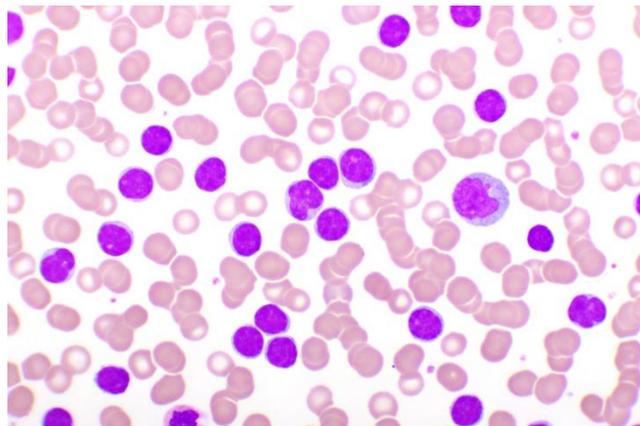

FARMACOTERAPIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA



JUAN JESÚS REINA RÍOS

Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

FARMACOTERAPIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Trabajo fin de grado
Revisión bibliográfica
Grado en Farmacia
Universidad de Sevilla



Alumno: Juan Jesús Reina Ríos

Tutor: José Manuel Calderón Montaña

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia

Sevilla, julio de 2021

Imagen de portada tomada de Gaceta Médica (Gaceta médica, 2020).

Resumen:

La Leucemia Linfocítica Crónica se trata de una patología muy heterogénea con un difícil diagnóstico precoz. Esto es debido a que es un tipo de cáncer de desarrollo lento, por lo que la mayoría de los pacientes suelen permanecer asintomáticos durante años. Gracias a los avances en terapéutica, la supervivencia suele ser muy elevada. Sin embargo, se trata de una patología generalmente incurable, por lo que los pacientes deben estar bajo continua supervisión médica para reiniciar los tratamientos en cuanto la enfermedad manifieste signos de progresión. El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica del tratamiento actual para la Leucemia Linfocítica Crónica. Este trabajo se ha centrado en la farmacoterapia, además de realizar una revisión de los nuevos fármacos en ensayos clínicos en fase III de los últimos 5 años. Para cumplir con estos objetivos, se han realizado búsquedas en diferentes fuentes bibliográficas, como en páginas webs de instituciones de salud especializadas en cáncer, y en base de datos como *Pubmed* o *Clinicaltrials.gov*. En la actualidad existen diferentes opciones de tratamientos farmacológicos cuyo uso dependerá tanto de las características del paciente (edad, otras patologías, medicamentos prescritos actualmente, etc.), así como de los factores pronósticos de esta leucemia (el grado de extensión, características citogenéticas y mutacionales, etc). La primera línea de tratamiento es la terapia dirigida en pacientes que reciben tratamiento por primera vez y en los que sufren de una recaída, siendo los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton los más usados. Es muy importante el seguimiento de los pacientes porque pueden ocurrir complicaciones que obliguen a cambios del tratamiento, por ejemplo, el desarrollo de una Leucemia Linfocítica Aguda. Debido a que generalmente es una enfermedad incurable, es necesario seguir investigando nuevos fármacos. Actualmente, existen varios en estudios de fase III con resultados prometedores para ser aprobados para uso clínico, como Orelabrutinib.

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica, terapia dirigida, inmunoterapia, quimioterapia.

ABREVIATURAS

- AEAL: Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativo
- ASCO: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology*)
- BTK: Tirosina quinasa de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*)
- CIMA: Centro de información de medicamentos
- EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*)
- EMR: Enfermedad Mínima Residual
- FCR: Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*)
- Hb: Hemoglobina
- IQT: Inmunoquimioterapia
- LLC: Leucemia linfocítica crónica
- LMA: Leucemia mieloide aguda
- NIH: Instituto nacional de salud
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Pentostatin, Ciclofosfamida y Rituximab
- PI3K: Fosfatidilinositol 3-cinasa (*phosphatidylinositol 3-kinase*)
- RAM: Reacción adversa medicamentosa
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- RB: Rituximab y Bendamustina
- RC: Remisión completa
- R: Rituximab
- R/R: refractaria/recaída
- SLP: Supervivencia libre de progresión

Índice

1. Introducción.	4
1.1 Generalidades de la Leucemia Linfocítica Crónica.	7
1.2 Epidemiología.	7
1.3 Causas y factores de riesgo.	7
1.4 Diagnóstico y síntomas	9
2. Objetivos.	13
3. Metodología.	13
4. Resultados	13
4.1. Tipo de terapias	14
4.1.1. La quimioterapia.	15
4.1.2. La terapia dirigida	18
4.1.3. Estrategia terapéutica	24
4.1.4. Respuesta de los fármacos.	26
4.2. Otras terapias.	26
4.3. Nuevos tratamientos en estudio	27
4.3.1 Nuevos inhibidores de BTK.	28
4.3.2 Nuevos anticuerpos monoclonales (CD-20).	30
4.3.3 Inmunoterapia.	31
5. Conclusiones.	33
6. Bibliografía.	34

1. Introducción.

A pesar de que los avances, tanto en el diagnóstico precoz como en el tratamiento, han aumentado la esperanza de vida de los pacientes con cáncer, esta enfermedad sigue siendo un gran problema de salud. El término cáncer realmente engloba a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de células anormales que tienen la capacidad de alterar la estructura y la función del tejido de origen y, como consecuencia, los tejidos próximos. Estas células anormales desde el lugar de origen, conocido como tumor primario, pueden diseminarse a través de la sangre y/o la linfa, llegando a otros tejidos y produciéndose lo que se conoce como metástasis (American Cancer Society, 2018).

En una situación normal, las células humanas crecen y se dividen, de forma regulada, con el fin de generar nuevas células que puedan sustituir a aquellas que se dañan, envejecen o mueren. Sin embargo, en el cáncer este proceso se ve alterado, incrementando la supervivencia de las células y la proliferación de las mismas, formando grandes agrupaciones celulares conocidas como tumores (NIH, 2017). Éstos forman una masa sólida de tejido, aunque también pueden encontrarse las células anormales diseminadas en la sangre, generando leucemias y linfomas, los cuales no son considerados tumores (American Cancer Society, 2018).

Las leucemias y linfomas se producen por una alteración en la proliferación de las células sanguíneas, las cuales se originan en la médula ósea (American Cancer Society, 2018). Ésta se encuentra en el centro de la mayoría de los huesos, especialmente en los de mayor tamaño como el fémur (Figura 1).

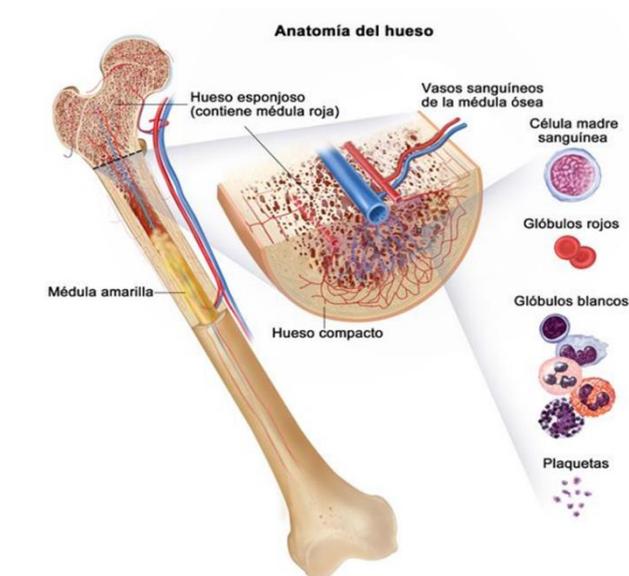


Figura 1. El hueso y sus componentes. Imagen tomada de NIH (NIH, 2017).

Existen dos tipos de médula ósea, denominadas amarilla y roja. La médula ósea amarilla tiene como función principal servir como almacén de lípidos, estando constituida por adipocitos (AEAL, 2017). La médula ósea roja se encarga de la hematopoyesis, es decir, de producir células madres sanguíneas

que, mediante un proceso conocido como diferenciación celular, darán lugar a todas las células sanguíneas y derivados celulares: hematíes, leucocitos y plaquetas (AEAL, 2017). Si bien, no todos los pasos que conducen a la producción de las células sanguíneas maduras tienen lugar en la médula ósea, es aquí donde se producen los iniciales, destacando la diferenciación de las células madres hematopoyéticas multipotenciales en las dos grandes líneas de células sanguíneas, las líneas mieloide y linfoide (Figura 2). Las células madre de la línea mieloide son las responsables de generar los eritrocitos, las plaquetas, los granulocitos (eosinófilos, basófilos, neutrófilos), los mastocitos y los monocitos-macrófagos (Montserrat Sanz et al., 2017). Los eritrocitos, o hematíes, son las células que se encargan de transportar el oxígeno a los tejidos, mientras que las plaquetas son responsables de formar coágulos con el objetivo de evitar el sangrado. Los granulocitos, mastocitos y monocitos forman parte de la respuesta innata del sistema inmune (Montserrat Sanz et al., 2017).

Por otra parte, las células madre linfoides se diferencian en linfoblastos, los cuales son capaces de originar los linfocitos B, T y los citolíticos naturales o NK (Montserrat Sanz et al., 2017). Linfocitos B son células que participan en la inmunidad humoral, es decir, la defensa del organismo frente a patógenos. Se encargan de producir anticuerpos (Nicholson, 2016). Linfocitos T son las células responsables de reconocer y recordar a los antígenos, siendo células indispensables para la correcta coordinación del sistema inmune. Linfocitos citolíticos naturales tienen la función principal de eliminar a las células cancerosas y células infectadas con virus (Connect, 2018).

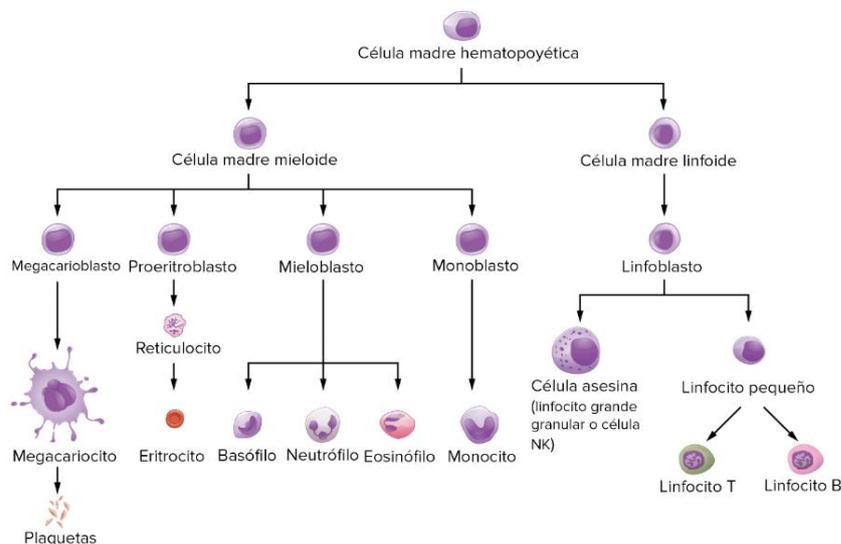


Figura 2. Desarrollo de células sanguíneas. Imagen tomada de Khan Academy (Khan Academy, 2020).

Los procesos de diferenciación y proliferación celular están estrictamente controlados y cuando se produce un desequilibrio en estos procesos, aparecen patologías como el cáncer. Los linfomas y las leucemias son los tipos de cáncer que afectan a las células sanguíneas. Un linfoma es un tipo de cáncer que se origina a partir de los linfocitos B o T. Estos linfocitos anómalos se suelen encontrar en los ganglios y vasos linfáticos (NIH, 2017). Del mismo modo, la leucemia se define como el tipo de cáncer originado por las células productoras de las células sanguíneas, que se encuentran en la médula ósea (NIH, 2017). La alteración del proceso proliferativo de estas células origina las células

leucémicas. Estas células se caracterizan por no ser capaces de madurar adecuadamente, por lo que son no funcionales o su actividad está disminuida; además, de presentar una proliferación descontrolada y más rápida que las células normales (American Cancer Society, 2018). Este incremento de la capacidad para dividirse, junto con su capacidad para evadir la apoptosis, provoca una acumulación celular en la médula ósea y acaban desplazando a las células que no están alteradas (American Cancer Society, 2018). Por otra parte, las células leucémicas pueden pasar a la sangre, aumentando el número de glóbulos blancos anómalos y propagarse a diferentes órganos y tejidos, pudiendo alterar el funcionamiento normal de los mismos (American Cancer Society, 2018).

