



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado  
Sant Joan d'Alacant

**Autor:** Nuria Quesada Ruiz  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Enrique Barraión Catalán

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	2
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>2.1. Cánceres hematológicos</b> .....	3
<b>2.2. Leucemia linfocítica crónica (LLC)</b> .....	4
<b>2.2.1. Características generales</b> .....	4
<b>2.2.2. Diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica</b> .....	7
<b>2.2.3. Tratamiento convencional para la LLC.</b> .....	9
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	13
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	14
<b>5. RESULTADOS:</b> .....	16
<b>5.1. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK)</b> .....	17
a) <b>Ibrutinib</b> .....	18
b) <b>Acalabrutinib</b> .....	20
c) <b>Zanubrutrinib</b> .....	22
<b>5.2. Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)</b> .....	24
<b>5.3. Inhibidores de BCL-2</b> .....	25
<b>5.4. Anticuerpos monoclonales anti-CD20</b> .....	27
a) <b>Rituximab</b> .....	27
b) <b>Obinutuzumab</b> .....	29
c) <b>Ofatumumab</b> .....	30
<b>5.5. Algoritmos terapéuticos y líneas de tratamiento</b> .....	30
a) <b>Tratamiento de primera línea en la LLC</b> .....	31
b) <b>Tratamiento de rescate en la LLC (LLC R/R)</b> .....	31
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	33
<b>7. CONCLUSIÓN:</b> .....	36
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	36

## **1. RESUMEN**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo de leucemia más frecuente en adultos en los países occidentales. Se caracteriza por la acumulación progresiva de linfocitos B maduros en la sangre, médula ósea y órganos linfoides. Aunque hay pacientes que permanecen asintomáticos durante años, otros presentan una evolución rápida y requieren tratamiento precoz. Durante décadas, el tratamiento se basaba en la quimioinmunoterapia. Sin embargo, este tipo de tratamientos presentan importantes limitaciones, especialmente en pacientes mayores o con alteraciones genéticas de mal pronóstico. En los últimos años, las terapias dirigidas han revolucionado el tratamiento al actuar sobre dianas moleculares específicas implicadas en la supervivencia y proliferación de las células leucémicas, como BTK o BCL-2, mejorando significativamente la supervivencia libre de progresión, reducir la toxicidad y ofrecer tratamientos más personalizados. En este trabajo se analizan diversos ensayos clínicos sobre las principales terapias dirigidas utilizadas en LLC, valorando su eficacia y seguridad, así como su impacto en la práctica actual.

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica, terapias dirigidas, quimioterapia, inmunoterapia, inhibidores de BTK, inhibidores de BCL-2.

### **ABSTRACT:**

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common type of leukaemia in adults in Western countries. It is characterised by the progressive accumulation of mature B lymphocytes in the blood, bone marrow and lymphoid organs. While some patients remain asymptomatic for years, others show a rapid progression and require early treatment. For decades, treatment was based on chemoimmunotherapy. However, these have important limitations, especially in older patients or those with poor prognostic genetic alterations. In recent years, targeted therapies have revolutionised treatment by acting on specific molecular targets involved in the survival and proliferation of leukaemic cells, such as BTK or BCL-2, significantly improving progression-free survival, reducing toxicity and offering more personalised treatments. This paper analyses several clinical trials

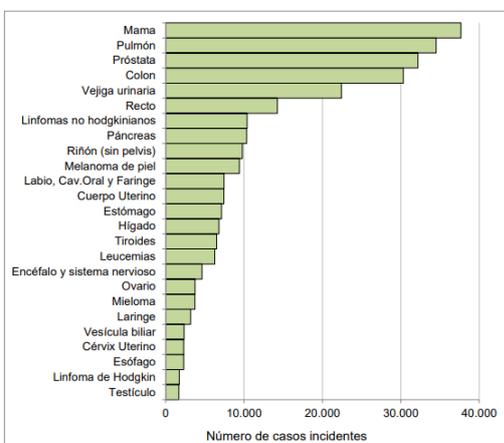
on the main targeted therapies used in CLL, assessing their efficacy and safety, as well as their impact on current practice.

Keywords: chronic lymphocytic leukaemia, targeted therapies, chemotherapy, immunotherapy, BTK inhibitors, BCL-2 inhibitors.

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación descontrolada de células anormales, las cuales pueden invadir tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o sanguíneo (1). A las células cancerosas también se les denominan células malignas.

Actualmente, el cáncer es considerado como uno de los grupos de enfermedades con mayor importancia en salud pública. En la población general, representa la segunda causa de muerte, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En 2023, el cáncer fue responsable del 26,5% de todas las defunciones registradas en España (2). La *Figura 1* muestra el número estimado de nuevos casos previstos de cáncer para 2025 según el tipo. El cáncer de mama se considera el más frecuente, con mayor número de casos incidentes, seguido del cáncer de pulmón, próstata, colon y vejiga. Aunque los cánceres hematológicos tienen una menor incidencia en comparación con los tumores sólidos más comunes, constituyen un grupo de gran relevancia clínica.



*Figura 1: Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2025. Ambos sexos. Extraído de (2)*

### 2.1. Cánceres hematológicos

Los cánceres hematológicos, también conocidos como neoplasias hematológicas o cánceres de la sangre, son un grupo de enfermedades malignas

que se originan en las células formadoras sangre y en las células del sistema inmunológico. Estas neoplasias afectan principalmente a la médula ósea, a la sangre periférica y al sistema linfático (3).

Existen diferentes divisiones de tumores sanguíneos, entre los que encontramos:

- Las **leucemias**, caracterizadas por la producción excesiva de glóbulos blancos anormales. Estas células invaden la medula ósea y la sangre, interfiriendo en la producción normal de las células sanguíneas (3,4). Las leucemias se dividen en:
  - Leucemia mieloide aguda (LMA)
  - Leucemia mieloide crónica (LMC)
  - Leucemia linfocítica aguda (LLA)
  - Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Los **linfomas**, como el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin, se caracterizan por la proliferación anormal de linfocitos en los ganglios linfáticos y otros órganos del sistema linfático (3,4).
- Los **mielomas**. Afectan a las células plasmáticas y se localizan principalmente en la medula ósea, pero no invaden la sangre periférica como lo hacen las leucemias (3,4).

Existen otras enfermedades hematológicas malignas, como las neoplasias mieloproliferativas (caracterizadas por la producción excesiva y descontrolada de células sanguíneas maduras, como glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas) y los síndromes mielodisplásicos (en los que se produce una cantidad insuficiente de células sanguíneas funcionales) (3). En el presente trabajo nos enfocaremos de manera detallada en la leucemia linfocítica crónica, describiendo sus características, diagnóstico y tratamiento.

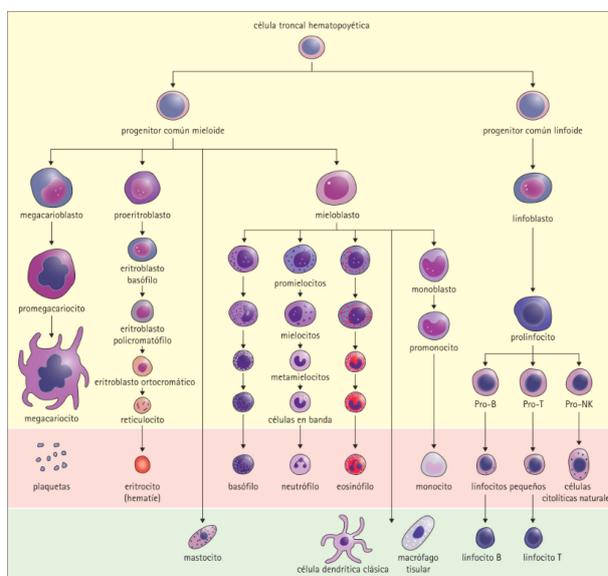
## **2.2. Leucemia linfocítica crónica (LLC)**

### **2.2.1. Características generales**

La leucemia linfocítica crónica (LLC), también denominada leucemia linfoblástica crónica o leucemia linfática crónica de células B, es una patología hematológica que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos B

monoclonales en la sangre periférica, en la médula ósea, en los tejidos linfoides y/o áreas extraganglionares. La LLC es la forma más frecuente de leucemia en adultos en los países occidentales, representando aproximadamente el 30% de los casos. Según datos de Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC), en España se estima que la tasa de incidencia es de unos 4,5 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes. Además, es más frecuente en personas mayores, ya que más del 70% de los diagnósticos se dan en mayores de 65 años, mientras que menos del 10% afectan a menores de 50 años (5).

Para comprender mejor los mecanismos patológicos implicados en la LLC, es fundamental conocer primeramente el proceso de hematopoyesis. La hematopoyesis es el proceso biológico mediante el cual se generan y desarrollan las células sanguíneas a partir de una célula madre hematopoyética pluripotente. La formación de las células sanguíneas cambia de localización según la etapa de desarrollo. En las primeras fases del embrión, se produce en el saco vitelino. Posteriormente, se lleva a cabo en el hígado fetal y, finalmente, en la médula ósea, donde se mantiene de forma permanente durante la vida adulta (6). Dentro de la hematopoyesis, la diferenciación celular es el mecanismo por el cual las células madre hematopoyéticas se especializan en distintos tipos celulares. Estas células madre pueden seguir dos principales trayectorias (*Figura 2*) (6,7):



**1. Línea mieloide**, que dará lugar a los eritrocitos (glóbulos rojos), plaquetas, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos.

**2. Línea linfóide**, que origina linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales (NK).

**Figura 2:** Esquema de la hematopoyesis: diferenciación de células troncales en líneas mieloide y linfóide, dando origen a células sanguíneas maduras. Extraído de (7)

La linfopoyesis es el proceso de desarrollo y maduración de la serie linfoide que comienza con la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en progenitores linfoides comunes (8). A partir de estos progenitores, se generan:

- **Linfocitos B:** que maduran en la médula ósea y participan en la respuesta inmunitaria humoral.
- **Linfocitos T:** migran al timo para su maduración y desempeñan un papel clave en la respuesta inmunitaria celular.
- **Células NK (Natural Killer):** Participan en la respuesta inmunitaria innata, identificando y destruyendo células infectadas o tumorales.

Durante la linfopoyesis, las células precursoras experimentan cambios morfológicos y funcionales, adquiriendo receptores específicos que les permiten desempeñar distintas funciones en el sistema inmunológico. Sin embargo, alteraciones en este proceso puede dar lugar a síndromes linfoproliferativos como la LLC (9). En la LLC, las células B CD5+ experimentan cambios malignos que los lleva a multiplicarse sin control. Este proceso comienza con la activación continua de las células B, lo que, sumado a la adquisición progresiva de mutaciones genéticas, lleva a la aparición de linfocitosis monoclonal de células B (LMB). La LMB se considera una etapa temprana de la LLC, en la que ya existe una proliferación anómala de linfocitos B, aunque todavía no se manifiesta como leucemia. Con el tiempo, esas células B monoclonales acumulan más alteraciones genéticas, lo que favorece su transformación en células cancerosas y la progresión hacia la LLC. Inicialmente, los linfocitos malignos se acumulan en la médula ósea y otros órganos linfoides provocando esplenomegalia (aumento del tamaño del bazo), hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado) y síntomas generales como fatiga, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso involuntaria y sensación de saciedad temprana. Además, muchos pacientes desarrollan hipogammaglobulinemia, una disminución en los niveles de inmunoglobulinas (10).

