

Revisión
de Fármacos:

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Entrevista clínica y atención farmacéutica
al paciente hematológico

2022







REVISIÓN
DE FÁRMACOS

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

ENTREVISTA CLÍNICA
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



© 2022. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ISBN: 978-84-09-40909-9

Depósito legal: M-13585-2022

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Clinigen, GSK, Incyte, Janssen, MSD, Pfizer, Vifor Pharma y Kyowa Kirin.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha

28001 - Madrid. España

Tel: 915 71 44 87

sefh@sefh.es

www.sefh.es

ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH
(GEDEFO)

COORDINADORES DEL DOCUMENTO

Raúl Díez Fernández

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe

Beatriz Candel García

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada

AUTORES DEL DOCUMENTO

Gema Casado Abad

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Paz, Madrid

María Pérez Abánades

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Javier Letellez Fernández

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada

Ana Beatriz Fernández Román

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada

María Moreno García

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA REVISIÓN DE FÁRMACOS

Introducción	9
1. Fisiopatología	10
2. Factores de riesgo / pronóstico	10
2.1. Factores de riesgo	10
2.2. Factores pronóstico	10
3. Signos y síntomas	14
4. Historia natural de la enfermedad	14
5. Diagnóstico	14
6. Tratamiento y evaluación de la respuesta ¹⁶	15
7. Fichas por fármaco / esquema	17
7.1. Esquema FCR:	19
7.2. Esquema R-BENDAMUSTINA:	25
7.3. Esquema obinutuzumab+clorambucilo ²²⁻²³	31
7.4. Idelalisib + rituximab ²⁴⁻²⁵	37
7.5. Ibrutinib ²⁶	43
7.5. Acalabrutinib ²⁷	47
7.6. Venetoclax +/- Anti-CD20 ²⁸⁻²⁹	53
8. Adherencia en medicamentos administrados por vía oral	59
9. Terapia de soporte	59
9.1. Antimicrobianos	59
9.2. Vacunas	60
9.3. Inmunoglobulinas	60
9.4. Factores estimulantes de colonias de granulocitos	60
9.5. Anemia	61
9.6. Trombocitopenia	61
9.7. Síndrome de lisis tumoral	61
10. Bibliografía	62

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en el mundo occidental, con una incidencia de 4,2 casos por 100.000 habitantes/año¹. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, siendo superior a 30 casos por 100.000 habitantes/año a partir de los 80 años.

La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años y sólo un 10% de los pacientes va a ser menor de 55 años.

La LLC es un desorden linfoproliferativo crónico que, hoy en día, sigue siendo incurable. El trasplante alogénico es la única opción curativa, pero se limita a un porcentaje muy pequeño de pacientes jóvenes, conociendo que la LLC es una enfermedad fundamentalmente de pacientes mayores. Se define como una neoplasia de linfocitos B monomorfos CD5-positivos, pequeños y redondeados, de aspecto maduro, presentes en la sangre periférica, y frecuentemente en médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides².

Aunque no bien definida, actualmente se reconoce que existe cierta susceptibilidad genética heredada, presentando los familiares de pacientes con LLC un mayor riesgo. La heterogeneidad de la enfermedad (estado mutacional de los genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, presencia de aberraciones genómicas específicas y/o mutaciones recurrentes en oncogenes y genes supresores de tumor) determina su manifestación clínica de una forma variable. La supervivencia desde el diagnóstico varía desde 1 a 20 años.

La Organización Mundial de la Salud reconoce a la LLC y al linfoma linfocítico de célula pequeña como la misma entidad.

1. FISIOPATOLOGÍA

La LLC es una enfermedad caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos B maduros. Los linfocitos CD5+ sufren una transformación maligna mediante la adquisición de mutaciones que generan una activación continua, que conducen a la linfocitosis monoclonal.

Se desconoce la causa de la generación de las diferentes mutaciones, no encontrándose vínculo con la radiación ni con productos químicos. Sin embargo, la exposición al agente naranja durante la guerra de Vietnam se ha relacionado con un leve aumento del riesgo de enfermar de LLC.

