el tratamiento con inmunoglobulinas no debe mantenerse si no se observa un beneficio clínico.

Recomendaciones para la prevención de infecciones en la LLC

- En general, no se recomienda profilaxis antiinfecciosa en los pacientes con LLC que van a iniciar tratamientos con iBTK y BCL-2. No obstante, está indicada en las siguientes situaciones:
 - **Profilaxis de reactivación** del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con infección resuelta cuando se usen esquemas combinados con anti-CD20.
 - **Profilaxis frente a la reactivación del virus varicela-zóster** (VHZ) en pacientes con infecciones recurrentes por el virus.
 - **Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*** en pacientes previamente tratados con corticoides, alemtuzumab, idelalisib y/o análogos de las purinas.
- La profilaxis antifúngica se recomienda en pacientes tratados con ibrutinib que hayan recibido o reciban de forma concomitante tratamiento corticoideo, así como en aquellos con más de cuatro líneas previas de tratamiento.
- El uso profiláctico de inmunoglobulinas no ha demostrado beneficio en supervivencia y debe reservarse exclusivamente para pacientes con hipogammaglobulinemia severa asociada a infecciones graves o infecciones de repetición.
- En pacientes con LLC que van a iniciar tratamiento, se deben evitar vacunas vivas atenuadas.
- Se recomienda seguir el calendario vacunal correspondiente a la edad del paciente, añadiendo las siguientes vacunas:
 - Vacunación anual frente a la gripe (vacuna inactivada), junto con la vacunación frente a la COVID-19, de acuerdo con las recomendaciones vigentes.
 - Vacunación antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20).
 - Vacunación frente a la hepatitis B, con verificación de la titulación posvacunal de anticuerpos anti-HBs y control periódico anual.
 - Vacunación recombinante inactivada frente al herpes zóster.

Anexo I. Seguimiento

A. Pacientes diagnosticados de LLC sin criterios de inicio de tratamiento (observación):

- Exploración física y bioquímica con hemograma cada 3–6 meses.
- Educación del paciente, indicándole que consulte de forma precoz en caso de:
 - Síndrome tóxico de causa no aclarada.
 - Aumento rápido o progresivo de adenopatías periféricas.
 - Procesos infecciosos de repetición.
- TC únicamente en caso de grandes adenopatías periféricas.
- PET-TC exclusivamente ante sospecha clínica de transformación a Richter.

Tabla 12. Seguimiento recomendado por el Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica

Aspecto	Recomendación
Frecuencia de visitas	Cada 3–6 meses
Exploración física	Valoración de síntomas B, exploración de cadenas ganglionares y visceromegalias
Hemograma y bioquímica	Determinación en cada visita de control
Inmunoglobulinas	En el momento del diagnóstico y en caso de infecciones frecuentes
Vacunación	Gripe, neumococo y COVID-19 desde el diagnóstico
Iniciar tratamiento	Solo si existe progresión o si cumplen criterios GELLC

GELLC: Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica

El uso de pruebas de imagen como la TC debe reservarse en situaciones específicas:

- No se recomienda la realización de TC en estadios iniciales ni en pacientes asintomáticos durante el seguimiento estándar.
- La TC puede considerarse en pacientes con alto riesgo de progresión (p. ej., aquellos con del(17p) o del(11q), por su mayor tendencia a presentar adenopatías retroperitoneales), cuando exista una situación clínica que lo justifique (aparición de síntomas, masas de crecimiento rápido o dudas diagnósticas).
- Se recomienda la TC antes de iniciar la fase de escalada de dosis de venetoclax para establecer el grupo de riesgo del SLT.
- El PET-TC está indicado únicamente ante sospecha clínica de transformación a Richter.

A. Seguimiento durante el tratamiento:

Terapia continua con iBTK

- Exploración física y bioquímica con hemograma cada 3-4 meses.
- Valorar la realización de TC a los 6-9 meses del inicio del tratamiento con pacientes con grandes masas adenopáticas.
- Educación del paciente para que consulte ante la aparición de:
 - Síndrome tóxico de causa no aclarada.
 - Aumento rápido o progresivo de adenopatías periféricas.
 - Procesos infecciosos de repetición.
 - Palpitaciones o taquicardia.
 - Elevación de la presión arterial.
 - Edemas periféricos.
 - Episodios hemorrágicos.
 - Necesidad de procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas.