Este trabajo se centrará en la leucemia linfocítica crónica (LLC), abordando sus características clínicas, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, con especial

atención a las terapias dirigidas, con el objetivo de profundizar en su abordaje terapéutico y en los avances más recientes en el manejo de esta enfermedad.

### **2.2.2. Diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica**

El diagnóstico de la LLC se basa principalmente en la detección de una linfocitosis periférica absoluta superior a 5000 linfocitos por microlitro de sangre ( $>5 \times 10^9/L$ ), sostenida durante 3 meses. Este hallazgo suele ser fortuito, ya que muchos pacientes en estadios iniciales son asintomáticos (9).

Para confirmar la clonalidad de los linfocitos B anormales, se utiliza la citometría de flujo en sangre periférica, que permite identificar marcadores específicos en la superficie de los linfocitos circulantes, los cuales deben expresar (11):

- CD5: marcador inusual en linfocitos B, pero característico de la LLC.
- CD19, CD20 y CD23, típicos de las células B.

El análisis genético en sangre periférica es crucial para determinar el pronóstico de la enfermedad. Aproximadamente el 80% de los pacientes con LLC presentan alteraciones citogenéticas cuando se analiza su material genético mediante hibridación in situ (FISH). La anomalía más común es la delección del brazo largo del cromosoma 13q (del13q), que se asocia a un pronóstico favorable. A continuación, en frecuencia, se encuentra la trisomía del cromosoma 12, que suele tener un pronóstico intermedio. También se puede producir las delecciones del brazo largo del cromosoma 11 (del(11q)), y del brazo corto del cromosoma 17 (del(17p)) que se relacionan con un peor pronóstico (9).

Existen dos sistemas principales de estadificación de la LLC, utilizados para evaluar la progresión de la enfermedad y así poder orientar el tratamiento. Ambos se basan en la afectación de los órganos linfoides, pero tienen diferencias en la forma en que categorizan a los pacientes (12).

Por un lado, la Clasificación de Binet (Tabla 1) es usado principalmente en Europa y clasifica la enfermedad en tres estadios (A, B y C) según el número de áreas linfoides afectadas y la presencia de anemia o trombocitopenia (12).

En el estadio A, los pacientes tienen menos de tres áreas linfoides afectadas y no presentan anemia ni trombocitopenia, por lo que su pronóstico es favorable. En el estadio B, hay tres o más áreas linfoides afectadas, pero sin alteraciones significativas en los valores de hemoglobina o plaquetas, con un pronóstico intermedio. Finalmente, en el estadio C, los pacientes presentan anemia (hemoglobina < 10 g/dL) y/o trombocitopenia (plaquetas < 100.000/ $\mu$ L), lo que indica una enfermedad más avanzada y un peor pronóstico (12,13).

Estadio	Características hematológicas		Hallazgos clínicos	Supervivencia (años)
	Hb (g/dl)	Plaquetas ( $\times 10^3$ )		
<b>A</b>	$\geq 10$	$\geq 100$	<3	>10
<b>B</b>	$\geq 10$	$\geq 100$	>3	>8
<b>C</b>	<10	<100	Cualquier	6,5

**Tabla 1:** Clasificación de Binet (12).

Por otro lado, la Clasificación de Rai (Tabla 2), utilizado principalmente en Estados Unidos, clasifica la LLC en cinco niveles (del 0 al IV). Se basa en la presencia de linfocitosis en la sangre y medula ósea, así como el compromiso de ganglios linfáticos, hígado y bazo y la existencia de anemia o trombocitopenia (12,13).

Etapas	Caracterización de la LLC	Riesgo
<b>0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitosis absoluta (células linfocíticas &gt; 30%)</li> <li>• Sin adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia ni trombocitopenia</li> </ul>	Bajo
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitosis absoluta</li> <li>• Con adenomegalia</li> <li>• Sin hepatoesplenomegalia, anemia ni trombocitopenia</li> </ul>	Intermedio
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitosis absoluta</li> <li>• Con hepatomegalia o esplenomegalia, y adenomegalia o sin estas</li> </ul>	Intermedio
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitosis absoluta y anemia (hemoglobina &lt;11 g/dL)</li> <li>• Con o sin linfadenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia</li> </ul>	Alto
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitosis absoluta y trombocitopenia (100,000 por mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Con o sin linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia o anemia.</li> </ul>	Alto

**Tabla 2:** Clasificación de Rai (12).

### 2.2.3. Tratamiento convencional para la LLC

La leucemia linfocítica crónica ha experimentado un cambio significativo en su abordaje terapéutico a lo largo de las décadas, desde los primeros tratamientos basados en quimioterapia y radioterapia hasta las terapias más modernas de quimioinmunoterapia y terapias dirigidas. El inicio del tratamiento no se basa únicamente en el diagnóstico, sino en que la enfermedad sea activa o que el paciente presente síntomas que indiquen su progresión. Muchos pacientes son asintomáticos durante años, por lo que no requieren tratamiento inmediatamente en el momento del diagnóstico ya que suele tener un curso indolente (14). En pacientes con LLC asintomática en estadio temprano (Estadio A y B de Binet, Rai 0, I y II sin enfermedad activa) el tratamiento estándar es una estrategia de observación, ya que múltiples estudios han demostrado que el inicio del tratamiento con quimioterapéuticos no mejora la supervivencia del paciente. A lo largo del primer año de seguimiento, se realizan controles a los pacientes cada 3 meses que se basan en exámenes físicos y clínicos, hemogramas completos y recuentos diferenciales (11,12).

El inicio del tratamiento depende de diversos factores que indican la progresión de la enfermedad. De acuerdo con las directrices del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), los pacientes deben presentar al menos uno de los criterios establecidos para comenzar la terapia (Tabla 3) (15):

<b>Criterios para el comienzo del tratamiento en la LLC</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evidencia de insuficiencia medular, con aparición de anemia (&lt; 10 g/dl) o trombocitopenia (&lt; 100 × 10<sup>9</sup>/l)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenopatías voluminosas (≥ 10 cm), o en crecimiento progresivo o sintomáticas.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Esplenomegalia masiva (&gt;6 cm por debajo del reborde costal), o progresivo/sintomático.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento rápido del número absoluto de linfocitos, con tiempo de duplicación linfocitaria menor a 6 meses, en pacientes con cifras iniciales de linfocitos &gt; 30 × 10<sup>9</sup>/l. Este criterio debe ir acompañado de algún otro.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia o trombocitopenia autoinmune que no responde a tratamiento con corticoides.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntomas relacionados con la enfermedad como pérdida de peso no intencionada &gt; 10% en los 6 meses previos, sudoración nocturna, fiebre &gt; 38 °C, deterioro significativo general que impide trabajar o realizar actividades habituales.</li></ul>

**Tabla 3:** Criterios para el inicio del tratamiento en leucemia linfocítica crónica (15).

Una vez decidido el comienzo del tratamiento farmacológico, éste puede incluir quimioterapia citotóxica, radioterapia y/o quimioinmunoterapia.

### **A) Quimioterapia citotóxica**

La quimioterapia ha sido durante décadas el pilar fundamental del tratamiento para la LLC, aunque en los últimos años ha sido desplazada por terapias dirigidas más eficaces y con menos efectos adversos. A pesar de ello, sigue utilizándose en algunos pacientes, especialmente en combinación con inmunoterapia (quimioinmunoterapia) (14). Los primeros tratamientos para la LLC consistían en agentes alquilantes y los análogos de purinas, que dañan el ADN de las células tumorales e impiden su multiplicación. Normalmente, la quimioterapia se administra en ciclos, que incluyen un tiempo en el que se recibe el tratamiento y otro tiempo para que el cuerpo descanse y se recupere (16).

#### **A.1. Agentes alquilantes:**

Los agentes alquilantes actúan impidiendo la reproducción de las células al dañar su ADN mediante la transferencia de grupos alquilo. Entre los agentes alquilantes más utilizados en el tratamiento quimioterápico de la LLC encontramos el Clorambucilo, la Ciclofosfamida y la Bendamustina.

- **Clorambucilo:** Hoy en día, el clorambucilo está destinado a pacientes de edad avanzada, no candidatos a recibir otros tratamientos o con enfermedades asociadas y se usa principalmente combinado con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (11).
- **Ciclofosfamida:** Se utiliza como alternativa al Clorambucilo. Además, cuando se combina con análogos de las purinas, produce un efecto sumatorio beneficioso (11).
- **Bendamustina:** La bendamustina se utiliza en combinación con rituximab (BR) principalmente como primera línea en pacientes que no son candidatos ideales para tratamientos recomendados por la presencia de comorbilidades, una función renal comprometida o edad avanzada (11).

## **A.2. Análogos de purinas:**

Los análogos de purinas, como la fludarabina, se usan en el tratamiento de la LLC por su capacidad para bloquear la multiplicación de células tumorales. Son especialmente efectivos en pacientes menores de 65 años y sanos, y su eficacia mejora al combinarlos con otros fármacos como ciclofosfamida y rituximab (11).

Estos medicamentos tienen una gran limitación: no pueden diferenciar entre las células cancerosas y sanas del cuerpo, es decir, son inespecíficos. Eso significa que estos fármacos pueden dañar otras células del cuerpo que se dividen rápidamente, como las de la médula ósea, el revestimiento del sistema digestivo y los folículos capilares. Como consecuencia, aumentan los efectos secundarios como las náuseas, vómitos, diarrea, la caída del cabello y la disminución de los glóbulos blancos, la hemoglobina y las plaquetas. Debido a estos efectos y a la aparición de tratamientos más específicos, la quimioterapia citotóxica se usa hoy en día junto con otros fármacos, sobre todo cuando otras opciones han fallado (14).

### **B) Radioterapia**

Se trata de un tratamiento que, mediante rayos o partículas de alta energía, es capaz de destruir las células cancerosas. La radioterapia en la leucemia linfocítica crónica no es un tratamiento de primera línea. Sin embargo, en casos específicos, la radioterapia puede ser útil, especialmente para reducir el tamaño del bazo o ganglios linfáticos cuando se encuentran hinchados, para tratar complicaciones óseas, o para paliar síntomas en etapas avanzadas cuando otros tratamientos no son efectivos (17). Se usa en dosis bajas, ya que la LLC es una enfermedad sistémica y la radioterapia solo actúa localmente. Además, presenta múltiples efectos adversos como cansancio, náuseas y vómitos, riesgo de infecciones, diarrea y/o cambios en la piel del área tratada (17).

### **C) Inmunoterapia**

La inmunoterapia es una estrategia terapéutica que utiliza el sistema inmunológico para combatir las células malignas. Se emplean principalmente anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas específicas presentes en la

superficie de los linfocitos B, como la CD20, ayudando así al sistema inmunológico a eliminarlas con mayor precisión.

La CD20 es una proteína de membrana que se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Los anticuerpos monoclonales, tales como el Rituximab (el más común), el Obinutuzumab o el Ofatumumab, se unen a esta proteína, ayudando al sistema inmunológico a eliminar de forma más precisa las células malignas (18). Estos anticuerpos pueden utilizarse en combinación con quimioterapia convencional, dando lugar a la quimioinmunoterapia (iQMT), o incluso como terapia dirigida para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC (11).