2. FACTORES DE RIESGO / PRONÓSTICO

2.1 FACTORES DE RIESGO

En la actualidad no se conocen las causas que provocan la LLC, pero existen una serie de factores de riesgo que se pueden asociar en el desarrollo de este tipo de cáncer ^{3,4}:

- ▶ Edad: Esta enfermedad ocurre con más frecuencia en pacientes de edades avanzadas, alrededor de los 70 años.
- ▶ Sexo: Se observa con más frecuencia en varones que en las mujeres (relación 1,7:1).
- ▶ Ascendencia: Su diagnóstico es más frecuente en la población de Europa y Norteamérica, siendo poco habitual en la población asiática. Por esta razón, los expertos creen que las diferencias en riesgo, están asociadas con la genética y no con factores ambientales.
- ▶ Historia familiar: La aparición precoz de la enfermedad es frecuente en los pacientes con historia familiar de LLC. Los familiares de primer grado de pacientes con LLC presentan un riesgo 2 veces superior al del resto de la población de sus mismas características.

2.2. FACTORES PRONÓSTICO

En la práctica clínica diaria, el estadio de Rai⁵ o de Binet⁶ (basados en el examen físico del paciente +/- pruebas radiológica y recuentos celulares) ayuda a estratificar a los pacientes según el riesgo, estableciendo así un pronóstico. Estos sistemas de estadificación de la LLC, tienen una serie de limitaciones al no tener en cuenta la clínica ni la biología de la enfermedad.

Clasificación de Rai

Riesgo	Estadio	Criterio	Supervivencia
Bajo	0	Linfocitosis en médula ósea	> 15 años
Intermedio	I	Linfocitosis y adenopatías	5-8 años
	II	Linfocitosis y hepatomegalia y/o esplenomegalia con o sin adenopatías	
Alto	III	Linfocitosis y anemia (Hb < 11 g/dl) con o sin hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías	3-5 años
	IV	Linfocitosis y trombocitopenia (Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /l) con o sin anemia o hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías	

Clasificación de Binet

Riesgo	Estadio	Criterio	Supervivencia
Bajo	A	2 ó 3 áreas linfoides	> 15 años
Intermedio	B	≥ 3 áreas linfoides	6-8 años
Alto	C	Hb < 10 g/dl o plaquetas < 100 x 10 ⁹ /l	3-5 años

La edad, el sexo y el estado funcional del paciente (Performance Status) han sido correlacionados con el pronóstico, sin embargo la magnitud de su efecto ha variado dentro de los diferentes estudios⁷. Se han considerado también factores de mal pronóstico asociados a la enfermedad, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) elevados, leucocitos > 50.000 /ml y > 10% de prolinfocitos en sangre periférica o la duplicación linfocitaria < 6 meses.

Existen un número de biomarcadores que pueden añadir información a los sistemas de Rai y Binet. Los más relevantes son el nivel plasmático de β -2 microglobulina, el estado mutacional del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGHV), deleción del 13q - del (13q), la deleción del 11 q - del (11q), la presencia de la deleción 17p -del 17p y/o mutaciones de TP53.

A continuación, se detallan los principales factores pronósticos de la LLC⁸⁻¹⁰

- ◆ **Niveles plasmáticos de β -2 microglobulina:** Niveles altos de esta proteína indican un peor pronóstico.
- ◆ **Alteraciones genéticas:**
 - ▶ *Estado mutacional del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGHV).*

De forma fisiológica el linfocito B maduro migra a los órganos linfoides secundarios y en su paso por el centro germinal y el contacto con antígenos se produce la hipermutación somática de los genes IGHV para adecuar la respuesta inmune a los diferentes antígenos.

El estado mutacional se considera factor pronóstico y predictivo. El 60% de los pacientes con LLC presentan el estado mutado de este gen. La variante no mutada, está asociada con un mal pronóstico, evolución clonal y resistencia a los tratamientos, menos tiempo hasta el primer tratamiento, menos supervivencia global, mayor activación de señalización receptor de células B (BCR) y mayor riesgo de alteraciones genómicas de alto riesgo.