Dentro de las leucemias existen dos tipos en base a su origen: linfoide o mielóide. Cuando las alteraciones se producen en la línea de los mieloblastos se denomina mielóide, en cambio cuando se produce en los linfoblastos, se denomina linfoide. A su vez, cada tipo de leucemia se divide en otros dos subtipos según la velocidad de progresión de la enfermedad, siendo agudas o crónicas (Tabla 1) (Hopistal loayza, 2019). El término agudo hace referencia a que la enfermedad progresa rápidamente, de forma que los linfocitos anómalos acaban sustituyendo rápidamente a las células sanguíneas normales (American Cancer Society, 2018). Este subtipo necesita comenzar con el tratamiento lo antes posible para evitar la aparición de complicaciones o la muerte del paciente. En cambio, la crónica hace referencia a que las células pueden madurar parcialmente y, además, tienen mayor similitud con los glóbulos blancos normales. Las células anómalas se caracterizan por que sobreviven más tiempo que las no alteradas, acumulándose lentamente y, es por ello que los síntomas y signos de la enfermedad suelen tardar años en aparecer. Las leucemias crónicas presentan un tratamiento más difícil que las agudas (American Cancer Society, 2018).

Tabla 1. Clasificación de leucemias. Tabla adaptada del Hospital nacional arzobispo Loayza (Hopistal loayza, 2019).

	AGUDA	CRÓNICAS
LEUCEMIA MIELOIDE	Producción de mieloblastos en exceso. Se da a partir de los 67 años.	Aumento de la producción de glóbulos blancos (no linfoides) en la médula ósea.
LEUCEMIA LINFOIDE	Producción de linfocitos inmaduros. Se suele dar a edades tempranas.	Aumento de forma progresiva del recuento de linfocitos B en la médula ósea. Se da a partir de los 55 años.

Dado que la leucemia linfoide crónica (LLC) es el tipo de leucemia más común en los adultos, este trabajo fin de grado está enfocado en este tipo de leucemia.

1.1 Generalidades de la Leucemia Linfocítica Crónica.

La LLC se trata de una neoplasia maligna de linfocitos morfológicamente maduros, pero con capacidad inmunológica disfuncional (Hernández Ramírez, 2004). Estas células anómalas se acumulan en la sangre, la médula ósea y en tejidos linfoides, desplazando a las células normales. En más del 95% de los casos de LLC, los linfocitos afectados son los tipos B (American Cancer Society, 2018). No obstante, existen otros tipos menos frecuentes de leucemia, que comparten algunas de sus características con la LLC:

- Leucemia prolinfocítica: es un tipo de leucemia donde las células de LLC son las formas inmaduras de los linfocitos B y T. Se caracteriza porque tiende a propagarse más rápido que la común.
- Leucemia de linfocitos grandes granulares: es otra forma poco común de la leucemia crónica. En este caso las células cancerosas son de mayor tamaño y tienen características de linfocitos T. Presentan un crecimiento lento y no suelen ser agresivas.
- Leucemia de células peludas: es un tipo de leucemia no muy frecuente. En este caso, las células cancerosas son de tipo B. El nombre de este tipo de leucemia se debe a que cuando se observan al microscopio, las células presentan finos hilos alrededor, de ahí que le dé un aspecto peludo (American Cancer Society, 2018).

Puesto que la LLC más común es la originada por linfocitos B, este trabajo se centrará en este tipo.

1.2 Epidemiología.

La LLC tipo B es más frecuente en los países occidentales, suponiendo aproximadamente una cuarta parte de los casos de leucemia diagnosticados. Se estima que la incidencia anual es de 4-5 casos por 100.000 habitantes (Hallek, 2019). La Sociedad Americana Contra El Cáncer estima que serán diagnosticados más de 21000 nuevos casos de LLC en los Estados Unidos durante el 2021. En España, en 2020, se detectaron cerca de 5000 casos y con una incidencia de 32 casos por 100.000 habitantes (Heraldo saludable, 2020).

La mayoría de los casos se detectan en pacientes mayores de 60 años, siendo ligeramente más frecuente en hombres. A diferencia de otro tipo de leucemias, como la Leucemia Linfoblástica Aguda, la LLC es infrecuente en niños. Los estudios muestran variaciones étnicas, siendo mayor la incidencia entre caucásicos no hispanos, y presentando el valor más bajo en los asiáticos (Quinquenel et al., 2020). El riesgo de desarrollar LLC es significativamente mayor en los pacientes con antecedentes familiares, siendo de un 8,5 veces mayor, lo que sugiere que existe un importante componente genético de esta patología (Quinquenel et al., 2020).

1.3 Causas y factores de riesgo.

La presencia de un factor de riesgo supone un aumento de la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad, aunque no siempre es indicativo, ya que incluso hay pacientes que sin presentar dichos

factores, la desarrollan. Estos factores, se pueden clasificar en modificables y no modificables. Un factor de riesgo no modificable es, por ejemplo, la genética, mientras que uno modificable es un hábito de vida (American Cancer Society, 2018). Aunque los factores de riesgo de esta enfermedad son pocos conocidos, los principales son:

- Edad. Como se ha comentado anteriormente, su incidencia aumenta a partir de los 60 años.
- Exposición a ciertos químicos. Por ejemplo, el Agente Naranja, un herbicida formado por varios compuestos químicos tóxicos (incluyendo la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) que fue utilizado como arma química durante la Guerra de Vietnam y se ha asociado a un aumento de casos de LLC entre las personas que fueron expuestas (Uesugi, 2019). Otro producto que se ha asociado como posible factor de riesgo de LLC, es el gas radón en el hogar (Aicardi-Carrillo et al., 2015). Se trata de un gas de origen natural que no tiene olor, color ni sabor. Se produce por la desintegración radiactiva natural del uranio, que está presente en suelo, tierras o incluso en agua (OMS, 2021).
- Antecedentes familiares, sobre todo en parientes más cercanos, es decir, de primer grado como padres, hermanos u hijos.
- El sexo. Como ya se ha comentado, la tendencia es mayor en hombres que en mujeres, aunque se desconoce la causa de ello (Hallek, 2019).
- Raza o el grupo étnico. Es más frecuente en la zona occidental, sobre todo en Norteamérica y en Europa (American Cancer Society, 2018).

En cuanto a las causas, no se conocen con exactitud, pero es clara su asociación con problemas a nivel genético. Durante la división celular, cada célula debe generar dos copias que contengan el mismo material genético, para ello, el genoma debe replicarse. Durante este proceso de duplicación del ADN, pueden producirse errores que pueden desencadenar mutaciones o eventos negativos, que puedan conllevar una pérdida de la funcionalidad de las nuevas células (American Cancer Society, 2018). Las células presentan mecanismos de reparación de estos daños en el ADN, cuya función es corregir dichos errores, y en caso de no ser posible, evitar que se transmitan a nuevas generaciones de células como, por ejemplo, induciendo la muerte de dicha célula (apoptosis) (American Cancer Society, 2018). Durante la transformación de una célula normal a una célula cancerosa, se producen mutaciones que afectan a genes que controlan la división celular, la muerte celular y/o a los mecanismos de reparación del daño en el ADN, entre otros procesos. Los genes cuyas mutaciones están asociadas a la aparición del cáncer se clasifican en dos grupos, en función de si las mutaciones en ellos estimulan la proliferación celular descontrolada, o si por el contrario, las mutaciones en estos genes bloquean los mecanismos de control, reparación o inducción de la muerte celular. El primer grupo lo forman los protooncogenes, que cuando mutan dan lugar a oncogenes, que codifican proteínas que aumentan la división celular, como Myc y Ras. El segundo grupo está formado por los genes supresores de tumores. Estos controlan la división celular y están involucrados en la inducción

de apoptosis en células anormales. Generalmente, las células cancerosas suelen presentar alteraciones que inactivan a estos genes, destacando el gen supresor de tumores que codifica la proteína p53, el cual se ha asociado con mal pronóstico de la LLC y se suele encontrar mutado en el 10-15% de los casos (NIH, 2017).

En el caso de LLC es muy frecuente encontrar alteraciones a nivel cromosómico, destacando la delección, es decir, la pérdida de una parte del cromosoma (Alvarado-Ibarra et al., 2019). La pérdida del brazo largo del cromosoma 13 es la más frecuente, detectándose en aproximadamente la mitad de los casos (Rodríguez Preciado and Barros-Núñez, 2016). Esta pérdida se asocia con mejor pronóstico, mientras que existe peor pronóstico cuando se producen pérdidas de los cromosomas 11 y 17 (American Cancer Society, 2018). Las implicaciones y consecuencias dependerán de las alteraciones, por ejemplo, destaca que el gen TP53 se encuentra localizado en el cromosoma 17 (NIH, 2021). Otras alteraciones destacables que se han detectado en la LLC son la presencia de una tercera copia del cromosoma 12, y mutaciones en la región variable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas *IgVH* (Margot et al., 2008). Entre un 60-65% de los casos de LLC, muestran mutaciones en *IgVH*, lo que puede asociarse con modificaciones en la afinidad a los antígenos. Estas mutaciones en *IgVH* están asociadas a mayor supervivencia de los pacientes (Zalcberg et al., 2020). Por tanto, la LLC se trata de una enfermedad con una gran heterogeneidad genética pero que se caracteriza porque ciertas células progenitoras linfoblásticas han perdido el control de la división celular y la diferenciación normal, originando la expansión monoclonal de linfocitos B anómalos.

1.4 Diagnóstico y síntomas

Una de las características más importantes de la LLC es el retraso en la aparición de la sintomatología (Rain, 1979). Eso se debe a que las células leucémicas se acumulan lentamente, y durante el inicio de la patología, la mayor parte de los pacientes no presentan ningún tipo de síntomas (American Cancer Society, 2018). Estos suelen comenzar cuando las células leucémicas se propagan a otras zonas del cuerpo, como los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Algunos de los síntomas que pueden presentar los pacientes son:

- Presencia de inflamación e hinchazón de los ganglios linfáticos situados en el cuello, la axila o la ingle, con ausencia de dolor.
- Presencia de sudores nocturnos excesivos.
- Presencia de debilidad, pesadez, fatiga o sensación de cansancio, provocado por la anemia como consecuencia de la disminución de glóbulos rojos.
- Fiebre e infecciones, como consecuencia a una disminución de los glóbulos blancos no alterados (leucopenia). A pesar de que los resultados de la analítica pueden mostrar un elevado número de glóbulos blancos, éstos son anómalos y presentan baja capacidad para combatir las enfermedades. En este trastorno, el recuento de linfocitos en sangre a menudo

supera o iguala 5000/mm³ de células que exhiben un inmunofenotipo característico (células B positivas para CD5 y CD23) (Alvarado-Ibarra et al., 2019).

- Hemorragias o hematomas en cualquier parte del cuerpo, como consecuencia de una disminución de las plaquetas (trombocitopenia).
- Petequias, que se tratan de puntos de color rojo oscuro que pueden aparecer por un sangrado.
- Pérdida de peso (Alvarado-Ibarra et al., 2019).

Actualmente, el diagnóstico de la LLC es tardío, ya que, como se ha comentado anteriormente, los síntomas tempranos no son frecuentes ni específicos (Jacque and Leblond, 2019). Además, no existen exámenes de detección precoz, por lo que la mayoría de las veces se detecta al obtenerse resultados anómalos en pruebas analíticas que se habían realizado para otras patologías.

En primer lugar, ante la sospecha de una LLC, el médico tiene que valorar la existencia de antecedentes o factores de riesgo de este tipo de enfermedad. Pero el elemento esencial del diagnóstico de LLC es el hemograma, que consiste en un recuento sanguíneo cuyo objetivo es medir el número de células sanguíneas de cada tipo celular (Hallek, 2019). De esta forma, y dado que los pacientes con LLC presentan un valor elevado de linfocitos, se considera que detectar un valor mayor de 5000 linfocitos monoclonales/mm³ puede ser indicativo de posible leucemia, aunque para confirmar el diagnóstico, se deben realizar más pruebas (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Una de estas pruebas puede ser el análisis de la morfología de los linfocitos mediante la realización de un frotis sanguíneo. En esta patología, los linfocitos anómalos se identifican por su pequeño tamaño, escaso citoplasma y un núcleo denso sin nucléolos discernibles (American Cancer Society, 2018). Una de las características más llamativas es que estos linfocitos son bastantes frágiles, rompiéndose con facilidad durante el procesamiento de la muestra y observándose como células manchadas o sombras nucleares de Gumprecht (Hallek, 2019).

Otra prueba importante para el diagnóstico es la inmunofenotipificación (NIH, 2021). Ésta consiste en el uso de la técnica de citometría de flujo para identificar diferentes tipos celulares basándose en los antígenos, u otras marcadores, que presenten estas células en su superficie (AEAL, 2017.). Los linfocitos de LLC presentan un inmunofenotipo muy característico ya que expresan antígenos de linfocitos B (CD19, CD20 y CD23) y, además, expresan un antígeno que es propio de linfocitos T (CD5). También, estos linfocitos anormales presentan uniformidad de expresión de un solo tipo de cadena ligera (κ o λ) de sus inmunoglobulinas de superficie, cuando lo normal sería presentar una expresión similar de ambas. Por esta técnica también se pueden detectar otros importantes marcadores de la LLC, como son CD38 y Zap-70, ambos factores proteicos que se han asociado con pronóstico negativo (Scarfò et al., 2016).