Existen varios factores clave que actualmente guían la selección del tratamiento de primera línea o el tratamiento de rescate. Entre ellos, la delección del 17p (del((17p)), la mutación en el gen TP53 y el estado mutacional del gen IGHV son especialmente relevantes. Además, otros aspectos como la edad avanzada (>65 años), la presencia de comorbilidades y los objetivos terapéuticos del paciente también juegan un papel importante en la decisión del tratamiento más adecuado (11).

En pacientes que presentan un perfil genético, con un estado IGHV mutado (buen pronóstico) y que no tienen la delección o mutación del gen TP53, puede considerarse el uso de esquemas de quimioinmunoterapia cuando no sea posible administrar las terapias dirigidas por cualquier circunstancia (19).

- En pacientes jóvenes menores de 65 años se puede considerar el tratamiento con FCR (Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab) (19). Existen otras combinaciones con medicamentos similares a la fludarabina, como cladribina o pentostatina, que han mostrado efectos parecidos. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para saber si pueden reemplazar la fludarabina en el esquema FCR (12).
- En pacientes mayores de 65 años sin comorbilidades, FCR ha demostrado ser eficaz, pero con un mayor riesgo de infecciones graves en comparación con bendamustina más rituximab (BR). Por eso, en este grupo, la combinación BR puede considerarse una alternativa por su mayor tolerancia y menor toxicidad (12).

#### **D) Trasplante de células madre**

El trasplante autólogo, es decir de células madre hematopoyéticas del propio paciente, no se considera eficaz en el tratamiento de la LLC, por lo que no se recomienda su uso. El trasplante alogénico (células madre que provienen de un donante compatible) puede utilizarse en la LLC como una opción en casos concretos, como pacientes con mutación TP53 o del(17p) refractarios a la quimioinmunoterapia pero que han respondido a terapias dirigidas, así como en aquellos refractarios a todas las terapias o con transformación de Richter en remisión.

Hasta hace aproximadamente una década, el tratamiento estándar para todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) consistía en la combinación de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 (como rituximab, ofatumumab u obinutuzumab) con quimioterapia citotóxica (como fludarabina, ciclofosfamida o clorambucilo). Sin embargo, la introducción de terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas (como ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib o venetoclax) ha transformado profundamente el abordaje terapéutico de la LLC. Diversos ensayos clínicos han demostrado que estos tratamientos ofrecen mejoras estadísticamente significativas en las tasas de respuesta objetiva, así como en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, incluso en pacientes con alteraciones cromosómicas de mal pronóstico (14).

A lo largo de este trabajo se abordarán en detalle las nuevas terapias dirigidas que han transformado el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, analizando sus mecanismos de acción, eficacia clínica y su impacto en el manejo de la enfermedad.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo principal del presente trabajo es analizar las terapias dirigidas en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, describiendo tanto su mecanismo de acción como su eficacia clínica.

Por otro lado, los objetivos secundarios son:

- Comparar la eficacia y los efectos adversos de las terapias dirigidas frente a los tratamientos convencionales.
- Analizar los desafíos actuales y las perspectivas futuras para el desarrollo de nuevos tratamientos.

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la elaboración del presente trabajo, se realizó una revisión bibliográfica de artículos relacionados con las terapias dirigidas utilizadas en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Para ello, se llevó a cabo la búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de Pubmed, y en Scopus. Además, se han revisado las principales guías clínicas actuales sobre el manejo de LLC para complementar la información de los estudios.

Para la realización de la revisión sistemática, se utilizaron palabras clave con los respectivos términos MeSH "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" y "Molecular Targeted Therapy", empleando el conector AND entre los conceptos.

Además de utilizar los términos MeSH, se aplicaron filtros específicos por fecha de publicación, acotando los artículos a los publicados en los últimos 10 años. Con esto pretendemos incluir únicamente aquellos artículos que estén más actualizados sobre las terapias. Asimismo, se filtraron los artículos según el idioma, seleccionando aquellos que estuvieran escritos tanto en inglés como en español. Finalmente, se aplicó el filtro "Free full text" (en Pubmed) o "Open access" (en Scopus) para garantizar el acceso al texto completo de los artículos seleccionados, ya sea de forma gratuita o a través de un acceso mediante la institución Universidad Miguel Hernández.

Con todos estos criterios empleados, obtuvimos la siguiente ecuación de búsqueda en Pubmed:

```
("leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] AND "Molecular Targeted Therapy"[MeSH Terms]) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
```

Y la siguiente ecuación de búsqueda en Scopus:

( TITLE-ABS-KEY ( "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Molecular Targeted Therapy" ) ) AND PUBYEAR > 2014 AND PUBYEAR < 2026 AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) )

Los criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron para la selección de los artículos científicos fueron los siguientes:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron aquellos artículos que cumplieran con los siguientes criterios:

- Estudios que aborden específicamente el uso de las terapias dirigidas (como los inhibidores de BTK, PI3K, BCL-2 o anticuerpos monoclonales), tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos.
- Estudios que traten nuevas terapias emergentes o en fase de investigación, tales como los CAR-T o los inhibidores BTK no covalentes.
- Estudios publicados entre los años 2015 y 2025.
- Estudios escritos en inglés o español.
- Estudios realizados en humanos, concretamente en pacientes diagnosticados de leucemia linfocítica crónica.

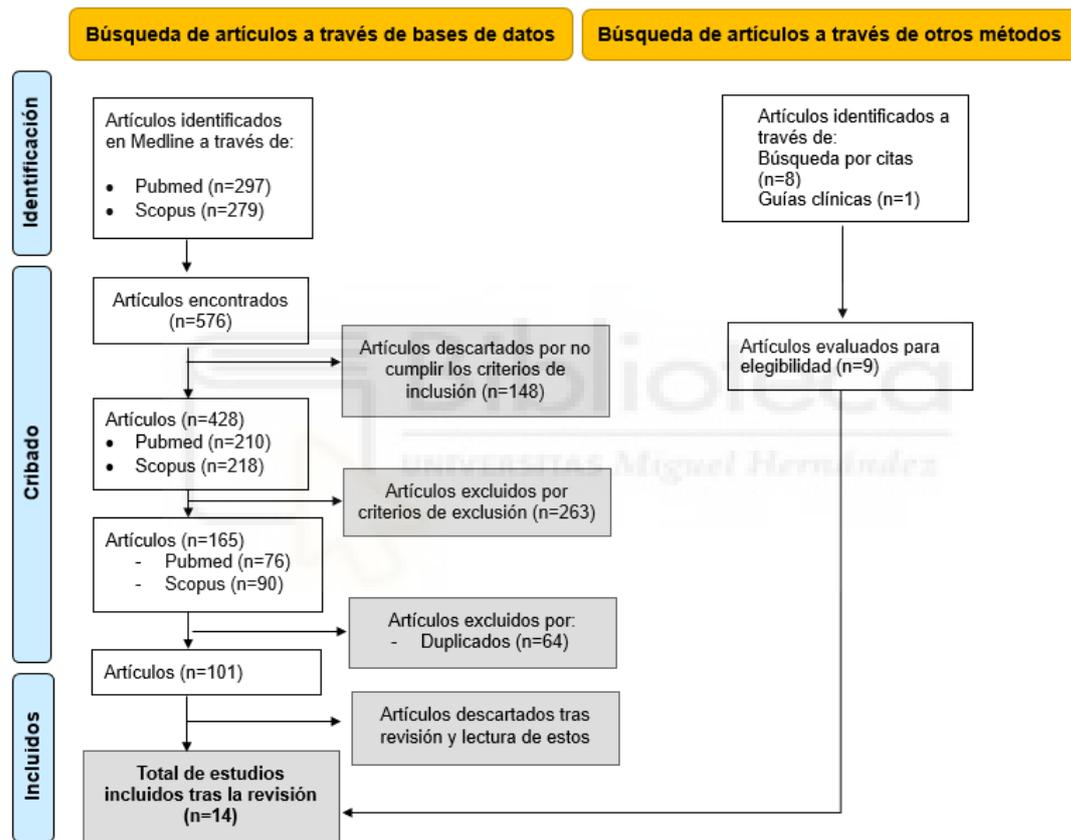
### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron aquellos estudios que presentaban alguna de las siguientes características:

- Artículos en los que la leucemia linfocítica crónica no constituía el objetivo principal del estudio, o aparecía como una enfermedad secundaria en el paciente.
- Estudios publicados antes del año 2015.
- Estudios que no tuvieran acceso libre al texto completo.

## 5. RESULTADOS:

A partir de la búsqueda realizada en ambas bases de datos utilizando las palabras claves anteriormente mencionadas, se obtuvieron inicialmente un total de 576 resultados. Tal y como se muestra en la Figura 3, tras aplicar los filtros específicos y los criterios de inclusión y exclusión definidos, se seleccionaron finalmente 12 artículos. De estos, 7 corresponden a citas relevantes que se extrajeron de 3 revisiones que fueron incluidos por su relevancia en el trabajo.



**Figura 3.** Diagrama de flujo PRISMA.

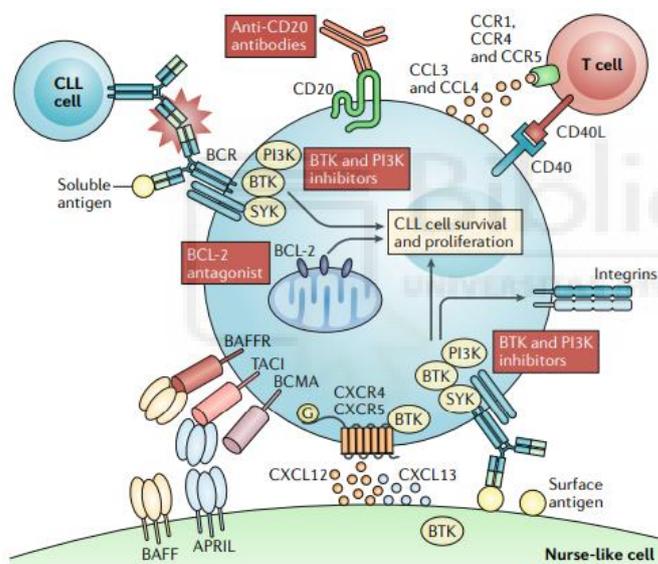
A continuación, se presentan los principales resultados obtenidos a partir del análisis de estos estudios, organizados según los grupos terapéuticos más relevantes dentro del tratamiento dirigido de la leucemia linfocítica crónica.

## TERAPIAS DIRIGIDAS EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Las terapias dirigidas se caracterizan por un mecanismo de acción que afecta no solo a la duración del tratamiento, sino también a la eficacia y seguridad.

En condiciones normales, las células B tienen en su superficie un receptor llamado BCR (Receptor de Células B) que se activa cuando detecta un antígeno, y desencadena una serie de señales internas (vía de señalización) que permiten a la célula B sobrevivir, dividirse o madurar según sea necesario (Figura 4). En la LLC esta vía de señalización está constantemente activa, incluso sin estímulo externo. Como consecuencia, las células leucémicas reciben señales constantes de proliferación, lo que provoca su acumulación y progresión de la enfermedad.