El IGHV es un marcador estable, no tiende a cambiar con el tiempo, por lo que sólo se necesita hacer la determinación de esta mutación una vez.

- ▶ *Alteraciones cromosómicas*

La determinación de alteraciones cromosómicas es de gran importancia en la estratificación del riesgo de los pacientes con LLC. Esta determinación se realiza mediante la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH). Se recomienda realizarla al inicio del tratamiento y tras cada recaída. El 80% de los pacientes previamente no tratados tienen al menos alguna mutación citogenética.

Las 4 alteraciones cromosómicas más importantes son estas:

- **Deleción del 13 q- del (13q):** es la anomalía más frecuente detectada en el 55% de los pacientes y está asociada con un pronóstico favorable y una mediana de supervivencia global larga.
- **Deleción del 11 q- del (11q):** la presencia de esta anomalía citogenética se presenta en el 10-25% de los pacientes y se corresponde con adenopatías voluminosas, rápida progresión y una menor supervivencia.

Los pacientes con esta mutación tienen una mala respuesta a la radiación y a la quimioterapia, pero en pacientes no tratados, es decir, en primera línea de tratamiento, la combinación de fludarabina con un agente alquilante la respuesta es buena.

- **Delección del 17 p- del (17p):** esta mutación está relacionada con las alteraciones en el gen TP53 y es un marcador de pronóstico adverso. Es la alteración menos frecuente detectada por FISH, sin embargo, si se tienen en cuenta los pacientes refractarios o en recaída, aumenta hasta el 40%. Los pacientes con esta mutación progresan rápidamente con una mediana de supervivencia pequeña, por lo que se consideran de alto riesgo y además hay una pobre respuesta a la quimioterapia. Es un factor pronóstico y predictivo.
- **Trisomía 12:** Es una anomalía citogenética relevante y recurrente que se encuentra en el 15% de los pacientes con LLC en el diagnóstico. Está asociada a un riesgo intermedio, pero si se une con otras alteraciones citogenéticas pasaría a ser de riesgo alto.
- **Cariotipo complejo** (≥ 3 alteraciones citogenéticas): se corresponde con un pronóstico desfavorable.

En la siguiente tabla se indica las diferentes medianas de supervivencia global y de intervalo libre de tratamiento según las alteraciones citogenéticas.

Anormalidades cromosómicas	Mediana de supervivencia global (meses)	Mediana de intervalo libre de tratamiento (meses)
del (13q)	133	92
Trisomía 12	114	33
del (11q)	79	13
del (17q)/TP53 mutado	32	9

► *Otras mutaciones moleculares*

- **Mutaciones TP53** se detectan en el 5-10% de las LLC en el momento del diagnóstico, aunque su incidencia aumenta hasta el 40-50% en pacientes refractarios o con síndrome de Richter. TP53 es un gen supresor de tumores encargado de detener el ciclo celular si se daña en ADN. Los pacientes con esta mutación son de mal pronóstico, refractarios a la quimioterapia y con un tiempo acortado de duración de la respuesta a terapias utilizadas en pacientes sin esta mutación. Actualmente se considera la principal mutación con relevancia clínica e implicaciones terapéuticas. Los pacientes con esta mutación deben recibir inhibidores del receptor de célula B o inhibidores de *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) evitando la quimioterapia.
- **Mutaciones gen NOTCH1:** Aproximadamente el 10-15% de los pacientes presentan esta mutación y se caracteriza con una rápida progresión de la enfermedad hacia manifestaciones más agresivas de la enfermedad como síndrome de Richter (transformación a un linfoma B difuso de células grandes). Es un factor pronóstico y predictivo.
- **Mutaciones gen SF3B1:** El 10-15% de los pacientes con LLC presentan esta mutación, la cual indica una rápida progresión de la enfermedad. Está asociada a una mala respuesta a los tratamientos con fludarabina.