Otras pruebas que se emplean en el diagnóstico de la LLC son el aspirado y la biopsia de la médula ósea para determinar el estado de progresión de la enfermedad (AEAL, 2017.). Mediante exámenes microscópicos de las muestras, se analiza el tamaño, la forma y otras características de las células. Es

importante determinar la abundancia y el grado de madurez de las células progenitoras, ya que la presencia de un número elevado de células productoras es indicativo de LLC. Otro conjunto de pruebas importantes son aquellas que tratan de analizar las características genéticas de la LLC, como las pruebas de citogenética, donde se cultiva las células y se examinan los cromosomas mediante cariotipado (AEAL, 2017.). También se pueden usar técnicas de hibridación in situ con fluorescencia, pruebas moleculares, una punción lumbar, estudio por imágenes de rayo X, RMN (Resonancia magnética nuclear) y ultrasonido (American Cancer Society, 2018).

Ante el diagnóstico positivo de LLC y en base a los resultados de las diferentes pruebas, los oncólogos determinan el grado de extensión de la patología (estadificación) y el pronóstico de evolución de la enfermedad (estratificación pronóstica), ambos necesarios para la decisión del tratamiento más adecuado al paciente (ASCO, 2017). Debido al diagnóstico tardío, en el caso de la LLC, suele tratarse de una enfermedad que ya se encuentra diseminada por el organismo desde el inicio, puesto que los linfocitos anómalos se han extendido no sólo en la médula ósea, sino que también por el conjunto del sistema linfático y la sangre. Por tanto, para la estadificación y el pronóstico de la LLC es más importante la “carga tumoral”, es decir, la cantidad de células cancerosas y el efecto de éstas sobre los órganos (AEAL, 2017.). No existe un sistema de clasificación homogéneo de la LLC, destacando el sistema de Rai, preferido en Estado Unidos, y el sistema de Binet, que es más utilizado en Europa (Tabla 2).

Tabla 2. Sistemas de estratificación de LLC: Sistema de Rai y sistema de Binet. Tabla adaptada de AEAL (AEAL, 2017).

Esquema		Características	Porcentaje	Riesgo
Binet	A	< 3 áreas linfoides	60	Bajo
	B	>3 áreas linfoides	30	Intermedio
	C	Anemia o trombocitopenia	10	Alto
Rai	0	Linfocitosis	30	Bajo
	I	Adenopatías	25	Bajo
	II	Hepato-esplenomegalia	25	Intermedio
	III	Anemia	10	Alto
	IV	Trombocitopenia	10	Alto

El sistema de Rai se basa en el grado de extensión de la enfermedad, si ésta se ha diseminado hasta 5 áreas linfoides (cuello, axilas, ingles, hígado y bazo) y si presenta otras alteraciones sanguíneas, como anemia o trombocitopenia. Este sistema se divide en 5 estadios, mientras que el sistema de Binet se divide en 3 estadios según el número de áreas linfoides afectadas y si el paciente presenta o no anemia o trombocitopenia (Hallek, 2019). Ambas, estas clasificaciones se utilizan para definir tres grupos de riesgo en cuanto a la probabilidad de supervivencia según el estado al diagnóstico: Riesgo bajo (Rai 0 o Binet A), Riesgo intermedio (Rai I y II o Binet B) y Riesgo alto (Rai III y IV o Binet C) (AEAL, 2017). En general, los pacientes que están asintomáticos en el momento del diagnóstico se encuentran

en estadio Rai 0 y Binet A. Por el contrario, los pacientes que presentan síntomas en el momento del diagnóstico suelen presentar la enfermedad avanzada, estando en estadio III y IV de Rai o estadio C de Binet (Hallek et al., 2018).

En cuanto al pronóstico de evolución de la enfermedad, los factores pronósticos de mayor prevalencia son el subgrupo citogenético, el estado mutacional de la inmunoglobulina IgVH y el inmunofenotipo de CD38 (Döhner et al., 2000). Dentro del subgrupo citogenético destacan:

- La delección del brazo largo del cromosoma 13 [del(13q)] como marcador de pronóstico de tipo favorable, con una supervivencia media general de 17 años (Shanafelt et al., 2006).
- Trisomía del cromosoma 12 o la delección del brazo largo del cromosoma 11 [del(11q)], siendo ambos asociados a un pronóstico menos favorable. Estos pacientes presentan una peor supervivencia (American Cancer Society, 2018).
- La delección del brazo corto del cromosoma 17 [del(17p)] o mutaciones del gen TP53, con una tasa en la respuesta de tipo precaria y la duración de la misma es corta. Presenta un pronóstico de tipo desfavorable, con una supervivencia media general de 7 años.
- Las delecciones del 11q y del 17p y la negatividad de la proteína 70 kDa, que presenta una asociación a la cadena de tipo ζ se observan en pacientes con mal pronóstico (American Cancer Society, 2018).

Otros factores de pronóstico relacionados con una mala evolución son en primer grado, un número muy elevado de linfocitos en sangre periférica, un patrón difuso de infiltración en médula ósea, la edad avanzada y el sexo masculino de los pacientes; y en segundo y mayor grado, las anormalidades cromosómicas, la presencia de prolinfocitos en sangre periférica y el tiempo de duplicación leucocitaria corto (American Cancer Society, 2018).

Esta heterogeneidad de factores predictivos del pronóstico también se observa en la supervivencia de los pacientes. La esperanza de vida depende del grupo de riesgo, por lo que puede ir entre los 2 y los 20 años desde el diagnóstico. En pacientes con bajo riesgo, la mediana de supervivencia supera los 10 años y normalmente son sometidos a revisiones periódicas sin ser sometidos a tratamiento hasta que la enfermedad muestre signos de progresión. En pacientes con un riesgo intermedio, la mediana de supervivencia es de 8 años y suelen recibir tratamiento. En pacientes con elevado riesgo es en donde la mediana de supervivencia es más baja, siendo hasta hace unos años inferior a 2 años de vida, pero con la introducción en la clínica de la terapia dirigida (como Ibrutinib), gran parte de estos pacientes superan los 5 años de vida (Burger, 2020). En España las cifras son similares. La Sociedad Española de Oncología Médica, en su informe del 2021, informa que más del 70% de los

pacientes diagnosticados con LLC en el periodo de 2008-2013 sobrevivieron más de 5 años (SEOM, 2020).

2. Objetivos.

La LLC se trata de una patología muy heterogénea que, a día de hoy, presenta un difícil diagnóstico precoz. Esto es debido a que es un tipo de cáncer que se desarrolla de forma lenta, por lo que la mayoría de los pacientes suelen permanecer asintomáticos durante años. Gracias a los avances en terapéutica, la supervivencia de estos pacientes suele ser muy elevada. Sin embargo, se trata de una patología generalmente incurable, por lo que los pacientes deben estar bajo continua supervisión médica para reiniciar los tratamientos en cuanto la enfermedad manifieste signos de progresión.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los diferentes tratamientos que existen para la LLC, centrándose especialmente en la farmacoterapia. Un objetivo secundario es realizar una revisión de los nuevos fármacos que se encuentran en ensayo clínico y que podrían ser introducidos en clínica en un futuro próximo.

3. Metodología.

Para la realización de este trabajo bibliográfico se ha recopilado la información de diferentes sitios webs de instituciones o agrupaciones especializadas en cáncer, como la Sociedad Americana del Cáncer, el Instituto Nacional del Cáncer, la Asociación Española Contra el Cáncer y la Organización Mundial de la Salud. Además, se ha realizado una búsqueda de artículos científicos sobre LLC en la base de datos *Pubmed*, utilizando palabras clave “*Chronic lymphocytic leukemia*”. Para los tratamientos, se ha usado la página oficial del cáncer en América, la Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, además de varios artículos obtenidos de *Pubmed* y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). También se ha usado algunos libros como Flórez J. *Farmacología Humana*. 6ª edición. Elsevier, 2014 y Brenner, G M.; Stevens, C. W. *Farmacología básica*. 5.ª edición. Elsevier, 2019. Para la búsqueda de ensayos clínicos, de los últimos cinco años, se ha usado la página *Clinicaltrials. Org*. Una vez localizados los nuevos fármacos, se ha buscado información sobre ellos en bases de datos, como *Pubmed*.

4. Resultados

Los pacientes con LLC, a diferencia de pacientes con otros tipos de cáncer, no siempre requieren iniciar tratamiento en el momento del diagnóstico (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Esta enfermedad presenta una gran heterogeneidad a la hora de establecer una estrategia terapéutica, ya que depende del estadio de la patología, del pronóstico basado en sus características (citogenéticas, el estado mutacional de la inmunoglobulina y el inmunofenotipo) y de las peculiaridades del paciente (edad, la coexistencia de otras patologías, etc.). Esto conlleva a un tratamiento personalizado y conservador, ya que la farmacoterapia usada no es curativa (NIH, 2017). De forma general, solamente se suele comenzar el tratamiento en aquellos pacientes que presentan la enfermedad de forma activa (NIH,

2017). De acuerdo a la “International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia”, se considera que la LLC se encuentra activa si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- Una insuficiencia medular progresiva definida por la presencia o el empeoramiento de anemia o trombocitopenia. Ésta insuficiencia es considerada cuando el paciente presenta un valor de Hb inferior de 10 g/dL o de plaquetas inferior a $100 \times 10^9 / L$. Estos valores son relativos ya que puede que algún paciente con esos valores permanezca estable.
- La presencia de una esplenomegalia masiva (más de 6 cm) que sea progresiva o sintomática.
- Adenopatías de gran tamaño por encima de 10 cm, o linfadenopatías con un crecimiento progresivo o sintomático.
- Aumento linfocitario con un tiempo inferior a 6 meses o del 50 % de linfocitos en 2 meses.
- Anemia y/o trombocitopenias de tipo autoinmune que no responden a un tratamiento basado en corticoides.
- Daños en tejidos próximos.
- Otros síntomas como pérdida de peso, astenia, fiebre por encima de 38°C durante más de 2 semanas sin infección (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 2019).

Por lo tanto, si los pacientes no presentan ninguno de estos criterios, generalmente no será necesario iniciar tratamiento (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Por lo que los enfermos con LLC asintomáticos deben mantenerse bajo seguimiento clínico periódico para controlar su evolución clínica y, en caso de aparición de síntomas, poder iniciar la estrategia terapéutica lo antes posible. No existen evidencias claras de que el inicio del tratamiento en pacientes con enfermedad inactiva aumente la supervivencia (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Además, la farmacoterapia actual suele presentar efectos adversos que disminuyen la calidad de vida de estos pacientes, por lo que se prefiere iniciar cuando la enfermedad muestra síntomas. Por lo tanto, en muchos casos, los pacientes posiblemente no requieran tratamiento en el momento del diagnóstico e incluso, en algunos, nunca lo lleguen a necesitar (SEOM, 2020). Sin embargo, en los casos en los que se requiera, generalmente no se consigue erradicar la enfermedad y, por tanto, la terapia es conservadora, es decir, su objetivo principal será aliviar los síntomas y retrasar la progresión de la LLC.

Si el paciente requiere una estrategia terapéutica, la elección de la terapia adecuada dependerá tanto de las características del paciente (edad, presencia de otras patologías, medicamentos prescritos actualmente, etc.), así como de los factores pronósticos comentados anteriormente (estudio citogenético, estado mutacional de IGHV, etc.) (SEOM, 2020).

4.1. Tipo de terapias

Las principales estrategias terapéuticas que se disponen en la actualidad como tratamiento de la LLC son la quimioterapia y la terapia dirigida. A su vez, existen otros tipos de terapias no farmacológicas.

4.1.1. La quimioterapia

La quimioterapia se trata de una modalidad terapéutica cuyo objetivo es eliminar las células de división rápida, como las células cancerosas. A los fármacos que se usan para este fin se le denomina quimioterápicos (American Cancer Society, 2018). El principal problema de la quimioterapia es que actúa sobre todas las células de proliferación rápida, sean cancerosas o sanas, desencadenando numerosas RAMs por afectar a células normales de elevado ritmo proliferativo, como las células epiteliales del tubo digestivo. Los principales efectos a corto plazo son: cansancio, caída del cabello, sangrado y hematomas. También es típico la presencia de anemia y cambios en la sequedad de la piel. Pueden presentarse alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, lo que conlleva a una pérdida de peso. A nivel bucal puede producir aftas bucales y sequedad. Pero también se pueden desarrollar a largo plazo, los cuales suelen ser problemas de fertilidad y dificultad en la concentración (American Cancer Society, 2018).

Las principales vías de administración son intravenosa u oral, siendo esta última exclusiva para aquellos fármacos que se absorben por el estómago o por el intestino (Ritter et al, 2021).

Los fármacos que pertenecen a este grupo son los siguientes:

- **Agentes alquilantes:** tienen la capacidad de actuar directamente sobre el ADN provocando una alteración en la propia estructura dificultando así que se produzcan los procesos de replicación y transcripción y, por consiguiente, desencadenarán la muerte celular (Figura 3).

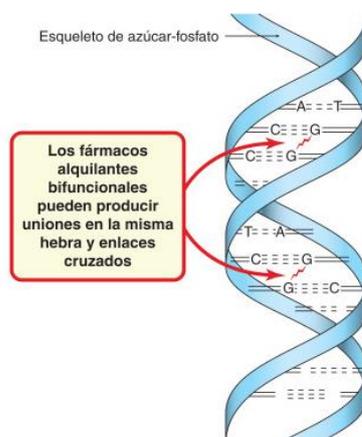


Figura 3. Mecanismo de acción de los agentes alquilantes. Imagen tomada de Clinical Key student (Ritter et al, 2021).