Para contrarrestarlo, se desarrollaron las terapias dirigidas, que tienen un



tamaño lo suficientemente pequeño como para entrar en la célula y bloquear las proteínas específicas en esta vía. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), inhibidores de PI3K, BCL-2 y anticuerpos monoclonales anti-CD20 (20).

**Figura 4:** Interacciones celulares y dianas terapéuticas en la leucemia linfocítica crónica (LLC).  
Extraído de: (21)

### 5.1. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK)

La tirosina quinasa de Bruton, o BTK en inglés, es una proteína citoplasmática que se expresa en la mayoría de las células hematopoyéticas, excepto en los linfocitos T y las células plasmáticas (20). Se activa mediante varios receptores de superficie, como los BCR, los receptores tipo Toll (TLR), los receptores de quimiocinas y los receptores Fc. Esta proteína desempeña un papel esencial en los linfocitos B, ya que regula funciones como la supervivencia, la proliferación y

la migración. Actualmente, todos los iBTK, entre los que encontramos el ibrutinib, el acalabrutinib y el zanubrutinib, actúan sobre su dominio quinasa, ya sea uniéndose de forma covalente (permanente) o no covalente (reversible) (22).

#### **a) Ibrutinib**

El ibrutinib fue el primer inhibidor covalente de BTK con administración oral de su clase. Su mecanismo de acción se basa en la unión de forma irreversible al residuo de cisteína C481 presente en la BTK, lo que impide la fosforilación de las quinasas que participan en la vía de señalización del BCR (20).

En un estudio retrospectivo se analizó a 180 pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con ibrutinib entre 2014 y 2019 en Estados Unidos, tanto en centros académicos como en redes comunitarias. El objetivo de dicho estudio fue evaluar cómo se modifican las dosis de ibrutinib en la práctica clínica, incluyendo reducciones de dosis, interrupciones temporales y abandonos definitivos del tratamiento (especialmente por reacciones adversas) (23).

De los 180 pacientes incluidos en el estudio, 56 recibieron ibrutinib como tratamiento de primera línea, mientras que 124 como tratamiento de recaída/refractarios (R/R). En el grupo de primera línea, el 25% de los pacientes experimentaron una reducción de la dosis, principalmente debido a efectos adversos. Además, el 34% suspendieron el tratamiento temporalmente, siendo las causas más frecuentes infecciones, trastornos gastrointestinales y neutropenia. Se notificaron también suspensiones del tratamiento de forma permanente (20%) principalmente por fibrilación auricular (23,24).

En pacientes con LLC en recaída/refractarios, el 27,8% presentó una reducción de la dosis, mayoritariamente por trastornos gastrointestinales, como diarrea y estomatitis, y por fatiga. Asimismo, un 40% de los pacientes suspendieron temporalmente el tratamiento debido a efectos adversos, especialmente infecciones y trastornos gastrointestinales. Finalmente, se informó de la interrupción del tratamiento permanentemente en el 40% de los pacientes, de nuevo debido principalmente a efectos adversos, aunque también a la progresión de la enfermedad (23). En la *Tabla 4* se resumen los principales resultados del

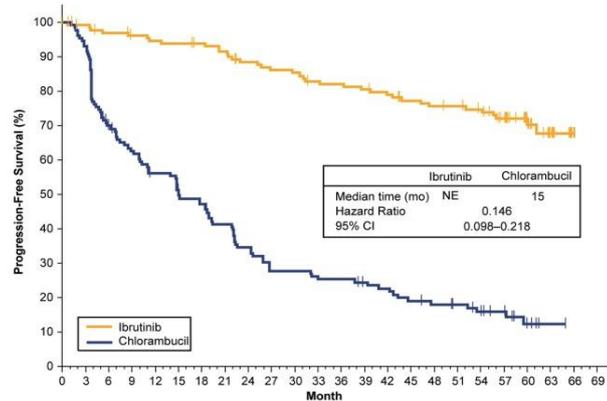
estudio, con los porcentajes de reducción de dosis, de suspensiones temporales e interrupciones definitivas, y los motivos que han llevado a ello (23).

	Primera línea (n=56)	Recaída/Refractario (n=124)
<b>Reducción de dosis</b>	25% (20)	27,4% (24)
<b>Motivo principal</b>	79% EA	88% EA
<b>EA frecuentes en reducción</b>	7% interacciones farmacológicas - Trastornos GI (18%) - Fibrilación auricular (18%) - Fatiga (27%) - Artralgia/mialgia (27%)	- GI (43%): diarrea y estomatitis - Fatiga (23%) - Artralgia/mialgia (17%) - Anormalidades hematológicas (27%): neutropenia o trombocitopenia.
<b>Suspensión temporal</b>	34% (14)	40% (23)
<b>Motivo principal</b>	74% EA	76% EA
<b>EA frecuentes en suspensión</b>	- Infecciones (14%) - GI (14%) - Neutropenia (14%)	- Infecciones (24%) - Trastornos GI (21%)
<b>Interrupción definitiva</b>	20%	40%
<b>Motivo principal</b>	73% EA	58% EA
<b>EA frecuentes en interrupción</b>	- Trastornos GI (31%) - Fibrilación auricular (24%) - Infecciones (21%) - Anormalidades hematológicas (17%): neutropenia y trombocitopenia.	- Fibrilación auricular (25%) - Infecciones (13%) - Anemia (13%) - Fatiga (13%)

**Tabla 4:** Frecuencia y causas de modificaciones del tratamiento con ibrutinib en pacientes con LLC en primera línea y recaída/refractarios (23).

Por otro lado, el ensayo RESONATE-2, un estudio de fase 3, comparó la eficacia y seguridad de ibrutinib frente a clorambucilo como tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 65 años con LLC o linfoma linfocítico de células pequeñas. En el estudio, 269 pacientes fueron asignados al azar para recibir el tratamiento en monoterapia con ibrutinib (n=136) o clorambucilo (n=133). El 53 % de los pacientes presentó al menos una alteración genómica de alto riesgo, como mutación de TP53, del(11q) o IGHV no mutado. Tras 5 años de seguimiento, el 58% tratados con ibrutinib seguían en tratamiento, mientras que el 41% lo había interrumpido. En el grupo de clorambucilo, la mayoría (96 pacientes) tuvo progresión de la enfermedad, y de estos, 75 cambiaron a ibrutinib (25).

Como podemos ver en la *Figura 5*, el ibrutinib logra mantener un porcentaje mayor de pacientes libres de progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) no se alcanzó con ibrutinib (es decir, la mayoría seguía sin progresión), mientras que en el caso del clorambucilo fue de solo 15 meses. A los 5 años (60 meses), el 70% de los tratados con ibrutinib seguían vivos y sin progresión, frente a solo el 12% con clorambucilo. Además, el Hazard Ratio (HR) de 0,146 indica que los pacientes tratados con ibrutinib tenían un 85% menos riesgo de sufrir progresión en comparación con el quimioterápico (25).



**Figura 5:** Supervivencia libre de progresión en pacientes con LLC tratados con ibrutinib o clorambucilo.(25)

Los resultados muestran que el ibrutinib logró una tasa de respuesta global (ORR) del 92%. En pacientes con del(11q), la ORR alcanzó el 100%, mientras que en los pacientes sin esta deleción fue del 90%. Del mismo modo, el fármaco demostró una alta eficacia tanto en pacientes con IGHV mutado (88%) como no mutado (95%). Estos datos confirman que ibrutinib mantiene una alta actividad clínica independientemente del perfil genético de riesgo (25).

Durante el tratamiento con ibrutinib, los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (50 %), tos (36 %) y fatiga (36 %), Entre los efectos adversos clínicamente relevantes destacaron la hipertensión (26 %, con un 9 % de grado 3), la fibrilación auricular (16 %, con un 5 % de grado 3) y las hemorragias mayores (11 %, con un 6 % de grado 3 y 1 % de grado 4), muchas de las cuales se asociaron al uso de anticoagulantes. Estos efectos adversos fueron en su mayoría manejables, con tendencia a reducirse en los años posteriores (25)

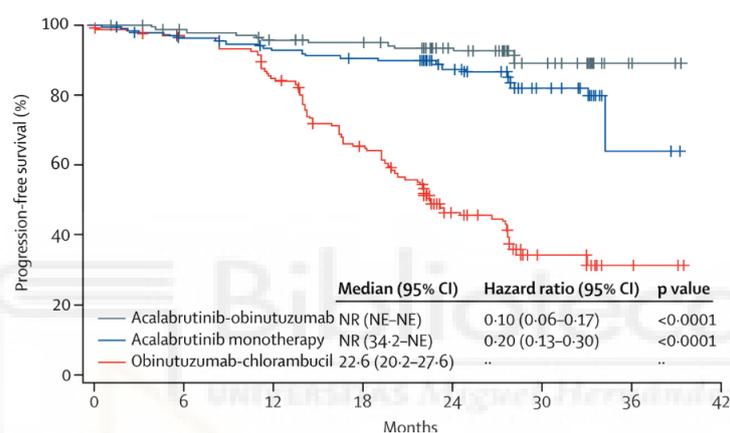
### **b) Acalabrutinib**

El acalabrutinib actúa bloqueando de forma más irreversible y selectiva la proteína BTK, lo que significa que afecta en menor medida a otras proteínas del cuerpo y, por tanto, reduce los efectos secundarios. Su uso ha sido aprobado por la FDA y otras agencias reguladoras incluso en personas que tienen alteraciones genéticas de mal pronóstico como la deleción del 17p o la mutación en TP53 (20).

En el estudio ELEVATE-TN se evaluaron a 535 pacientes que fueron asignados aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: 179 con acalabrutinib-

obinutuzumab (un anti-CD20), 179 con acalabrutinib en monoterapia y 177 con obinutuzumab-clorambucilo. La mayoría de los pacientes eran mayores de 65 años y un alto porcentaje presentaba factores de mal pronóstico, como del(17p) (9%), del(11q) (18%), mutación en TP53 (11%) o IGHV no mutado (63%) (26).

Tras un seguimiento de unos 28,3 meses, el tratamiento con acalabrutinib combinado con obinutuzumab fue significativamente más eficaz que la combinación obinutuzumab-clorambucilo en prolongar la SLP. A los 24 meses, la SLP fue del 93 % con acalabrutinib-obinutuzumab, del 87 % con acalabrutinib, y del 47 % con el tratamiento tradicional de obinutuzumab-clorambucilo (*Figura 6*) (26).



**Figura 6:** Estimaciones de Kaplan-Meier del porcentaje de supervivencia libre de progresión (SLP) de los tres grupos de tratamiento (26).

Además, la duración media sin progresión no se alcanzó en los grupos que recibieron acalabrutinib (es decir, seguían sin recaer cuando terminó el seguimiento), mientras que los del obinutuzumab-clorambucilo sí recayeron en un promedio de 22,6 meses (26).

La *Tabla 5* muestra los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib en monoterapia y obinutuzumab-clorambucilo. El dolor de cabeza, la diarrea y la neutropenia fueron frecuentes en los grupos que incluían acalabrutinib, mientras que la neutropenia severa fue más alta con obinutuzumab-clorambucilo (41,4%). Otros efectos como fatiga, contusión y artralgia fueron más comunes con los tratamientos que contenían acalabrutinib (26).