Valoración clínica y analítica recomendada

- **Consulta clínica frecuente**, especialmente durante los primeros meses de tratamiento (mensual al inicio y posteriormente cada 2-3 meses si existe estabilidad clínica).
- **Hemograma completo y bioquímica en cada visita** para la detección precoz de citopenias, insuficiencia renal o hepática e infecciones intercurrentes.
- **Monitorización específica de toxicidades en cada contacto clínico**, con especial atención a los signos de hemorragia, infecciones, hipertensión arterial, arritmias, toxicidad cutánea y gastrointestinal.
- **Electrocardiograma**: control del ritmo cardíaco antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento, especialmente en pacientes con antecedentes cardiovasculares, debido al riesgo de fibrilación auricular y otros acontecimientos cardíacos.
- **Control de la presión arterial** de forma regular, dado el riesgo incremental de hipertensión asociado al tratamiento con iBTK.
- **Reevaluación periódica de la indicación terapéutica**, valorando la respuesta clínica y analítica, y ajustando el tratamiento en función de la tolerancia y de la evolución de la enfermedad.

Consideraciones clave

- En caso de aparecer AAG, como arritmias, hemorragias clínicamente relevantes, infecciones graves o intolerancia significativa, se debe considerar el ajuste de dosis, la suspensión temporal del tratamiento o el cambio a otro inhibidor de BTK disponible.
- La monitorización y el manejo de las toxicidades deben ser más frecuentes y proactivos que en los pacientes en seguimiento sin tratamiento, con el objetivo de minimizar riesgos y optimizar el beneficio clínico.

Tabla 13. Parámetros de seguimiento durante la terapia continua (iBTK)

Parámetro	Frecuencia sugerida
Visita clínica	Mensual al inicio; posteriormente cada 2–3 meses
Hemograma y bioquímica	En cada visita
ECG y presión arterial	Antes y durante tratamiento, según el riesgo cardiovascular
Evaluación de infecciones	En cada contacto clínico
Vigilancia cardiovascular	Continua, especialmente con ibrutinib

Objetivo del seguimiento

Asegurar la eficacia y la seguridad del tratamiento, adaptando el manejo a las condiciones individuales del paciente y al tipo de iBTK utilizado.

Terapia finita (iBTK + iBCL-2 / iBCL-2 + anti-CD20)

- Exploración física, hemograma y bioquímica.
 - Coincidiendo con la administración endovenosa anti-CD20: **mensual**.
 - Posteriormente, durante la fase de tratamiento exclusivamente oral: **cada 1-2 meses**.
- Valorar TC de control a los 6-9 meses del inicio del tratamiento en caso de grandes masas adenopáticas.
- Educación del paciente para que consulte en caso de:
 - Síndrome tóxico de causa no aclarada.
 - Aumento rápido o progresivo de adenopatías periféricas.
 - Procesos infecciosos de repetición.
 - Palpitaciones o taquicardia.
 - Elevación de la presión arterial.
 - Edemas periféricos.
 - Episodios hemorrágicos.
 - Necesidad de procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas.

Reevaluación de la enfermedad al finalizar el tratamiento

- Hemograma y bioquímica.
- Estudio morfológico.
- TC en caso de adenopatías previas.

Seguimiento tras alcanzar respuesta completa

- Exploración física, hemograma + bioquímica cada 3–6 meses.

Seguimiento tras alcanzar respuesta parcial

- Exploración física, hemograma + bioquímica cada 3 meses.

Anexo II. Esquemas de tratamiento

Tratamiento	Fármacos y dosificación	Frecuencia
1ª línea	Ibrutinib 420 mg/24 horas	Cada 28 días
	Acalabrutinib 100 mg/12 horas	Cada 28 días
	Acalabrutinib + obinutuzumab (no aprobado en España): Ciclo 1: acalabrutinib 100 mg/12 horas Ciclo 2: acalabrutinib 100 mg/12 horas obinutuzumab 100 mg IV (día 1) obinutuzumab 900 mg IV (día 2) obinutuzumab 1.000 mg IV (días 8 y 15) Ciclos 3 a 7: acalabrutinib 100 mg/12 horas obinutuzumab día 1 (1.000 mg) Ciclos 8 y posteriores: acalabrutinib 100 mg/12 horas	Cada 28 días
	Zanubrutinib 320 mg/24 horas o 160 mg/12 horas	Cada 28 días
	Venetoclax + ibrutinib Ciclos 1 a 3: ibrutinib 420 mg (días 1–28) Ciclo 4: ibrutinib 420 mg (días 1–28) venetoclax 20 mg (días 1–7) venetoclax 50 mg (días 8–14) venetoclax 100 mg (días 15–21) venetoclax 200 mg (días 22–28) Ciclo 5 a 15: ibrutinib 420 mg + venetoclax 400 mg (días 1–28)	Cada 28 días
	Venetoclax + obinutuzumab Ciclo 1: venetoclax 20 mg (días 22 al 28) obinutuzumab 100 mg IV (día 1) obinutuzumab 900 mg IV (día 2) obinutuzumab 1.000 mg IV (días 8 y 15) Ciclo 2: venetoclax 50 mg (días 1–7) venetoclax 100 mg (días 8–14) venetoclax 200 mg (días 15–21) venetoclax 400 mg (días 22–28) obinutuzumab 1.000 mg IV (día 1) Ciclos 3 a 6: venetoclax 400 mg (días 1–28) obinutuzumab 1.000 mg IV (día 1) Ciclos 7 a 12: venetoclax 400 mg (días 1–28)	Cada 28 días
	Venetoclax	Opción de retratamiento