En el caso de la LLC se usan **Ciclofosfamida, Bendamustina y Clorambucilo**, pertenecientes a las mostazas nitrogenadas, las cuales tienen la capacidad de formar enlaces covalentes con el nitrógeno 7 de la guanina de los ácidos nucleicos. Dicho acoplamiento provoca la formación de puentes transversales en las cadenas de ADN, que impide la replicación y la transcripción, por consiguiente, evita la síntesis de proteínas y replicación provocando la muerte celular (Ritter et al, 2021). Su administración es en monoterapia o en combinación de otros fármacos como Fludarabina y Rituximab (Sharma and Rai, 2019).

Destaca la **Bendamustina** ya que es usada en pacientes que no son compatibles con el resto de quimioterápicos (CIMA, 2021). En diversos ensayos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes en los que falló el uso de Fludarabina, un antimetabolito de primera línea en LLC (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Por otra parte, estos fármacos también pueden combinarse con otras terapias según las características del paciente, como es el caso de **Clorambucilo** que suele ir acompañado de Prednisona, fármaco antiinflamatorio e inmunosupresor (Sharma and Rai, 2019). En cuanto a las principales RAMs de estas mostazas nitrogenadas, estando presentes en un 30 % de los pacientes, son a nivel hematológico, alteraciones gastrointestinales, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad (Casas, Ana M. Corral, J. Pérez, 2014). Cabe destacar diarreas o heces negras, típicas del **Clorambucilo** (Chemocare, 2021). También producen una inmunosupresión, trastornos endocrinos, como el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética y alteraciones a nivel renal, como el síndrome urémico hemolítico, ambos típicos de la **Ciclofosfamida** (CIMA, 2021). A su vez, hay que prestar especial atención en mujeres embarazadas ya que pueden producir un parto prematuro (CIMA, 2021).

- **Derivados de platino**, son responsables de formar enlaces cruzados covalentes con la guanina y la adenina en la cadena de ADN alterando la síntesis de las proteínas y evitando la división celular. Dentro de este grupo destaca **Oxaliplatino** (Ares Rico, et al, 2018). Dicho fármaco se usa normalmente para el cáncer colorrectal metastásico, sin embargo, en algunas guías terapéuticas también lo incluyen en el tratamiento de LLC cuando otros fármacos fallan (Ares Rico, et al, 2018). Su mecanismo de acción (Figura 4) se basa en interaccionar con la doble hélice de ADN y formar enlaces cruzados, de esta forma evita que se produzca la transcripción del ARN, consecuentemente parando la síntesis de proteínas. A su vez, interfiere en la replicación del ADN, por lo tanto, impide la división celular. Estos procesos desencadenan la muerte de la célula. Su administración es por vía intravenosa provocando efectos adversos a nivel del sistema nervioso como cefaleas e insomnio, a nivel sistémico como fiebre y malestar general. También suele presentar alteraciones gastrointestinales y hematológicas como leucopenia y anemia (Devanabanda and Kasi, 2021).

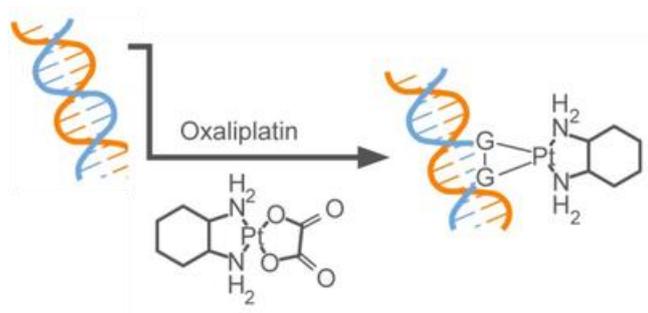


Figura 4. Mecanismo de acción de Oxaliplatino. Imagen tomada de instituto de síntesis química y catálisis homogénea (Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, 2021).

- **Antimetabolitos:** son los responsable de inhibir las enzimas encargadas de sintetizar las bases púricas y pirimidínicas. A este grupo pertenece la **Fludarabina**, la cual tiene la capacidad de interaccionar con timidilato sintasa, evitando la formación de 2'-desoxitimidilato, el cual es fundamental para la síntesis y reparación del ADN (Figura 5). También inhibe la acción de la ARN-polimerasa, por lo que interfiere en la producción proteica. Por lo tanto, **Fludarabina** inhibe el crecimiento celular e induce la muerte de las células cancerosas (Tsimberidou and Keating, 2009). Se trata de un antimetabolito de primera línea en el tratamiento de LLC. **Fludarabina** se debe de usar en pacientes con suficiente reserva medular, puesto que se ha asociado con problemas graves de supresión de la médula ósea, como neutropenia y trombocitopenia (Vademecum, 2021). También pertenece a este grupo **Pentostatina**, que a diferencia de la anterior, inhibe la adenosina desaminasa, la cual, participa en el metabolismo de las purinas. Aunque esta proteína se encuentra distribuida por todo el organismo, presenta mayor actividad en células linfoides, siendo de gran importancia para el reciclado de las purinas y, por tanto, de la síntesis de ácidos nucleicos. Su inhibición por **Pentostatina** se ha asociado con inhibición de la síntesis del ARN y generación de daño en el ADN, que desencadenan la muerte de células linfoides, como las células leucémicas.

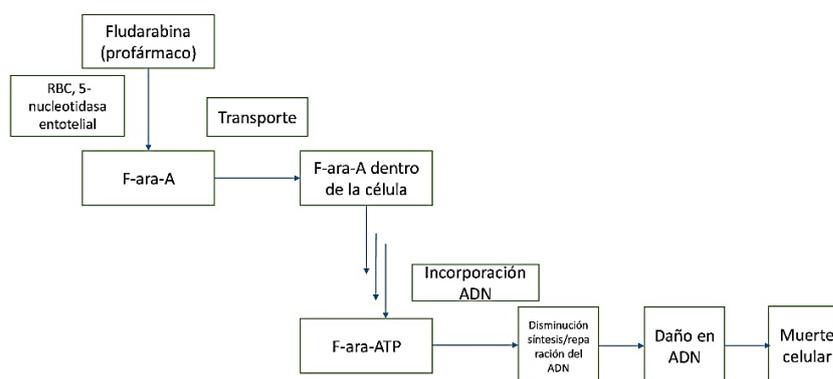


Figura 5. Mecanismo de acción de Fludarabina. Imagen adaptada de *Treatment of Fludarabine-refractory Chronic Lymphocytic Leukemia* (Tam and Seymour, 2009).

Su administración se suele realizar en monoterapia o en combinación con los agentes alquilantes (Vademecum, 2021). Los efectos adversos típicos de este grupo son a nivel gastrointestinal como náuseas y vómitos, alteraciones a nivel hematológico, como anemia y leucopenia (CIMA, 2021). Cabe destacar, infecciones a nivel respiratorio y hepatotoxicidad siendo propio de la Fludarabina y Pentostatina, respectivamente (Sauter C, 2008).

- **Inhibidores de la ADN topoisomerasa:** destaca **Etopósido** con capacidad de inhibir a la topoisomerasa II, la responsable de cortar y enrollar el ADN en la parte final de la fase S e inicial de G2 del ciclo celular, provocando la muerte de la célula (CIMA, 2021). En la LLC está indicado solo o en combinación con otros quimioterápicos ya nombrados, cuando éstos

por si solos no han sido efectivos. Su administración se realiza por vía oral o vía intravenosa, tratándose de un fármaco bien tolerado (Reyhanoglu and Tadi, 2021).

- **Inhibidores de la mitosis:** son fármacos que afectan a los microtúbulos, estructuras responsables de formar el huso mitótico, encargado de la división celular. Los fármacos pertenecientes a este grupo tienen la capacidad de unirse a la tubulina, provocando la inhibición de la polimerización de los microtúbulos o bloqueando su despolimerización, deteniendo en ambos casos la mitosis. Esta parada de la división celular suele desencadenar la muerte de la célula afectada. Destaca **Vincristina**, perteneciente a los alcaloides de la vinca, usada en la LLC si la farmacoterapia no ha sido efectiva o el paciente presenta recidivas (Izquierdo Cano et al., 2010). Su administración es por vía intravenosa, con RAMs muy heterogéneas, principalmente una pérdida sensorial, parestesias, incluso una debilidad muscular con dificultad para caminar y marcha atáxica (Below and M Das, 2021).
- **Antraciclinas:** antibióticos usados en oncología, ya que se unen al ácido dextrorribonucleico evitando así su replicación (Romero-barzola, 2018). A este grupo pertenece la **Doxorubicina**, la cual se trata de un derivado de *Streptomyces peucetius*. Este fármaco no es de primera elección para el tratamiento de la LLC pero se ha utilizado en algunos pacientes en los que no se consigue controlar la enfermedad con otros antineoplásicos. Tiene la capacidad de intercalarse dentro de las pares de bases, provocando consigo roturas del ADN y, por consiguiente, evitando la división celular. Además, tiene la capacidad de inhibir la topoisomerasa II, causando daños en el ADN y provocando la apoptosis de la célula. Su administración es por vía intravenosa, provocando RAMs graves como una mielosupresión de la médula ósea y toxicidad cardíaca. Además, una extravasación de la misma puede llegar a producir úlceras y necrosis tisular (Johnson-Arbor and Dubey, 2021).

4.2.1. La terapia dirigida

La terapia dirigida, a diferencia de la quimioterapia, actúa de manera selectiva, es decir, sobre una parte específica de las células cancerosas, con el fin de bloquear su crecimiento y su propagación (American Cancer Society, 2018). En cuanto a los efectos adversos más comunes son diarrea y alteraciones hepáticas. También se puede producir otros efectos menos prevalentes donde destaca problemas en la coagulación en sangre, hipertensión acompañada de fatiga, aftas bucales y un aumento de la sequedad de la piel (American Cancer Society, 2018).

Existen diferentes grupos terapéuticos dependiendo de su diana terapéutica. A continuación se comentarán los fármacos dentro de este grupo que son utilizados en LLC. En la Figura 6 se muestra las principales dianas terapéuticas contra la que van dirigida estos fármacos.

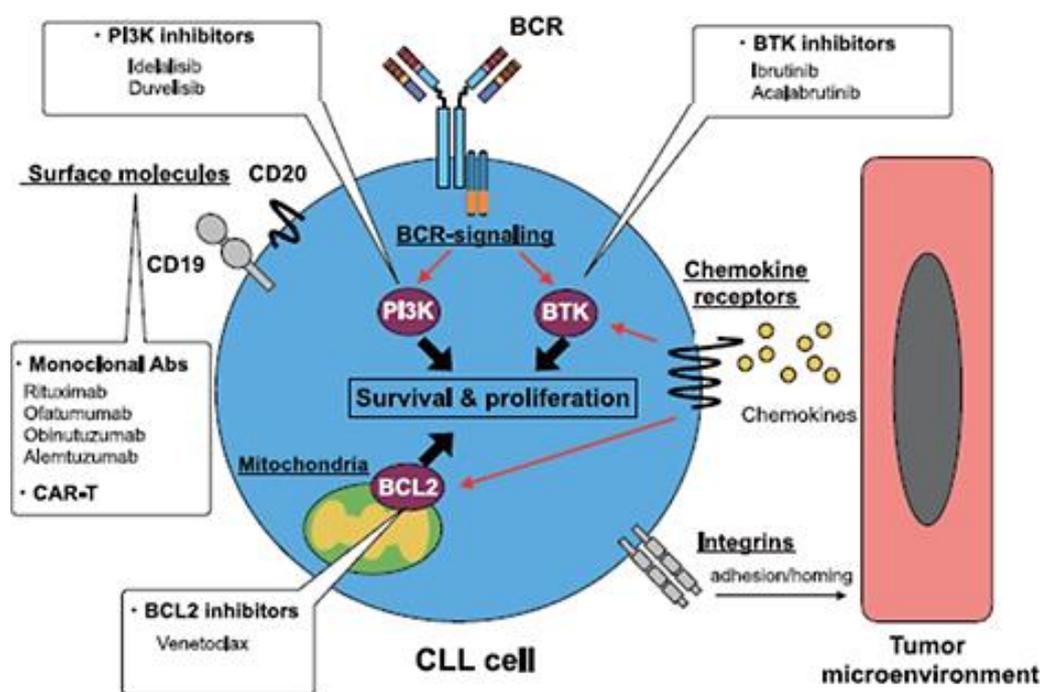


Figura 6: Diana específica de fármacos de la Terapia dirigida usados en la leucemia linfocítica crónica. Imagen tomada de *Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies* (Kikushige, 2020).