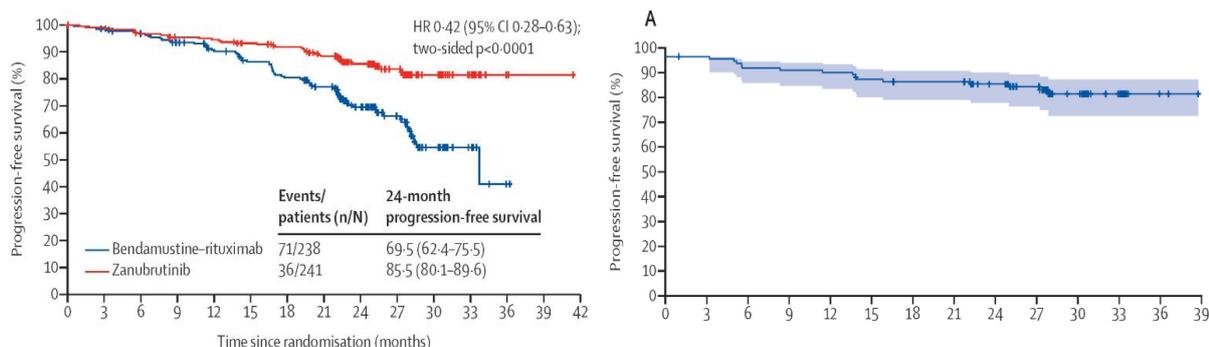
	Acalabrutinib-obinutuzumab (n=178)			Monoterapia con acalabrutinib (n=179)			Obinutuzumab-clorambucilo (n=169)		
	Cualquier grado	Grado 1-2	Grado ≥3	Cualquier grado	Grado 1-2	Grado ≥3	Cualquier grado	Grado 1-2	Grado ≥3
Dolor de cabeza	71 (39,9%)	69 (38,8%)	2 (1,1%)	66 (36,9%)	64 (35,8%)	2 (1,1%)	20 (11,8%)	20 (11,8%)	0
Diarrea	69 (38,8%)	61 (34,3%)	8 (4,5%)	62 (34,6%)	61 (34,1%)	1 (0,6%)	36 (21,3%)	33 (19,5%)	3 (1,8%)
Neutropenia	56 (31,5%)	3 (1,7%)	53 (29,8%)	19 (10,6%)	2 (1,1%)	17 (9,5%)	76 (45,0%)	6 (3,6%)	70 (41,4%)
Fatiga	50 (28,1%)	47 (26,4%)	3 (1,7%)	33 (18,4%)	31 (17,3%)	2 (1,1%)	29 (17,2%)	28 (16,6%)	1 (0,6%)
Contusión	42 (23,6%)	42 (23,6%)	0	27 (15,1%)	27 (15,1%)	0	7 (4,1%)	7 (4,1%)	0
Artralgia	39 (21,9%)	37 (20,8%)	2 (1,1%)	28 (15,6%)	27 (15,1%)	1 (0,6%)	8 (4,7%)	6 (3,6%)	2 (1,2%)
Tos	39 (21,9%)	39 (21,9%)	0	33 (18,4%)	32 (17,9%)	1 (0,6%)	15 (8,9%)	15 (8,9%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	38 (21,3%)	34 (19,1%)	4 (2,2%)	33 (18,4%)	33 (18,4%)	0	14 (8,3%)	13 (7,7%)	1 (0,6%)
Náuseas	36 (20,2%)	36 (20,2%)	0	40 (22,3%)	40 (22,3%)	0	53 (31,4%)	53 (31,4%)	0

**Tabla 5:** Eventos adversos más frecuentes en pacientes tratados con acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib en monoterapia u obinutuzumab-clorambucilo (26).

### c) Zanubrutinib

El zanubrutinib es un medicamento muy potente, selectivo y su efecto es irreversible (se une permanentemente a la BTK) (20). Fue aprobado en 2023 por la EMA y la FDA como tratamiento para la LLC basándose en los resultados del ensayo clínico de fase III SEQUOIA, en el que se estudió el uso de zanubrutinib en pacientes con LLC que presentaban del(17p). Para ello, se incluyeron 590 pacientes, de los cuales 111 presentaban del(17p) y fueron directamente asignados al grupo C. Los 479 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo A (n=241) que recibió zanubrutinib y el grupo B (n=238) que recibió bendamustina-rituximab (*Figura 7*) (27).

La tasa estimada de supervivencia libre de progresión fue del 85,5% en el grupo A y del 69,5% en el grupo B a los 24 meses, independientemente de la edad, el sexo o el estado de enfermedad de alto riesgo (estadio C de Binet, enfermedad voluminosa o presencia de gen *IGHV no mutado*) (*Figura 7A*). En el caso del grupo C, a los 24 meses el comité estimó que el 88,9 % de los pacientes seguía sin progresión de la enfermedad. Además, la mediana de supervivencia libre de progresión no se había alcanzado en ese momento (*Figura 7B*) (27).



**Figura 7:** (A) Estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en todos los pacientes sin la delección del(17p), asignados aleatoriamente a los grupos A o B. (B) Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en los pacientes del grupo C (27)

En cuanto a los efectos adversos, el 14 % de los pacientes que recibieron zanubrutinib y el 36 % de los que recibieron bendamustina-rituximab (BR) necesitaron reducciones de dosis. La neutropenia grave (de grado 3 o superior) fue uno de los efectos adversos más frecuentes especialmente en el grupo B (51%) en comparación con zanubrutinib (12% en el grupo A y 16% en el grupo C). Las infecciones de grado 3 o superior fueron similares entre los grupos (16 % en grupo A ,19 % en grupo B y 17% en el grupo C), siendo aún más frecuentes las infecciones de grado 1-2 en todos los grupos. La fibrilación auricular y los eventos hemorrágicos graves fueron poco comunes. Sin embargo, se observó un mayor desarrollo de segundas neoplasias en los pacientes con zanubrutinib (27). En la *Tabla 6* se resumen los efectos adversos más comunes:

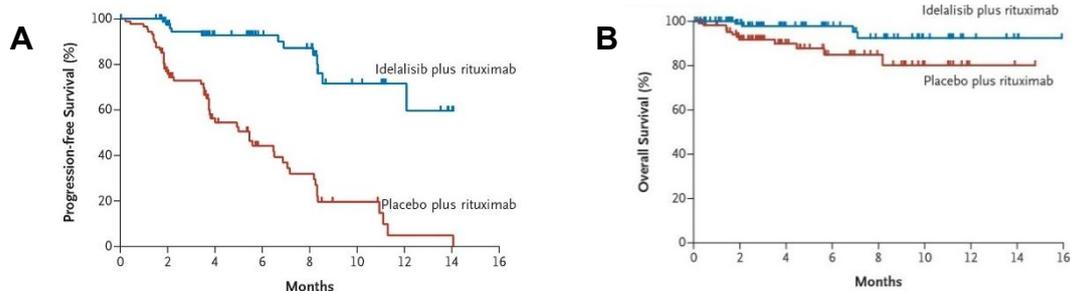
	Grupo A, zanubrutinib (n=240)		Grupo B, bendamustina-rituximab (n=227)		Grupo C, zanubrutinib (n=111)	
	Grado 1-2	Grado 3 o superior	Grado 1-2	Grado 3 o superior	Grado 1-2	Grado 3 o superior
<b>CUALQUIER</b>	98 (41%)	126 (53%)	37 (16%)	181 (90%)	48 (43%)	61 (55%)
<b>GRAVES</b>	<b>88 (37%)</b>		<b>113 (49%)</b>		<b>45 (41%)</b>	
Anemia	11(4%)	1 (<1%)	38 (17%)	4 (2%)	6 (5%)	0
Artralgia	10 (13%)	2 (1%)	19 (8%)	1 (<1%)	21 (19%)	1(1%)
Diarrea	32 (13%)	2 (1%)	26 (12%)	4 (2%)	18 (16%)	1(1%)
Fibrilación auricular	7 (3%)	1 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)	1 (1%)	4 (4%)
Neutropenia	10 (4%)	28 (12%)	13 (6%)	116 (51%)	3 (3%)	18 (16%)
Trombocitopenia	6 (3%)	5 (2%)	22 (10%)	18 (8%)	7 (6%)	1 (<1%)
Hipertensión	19 (8%)	15 (6%)	13 (6%)	11 (5%)	6 (5%)	6 (5%)
<b>Infecciones</b>	<b>110 (46%)</b>	<b>39 (16%)</b>	<b>84 (37%)</b>	<b>43(19%)</b>	<b>60 (54%)</b>	<b>19 (17%)</b>
Fatiga	25 (10%)	3 (1%)	34 (15%)	2 (1%)	9 (8%)	1 (1%)
Pirexia	17 (7%)	0	52 (23%)	8 (4%)	7 (6%)	1 (1%)
Otros cánceres	31 (13%)	17 (7%)	20 (9%)	7 (3%)	24 (22%)	7 (6%)
<b>Todos los eventos adversos hemorrágicos (hematomas, hemorragias mayores y menores)</b>	<b>99 (41%)</b>	<b>9 (4%)</b>	<b>21 (9%)</b>	<b>4 (2%)</b>	<b>51 (46%)</b>	<b>6 (5%)</b>

**Tabla 6:** Efectos adversos comunes en los tres grupos de tratamiento (27).

## 5.2. Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)

Los PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasas) son una familia de enzimas que ayudan a regular funciones celulares como la proliferación, diferenciación y supervivencia. La vía de señalización PI3K es una de las más comúnmente alteradas en muchos tipos de cáncer (20). Hay 4 clases de PI3K, pero la más relevante en la LLC es la clase 1, formada por dos partes: una subunidad reguladora y una subunidad catalítica que tiene varias isoformas. Las isoformas p110 $\gamma$  y p110 $\delta$  son las más expresadas en los linfocitos, siendo p110 $\delta$  clave en las células B malignas (28). Entre los principales inhibidores de la vía PI3K se encuentran idelalisib, utilizado actualmente en la LLC, y duvelisib, que, aunque fue aprobado para la LLC recidivante, actualmente ha sido excluido de los algoritmos más recientes debido a los efectos adversos asociados a su uso.

En un estudio de fase 3 (NCT01539512), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó en 220 pacientes la eficacia y seguridad de idelalisib en combinación con rituximab frente a rituximab más placebo en pacientes con LLC recidivante. La mayoría de los pacientes (más del 80%) presentaban IGHV no mutado y más del 40% presentaban del(17p). Los resultados mostraron que la combinación de idelalisib y rituximab mejoró significativamente la SLP. Además, la tasa de respuesta global fue del 81% en el grupo con idelalisib frente al 13% en el grupo placebo. La supervivencia global (SG) también fue mejor en el grupo idelalisib junto con rituximab, con un 92% de los pacientes vivos a los 12 meses, en comparación con el 80% en el grupo placebo (*Figura 8*) (20,29)



**Figura 8:** Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global en ambos grupos (B) (29).

Durante el tratamiento, más del 90% de los pacientes pres al menos un evento adverso. En el grupo que recibió idelalisib, los efectos adversos más comunes

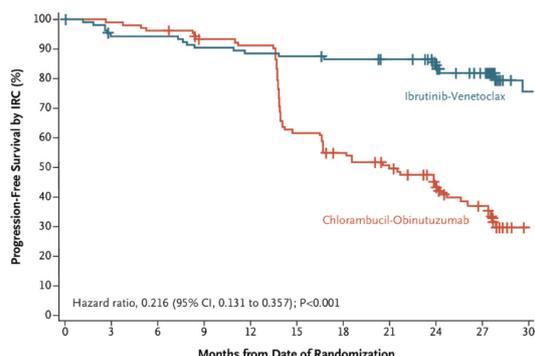
fueron fiebre, fatiga, náuseas, escalofríos y diarrea. En el grupo placebo, los efectos fueron similares, aunque destacaron las reacciones a la infusión, la fatiga, la tos, las náuseas y la dificultad para respirar. La mayoría de estos eventos fueron de intensidad leve o moderada (grado 2 o menor) (29). Los eventos adversos graves afectaron al 40 % de los pacientes tratados con idelalisib y al 35 % del grupo placebo, siendo los más comunes la neumonía, la fiebre y la neutropenia febril. Además, se registraron elevaciones de transaminasas en el 79 % de los casos (54 % de grado 3 o superior) y alteraciones hematológicas como anemia, trombocitopenia y neutropenia. La toxicidad fue la principal causa de suspensión del tratamiento, seguida por la progresión de la enfermedad (29).