Tratamiento	Fármacos y dosificación	Frecuencia
2ª línea	<p>Pacientes con LLC en recaída o progresión después de un tratamiento previo (IQT).</p> <p>Ibrutinib (iBTK). Si el tratamiento de rescate de pacientes con LLC en recaída o refractarios se efectúa de forma precoz con ibrutinib (segunda línea de tratamiento), la eficacia es mucho mayor y se traduce en una SLP significativamente más prolongada vs. ≥ 2 líneas de tratamiento previas.</p> <p>Acalabrutinib (iBTK de 2ª generación): 100 mg/12 horas.</p> <p>Acalabrutinib + obinutuzuab: no aprobado en España.</p> <p>Zanubrutinib (iBTK de 2ª generación): 320 mg/24 horas o 160 mg/12 horas</p>	
	<p>Venetoclax + rituximab:</p> <p>Fase de escalada de dosis de venetoclax (5 semanas): venetoclax 20 mg (días 1–7) venetoclax 50 mg (días 8–14) venetoclax 100 mg (días 15–21) venetoclax 200 mg (días 22–28) venetoclax 400 mg (días 29–35)</p> <p>Ciclo 1: venetoclax 400 mg /24 horas (días 1–28) rituximab 375 mg/m² IV (día 1)</p> <p>Ciclos 2 a 6: venetoclax 400 mg /24 horas (días 1–28) rituximab 500 mg/m² IV (día 1)</p> <p>Ciclos 7 a 24: venetoclax 400 mg /24 horas (días 1–28)</p>	Cada 28 días
	<p>Bendamustina + rituximab:</p> <p>Ciclo 1: rituximab 375 mg/m² IV (día 1) bendamustina 90 mg/m² IV (días 1 y 2)</p> <p>Ciclos 2 a 6: rituximab 500 mg/m² IV (día 1) bendamustina 90 mg/m² IV (días 1 y 2)</p>	Cada 28 días
	<p>Idelalisib + rituximab:</p> <p>Ciclo 1: idelalisib 150 mg/12 horas (días 1–28) rituximab 375 mg/m² IV (día 1) rituximab 500 mg/m² IV (día 15)</p> <p>Ciclo 2: idelalisib 150 mg /12 horas (días 1–28) rituximab 500 mg/m² IV (días 1 y 15)</p> <p>Ciclos 3 a 6: idelalisib 150 mg/12 horas (días 1–28) rituximab 500 mg/m² IV (día 1)</p>	Cada 28 días

Tratamiento	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Recaída	<p>Pacientes intolerantes a un iBTK: si el paciente cumple criterios de enfermedad activa e inicio de tratamiento.</p> <p>Inicio de tratamiento: cambio por otro iBTK covalente alternativo (acalabrutinib o zanubrutinib).</p> <p>En caso de toxicidad grave (cardiovascular o hemorrágica): Venetoclax** + rituximab.</p>	
	<p>Pacientes refractarios o recaídos a un iBTK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener el tratamiento con iBTK en curso hasta el inicio del tratamiento de rescate (contraindicado el cambio por otro iBTK covalente alternativo). - Venetoclax** + rituximab. Considerar de forma precoz o tener prevista la opción de terapia celular (CAR-T o TPH alogénico), en previsión de progresión posterior al iBCL-2. - iBTK no covalentes (pirtobrutinib*). 	
	<p>Pacientes en progresión tras esquema de tratamiento con rituximab y venetoclax:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iBTK indefinido, en pacientes con mayor incidencia de mutaciones TP53. - Retratamiento con venetoclax + rituximab y después iBTK indefinido en pacientes sin alteraciones de TP53/del(17p) y sin recaída precoz al esquema (< 24 meses). 	
	<p>iBTK de 2ª generación. Pacientes en progresión tras esquema de tratamiento con obinutuzumab y venetoclax.</p>	
	<p>iBTK de 2ª generación. Pacientes en progresión tras tratamiento con venetoclax en monoterapia continua.</p>	
	<p>Recaída tras iBTK + iBCL-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico con CAR-T (lisocabtagén maraleucel) o TPH alogénico, en pacientes jóvenes. - iBTK no covalentes (pirtobrutinib*), en pacientes no candidatos a terapias celulares. - iBTK + iBCL-2: aún no aprobado. - iPI3K (rituximab + idelalisib): solo en ausencia de otra opción terapéutica disponible y como puente a una terapia celular. 	

iBCL-2: inhibidor de BCL-2; **BTK:** tirosina quinasa de Bruton; **iBTK:** inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton; **IQT:** inmunoterapia; **iPI3K:** inhibidor de la fosfatidilinositol-3-quinasa; **IV:** vía intravenosa; **LLC:** leucemia linfática crónica; **TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Pirtobrutinib*: pendiente de resolución de precio y financiación por el Sistema Nacional de Salud.