- **Inhibidores de tirosín quinasa de Bruton**

Destacan **Ibrutinib** y **Acalabrutinib**, los cuales son inhibidores de la Tirosinquinasa de Bruton (BTK), tirosina quinasa que es activada por el receptor de célula B (BCR) (Caffaro, 2014). BCR es una inmunoglobulina receptora que es activada tras la interacción con un antígeno, desencadenando una serie de señales que comienza con la activación de BTK y otras quinasas, como la fosfoinositol-3 quinasa (PI3K), activándose señales implicadas en la supervivencia y división de los linfocitos (Caffaro, 2014). En LLC, se ha observado una activación constitutiva de BCR que lleva a una activación de BTK, que a su vez desencadena la activación de las rutas de MAP quinasas, RAS y activación de NK- κ B, procesos implicados en la proliferación y supervivencia de estos linfocitos B anómalos. **Ibrutinib** y **Acalabrutinib** inhiben BTK, por lo tanto, inducen la apoptosis de las células B neoplásicas (Caffaro, 2014). De esta forma, una inhibición de BTK, supone una disminución de la proliferación y supervivencia de las células cancerosas. Se suelen usar en monoterapia o en combinación con otros fármacos pertenecientes también a la terapia dirigida. Con respecto a **Ibrutinib**, se ha convertido en fármaco de primera línea en LCC, especialmente en aquellos pacientes cuyas células leucémicas presentan del (17p) y/o mutación de TP53 (Alvarado-

Ibarra et al., 2019). En segundo lugar, **Acalabrutinib**, inhibidor BTK de segunda generación selectivo e irreversible, usado en combinación con Obinutuzumab, si el paciente no ha recibido un tratamiento previo (Smolewski and Robak, 2020). La principal vía de administración de estos fármacos es vía oral presentando unas RAMs típicas, las cuales son desarrolladas por solo el 57 % de los pacientes, como fiebre, escalofríos y molestia general con síntomas gripales (Uhm, 2020). Puede desarrollarse hematomas, con aftas bucales, alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia y alteraciones plaquetarias, provocando dificultad a la hora de coagular y cicatrizar (CIMA, 2021). Por tanto, estos inhibidores son bastantes tolerables, con lo que la tasa de abandono/interrupción del tratamiento es muy baja, siendo aproximadamente del 8% de los pacientes (Agency, 2019).

- **Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)**

A este grupo pertenece **Idelalisib** y **Duvelisib**, inhibiendo a PI3K, enzima que se encarga de diversas funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, proliferación, movilidad, supervivencia celular y tráfico intracelular (Figura 7) (Fruman et al., 2017). Para que se produzca una activación de la enzima, previamente ha tenido que activarse la BCR, provocando una señalización descendente a través de la tirosina quinasa de bazo (SYK) y por consiguiente la activación de P3IK (Faderl and Keating, 2005). Estos fármacos inhiben PI3K, induciendo la apoptosis al bloquear esta vía de señalización celular que se encuentra hiperactiva en leucemias de linfocitos B (Fruman and Rommel, 2011).

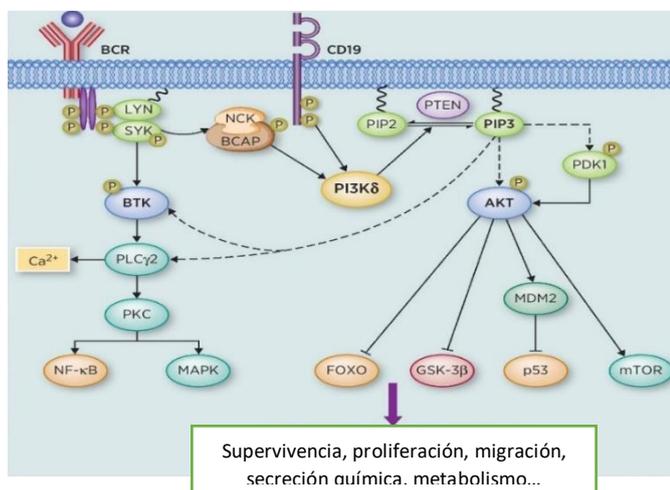


Figura 7. Rutas de señalización implicadas con la activación de fosfatidilinositol 3-cinasa. Imagen tomada de *First-in-class PI3K delta inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, and follicular lymphoma* (Yang et al., 2015).

Idelalisib se administra en monoterapia o en combinación de anticuerpos monoclonales como Rituximab o Ofatumumab, mostrando con ambos una mejora de la supervivencia (Alvarado-Ibarra et al., 2019). En cambio **Duvelisib** es un fármaco de segunda generación que no presenta gran uso en la terapia de la LLC y que normalmente solo se recurre a él como alternativa a **Idelalisib** (Smolewski and Robak, 2020). **Duvelisib** fue comparado con

Ofatumumab, presentando este primero una mayor tasa de respuesta general (Smolewski and Robak, 2020). La administración de este grupo es por vía oral, desarrollando RAMs como infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii* a nivel del tracto respiratorio (CIMA, 2021). Puede desarrollarse alteraciones hematológicas como anemia y neutropenia y alteraciones gastrointestinales (Yang et al., 2015). Una de las RAMs más graves característica de **Idelalisib** es el Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, enfermedad que se caracteriza por reacciones cutáneas que se producen de forma espontánea provocando la pérdida de la piel y membranas de numerosas mucosas (Oakley and Krishnamurthy, 2021).

- **Inhibidor proteína antiapoptótica BCL-2:**

Venetoclax, un potente inhibidor de la proteína antiapoptótica BCL-2, proteína que se encuentra sobreexpresada en la LLC (Li et al., 2019). Este se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 desplazando a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, provocando la activación de las caspasas y, por consiguiente, la muerte celular programada. (Figura 8) (EMA, 2014).

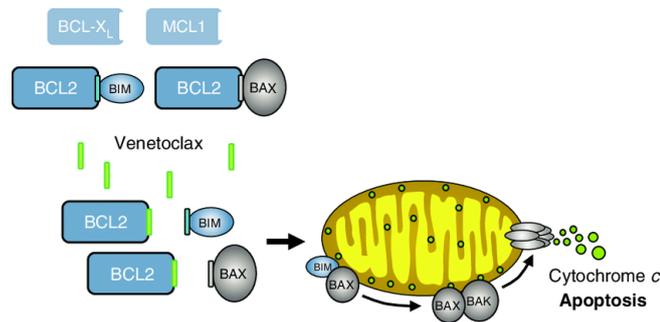


Figura 8. Mecanismo de acción de Venetoclax. Imagen tomada de *Efficacy and safety of BCL-2 inhibitor venetoclax in hematological malignancy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials* (Li et al., 2019).

Dicho fármaco ha demostrado ser eficaz en enfermos con resistencia al Ibrutinib, obteniéndose una respuesta positiva del 70 %. Su combinación con Rituximab en lugar de con Bedamustina, demostró un incremento de la supervivencia de un 85% frente al 35%, respectivamente (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Su administración, por vía oral, puede ser en monoterapia cuando el paciente presenta del17p y/o la mutación en el gen TP53 o en combinación con Obinutuzumab si anteriormente no ha sido tratado. Las RAMs más típicas que suelen desarrollarse son infecciones a nivel del tracto respiratorio y del tracto urinario, y alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia y linfocitopenia (CIMA, 2021). A su vez, aunque con menos probabilidad que los anti-CD20, se puede desarrollar el “Síndrome de la lisis tumoral” (Li et al., 2019).

- Anticuerpos monoclonales:

Anti-CD20

Destacan **Rituximab**, **Obinutuzumab** y **Ofatumumab**, anticuerpos monoclonales con capacidad de unión al antígeno CD20 de los linfocitos B provocando una reducción de los mismos. El antígeno CD20 se expresa en la superficie de los pre-linfocitos B y linfocitos B maduros, tanto normales como tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales (Bosly, 2006). Estos fármacos se unen al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B y reclutan efectores de la respuesta inmune para eliminar a dichos linfocitos (Bosly, 2006). La lisis de los linfocitos B se produce por citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, interviniendo en esta última los granulocitos, macrófagos y células natural killer (Figura 9) (Bosly, 2006). También se piensa que la unión anticuerpo con el CD20 desencadena eventos directos de apoptosis de los linfocitos B.

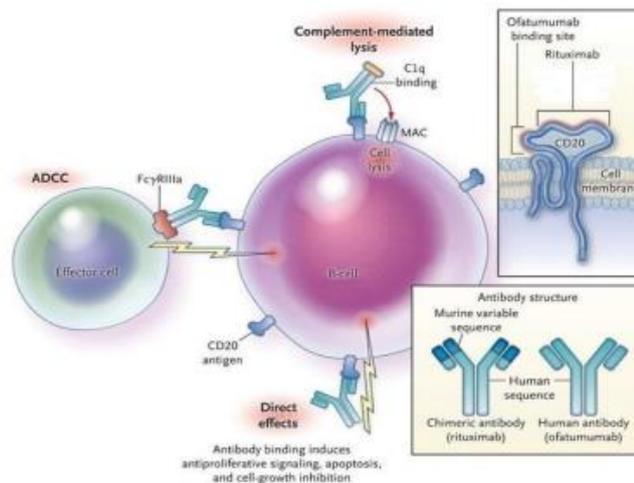


Figura 9. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales. Imagen tomada de *Monoclonal anti-CD20 antibody in hematological diseases and autoimmune affections* (Bosly, 2006).

Su administración es en monoterapia o en combinación con otros fármacos como Ibrutinib o Acalabrutinib. Acerca del **Rituximab**, no solo se usa para LLC, sino que también para linfoma de no hodgkin, artritis reumatoide o incluso ante una reacción autoinmune severa (Salles et al., 2017). Con respecto a **Obinutuzumab**, es usado específicamente en combinación con Fludarabina (quimioterápico), cuando existe riesgo de comorbilidades, como el asma, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Chemocare, 2021). Por último, **Ofatumumab** se usa en combinación con otros fármacos, normalmente quimioterápicos, como Clorambucilo o Bendamustina, para aumentar así la eficacia. En el caso de que el paciente presente una recaída con **Ofatumumab**, se recurre a Fludarabina y Ciclofosfamida y ante el desarrollo de una LLC refractaria se combina con Fludarabina y Alemtuzumab (Vademecum, 2021). La principal vía de administración es intravenosa, por lo

que pueden producir RAMs típicas como reacciones alérgicas en la zona de administración, además de una dificultad respiratoria que suele durar unas 24 horas después, alteraciones hematológica como neutropenia y trombocitopenia (Chemical Structure, 2021). Además hay que prestar especial atención cuando se administra **Obinutuzumab**, ya que puede producir un aumento de los niveles séricos de las enzimas hepáticas y una reactivación del virus de la hepatitis B (Chemical Structure, 2021). La reacción más grave que puede presentar este tipo de fármacos se le denomina “Síndrome lisis tumoral” que se da entre las 12 y 14 horas siguientes de la administración como consecuencia de una destrucción masiva de las células tumorales. Esto conlleva a la liberación excesiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación sistémica generando una insuficiencia renal, problemas en el corazón y en el SNC (Burghi et al., 2011). Para prevenirlo se recomienda al paciente la ingesta de abundante líquidos y/o medicamentos como alopurinol, bicarbonato de sodio, incluso Rasburicasa (elimina el ácido úrico en sangre) en los casos más graves (AEAL, 2017).

Anti-CD52

Alemtuzumab, anticuerpo monoclonal usado en el tratamiento de LLC, con capacidad de unión a CD52, la cual es una glicoproteína de membrana estando altamente sobreexpresada en células B y T, tanto normales como cancerosas. **Alemtuzumab** tiene la capacidad de producir la citólisis celular dependiente de anticuerpos y una lisis mediada por el complemento una vez que se da la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B (Figura 10) (Biernacki et al., 2017).

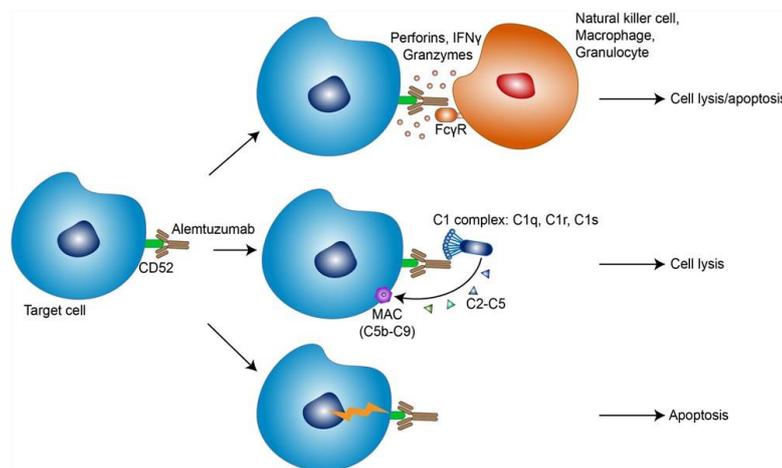


Figura 10. Mecanismo de acción de Alemtuzumab. Imagen tomada de (Creative biolabs, 2021).

Su administración, vía intravenosa, se suele realizar en monoterapia o en combinación con otros anticuerpos monoclonales. Cabe destacar que está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad, con VIH, hipertensión no controlada y con problemas cardíacos (antecedentes con ictus, angina de pecho o infarto de miocardio) (Vademecum, 2021). Es considerado un fármaco bien tolerado aunque puede desencadenar reacciones adversas como

infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario, y alteraciones hematológicas como un recuento bajo de eritrocitos y por consiguiente anemia (Vademecum, 2021).