### **5.3. Inhibidores de BCL-2**

Las células en la LLC dependen en gran medida de la proteína antiapoptótica BCL-2 para su supervivencia. Los inhibidores de BCL-2, como venetoclax, actúan bloqueando esta proteína, reactivando así la apoptosis de las células tumorales y evitando la supervivencia de las células malignas, ya sea en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos (28).

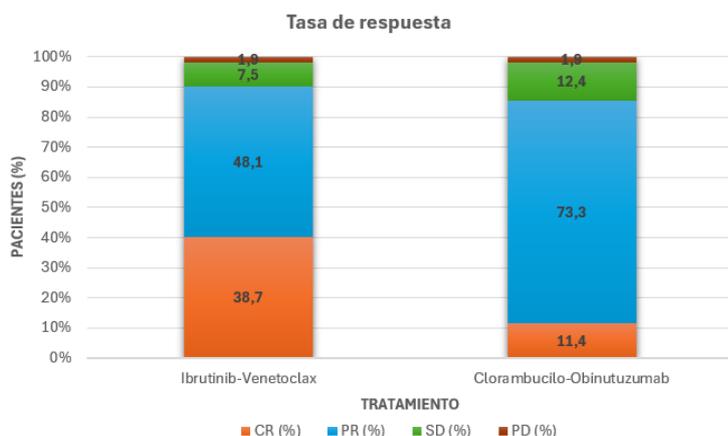
El ensayo GLOW, un estudio de fase III, comparó ibrutinib más venetoclax frente a quimioinmunoterapia estándar (clorambucilo-obinutuzumab) en pacientes con LLC no tratados previamente y que eran mayores o con comorbilidades. En total participaron 211 pacientes en el estudio, de los cuales 106 fueron asignados al grupo que recibió ibrutinib-venetoclax y los otros 105 al grupo que recibió iQMT. La mayoría de los pacientes tenía IGHV no mutado y una proporción menor presentaba del(11q) o mutaciones en el gen TP53 (24).

Se observó a los 24 meses una SLP significativamente mayor en los pacientes que recibieron la terapia dirigida, con un 84,4% frente a un 44,1%. La mediana de SLP no se alcanzó aún con ibrutinib-venetoclax, lo que indica que la mayoría de los pacientes seguía sin progresión en el momento del análisis. Sin embargo, la mediana de SLP en el grupo estándar fue de 21 meses (*Figura 9*) (24).



**Figura 9:** Supervivencia libre de progresión en el estudio GLOW de ambos grupos de tratamiento (24).

Un aspecto clave del estudio fue el análisis del valor pronóstico de la enfermedad mínima residual (EMR) y del estado mutacional de IGHV. En los pacientes con IGHV mutado, se observó una SLP superior, independientemente de si lograban EMR indetectable o no. Esto sugiere que estos pacientes tienen una biología de la enfermedad más favorable y que alcanzar EMR no es tan crítico en su caso. Sin embargo, en los pacientes con IGHV no mutado, solo los que alcanzaron una EMR indetectable lograron tasas de SLP similares, mientras que quienes no la alcanzaron presentaron mayor riesgo de progresión. Por tanto, esto refuerza la importancia de alcanzar respuestas profundas (EMR indetectable) en pacientes con LLC más agresiva (IGHV no mutado). Además de retrasar la progresión de la enfermedad, la combinación de ibrutinib y venetoclax también logró una mayor tasa de respuestas completas (CR) en comparación con la quimioinmunoterapia, que en contraposición consiguió mayor porcentaje de remisiones parciales (*Figura 10*). Sin embargo, la tasa de respuesta global (ORR) fue similar en ambos grupos (86,8 vs 84,8) (24).



**Figura 10:** Tasa de respuesta para pacientes tratados con ibrutinib-venetoclax y clorambucilo-obinutuzumab, siendo CR remisión completa, PR remisión parcial, SD enfermedad estable y PD progresión de la enfermedad (24).

Los efectos adversos más comunes con ibrutinib-venetoclax fueron la diarrea y la neutropenia. En cambio, con la iQMT los efectos secundarios más frecuentes fueron la neutropenia y las reacciones a la infusión. En ambos grupos, muchos

pacientes experimentaron efectos adversos de grado 3 o superior, siendo la neutropenia el más común. También se observaron infecciones importantes (como neumonía) y fibrilación auricular, sobre todo con ibrutinib-venetoclax. Este grupo también tuvo más casos de suspensión (Tabla 7) (24).

Adverse Events* — n (%)	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)	Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)
Diarrhea	54 (50.9)	13 (12.4)
Neutropenia <sup>†</sup>	44 (41.5)	61 (58.1)
Nausea	28 (26.4)	27 (25.7)
Anemia	19 (17.9)	19 (18.1)
Rash	18 (17.0)	7 (6.7)
Urinary tract infection	17 (16.0)	5 (4.8)
Fatigue	16 (15.1)	10 (9.5)
Edema peripheral	16 (15.1)	3 (2.9)
Vomiting	15 (14.2)	14 (13.3)
Atrial fibrillation	15 (14.2)	2 (1.9)
Decreased appetite	14 (13.2)	6 (5.7)
Hypertension	14 (13.2)	5 (4.8)
Upper respiratory tract infection	13 (12.3)	14 (13.3)
Thrombocytopenia	12 (11.3)	28 (26.7)
Arthralgia	12 (11.3)	7 (6.7)
Epistaxis	12 (11.3)	3 (2.9)
Pneumonia	11 (10.4)	10 (9.5)
Constipation	11 (10.4)	7 (6.7)
Hyperphosphatemia	11 (10.4)	0
Cough	9 (8.5)	11 (10.5)
Pyrexia	7 (6.6)	20 (19.0)
Chills	2 (1.9)	12 (11.4)
Infusion-related reaction	0	31 (29.5)

**Tabla 7:** Resumen de los efectos adversos de cualquier grado en ambos grupos de tratamiento (24).

#### 5.4. Anticuerpos monoclonales anti-CD20

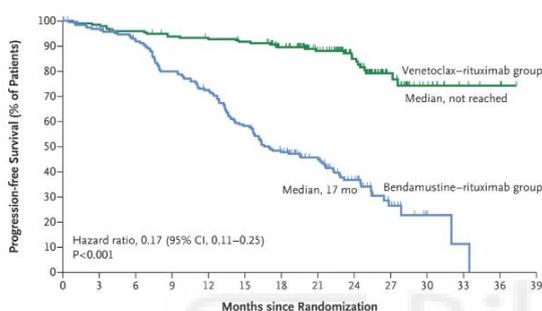
Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 se unen a la CD20 y desencadenan una serie de mecanismos para eliminar a los linfocitos B: pueden inducir la muerte celular directa, activar el sistema del complemento y modular la respuesta inmunitaria. Existen anticuerpos monoclonales anti-CD20 de tipo I (rituximab, ofatumumab), que activan fuertemente el complemento, y de tipo II (obinutuzumab), que inducen directamente la muerte celular (28).

##### a) Rituximab

Rituximab se utiliza en combinación con otros fármacos para potenciar la destrucción de linfocitos B. Se emplea en combinación con quimioterapia (como fludarabina o bendamustina) en pacientes jóvenes y en buen estado general, o junto a venetoclax o idelalisib en pacientes en recaída o con mutaciones (28).

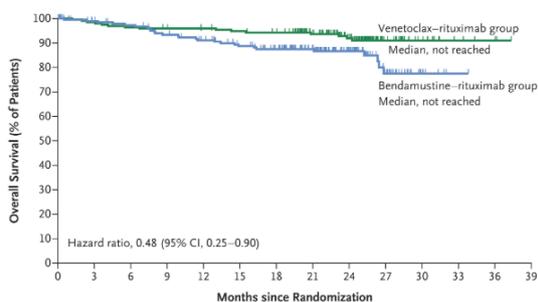
En el ensayo de fase 3 MURANO se evaluó el beneficio de venetoclax en combinación con rituximab en comparación con la quimioterapia estándar

(bendamustina + rituximab) en participantes con LLC en recaída o refractaria. Se incluyeron 389 pacientes en el estudio y se distribuyeron al azar en dos grupos: 194 pacientes recibieron venetoclax-rituximab y 195 pacientes recibieron BR. Tras un seguimiento de casi 24 meses, el tratamiento con venetoclax-rituximab (VenR) mostró una SLP significativamente mayor que el tratamiento con BR. La mediana de SLP no se alcanzó con VenR (más de la mitad de los pacientes seguían sin progresión), mientras que en el grupo BR fue de 17 meses. La tasa de SLP a los 2 años fue del 84,9% con VenR frente al 36,3% con BR (*Figura 11*). Esta ventaja se mantuvo incluso en pacientes con delección del 17p (30).



**Figura 11:** Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes tratados con venetoclax-rituximab frente a bendamustina-rituximab. El grupo de venetoclax mostró una SLP significativamente superior (30).

Los pacientes tratados con VenR mostraron una supervivencia global (OS) superior a los tratados con BR, con una tasa del 91,9% frente al 86,6% a los 24 meses (*Figura 12*). Además, la supervivencia libre de eventos también fue significativamente mejor con VenR (84,9% frente a 34,8%) (30).



**Figura 12:** Supervivencia global (OS) en pacientes tratados con venetoclax-rituximab frente a bendamustina-rituximab (30).