Venetoclax:** valorar si el paciente presenta mutación de TP53/del(17p) y valorar, aunque la respuesta a venetoclax sea positiva, algún tipo de terapia celular (CAR-T o TPH alogénico) posterior.

Anexo III. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

A partir de la fecha de implementación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento de la leucemia linfática crónica, se establecen los indicadores de calidad que se detallan a continuación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores fueran realizados por los mismos profesionales responsables de la elaboración de la presente ICO-ICSPraxis, con la colaboración adicional que sea necesaria en cada caso (*personal data manager*, Comité de Evaluación externo, etc.).

Indicadores de proceso.

Valoración de los procedimientos diagnósticos y de estadiaje en los pacientes con LLC mediante los indicadores siguientes:

- **Registro de los datos esenciales en el momento de iniciar el tratamiento:**
 - Datos diagnósticos:
 - Estadiaje (sistemas de Rai y Binet).
 - Factores pronósticos (citogenética convencional, FISH, TP53 e IGHV).

Estándar de calidad: disponibilidad de los datos citados en ≥ 90 % de los pacientes.
- **Número y porcentaje de pacientes tratados con esquemas de tratamiento finito.**
- **Número y porcentaje de pacientes tratados con tratamiento hasta progresión.**
- **Número y porcentaje de pacientes tratados según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis.**

La evaluación de estos indicadores debería ser realizada por un Comité de Evaluación externo, independiente tanto de los profesionales responsables del tratamiento y del seguimiento de los pacientes como de los miembros implicados en la elaboración y aprobación de esta guía.

Indicadores de resultado.

Evaluación de los resultados clínicos en pacientes diagnosticados de LLC y tratados en el Institut Català d'Oncologia, conforme a las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis, mediante los siguientes parámetros:

- Tasa de respuestas globales.
- Porcentaje de pacientes con enfermedad refractaria.
- Supervivencia libre de tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Se propone realizar una revisión anual de los resultados clínicos y del grado de cumplimiento y seguimiento de la ICO-ICSPraxis, en la que participen, entre otros, los profesionales responsables de su elaboración. Esta revisión deberá permitir valorar el nivel de adaptación de los distintos hospitales del ICO a la guía, así como identificar posibles deficiencias tanto en las recomendaciones establecidas como en su aplicación, estableciendo las adaptaciones necesarias en cada caso.

Por último, se considera que habrá que efectuar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPraxis con una periodicidad de tres años, o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica habitual, por parte de los responsables de elaborarla, en la que habrá que aplicar los mismos criterios que se siguieron en su creación inicial.

Bibliografia

1. Dighiero G, Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1017-1029. doi:10.1016/S0140-6736(08)60456-0
2. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/J.ANNONC.2020.09.019/ATTACHMENT/07F624C3-C798-4254-942F-E2481F398970/MMC1.PDF
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768-778. doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5
5. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed February 3, 2025. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
6. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate. Accessed September 9, 2024. https://146.219.19.12/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia?search=leucemia%20linfoc%C3%ADtica%20cr%C3%B3nica%20estadiaje%20y%20factores%20pronostico&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
7. LORES BF. Estudio de nuevos biomarcadores genéticos en la Leucemia Linfática Crónica-B (LLC-B). Accessed September 9, 2024. <https://roderic.uv.es/rest/api/core/bitstreams/b9b64062-bb7c-47c2-8b7a-b680074a37fd/content>
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-5456. doi:10.1182/blood-2007-06-093906
9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V
10. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847. doi:10.1182/blood.v94.6.1840.418k06_1840_1847
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019
12. Villegas-Gracia R, Franco-Alzate C, Jaramillo-Arbeláez P. Linfocitosis monoclonal de células B: una revisión de aspectos generales. 2015;(2).
13. 2022 vs 1 LLC Guia CyL.pdf. Accessed September 9, 2024. <https://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/2022%20vs%201%20LLC%20Guia%20CyL.pdf>