4.1.3. Estrategia terapéutica

Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento farmacológico se inicia ante la presencia de la enfermedad de forma activa. La estrategia terapéutica es personalizada, ya que el fármaco o fármacos elegidos dependerán del estado de salud y peculiaridades del paciente, del estadio y del pronóstico de la enfermedad basado en sus características (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Según la “Guía Nacional de Leucemia Linfocítica Crónica y Linfoma Linfocítico” se ha establecido un algoritmo plasmado en la figura 11. La terapia dirigida es considerada de primera línea donde destaca Ibrutinib. A su vez, la quimioterapia será de primera elección en aquellos pacientes cuyas células cancerosas no presentan ni delección 17p ni 11q con IGVH mutada. Como se observa en el esquema, se divide en pacientes FIT y UNFIT. Se consideran pacientes FIT a aquellos que no presentan comorbilidades asociadas (obesidad, asma, alteraciones cardiacas, etc.), mientras que pacientes UNFIT a aquellos que sí las presentan (Garrido and Ponce, 2016).

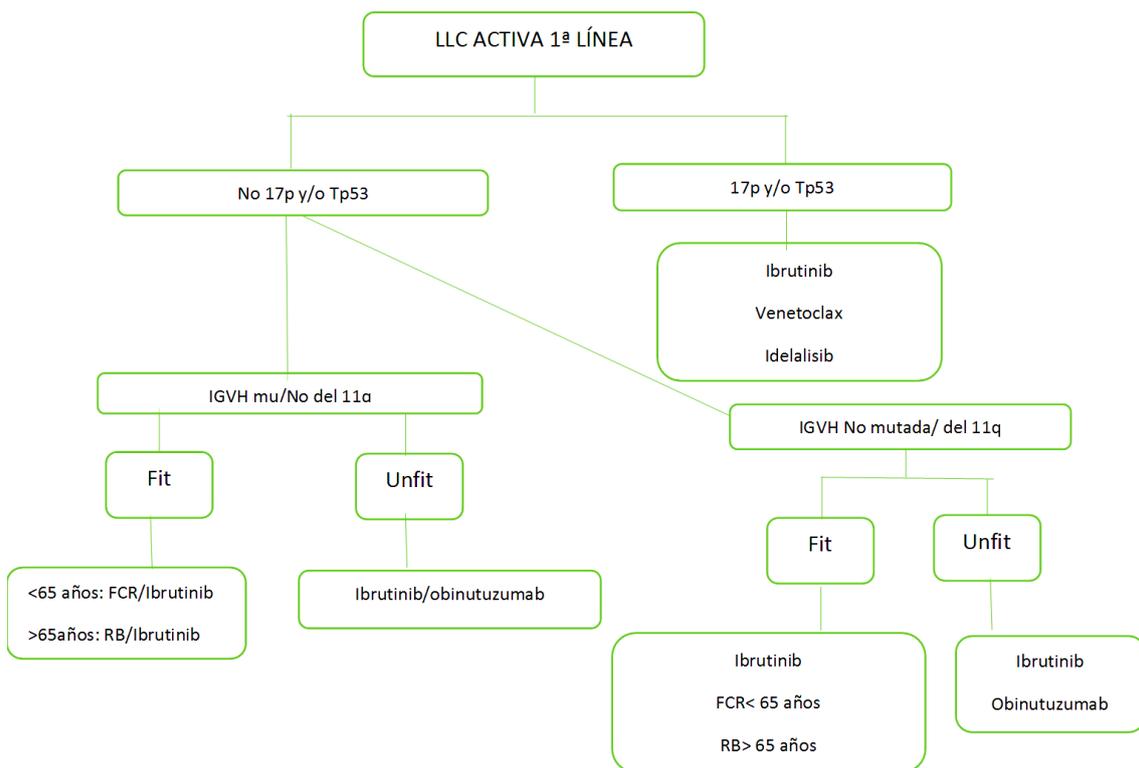


Figura 11: Algoritmo de tratamiento de primera línea para LLC activa. Imagen tomada de Guía nacional de leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Fit (paciente sin comorbilidades), Unfit (pacientes con comorbilidades), FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab) y RB (Rituximab y Bendamustina).

Pero además de los tratamientos de primera línea, hay que tener en cuenta posibles recaídas por lo que se establece una estrategia terapéutica de segunda línea, que se usan cuando la enfermedad avanza o el tratamiento de primera línea no ha sido eficaz (Figura 12). Si hay una recaída en un periodo de 24 a 36 meses después de que se haya realizado la quimioterapia y si no hay presencia de una mutación TP53, se debe repetir el mismo tratamiento de primera línea, pero si la recaída se da con anterioridad o el tratamiento de primera línea no ha resultado efectivo se valorará un tratamiento alternativo (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Si se presenta una complicación, como la existencia de una carga residual de células leucémicas en sangre, médula ósea o incluso en ganglios linfáticos, comúnmente conocido como Enfermedad mínima residual, hay que valorar y establecer una pauta de administración diferente a la de primera línea (American Cancer Society, 2018).

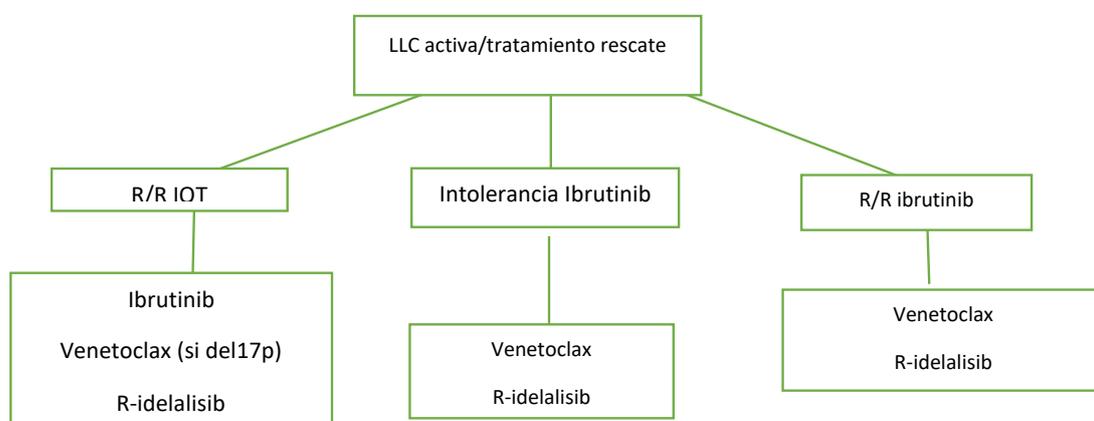


Figura 12: Algoritmo de tratamiento de segunda línea para LLC activa/ de rescate. Imagen tomada de la guía de tratamiento de LLC (Alvarado-Ibarra et al., 2019). R/R (refractaria/recaída) IQT (Inmunoquimioterapia) R- (Rituximab).

Por ello, ante la presencia de una recaída, la terapia de elección sigue siendo la dirigida (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Existe la posibilidad que se desarrolle la enfermedad de Richter, es decir, un cambio de leucemia a linfoma de no Hodgkin de tipo agresivo, con una probabilidad de 2% al 10%, donde el tratamiento ya no sería el de la leucemia si no que se recurre al del linfoma. Incluso, puede desarrollarse una leucemia prolinfocítica presentando una abstrusa farmacoterapia (American Cancer Society, 2018). En algunos casos, es posible que de LLC se desarrolle una leucemia linfocítica aguda (LLA), por lo que la farmacoterapia sería la específica para dicha leucemia.

Otra posible complicación se debe al propio tratamiento farmacológico. El uso de fármacos que actúan dañando el ADN, como Clorambucilo y Ciclofosfamida, puede afectar a células normales y generar problemas como una leucemia mieloide aguda (LMA) siendo tan agresiva que su farmacoterapia no sería efectiva (Sharma and Rai, 2019).

4.1.4. Respuesta de los fármacos.

Para analizar el resultado del tratamiento aplicado (Tabla 3) se tendrán en cuenta los criterios de respuesta los cuales serán evaluados con al menos 2 meses de duración de la terapia. Se efectuará un examen físico, análisis de sangre y de médula ósea. En el caso de que el paciente se encuentre en una terapia de mantenimiento, la evaluación se llevará a cabo una vez que se haya alcanzado la respuesta máxima, es decir, la presencia de una mejoría (Alvarado-Ibarra et al., 2019). Los primeros valores que se evaluarán se dividirán en dos grupos:

- A: la carga tumoral y los síntomas.
- B: la respuesta de la hematopoyesis.

En la tabla 3 se observa la división comentada y los parámetros que se van a estudiar. Se establece si hay una respuesta completa y parcial además, de la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los parámetros a analizar son los ganglios linfáticos, centrándose en su tamaño, la relación bazo-hígado, sistemas constitucionales y linfocitos en sangre periféricas. Todos estos pertenecen al grupo A. En cuanto al B, se estudiará el número de plaquetas, el valor de hemoglobina en sangre y el estado de la propia médula ósea.

Tabla 3: Criterios para valorar la respuesta del tratamiento aplicado. Tabla adaptada de la Guía de tratamiento (Alvarado-Ibarra et al., 2019).

GRUPO	PARÁMETRO	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
GRUPO A	Ganglio linfático	Ninguno $\geq 1,5$ cm	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal o de la respuesta
	Bazo-Hígado	Bazo < 13 cm, Hígado normal	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal o de la respuesta
	Sistemas constitucionales	Ninguno	Cualquiera	Cualquiera
	Linfocitos en sangre	$< 4 \times 10^9/L$	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal
GRUPO B	Plaquetas	$\geq 100.000/mL$	50 % sobre el basal	Disminución de más de 50% del basal secundario a LLC
	Hemoglobina	≥ 11 g/dL	50 % sobre el basal	Disminución $> 2g/dL$ del basal secundario a LLC
	Médula ósea	Sin células LLC	Existencia de células LLC o nódulos linfáticos B o no realizada	Aumento $> 50\%$ de las células LLC en biopsias sucesivas

4.2. Otras terapias

Ante la ineficacia de la farmacoterapia ya nombrada, se recurre a otro tipo de terapias de soporte. Entre ellas destacan, la radiación (previa al trasplante de células madre hematopoyéticas) o cirugía ante la presencia de esplenomegalia o de una inflamación de los ganglios linfáticos (American Cancer Society, 2018).

Otra estrategia llevada a cabo, es el trasplante de células madre hematopoyéticas, que aunque no está muy desarrollado, se recurre a él en pacientes con del17p o mutación del TP53 cuya respuesta a los inhibidores BTK no ha sido efectiva o presenta recaídas (AEAL, 2017). Este proceso consiste en una infusión de células madre hematopoyéticas con la finalidad de restablecer la funcionalidad de la médula en estos pacientes (American Cancer Society, 2018). Tiene un inconveniente ya que se trata de un tratamiento individualizado y no todos los pacientes pueden optar a ello, solo aquellos que estén dentro del rango de edad establecido con menos de 65 años y sin comorbilidades (FIT) (AEAL, 2017).

Finalmente, cabe destacar que la estrategia terapéutica en estos pacientes no solamente se basa en el tratamiento centrado en eliminar a las células cancerosas, sino que también debe tratar otros problemas que ocurren como consecuencia de la LLC, como un mayor riesgo de padecer infecciones. Ya sea por la propia naturaleza de la LLC y/o por el uso de fármacos anticancerosos que también afectan a las células inmunitarias sanas de manera colateral, se puede producir un debilitamiento del sistema inmune de los pacientes que los vuelven más vulnerables a infecciones, requiriendo el uso de antibióticos o antivirales para tratarlas (AEAL, 2017). Es por esta debilidad inmune que se recomienda que dichos pacientes sean vacunados de Neumococo y también reciban vacuna contra Influenza (AEAL, 2017).

Existe la posibilidad de que los pacientes sometidos a la estrategia terapéutica desarrollen numerosas RAMs a nivel hematológico, gastrointestinal, incluso a nivel dermatológico, por lo que se le puede combinar diferentes alternativas con el objetivo de disminuirlas (AEAL, 2017). Es por ello, por lo que se recurre al uso de uso de corticoides, como la prednisona o la metilprednisona con capacidad de corregir la anemia hemolítica autoinmune, ya que tienen un efecto inmunosupresor evitando así la hemólisis de las células sanguíneas. También, suele ser común el uso de transfusiones para mejorar la neutropenia (AEAL, 2017).

4.3. Nuevos tratamientos en estudio

Ya que la farmacoterapia existente no tiene capacidad curativa resulta tan importante la búsqueda de nuevos fármacos que actúen de forma específica contra las células cancerosas con el objetivo de aumentar la supervivencia de los pacientes. Existen numerosos ensayos clínicos de diversos fármacos y moléculas en todas las fases de investigación, por eso, en esta revisión se han seleccionado los fármacos que se encuentran en ensayo clínico en fase III de los últimos 5 años. Debido a la cantidad de parámetros y resultados medidos durante un ensayo clínico, este trabajo se ha centrado en los resultados basados en la eficacia y seguridad. Los parámetros principales que miden la eficacia de un fármaco anticanceroso en ensayos clínicos son:

- Supervivencia general o global: porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un periodo de tiempo establecido, comprendido generalmente en los 5 primeros años desde que se comenzó el tratamiento.