En cuanto a seguridad, la mayoría de los pacientes en ambos grupos experimentaron algún efecto adverso, siendo la neutropenia el más común, especialmente con VenR (60,8% frente a 44,1%) (*Tabla 8*). Aunque VenR tuvo más casos de neutropenia de grado 3-4, las infecciones graves y la neutropenia febril fueron menos frecuentes que con BR. El síndrome de lisis tumoral fue poco frecuente y en general leve, sin nuevas señales de seguridad importantes (30)

	Venetoclax plus rituximab N=194	Bendamustine plus rituximab N=188
Patients with ≥1 adverse event, n (%)	194 (100.0)	185 (98.4)
Total number of adverse events	978	907
<b>Adverse events occurring in &gt;10% of patients in either arm, n (%)</b>		
Neutropenia	118 (60.8)	83 (44.1)
Diarrhea	77 (39.7)	31 (16.5)
Nausea	41 (21.1)	64 (34)
Anemia	30 (15.5)	43 (22.9)
Fatigue	34 (17.5)	39 (20.7)
Upper respiratory tract infection	43 (22.2)	29 (15.4)
Thrombocytopenia	26 (13.4)	42 (22.3)
Pyrexia	29 (14.9)	38 (20.2)
Cough	35 (18)	31 (16.5)
Constipation	27 (13.9)	39 (20.7)
Infusion-related reaction	16 (8.2)	45 (23.9)
Pneumonia	18 (9.3)	22 (11.7)
Headache	21 (10.8)	19 (10.1)
Vomiting	16 (8.2)	23 (12.2)
Rash	14 (7.2)	24 (12.8)
Bronchitis	20 (10.3)	13 (6.9)
Insomnia	21 (10.8)	12 (6.4)
Nasopharyngitis	22 (11.3)	10 (5.3)
Febrile neutropenia	7 (3.6)	19 (10.1)

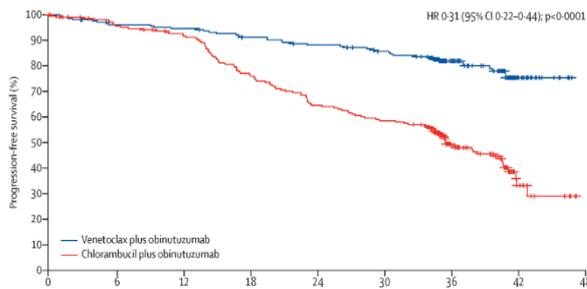
**Tabla 8:** Incidencia de los efectos adversos en el estudio (todos los grados) (30)

### b) Obinutuzumab

Obinutuzumab es un anti-CD20 de tipo II que se utiliza en combinación con otros fármacos (como venetoclax, acalabrutinib o clorambucilo) para tratar la LLC y ciertos linfomas, especialmente en pacientes mayores o con comorbilidades.

El estudio CLL14 es un ensayo de fase 3 aleatorizado que incluyó a 432 pacientes con LLC de mal pronóstico. De ellos, 216 pacientes fueron asignados al grupo que recibió venetoclax con obinutuzumab, y los otros 216 al grupo que recibió clorambucilo con obinutuzumab, con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de ambos tratamientos (31).

Tras un seguimiento de unos 40 meses, el tratamiento con venetoclax-obinutuzumab fue significativamente más eficaz que clorambucilo-obinutuzumab para prolongar la SLP, independientemente de factores de riesgo como mutación del IGHV. En el grupo con venetoclax, solo el 19 % de los pacientes tuvo progresión o falleció, frente al 52 % con clorambucilo. A los 3 años, el 82 % de los tratados con venetoclax seguía libre de progresión, frente al 49,5 % en el otro grupo (*Figura 13*). A pesar de esta diferencia en SLP, la supervivencia global fue similar en ambos grupos. Además, menos pacientes con venetoclax necesitaron un tratamiento de segunda línea, lo que refuerza su eficacia a largo plazo (31).



**Figura 13:** Supervivencia libre de progresión en los dos grupos de tratamiento (31).

Ambos tratamientos mostraron una alta frecuencia de efectos adversos, siendo la neutropenia el más común y grave en ambos grupos (53% de grado 3 o más en el grupo de venetoclax y 57% en el de clorambucilo). Las reacciones relacionadas con la infusión fueron más comunes con clorambucilo (44%) que con venetoclax (36%). Sin embargo, este último se asoció con un mayor número de efectos adversos graves (31). Entre los síntomas más habituales se encontraron náuseas, diarrea, anemia, fatiga y tos, en su mayoría leves o moderados. También se observaron algunos casos de neumonía, alteraciones hepáticas, hipertensión y niveles elevados de glucosa, más frecuentes con venetoclax. En conjunto, ambos esquemas mostraron perfiles de toxicidad importantes y similares, siendo la neutropenia el principal efecto adverso (31).

### c) Ofatumumab

Aunque el ofatumumab desempeñó un papel importante en el tratamiento de la LLC en el pasado, las terapias dirigidas más recientes han sustituido progresivamente al ofatumumab en el manejo de la LLC, que han demostrado mayor eficacia y seguridad. El ensayo RESONATE, un estudio de fase 3, comparó ibrutinib en monoterapia frente a ofatumumab en pacientes con LLC recidivante o refractaria. Los resultados iniciales y el seguimiento prolongado (mediana de 44 meses) confirmaron la superioridad de ibrutinib en SLP, SG y tasa de respuesta, incluso en pacientes con del(17p) o IGHV no mutado, marcando un cambio importante hacia las terapias dirigidas orales (22).

## 5.5. Algoritmos terapéuticos y líneas de tratamiento

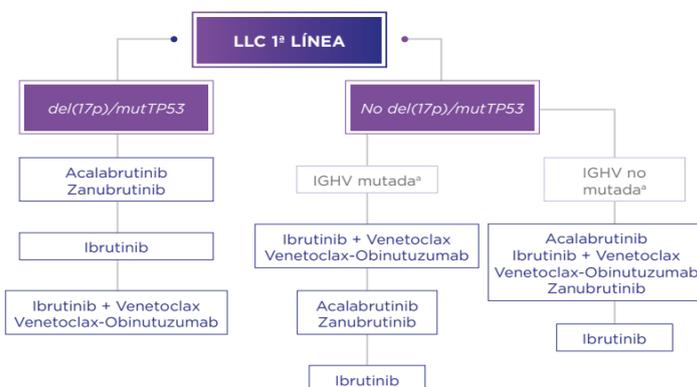
Todos los resultados anteriores se ven reflejados en los algoritmos terapéuticos actuales, representándose de manera esquemática en las Figuras 14 y 15, que muestran la estrategia de tratamiento recomendada tanto en primera línea como en situaciones de recaída, respectivamente.

### a) Tratamiento de primera línea en la LLC

La elección del tratamiento inicial depende de la presencia de alteraciones genéticas tales como: del(17p), mutación en el gen TP53 y el estado mutacional del gen IGHV. Un punto clave es que las terapias dirigidas siempre predominarán frente a la iQMT debido a su clara superioridad (32). Los pacientes con del(17p)/mutTP53 presentan mal pronóstico, por lo que se recomienda iniciar con iBTK, preferiblemente de segunda generación como acalabrutinib y zanubrutinib, por su mejor tolerancia que el ibrutinib, que se consideraría el siguiente escalón terapéutico. Si los iBTK no son adecuados o están contraindicados, se consideraría ibrutinib-venetoclax o venetoclax-obinutuzumab, especialmente si se busca una terapia con duración limitada (11).

En ausencia de del(17p)/mutTP53, el tratamiento se ajusta según el estado mutacional del IGHV (11):

- IGHV mutado (pronóstico favorable): se priorizan terapias de duración fija como venetoclax-obinutuzumab o ibrutinib-venetoclax. Si no son adecuadas, se consideran acalabrutinib o zanubrutinib, y luego ibrutinib.
- IGHV no mutado (evolución más agresiva): la elección depende de factores individuales. Se pueden emplear acalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib o combinaciones como venetoclax-obinutuzumab o venetoclax-ibrutinib.



**Figura 14:** Algoritmo terapéutico de primera línea en LLC (11).

### B) Tratamiento de rescate en la LLC (LLC R/R)

El tratamiento de rescate se aplica en pacientes que han recaído tras una terapia previa o que presentan enfermedad refractaria. La elección depende de factores

como: tipo de tratamiento recibido previamente, presencia o no de del(17p)/mutTP53, estado mutacional IGHV o evolución clínica tras recaída (11).

En pacientes previamente tratados con iQMT (11):

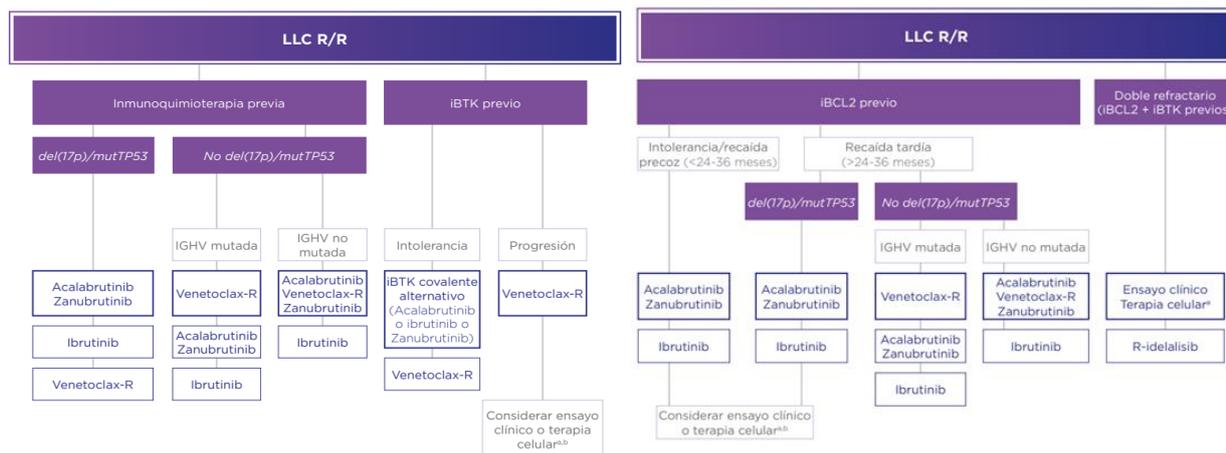
- Con del(17p)/mutTP53: iniciar con iBTK de segunda generación de forma indefinida. Si no es posible, se recurre a ibrutinib y, en último lugar, a VenR.
- Sin del(17p)/mutTP53:
  - o IGHV mutado: se prioriza VenR como tratamiento finito, seguido de un iBTK de segunda generación e ibrutinib como última opción.
  - o IGHV no mutado: se prefieren combinaciones con VenR o un iBTK de segunda generación, reservando ibrutinib como última opción.

Cuando el paciente ha recibido un iBTK como tratamiento previo, es necesario saber si se interrumpió por toxicidad o progresión de la LLC (11).

- Por toxicidad: cambiar a otro iBTK covalente o a VenR.
- Por progresión: se recomienda VenR como tratamiento de rescate.
- Tras múltiples recaídas: considerar un ensayo clínico o terapia celular.

Si el paciente recibió venetoclax (iBCL-2) como tratamiento previo, la terapia se ajusta según el tipo de recaída (11):

- Intolerancia o recaída precoz: se prefiere un iBTK de segunda generación.
- Recaída tardía (>24–36 meses):
  - o Con del(17p)/mutTP53: iBTK de segunda generación como primera opción, seguido de ibrutinib.
  - o Sin del(17p)/mutTP53:
    - IGHV mutado: primera opción VenR, luego iBTK.
    - IGHV no mutado: pueden usarse tanto VenR como iBTK de segunda generación.
- Doble refractariedad (tras iBTK e iBCL-2): se valoran ensayos clínicos, terapias celulares (como CAR-T) o PI3K inhibidores (como R-idelalisib).



**Figura 15:** Algoritmo terapéutico para el tratamiento de rescate en LLC. La imagen de la izquierda muestra el tratamiento en caso de que la terapia previa sea iQMT o iBTK, mientras que la imagen de la derecha representa las opciones tras tratamiento con iBCL-2 o en caso de doble refractariedad (11).