14. ICO-ICS-Praxis-Leucemia-Linfatica-Cronica.pdf. Accessed September 9, 2024. <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Leucemia-Linfatica-Cronica.pdf>
15. cll.pdf. Accessed September 4, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
16. Guía Práctica clínica para el tratamiento Diagnóstico y tratamiento de la Leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas 2024.pdf. Accessed January 21, 2025. <https://www.gellc.es/guias-clinicas/24-guia-gellc-2024-pdf/file>
17. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(5):460-473. doi:10.1056/NEJMra1908213
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398
19. file.pdf. Accessed September 9, 2024. <https://www.gellc.es/guias-clinicas/24-guia-gellc-2024-pdf/file>
20. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. doi:10.1182/blood.V46.2.219.219
21. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847. doi:10.1182/blood.V94.6.1840
22. Medina Á, Muntañola A, Crespo M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). *Med Clin (Barc)*. 2025;164(6):305-305.e17. doi:10.1016/j.medcli.2024.10.018
23. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2024;35(9):762-768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016
24. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(11):3440-3450. doi:10.1182/bloodadvances.2021006434
25. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112-120. doi:10.1182/blood.2021014960
26. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022;107(9):2108-2120. doi:10.3324/haematol.2021.279012
27. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836

28. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-1175. doi:10.1038/s41375-021-01485-x
29. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
30. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-1443. doi:10.1200/JCO.2016.70.2282
31. Nixon S, Duquette D, Doucette S, Larouche JF. How We Manage Patients with Indolent B-Cell Malignancies on Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Practical Considerations for Nurses and Pharmacists. *Curr Oncol Tor Ont*. 2023;30(4):4222-4245. doi:10.3390/curroncol30040322
32. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-3289. doi:10.1182/blood.2021014488
33. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022;1(7):EVIDoA2200006. doi:10.1056/EVIDoA2200006
- 33b. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, et al.; CLL17 Trial Investigators. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2025 Dec 6. doi: 10.1056/NEJMoa2515458. Epub ahead of print. PMID: 41358601
34. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022;196(4):947-953. doi:10.1111/bjh.17984
35. Wiestner A. Long-Term Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: 10-Year Follow-up of a Phase 2 Study. In: ASH; 2023. Accessed January 22, 2025. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper182397.html>
36. Davids MS, Sharman JP, Ghia P, et al. Acalabrutinib-based regimens in frontline or relapsed/refractory higher-risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials. *Blood Adv*. 2024;8(13):3345-3359. doi:10.1182/bloodadvances.2023011307
37. Tam CS, Anderson MA, Simkovic M, et al. Zanubrutinib in the treatment of patients with del(17p) and/or TP53 CLL/SLL: analysis across clinical studies. *Blood Adv*. Published online August 19, 2025: [bloodadvances.2025015986](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025015986). doi:10.1182/bloodadvances.2025015986
38. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood*. Published online July 30, 2025: [blood.2024028205](https://doi.org/10.1182/blood.2024028205). doi:10.1182/blood.2024028205
39. Shadman M, Munir T, Robak T, et al. Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2025;43(7):780-787. doi:10.1200/JCO-24-02265

40. ULYVENETO_Protocol.pdf. Accessed January 20, 2025.
http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/ULYVENETO_Protocol.pdf
41. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x
42. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93(1):9-13. doi:10.3324/haematol.12327
43. :: CIMA :: FICHA TECNICA VENCLYXTO 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Accessed January 20, 2025.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT_161138005.html
44. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. S145: Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL 14 study. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
45. Fürstenau M, Ritgen M, Robrecht S, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Fit Patients with CLL: 4-Year Follow-up and NGS-Based MRD Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. *Blood*. 2023;142:635. doi:10.1182/blood-2023-173709
46. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(12):1423-1433. doi:10.1016/S1470-2045(23)00452-7
47. Ghia P, Allan J, Siddiqi T, et al. P617: FIXED-DURATION (FD) IBRUTINIB + VENETOCLAX FOR FIRST-LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL)/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (SLL): 4-Y FOLLOW-UP FROM FD COHORT OF PHASE 2 CAPTIVATE STUDY. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e2822842. doi:10.1097/01.HS9.0000969372.28228.42
48. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(4):326-337. doi:10.1056/NEJMoa2310063
49. Sharman J. Acabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. In: ASH; 2023. Accessed January 22, 2025. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174750.html>
50. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-309. doi:10.1182/blood-2015-09-667675
51. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(6):744-759. doi:10.1016/S1470-2045(24)00196-7
52. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023;14(1):2147. doi:10.1038/s41467-023-37648-w
53. Munir T, Girvan S, Cairns DA, et al. Measurable Residual Disease-Guided Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. Published online June 15, 2025. doi:10.1056/NEJMoa2504341

54. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. Published online August 1, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1817073
55. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376
56. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-1363. doi:10.1002/ajh.25638
57. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210
58. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687-699. doi:10.1182/blood.2022018818
59. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(5):1035-1045. doi:10.1200/JCO.22.00510
60. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388(4):319-332. doi:10.1056/NEJMoa2211582
61. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol Lond Engl*. 2020;16(10):517-523. doi:10.2217/fon-2019-0844
62. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120. doi:10.1056/NEJMoa1713976
63. Kater A, Harrup R, Kipps TJ, et al. S201: final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of murano: venetoclax-rituximab (venr)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (r/r cll). *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e492813f. doi:10.1097/01.HS9.0000967716.49281.3f
64. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226
65. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031-2042. doi:10.1182/blood-2018-08-870238
66. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-879. doi:10.3324/haematol.2017.182907
67. Abrisqueta P, Loscertales J, Terol MJ, et al. Real-World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single-Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Spain (IBRORS-LLC Study). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(12):e985-e999. doi:10.1016/j.clml.2021.07.022

68. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019;3(9):1553-1562. doi:10.1182/bloodadvances.2018030007
69. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2364-2373. doi:10.3324/haematol.2020.272500
70. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol*. 2023;10(1):e35-e45. doi:10.1016/S2352-3026(22)00320-9
71. Hampel PJ, Cherng HJJ, Call TG, et al. Incidental Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients during temporary interruption of ibrutinib. *Blood Adv*. 2020;4(18):4508-4511. doi:10.1182/bloodadvances.2020002454
72. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. *Br J Haematol*. 2020;191(1):e22-e25. doi:10.1111/bjh.16948
73. Bonfiglio S, Sutton LA, Ljungström V, et al. BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib. *Blood Adv*. 2023;7(12):2794-2806. doi:10.1182/bloodadvances.2022008821
74. Brown JR, Desikan SP, Nguyen B, et al. S146: Genomic evolution and resistance to piroctubrinub in covalent BTK-Inhibitor (CBTKI) Pre-treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients: Results from the phase I/II BRUIN STUDY. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e6233246. doi:10.1097/01.HS9.0000967496.62332.46
75. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood*. 2019;134(2):111-122. doi:10.1182/blood.2018882555
76. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65-75. doi:10.1016/S1470-2045(17)30909-9
77. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(5):1050-1056. doi:10.1093/annonc/mdx031
78. Roeker LE, Fox CP, Eyre TA, et al. Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2019;25(14):4264-4270. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0361
79. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, et al. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(6):918-923. doi:10.1111/bjh.16271
80. Thompson MC, Mato AR. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia After Discontinuation of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(4):793-806. doi:10.1016/j.hoc.2021.03.008

81. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol*. 2025;43(22):2538-2549. doi:10.1200/JCO-25-00166
82. Woyach J. Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. In: ASH; 2023. Accessed November 28, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper185852.html>
83. Harrup R. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study. In: ASH; 2020. Accessed November 28, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137415.html>
84. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv*. 2022;6(15):4553-4557. doi:10.1182/bloodadvances.2022007812
85. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9(3):342-353. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1119
86. Lew TE, Tam CS, Seymour JF. How I treat chronic lymphocytic leukemia after venetoclax. *Blood*. 2021;138(5):361-369. doi:10.1182/blood.2020008502
87. Simon F, Bohn JP. Next-Generation Sequencing-Optimal Sequencing of Therapies in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Curr Oncol Rep*. 2023;25(10):1181-1189. doi:10.1007/s11912-023-01454-w
88. Tournilhac O, van Gelder M, Eikema DJ, et al. The European landscape on allogeneic haematopoietic cell transplantation in Chronic Lymphocytic Leukaemia between 2009 and 2019: a perspective from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(6):621-624. doi:10.1038/s41409-023-01955-z
89. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa2300696
90. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(30):2722-2729. doi:10.1200/JCO.19.00894
91. Hampel PJ, Rabe KG, Call TG, et al. Combined ibrutinib and venetoclax for treatment of patients with ibrutinib-resistant or double-refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;199(2):239-244. doi:10.1111/bjh.18357
92. Aronson JH, Skånland SS, Roeker LE, Thompson MC, Mato AR. Approach to a patient with “double refractory” chronic lymphocytic leukemia: “Double, double toil and trouble” (Shakespeare). *Am J Hematol*. 2022;97 Suppl 2:S19-S25. doi:10.1002/ajh.26682
93. Siddiqi T. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in R/R CLL/SLL: 24-Month Median Follow-up of TRANSCEND CLL 004. In: ASH; 2023. Accessed November 28, 2024. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179529.html>

94. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet Lond Engl*. 2023;402(10402):641-654. doi:10.1016/S0140-6736(23)01052-8
95. Frey NV, Gill S, Hexner EO, et al. Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(25):2862-2871. doi:10.1200/JCO.19.03237
96. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):e177-e182. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.013
97. Le R, P D, Jr B, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020;4(16). doi:10.1182/bloodadvances.2020001956
98. Kim HT, Shaughnessy CJ, Rai SC, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(17):4113-4123. doi:10.1182/bloodadvances.2020002184
99. Thompson MC, Roeker LE, Coombs CC, et al. Addressing a New Challenge in Chronic Lymphocytic Leukemia: Outcomes of Therapies after Exposure to Both a Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor and Venetoclax. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):2628. doi:10.1182/blood-2021-150751
100. P D, P G, J S, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132(9). doi:10.1182/blood-2018-01-826008
101. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-1239. doi:10.1038/s41409-022-01691-w
102. NCCN Guidelines. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN. Accessed January 20, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
103. Liang E, Hirayama A, Kimble E, et al. P616: long-term follow-up update and multivariable analyses of factors associated with duration of response after cd19 car t-cell therapy for relapsed/refractory cll. *HemaSphere*. 2023;7(Suppl):e472395b. doi:10.1097/01.HS9.0000969368.47239.5b
104. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in R/R CLL/SLL: 24-Month Median Follow-up of TRANSCEND CLL 004. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):330. doi:10.1182/blood-2023-179529
105. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(32):3805-3815. doi:10.1200/JCO.20.01467
106. Davids MS, Kenderian SS, Flinn I, et al. ZUMA-8: a phase 1 study of brexucabtagene autoleucel in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2025;146(8):938-943. doi:10.1182/blood.2024027460

- 107.** Ortiz-Maldonado V. Varnimcabtagene Autoleucel (ARI-0001) for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Richter Transformation (RT). In: ASH; 2023. Accessed October 14, 2025. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper182896.html>
- 108.** Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*. 2020;135(19):1650-1660. doi:10.1182/blood.2019002936
- 109.** Lf D, Lh K. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25(1). Accessed October 15, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482530/>
- 110.** Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771-4776. doi:10.1182/blood-2010-05-286500
- 111.** Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-761. doi:10.3324/haematol.2010.036152
- 112.** Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1055-1062. doi:10.1002/ajh.23785
- 113.** Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Front Oncol*. 2019;9:1435. doi:10.3389/fonc.2019.01435
- 114.** Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018;183(3):421-427. doi:10.1111/bjh.15545
- 115.** Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019;94(7):E183-E185. doi:10.1002/ajh.25480
- 116.** Vitale C, Salvetti C, Griggio V, et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood*. 2021;137(25):3507-3517. doi:10.1182/blood.2020008201
- 117.** Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137(10):1283-1294. *Blood*. 2023;141(4). doi:10.1182/blood.2022019024
- 118.** Visentin A, Imbergamo S, Gurrieri C, et al. Major infections, secondary cancers and autoimmune diseases occur in different clinical subsets of chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;72:103-111. doi:10.1016/j.ejca.2016.11.020
- 119.** Zent CS, Ding W, Reinalda MS, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1261-1268. doi:10.1080/10428190903026492
- 120.** Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648. doi:10.1016/j.blre.2019.100648
- 121.** E P, U J. How I manage autoimmune cytopenias in patients with lymphoid cancer. *Blood*. 2022;139(10). doi:10.1182/blood.2019003686

122. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021;137(10):1295-1303. doi:10.1182/blood.2019003809
123. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Reda G. The Role of Novel Agents in Treating CLL-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med*. 2021;10(10):2064. doi:10.3390/jcm10102064
124. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;67(5):687-692. doi:10.1093/cid/ciy175
125. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1110-1116. doi:10.1182/blood-2007-09-111492
126. Daniel A, Ghez D, Ravaiau C, et al. Ibrutinib as a treatment of hematologic autoimmune disorders in patients with indolent B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):719-727. doi:10.1111/ejh.13858
127. Borowitz et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma.*; 2008:1.
128. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia*. 2021;35(1):169-176. doi:10.1038/s41375-020-0797-x
129. L F, Mj K, Em M, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2014;123(18). doi:10.1182/blood-2013-11-536169
130. D A, A R, M R, B M, F B, G T. The Diagnostic Performance of 2-[18F]FDG PET/CT in Identifying Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: An Updated Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Cancers*. 2024;16(9). doi:10.3390/cancers16091778
131. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-3401. doi:10.1182/blood-2010-09-302174
132. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). *Br J Haematol*. 2020;190(6):854-863. doi:10.1111/bjh.16748
133. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: Experience of 204 patients from a single center. *Haematologica*. Published online June 2019:haematol.2019.224121-haematol.2019.224121. doi:10.3324/haematol.2019.224121
134. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*. 2014;89(12):E239-E243. doi:10.1002/ajh.23841
135. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, et al. Fractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Liposomal Daunorubicin (Daunoxome), and Dexamethasone (HyperCVXD) Regimen in Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(3):329-337. doi:10.3109/10428190109064589