- Supervivencia libre de progresión o sin progresión: tiempo tras la administración del tratamiento en el que la enfermedad no progresa o que el paciente sobrevive sin signos de la propia enfermedad ni detección en otras zonas diferentes a la original del cáncer (metástasis).
- Tasa de respuesta objetiva: porcentaje de pacientes cuyo cáncer se ve reducido su tamaño (respuesta parcial) o desaparece (sin detectarse, es decir, respuesta completa) después de la administración del tratamiento (Fundación Instituto Roche, 2018):

A continuación se comentarán los fármacos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la LLC.

4.3.1 Nuevos inhibidores de BTK

- **ORELABRUTINIB (ICP-022)** es un inhibidor irreversible de BTK que está siendo desarrollado por la farmacéutica Beijing InnoCare Pharma Tech Co., Ltd (Figura 13). Se trata de un inhibidor con gran especificidad por esta quinasa, con una administración por vía oral (Dhillon, 2021). Recientemente ha sido aprobado en China para su aplicación en LLC (Dhillon, 2021).

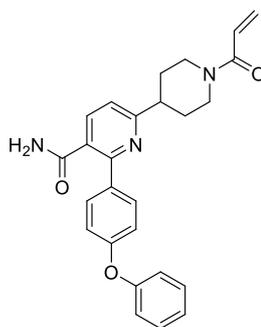


Figura 13. Molécula **ICP-022**. Imagen realizada con Chemdraw Professional.

El perfil farmacocinético de **Orelabrutinib** y su eficacia frente a diferentes patologías, incluyendo LLC, está siendo evaluado en dos ensayos clínicos (NCT04578613 y NCT04014205). Destaca el estudio de fase 3 NCT04578613 en el que se pretende evaluar la eficacia de **Orelabrutinib** frente a la combinación de Rituximab con Clorambucilo en pacientes que no han recibido tratamiento previo para LLC. El inicio de este ensayo se aprobó tras mostrar resultados positivos de efectividad y seguridad en un ensayo clínico previo (Dhillon, 2021). De los 80 pacientes iniciales, 40 completaron 6 ciclos de 28 días de tratamiento diario de 150 mg de **Orelabrutinib** (Dhillon, 2021). A pesar de que el tiempo de seguimiento de los pacientes fue corto, debido a que se trataba de un ensayo de fase 1/2, se observó una tasa de control de la enfermedad del 96.2% (resultados preliminares). En cuanto a las RAMs detectadas durante el ensayo, se desarrollaron RAMs (con una incidencia superior del 15%) a nivel hematológico como neutropenia (28,6%), leucopenia (18,0%), anemia (16,2%), exantema (15,8%) y trombocitopenia (25,9%). RAMs graves relacionadas con el tratamiento fueron detectadas en el 14,7% de los pacientes, siendo los eventos más comunes la infección pulmonar

(3,0%), neumonitis (1,9%) y linfadenitis (0,8%). Estas RAMs son frecuentes en este tipo de inhibidores, pero los autores piensan que **Orelabrutinib** podría presentar menor incidencia de RAMs que otros fármacos debido a que presenta mayor selectividad para BTK, pero sería necesario hacer estudios comparativos de seguridad.

- **PIRTOBRUTINIB (LOXO-305)** es un inhibidor de BTK que está siendo desarrollado por la farmacéutica Loxo Oncology, Inc (Figura 14). Se trata de un inhibidor que se administra vía oral, con capacidad de unirse de forma reversible a la enzima (Mato et al., 2021).

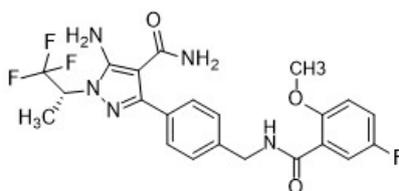


Figura 14. Molécula de **LOXO-305**. Imagen realizada con ChemDraw Professional.

Actualmente existen dos ensayos clínicos, (NCT04666038 y NCT03740529) donde se evalúa la utilidad de este fármaco en LLC. NCT04666038 se encuentra en fase 3 cuyo principal objetivo es comparar **Pirtobrutinib** con la combinación de Idelalisib y Rituximab o de Bendamustina y Rituximab en pacientes que han recibido previamente al menos un inhibidor BTK. El ensayo clínico fue aprobado tras los resultados de un ensayo previo en el que se estudió su efecto en 323 pacientes con siete niveles de dosis diferentes 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg una vez al día (Wang et al., 2020). Los eventos adversos más frecuentes detectados fueron fatiga (20%), diarrea (17%) y contusión (13%). El evento adverso más común de grado 3 o superior fue la neutropenia (10%).

- **ZANUBRUTINIB (BGB-3111)** es un inhibidor de BTK administrado por vía oral para el tratamiento de las neoplasias malignas de células B, está siendo desarrollado por la farmacéutica BeiGene (Figura 15). Se caracteriza por tener una alta selectividad por la enzima inhibiéndola de forma irreversible (Syed, 2020).

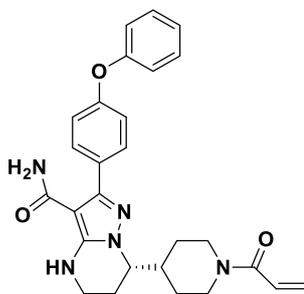


Figura 15. Molécula de **Zanubrutinib**. Imagen creada con ChemDraw Professional.

El perfil farmacocinético de **Zanubrutinib** (BGB-3111) y su eficacia frente a diferentes patologías, incluyendo LLC, están siendo evaluados en varios ensayos clínicos (NCT04458610, NCT03824483, NCT04515238, NCT04116437, NCT04282018, NCT04172246, NCT04477291, NCT03336333 y NCT03734016). De todos ellos, el más importante es NCT03734016, ya que se encuentra en fase III. En dicho estudio se pretende comparar la eficacia de **Zanubrutinib** frente a Ibrutinib en pacientes con recaída o LLC refractaria. La principal ventaja que presenta dicho fármaco respecto a Ibrutinib es que tiene la capacidad de inhibir al 100 % la enzima BTK tanto en sangre como en los ganglios linfáticos, evitando así la posibilidad de recaída. Aunque el ensayo no ha terminado, recientemente, durante el congreso organizado por la Asociación Europea de Hematología a mitad de junio del 2021, la empresa anunció los resultados preliminares obtenidos hasta el momento, con un tiempo medio de seguimiento de los pacientes de 15,3 meses. **Zanubrutinib** mostró superioridad en la tasa de respuesta objetiva frente a los pacientes tratados con Ibrutinib, siendo de 78,3% con **Zanubrutinib** vs. 62,5% con Ibrutinib. La tasa de supervivencia libre de progresión también fue superior a los 12 meses de seguimiento, siendo de 94,9% con **Zanubrutinib** vs. 62,5% con Ibrutinib (Inversores Nasdaq, 2021). También es de destacar que la misma compañía está llevando a cabo otro ensayo clínico de fase III en pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo (NCT03336333). En este ensayo, se pretende valorar la eficacia de **Zanubrutinib** frente a la combinación de Bendamustina y Rituximab.

En ensayos previos en los que **Zanubrutinib** fue usado en monoterapia, éste demostró ser un fármaco bien tolerado. Las RAMs más frecuentes de los inhibidores de BTK (diarrea, trombocitopenia, hemorragia, etc.) fueron menos frecuentes con este inhibidor, posiblemente debido a su alta selectividad por BTK. Aun así, durante los ensayos de fase 1/2 se detectaron algunas RAMs en los pacientes participantes como anemia (8%), neutropenia (7%), neumonía (5%) y una disminución del recuento de plaquetas (4%). También la presencia de infección a nivel pulmonar (4%) además de hipertensión arterial (3%) (Hillmen et al., 2020).

4.3.2 Nuevos anticuerpos monoclonales (CD-20)

- **UBLITUXIMAB/ UMBRALISIB (TGR-1202)**, se trata de dos fármacos de terapia dirigida estudiados por la farmacéutica TG Therapeutics, Inc (Figura 16). El primero de ellos tiene la capacidad de inhibir a CD20, mientras que el segundo inhibe a PI3k.

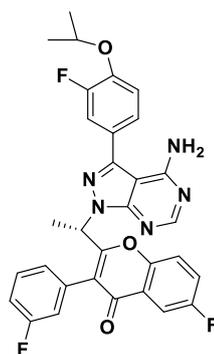


Figura 16. Molécula de **Umbralisib**. Imagen creada con *CHemDraw Professional*.

Están siendo estudiados en un ensayo de fase 3 con el nombre de NCT03801525, cuyo objetivo es una evaluación de la eficacia y de la seguridad de **Ublituximab** combinado con **Umbralisib** y Venetoclax en comparación con **Ublituximab** combinado con **Umbralisib** en pacientes con LLC, sin tratamiento previo o refractaria. En un estudio previo de fase I (NCT02006485) llevado a cabo por la misma empresa, se evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de Ublituximab y Umbralisib, con o sin Ibrutinib o Bendamustina, en pacientes con diferentes tipos de leucemias y linfomas, incluyendo LLC refractaria. En el caso de los pacientes con LLC, la mediana de supervivencia libre de progresión fue en total de 27.57 meses. Los RAM más comunes fueron diarrea, náuseas y fatiga (Lunning et al., 2019). Por tanto, la combinación de estos fármacos es una estrategia prometedora para el tratamiento de la LLC.

Existen otros fármacos que se encuentran en ensayos clínicos, pero se ha destacado los anteriores, ya que están cerca de ser comercializados por estar en fase III. Además existen nuevos inhibidores de BTK en ensayos clínicos de fase I y II, como el caso de Tirabrutinib en fase 2 para LLC y Fenebrutinib en fase 1 para LLC. El número de nuevos inhibidores BTK sugieren que la inhibición de esta tirosina es una diana terapéutica de gran potencial en el caso de LLC.

4.3.3 Inmunoterapia

Estrategia terapéutica contra el cáncer que ha resurgido en la última década. Se basa principalmente en el estímulo de la capacidad citotóxica del sistema inmune para destruir las células cancerosas. La actividad del sistema inmune ya había sido utilizada en el pasado en la lucha contra el cáncer, como la interleuquina-2 o interferón alfa en el cáncer renal, sin embargo, esta estrategia había quedado algo olvidada por la ciencia, hasta que en los últimos años ha experimentado un auge considerable.

Dentro de la inmunoterapia destaca la inmunoterapia celular adaptiva con células T anti-receptor de antígeno quimérico o terapia de células CAR-T. Esta terapia consiste en la unión entre la terapia celular y la genética, utilizando el potencial anticanceroso de las células T del propio paciente (Montironi et al., 2021). La introducción de la terapia de células CAR-T ha supuesto una innovación

en el desarrollo de nuevos tratamientos para aquellos pacientes en los que la terapia farmacológica no ha sido efectiva.

Esta estrategia activa a las células T del propio paciente para reconocer antígenos específicos de las células cancerosas (Figura 17). En primer lugar, mediante leucocitaféresis, se extraen las células T del propio paciente (células son autólogas) o donante compatible. A continuación, en el laboratorio se modifican estas células T. Usando un vector viral, se introduce el gen con un receptor sintético (CAR) que reconoce un antígeno específico del tipo de cáncer a tratar. Por ejemplo, receptor que reconozca el antígeno CD19 que se encuentra sobre-expresado en algunos tipos de leucemia y linfomas, incluyendo LLC (Hofland et al., 2019). Una vez obtenidas las células CAR-T, el número de estas células es amplificado en el laboratorio para obtener suficiente cantidad para ser infundidas en el paciente. También se congelan muestras de células CAR-T para estudio y/o tratamiento posteriores (Freyer and Porter, 2020). Una vez dentro del paciente, estas células CAR-T tienen la capacidad para reconocer a las células cancerosas y destruirlas (CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos), 2020).

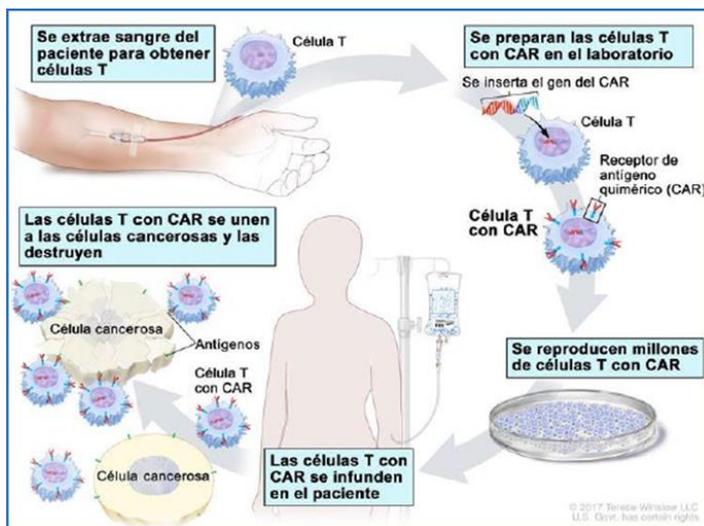


Figura 17. Tratamiento con células T. Imagen tomada de Cadime (CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos), 2020).

La primera aprobación que se llevó acabo de CAR-T fue en los Estados Unidos, el 30 de agosto de 2017, el cual fue aprobado para pacientes de una edad comprendida entre 25 y 30 años con LLA en recaída (CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos), 2020).