## 6. DISCUSIÓN

En base a los estudios analizados a lo largo de este trabajo, se puede concluir que las terapias dirigidas han supuesto un cambio significativo en el tratamiento de la LLC, demostrando una mayor eficacia y seguridad en comparación con la quimioterapia convencional. Este desarrollo terapéutico ha sido respaldado por diversos ensayos clínicos, que han evaluado a los inhibidores de la BTK, de BCL-2, de PI3K y anticuerpos monoclonales anti-CD20, en monoterapia o en combinación. Todos los ensayos clínicos analizados muestran un elevado grado de calidad y un número de pacientes adecuado, por lo que se considera que aportan un alto nivel de evidencia en relación con los resultados que presentan.

El ibrutinib fue el primer iBTK aprobado para el tratamiento de la LLC. En el ensayo RESONATE-2 demostró ser superior frente a clorambucilo como tratamiento de primera línea. Ibrutinib logró mayores tasas de SLP y SG, incluso en pacientes de alto riesgo (25). Sin embargo, a pesar de su eficacia, presenta una alta tasa de efectos adversos, especialmente de tipo cardiovascular, además de hemorragias, infecciones y diarrea. Estos efectos han llevado en muchos casos a interrupciones del tratamiento, reducciones de dosis o abandonos definitivos (23). Por ello, se desarrollaron inhibidores de segunda generación,

como acalabrutinib y zanubrutinib, que tienen una mayor selectividad por BTK y menos actividad sobre otras quinasas, lo que hace que se produzca menos toxicidad.

Uno de los ensayos clave en el desarrollo de los BTK fue el ELEVATE-TN, que confirmó la clara superioridad del acalabrutinib, tanto en monoterapia como en combinación con un anti-CD20 en comparación con la iQMT. Este ensayo incluyó pacientes mayores con comorbilidades y con LLC de riesgo intermedio y alto. La SLP fue significativamente mayor con todos los tratamientos que incluían acalabrutinib y la toxicidad fue más manejable, especialmente la neutropenia severa y efectos cardíacos. Estos resultados tan favorables posicionan al acalabrutinib como la primera opción en pacientes mayores con enfermedad de alto riesgo y con comorbilidades sin tratamiento previo (26). Además del acalabrutinib, el ensayo SEQUOIA confirmó que zanubrutinib ofreció mayor SLP, mejor tolerabilidad, menos interrupciones del tratamiento y menor incidencia de neutropenia grave en comparación BR. Incluso en pacientes con del(17p)/mutTP53 (grupo C), zanubrutinib logró un control prolongado de la enfermedad (27). Estos resultados han llevado a los iBTK de segunda generación a ser incorporados en los algoritmos terapéuticos como opción preferente en primera línea para pacientes con LLC de alto riesgo, especialmente aquellos con del(17p)/mutTP53 o IGHV no mutado, gracias a su perfil de eficacia y seguridad favorable. Respecto a la elección del iBTK, si bien el ibrutinib sigue siendo eficaz, los de segunda generación destacan por ser más selectivos y presentar menor incidencia de efectos adversos especialmente cardiovasculares.

Además de los iBTK, los inhibidores de BCL-2, como venetoclax, han demostrado ser eficaces en tratamientos de duración fija. En el ensayo MURANO, la combinación VenR superó a BR en SLP y SG en pacientes con LLC en recaída, especialmente en pacientes sin del(17p) e IGVH mutado (30). Por ello, VenR ocupa el primer puesto dentro del algoritmo en el tratamiento de recaída con estas alteraciones, especialmente en pacientes que buscan una opción de duración limitada. De forma similar, en el ensayo CLL14, la combinación de venetoclax-obinutuzumab como tratamiento de primera línea ofreció una mayor SLP frente a la iQMT en pacientes sin del(17p)/mutTP53 e

independientemente del estado mutacional de IGHV (31). En el ensayo GLOW, venetoclax-ibrutinib como tratamiento de primera línea pareció inducir respuestas más profundas en pacientes con IGHV no mutado que en aquellos con IGHV mutado. Sin embargo, en los que no lograron EMR indetectable, la SLP es peor a largo plazo y se necesitan estrategias alternativas para mejorar los resultados (24). Estos estudios sobre el venetoclax refuerzan su papel como opción tanto en R/R como en primera línea, especialmente en tratamientos de duración fija en pacientes sin del(17p)/mutTP53 y con IGHV mutada, pero también se puede considerar con IGHV no mutada porque, aunque el control de la enfermedad sea peor, el tiempo de exposición a toxicidad es más corto.

En términos de eficacia, tanto los iBTK como los iBCL-2 han logrado una respuesta global superior al 90 % en la mayoría de los ensayos. Sin embargo, existen diferencias entre ellos: los iBTK se administran de forma continua con un control prolongado de la enfermedad, mientras que venetoclax (en combinación) permite tratamientos de duración limitada con altas tasas de remisión completa y EMR indetectable. En cuanto a seguridad, venetoclax presenta mayor riesgo de neutropenia y síndrome de lisis tumoral, mientras que los iBTK presentan mayor riesgo de fibrilación auricular, sangrados e hipertensión.

Por otro lado, los inhibidores de PI3K, como idelalisib, también han mostrado eficacia en pacientes con enfermedad refractaria. En un ensayo de fase 3, la combinación de idelalisib y rituximab mejoró la SLP y SG frente a rituximab en monoterapia, con una respuesta global del 81 %. Sin embargo, su uso es limitado por su toxicidad ya que más del 90 % de los pacientes tratados con idelalisib presentaron efectos adversos, entre ellos fiebre, diarrea y neumonía, y se observaron alteraciones hepáticas y hematológicas graves (29). Por este motivo, aunque los iPI3K siguen siendo una opción, especialmente en combinación con rituximab, su uso se limita como última opción en pacientes doble refractarios.

Los ensayos clínicos revisados muestran que las terapias dirigidas han revolucionado por completo el tratamiento de la LLC al ofrecer terapias más eficaces, mejor toleradas y, en muchos casos, de duración limitada.

## 7. CONCLUSIÓN:

Las terapias dirigidas han transformado el abordaje de la leucemia linfocítica crónica, desplazando progresivamente a la quimioinmunoterapia gracias a su mayor eficacia, tolerancia y posibilidad de individualizar el tratamiento en función del perfil genético, las comorbilidades o la edad de cada paciente. Estas terapias permiten tratamientos más específicos, de duración limitada en muchos casos y con alta probabilidad de respuesta profunda. Sin embargo, siguen existiendo retos como los efectos adversos o el desarrollo de resistencias, lo que destaca la importancia de continuar investigando nuevas combinaciones y estrategias terapéuticas que mejoren los resultados y la calidad de vida de los pacientes.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#cuando-el-cancer-se-disemina>
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2025. 2025 Jan [cited 2025 Mar 3]; Available from: <https://redecn.org/storage/documentation/442e1d1a-4040-4674-81cf-5e6a67af6458.pdf>
3. Cáncer hematológico: qué es, tipos y tratamiento [Internet]. [cited 2025 Mar 23]. Available from: <https://www.blogdehla.es/cancer-hematologico-que-es-tipos-y-tratamiento/>
4. Información sobre los tipos de cáncer de la sangre. [cited 2025 Mar 7]; Available from: [www.LLS.org/webcast](http://www.LLS.org/webcast)
5. ¿Qué es la Leucemia linfática Crónica? | Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias/tipos/leucemia-linfoblastica-cronica>
6. Junqueira LCU 1920 2006; CJ 1929. Histología básica : texto y atlas [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://mieureka->

medicapnamericana-com.publicaciones.umh.es/viewer/histologia-basica-3/258

7. Lowe JS, BmBDFrcp. Células sanguíneas - Stevens y Lowe. Histología humana - ClinicalKey Student [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491136279000072>
8. Marielsa Gil. Linfopoyesis: qué es, características, etapas, regulación [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://www.lifeder.com/linfopoyesis/>
9. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de Hematología, 4.<sup>a</sup> edición [Internet]. 2017. Available from: <http://www.luzan5.es>
10. Michael Hallek Barbara Eichhorst Daniel Catovsky. Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. Hallek M, Eichhorst B, Catovsky D, editors. Cham: Springer International Publishing; 2019. (Hematologic Malignancies). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-11392-6>
11. GELLC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la LLC y LLP. 2024 [cited 2025 May 3]; Available from: <https://www.gellc.es/guias-clinicas/24-guia-gellc-2024-pdf/file>
12. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Mar 17];26:vi50–4. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)
13. Ashkan Emadi MPWVUS of MRCBHSCJYLMU of MS of M. Leucemia linfocítica crónica (LLC) - Hematología y oncología - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfoc%C3%ADtica-cr%C3%B3nica-llc>

14. Santiago Guzmán EL. Nuevos tratamientos contra la leucemia linfocítica crónica Libres de quimioterapia (2021). [cited 2025 Mar 15]; Available from: <https://www.galenusrevista.com/nuevos-tratamientos-contra-la-leucemia-linfocitica-cronica/>
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2025 Mar 11];131(25):2745–60. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
16. Jennifer R. Brown MP. Leucemia linfocítica crónica. 2025 [cited 2025 Mar 12]; Available from: [https://www.ils.org/sites/default/files/2024-01/PS34S\\_CLL\\_2023\\_Spanish.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.ils.org/sites/default/files/2024-01/PS34S_CLL_2023_Spanish.pdf?utm_source=chatgpt.com)
17. Radioterapia para la leucemia linfocítica crónica | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Mar 16]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-cronica/tratamiento/radioterapia.html>
18. Anticuerpos monoclonales para la leucemia linfocítica crónica | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-cronica/tratamiento/anticuerpos-monoclonales.html>
19. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology*. 2024 Sep 1;35(9):762–8.
20. Skånland SS, Karlsen L, Taskén K. B cell signalling pathways—New targets for precision medicine in chronic lymphocytic leukaemia. Vol. 92, *Scandinavian Journal of Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
21. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. 2018 [cited 2025 Mar 16]; Available from: [www.nature.com/nrclinonc](http://www.nature.com/nrclinonc)

22. Nawaratne V, Sondhi AK, Abdel-Wahab O, Taylor J. New Means and Challenges in the Targeting of BTK. Vol. 30, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2024. p. 2333–41.
23. Hou JZ, Ryan K, Du S, Fang B, Marks S, Page R, et al. Real-world ibrutinib dose reductions, holds and discontinuations in chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncology*. 2021 Dec 1;17(35):4969–72.
24. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch BM, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022 May 13 [cited 2025 May 4];1(7). Available from: <https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoA2200006>
25. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2025 Apr 30];103(9):1502. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6119145/>
26. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Apr 18 [cited 2025 May 1];395(10232):1278–91. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620302622>
27. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, 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* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 May 1];23(8):1031–43. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1470204522002935>

28. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. Vol. 60, *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. Japanese Society for Lymphoreticular Tissue Research; 2020. p. 146–58.
29. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2025 May 3];370(11):997. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4161365/>
30. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2025 Apr 29];378(12):1107–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1713976>
31. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 May 1];21(9):1188–200. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1470204520304435>
32. Molica S. Navigating the gap between guidelines and practical challenges in selecting first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2025 Mar 4 [cited 2025 May 14]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/17474086.2025.2469719>