- 136.** Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in Patients With Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):196-203. doi:10.1200/JCO.2007.11.8513
- 137.** Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022;139(5):686-689. doi:10.1182/blood.2021011386
- 138.** Davids MS, Rogers KA, Jain N, et al. Initial results of a multicenter phase 2 study of venetoclax in combination with R-CHOP (VR-CHOP) for patients with Richter Syndrome. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):466-468. doi:10.1002/hon.3164_343
- 139.** Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11(10):1985-1989. doi:10.1200/JCO.1993.11.10.1985
- 140.** Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Chronic Lymphocytic Leukemia (Richter's Syndrome): A Retrospective Analysis From the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2211-2217. doi:10.1200/JCO.2011.37.4108
- 141.** Herrera AF, Ahn KW, Litovich C, et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv*. 2021;5(18):3528-3539. doi:10.1182/bloodadvances.2021004865
- 142.** Kittai AS, Bond D, Huang Y, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(17):2071-2079. doi:10.1200/JCO.24.00033
- 143.** Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):7010-7010. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7010
- 144.** Stephens DM, Boucher K, Kander E, et al. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multi-center collaboration. *Haematologica*. 2021;106(11):2845-2852. doi:10.3324/haematol.2020.256388
- 145.** Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
- 146.** Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology*. 2023;5(5):570-590. doi:10.1016/j.jaccao.2023.09.002
- 147.** Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*. 2020;2020(1):336-345. doi:10.1182/hematology.2020000118
- 148.** Acute Tumor Lysis Syndrome during Oral Fludarabine Treatment for CLL – a Rare Event that Might Be Observed More Frequently in the Future | Request PDF. *ResearchGate*. Published online August 6, 2025. doi:10.1159/000120154

- 149.** Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. Published online 2018. doi:10.1200/JOP
- 150.** Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(19):2212-2220. doi:10.1200/JCO.2015.61.3745
- 151.** Mikulska M, Oltolini C, Zappulo E, et al. Prevention and management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with BTK and BCL-2 inhibitors, focus on current guidelines. *Blood Rev*. 2024;65:101180-101180. doi:10.1016/J.BLRE.2024.101180
- 152.** Chai KL, Wong J, Weinkove R, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2023;7(1):20-20. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2022008073
- 153.** Hartkamp A, Mulder AHL, Rijkers GT, Van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2001;19(13-14):1671-1677. doi:10.1016/S0264-410X(00)00409-6
- 154.** Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Käyhty H, Ölander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114(1):107-110. doi:10.1046/J.1365-2141.2001.02882.X
- 155.** Catsalut. Manual de vacunacions de Catalunya 2020. Apartat 5.2. https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/00_manual_de_vacunacions/capitols_i_annexos_manual/apartat_5_vacunacions_situacions_especials/Manual-Vacunacions-apartat-5_2.pdf
- 156.** Piroth L, Launay O, Miailhes P, Carrat F, Rey D. Patients With Isolated Hepatitis B Core Antibody: Has the Time Come to Vaccinate? *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):317-318. doi:10.1093/CID/CIX822
- 157.** Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000. doi:10.1016/S1473-3099(19)30163-X
- 158.** Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):941-948. doi:10.1093/CID/CIAB125
- 159.** Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e188-e199. doi:10.1016/S1473-3099(18)30601-7
- 160.** Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-3165. doi:10.1182/BLOOD.2021011568
- 161.** Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J*. 2021;11(7). doi:10.1038/S41408-021-00528-X

162. Ito Y, Honda A, Kurokawa M. COVID-19 mRNA Vaccine in Patients With Lymphoid Malignancy or Anti-CD20 Antibody Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):e691-e691. doi:10.1016/J.CLML.2022.03.012
163. Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(7):2014-2034. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2021006333
164. Noori M, Azizi S, Abbasi Varaki F, Nejadghaderi SA, Bashash D. A systematic review and meta-analysis of immune response against first and second doses of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with hematological malignancies. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:109046-109046. doi:10.1016/J.INTIMP.2022.109046
165. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk* 2021 359. 2021;35(9):2703-2705. doi:10.1038/s41375-021-01270-w
166. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN. Accessed October 14, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>
167. Stefania Infante M, Fernández-Cruz A, Núñez L, et al. Severe infections in patients with lymphoproliferative diseases treated with new targeted drugs: A multicentric real-world study. *Cancer Med*. 2021;10(21):7629-7640. doi:10.1002/cam4.4293
168. Lubel JS, Strasser SI, Thompson AJ, et al. Australian consensus recommendations for the management of hepatitis B. *Med J Aust*. 2022;216(9):478-486. doi:10.5694/mja2.51430
169. M F, Sl A, N J, et al. Incidence and characterization of fungal infections in chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(10). doi:10.1080/10428194.2020.1775215
170. Js L, Zf W, Sp H. Invasive Fungal Infections and Targeted Therapies in Hematological Malignancies. *J Fungi Basel Switz*. 2021;7(12). doi:10.3390/jof7121058
171. Jolles S, Giralt S, Kerre T, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma : recommendations from an international expert panel. *BLOOD Rev*. 2023;58. doi:10.1016/j.blre.2022.101020
172. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-S46. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.023