Aunque los primeros datos que se obtuvieron del uso de CAR-T en LLC fueron decepcionantes por la falta de una respuesta clínica en pacientes con recaída/refractaria, se sigue evaluando esta estrategia terapéutica para esta patología (Vitale and Strati, 2020). En ensayos posteriores se han obtenido resultados más esperanzadores. En un ensayo realizado en el Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle) con pacientes con LLC, estos recibieron CART19 de segunda generación tras previo tratamiento con Ciclofosfamida y Fludarabina. La tasa de respuestas globales fue del 74%, destacando que el 21% obtuvo una remisión completa (Vitale and Strati, 2020).

Atendiendo a los ensayos clínicos de CAR-T para LLC es de destacar **BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL**, también llamado como KTE-X19. Actualmente se encuentra siendo evaluado en un ensayo de fase 1 (NCT03624036). El objetivo principal es estudiar la tolerabilidad y la seguridad en pacientes adultos con LLC en recaída/refractaria y linfoma linfocítico de tipo pequeño. El procedimiento a seguir consiste en administrar a los participantes una quimioterapia con Fludarabina y Ciclofosfamida, seguida del tratamiento CAR-T.

5. Conclusiones

De esta revisión se puede concluir que:

- La leucémica linfocítica crónica se trata de una enfermedad de detención tardía que a día de hoy no tiene cura.
- El inicio del tratamiento se suele realizar solamente en aquellos pacientes que muestren síntomas que alteren su calidad de vida, debido a que los efectos adversos del tratamiento pueden ser más perjudiciales que la propia enfermedad.
- Las terapias farmacológicas usadas en el tratamiento de la LLC son la quimioterapia y la terapia dirigida, siendo esta última la de primera línea. Además de otros tipos de terapias que serán usadas para reducir los efectos adversos de dicha medicación.
- Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton son los fármacos más usados, siendo administrados en combinación con otros de terapia dirigida o de quimioterapia para evitar que se produzcan resistencias. Dentro de este grupo, cabe destacar Ibrutinib, siendo el fármaco más usado.
- Además de las medidas farmacológicas, también se recurre a terapias no farmacológicas como la intervención quirúrgica.
- En pacientes que presentan una recaída, el tratamiento dependerá de si presenta alguna complicación añadida. Si no hay presencia de complicación, se vuelve a usar terapia dirigida, principalmente anticuerpos anti-CD20 e inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa.
- Los nuevos fármacos en estudio se centran en la terapia dirigida, principalmente en la inhibición de la tirosina quinasa de Bruton.
- Dentro de los nuevos fármacos que se encuentran cerca de ser comercializados para el tratamiento de la LLC, hay que destacar **Orelabrutinib**, fármaco que ya ha sido aprobado en China para su aplicación en enfermos que presentan resistencia a otro tipo de terapias.
- La terapia de células CAR-T se trata de una nueva técnica que está siendo desarrollada para LLC. Aunque supone una innovación para aquellos pacientes que la farmacoterapia no ha

sido efectiva en otros tipos de leucemias, no ha demostrado todavía resultados de remitir la enfermedad en pacientes con LLC.

6. Bibliografía.

- AEAL (Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativo). 2017. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <http://www.aeal.es/leucemia-linfoblastica-aguda-espana/1-que-necesitas-saber-sobre-la-medula-osea-la-sangre-y-las-celulas-sanguineas/>
- AECC (Asociación Española contra el Cáncer). 2021. En [línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es>
- Agency EM. Información general de Calquence y sobre los motivos por lo que se autoriza su uso en la UE 2019;31:1–4.
- Aicardi-Carrillo G, Asmat-Inostrosa M, Barboza-Rangel Y. Radón y sus efectos en la salud en trabajadores de minas de uranio. *Med Segur Trab (Madr)* 2015;61:86–98.
- Alvarado-Ibarra M, Mena-Zepeda V, Nava-Villegas L, Estrada-Domínguez P, María Alcivar-Cedeño L, Martínez-Ríos A, et al. Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños Treatment guidelines 2019;20:210–23.
- American Cancer Society. Leucemia Linfocítica Crónica. 2018. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-cronica.html>
- Ares Rico, R., Arraiza Armendáriz, A., Bandrés Moya, F., Barragán García B et al. Iniciativa estratégica de salud en Leucemia Linfocítica Crónica 2018:1–156.
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). 2017. En [línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es>
- Below J, M Das J. Vincristine. Treasure Island (FL): 2021, p. 1-4.
- Blair HA. Duvelisib: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:1847–53.
- Bosch F. Guía nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. 4º Edición Grupo Español Leucemia Linfocítica Crónica 2019.
- Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation* 2006;15:270–7.

- Biernacki T, Bencsik K, Sandi D, Vécsei L. Alemtuzumab therapy. *Ideggyogy Sz* 2017;70:371–80.
- Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:460–6
- Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Med Intensiva* 2011;35:170–8.
- CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos). Boletín terapéutico Andaluz (BTA). Nuevas terapias en oncología. 2020;35:22–38.
- Caffaro MJ. Ibrutinib: Inhibidor de tirosina kinasa de Bruton Ibrutinib. Potent inhibitor. *Hematología* 2014;18:262–6.
- Casas, Ana M. Corral, J. Pérez B. Efectos Secundarios Dosis, Indicaciones y Agentes Antineoplásicos. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:7250–7.
- Chemocare. 2021. En [línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://chemocare.com/>
- Chemical Structure. 2021. En [línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.34979945.html>
- CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS). 2021. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Connect PE. Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas. *Elsevier* 2018;12:120–35.
- Creative biolabs. 2021. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.creativebiolabs.net/alemtuzumab-overview.htm>
- Devanabanda B, Kasi A. Oxaliplatin. Elsevier Inc., Treasure Island (FL): 2021, p. 1–4
- Dhillon S. Orelabrutinib: First Approval. *Drugs* 2021;81:503–7.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910–6.
- EMA (Agencia Europea del Medicamento). 2014. [En línea]. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en>
- Faderl SJ, Keating MJ. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:31–8.

- Freyer CW, Porter DL. Advances in CAR T Therapy for Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy* 2020;40:741–55.
- Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell* 2017;170:605–35.
- Fruman DA, Rommel C. PI3K δ inhibitors in cancer: rationale and serendipity merge in the clinic. *Cancer Discov* 2011;1:562–72.
- Fundación Instituto Roche. Glosario de términos en investigación clínica. 2018. [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf
- Gaceta Médica 2020. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/pacientes-con-llc-presentan-mayor-mortalidad-por-covid-19-que-la-poblacion-general/>
- Garrido MJM, Ponce CG. Oncogeriatrics, a way to optimize the overall care of older patients with diagnosis of cancer. *Nutr Hosp* 2016;33:31–9.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019;94:1266–87.
- Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet (London, England)* 2018;391:1524–37.
- Heraldo. 2020. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/salud/2020/06/22/cada-ano-se-diagnostican-entre-4-500-y-5-000-casos-de-leucemia-en-espana-1381848.html>
- Hernández Ramírez P. ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* 2004;20:0.
- Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, Lamanna N, O'Brien SM, Qiu L, et al. ALPINE: Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Futur Oncol* 2020;16:517–23.
- Hofland T, Eldering E, Kater AP, Tonino SH. Engaging Cytotoxic T and NK Cells for Immunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- Hospital Loayza. 2019. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/hospitalloayza>

- Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea 2021. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://isqch.wordpress.com/2017/01/27/adopta-una-molecula-oxaliplatino/>
- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 2019. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.invectys.com/events/past-events/international-workshop-on-chronic-lymphocytic-leukemia/>
- Inversores Nasdaq 2021. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://ir.beigene.com/news-releases/news-release-details/beigene-presents-alpine-results-eha2021-demonstrating-both>
- Izquierdo Cano LM, Espinosa Estrada EE, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez LG, Ávila Cabrera OM, Espinosa Martínez E. Rituximab en leucemia linfocítica crónica en recaída y anemia hemolítica autoinmune. Presentación de un caso . Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter 2010;26:77–81.
- Jacque N, Leblond V. [Chronic lymphocytic leukemia]. Presse Med 2019;48:807–15.
- Johnson-Arbor K, Dubey R. Doxorubicin. Elsevier Inc., Treasure Island (FL): 2021, p. 1–5.
- Khan Academy 2020. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://es.khanacademy.org/science/biology/human-biology/circulatory-pulmonary/a/components-of-the-blood>
- Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. J Clin Exp Hematop 2020;60:146–58.
- Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. Eur J Pharmacol 2018;834:188–96.
- Li Q, Cheng L, Shen K, Jin H, Li H, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of BcL-2 inhibitor venetoclax in hematological malignancy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Front Pharmacol 2019;10:1–12.
- Lunning M, Vose J, Nastoupil L, Fowler N, Burger JA, Wierda WG, et al. Ublituximab and umbralisib in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood 2019;134:1811–20.
- Margot M, Remedios MDL, Miguel R, Gómez-valencia L, Rivera-angles MM, Morales-hernández A, et al. Síndrome por delección del cromosoma 12 (12p-). Reporte de un caso. Salud En Tabasco 2008;14:759–62.

- Martin AW. Immunohistology of Non-Hodgkin Lymphoma Induction and Maintenance of Im- munosuppression. Inmunohistoquímica diagnóstica. 3ªEd. W.B. Saunders: 2015. p 156-188.
- Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet (London, England)* 2021;397:892–901.
- Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Sosa Reina MD, Prieto Martín A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Med* 2017;12:1369–78.
- Montironi C, Muñoz-Pinedo C, Eldering E. Hematopoietic versus solid cancers and T cell dysfunction: Looking for similarities and distinctions. *Cancers (Basel)* 2021;13:1–20.
- Munoz J, Follows GA, Nastoupil LJ. Copanlisib for the Treatment of Malignant Lymphoma: Clinical Experience and Future Perspectives. *Target Oncol* 2021;16:295–308.
- Nastoupil LJ, Lunning MA, Vose JM, Schreeder MT, Siddiqi T, Flowers CR, et al. Tolerability and activity of ublituximab, umbralisib, and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e100–9.
- Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem* 2016;60:275–301.
- NIH (Instituto Nacional del Cáncer). 2017 y 2021. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- Oakley AM, Krishnamurthy K. Stevens Johnson Syndrome. Wiley Blackwell, Treasure Island (FL): 2021, p. 578–85.
- OMS: Organización Mundial de la Salud. 2021 [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health>
- Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *HemaSphere* 2020;4:e473.
- Rain JD. [Chronic lymphocytic leukemia. Symptoms, diagnosis, treatment]. *Rev Prat* 1979;29:303-306,309-313.
- Ritter, James M., DPhil FRCP HonFBPhS FMedSci; Flower, Rod, PhD LLD DSc HonFBPhS FMedSci FRS et al. Antineoplásicos. Rang y Dale, Farmacología 9º ed. Barcelona; 2020. p 716-732.

- Reyhanoglu G, Tadi P. Etoposide., Treasure Island (FL): 2021.
- Rodríguez Preciado SY, Barros-Núñez P. El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico. *Gac Mex Oncol* 2016;15:86–92.
- Romero-barzola MY. Tratamiento con antraciclinas , un antecedente sospechoso 2018;11:28–30.
- Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017;34:2232–73.
- Sauter C, Lamanna N, Weiss MA. Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1217–22.
- Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:169–82.
- Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:4634–41.
- Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer* 2019;125:1432–40.
- Sharman JP, Brander DM, Mato AR, Ghosh N, Schuster SJ, Kambhampati S, et al. Ublituximab plus ibrutinib versus ibrutinib alone for patients with relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukaemia (GENUINE): a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e254–66.
- Smolewski P, Robak T. Current Treatment of Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Focus on Novel Drugs. *Acta Haematol* 2020.
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). 2020. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en : <https://seom.org/>
- Syed YY. Zanubrutinib: First Approval. *Drugs* 2020;80:91–7.
- Tam CS, Seymour JF. Fludarabine. In: Schwab M, editor. *Encycl. Cancer*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009, p. 1137–9.

- Tsimberidou A, Keating MJ. Treatment of Fludarabine-refractory Chronic Lymphocytic Leukemia 2009.
- Uesugi T. A dialogic approach to toxic disasters: Agent orange in a luoi valley. *AIBR Rev Antropol Iberoam* 2019;14:29–50.
- Uhm J. Recent advances in chronic lymphocytic leukemia therapy. *Blood Res* 2020;55:72–82.
- Vademecum. 2021. [En línea]. [Consultado en marzo-junio 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
- Vitale C, Strati P. CAR T-Cell Therapy for B-Cell non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Trials and Real-World Experiences. *Front Oncol* 2020;10:849.
- Wang M, Shah NN, Alencar AJ, Gerson JN, Patel MR, Fakhri B, et al. LOXO-305, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma, Waldenström’s Macroglobulinemia, and Other Non-Hodgkin Lymphomas: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood* 2020;136:8–10.
- Yang Q, Modi P, Newcomb T, Quéva C, Gandhi V. Idelalisib: First-in-class PI3K delta inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, and follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:1537–42.
- Zalcberg I, D’Andrea MG, Monteiro L, Pimenta G, Xisto B. Multidisciplinary diagnostics of chronic lymphocytic leukemia: European Research Initiative on CLL - ERIC recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020;42:269–74.