► *Marcadores celulares*

- **CD38:** es una glucoproteína de la membrana de la célula y se expresa $\geq 30\%$ de los linfocitos B.
- **ZAP-70:** es una proteína intracelular que se expresa en ≥ 20 de los linfocitos B.

La detección de ambos marcadores se correlaciona con datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global inferiores a la media. También parecen estar relacionados con el gen IGHV no mutado.

- **CD49d:** la expresión de este marcador es indicador de LLC de alto riesgo.

Basándose en estos factores se han desarrollado nuevos sistemas pronósticos, basados en análisis multivariante, muy útiles para identificar tanto a pacientes de alto riesgo, como a aquellos de bajo riesgo, incluso dentro de estadios avanzados. Entre ellos se encuentra el índice pronóstico conocido como CLL- International Prognostic Index (CLL-IPI) ¹¹.

Este índice fue desarrollado utilizando los datos de 4.500 pacientes tratados dentro y fuera de ensayos clínicos, y que ha sido validado posteriormente en varios estudios. Este índice pronóstico tiene el valor de incluir variables con valor pronóstico independiente. Cada variable tiene una puntuación y la suma de todas ellas según la puntuación total va a clasificar a los pacientes en 4 grupos de riesgo:

Predictores independientes de SG	Puntuación
Edad > 65 años	1 punto
Estadio clínico >0	1 punto
Del17p y/o mut TP53	4 puntos
IGHV no mutado	2 puntos
B-2-microglobulina >3,5 mg/dl	2 puntos

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	SG a 5 años %
Bajo	0-1	93
Intermedio	2-3	79
Alto	4-6	64
Muy alto	7-10	23

Además, también proporciona recomendaciones en el tratamiento para los diferentes grupos de riesgo:

- Bajo: no tratar.
- Intermedio: no tratar a menos que el paciente presente síntomas.
- Alto: tratar a pesar de que el paciente esté asintomático.
- Muy alto: si se toma la decisión de tratar, usar agentes nuevos para el tratamiento e incluso un ensayo clínico en lugar de la quimioterapia.

Su mayor limitación es haber sido validados en series de enfermos tratados mayoritariamente con inmunoterapia, sin haberse demostrado todavía su aplicabilidad clara para los nuevos tratamientos dirigidos a dianas específicas.

El análisis del CLL-IP se recomienda para la valoración pronóstica de los pacientes si se dispone de los estudios moleculares necesarios.

Este índice pronóstico ha sido validado por diversos grupos de expertos pero no está recomendado aún en las guías de tratamiento.

3. SIGNOS Y SÍNTOMAS

En el momento del diagnóstico, aproximadamente la mitad de los casos son asintomáticos. En los pacientes sintomáticos, los principales síntomas son astenia, síntomas constitucionales (fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, pérdida de peso mayor o igual al 10% en los últimos 6 meses, sudoración nocturna), adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombopenia, infecciones recurrentes o complicaciones autoinmunes¹².

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, una modalidad de tratamiento a la que muy pocos pacientes con LLC son candidatos en la actualidad.^{13,14}

La LLC es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo. La supervivencia de un paciente con LLC tras el diagnóstico, puede variar desde meses hasta décadas, existiendo pacientes asintomáticos, con una enfermedad indolente que puede que nunca vayan a necesitar tratamiento (aproximadamente el 30% de los pacientes), con una expectativa de vida similar a la de la población general normal, y pacientes con una enfermedad activa que pueden desarrollar linfocitosis progresiva, citopenias, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, síntomas B, fatiga, infecciones recurrente o complicaciones autoinmunes o incluso, la transformación al síndrome de Richter, un agresivo linfoma no Hodgkin de rápido crecimiento y mal pronóstico.^{10,14}

La supervivencia de los pacientes con LLC, está relacionada con el estadio del paciente al diagnóstico y con los marcadores de pronóstico como el estado de mutación del IGHV, la expresión de CD38, la expresión de ZAP-70 y el análisis citogenético.^{10,14}

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LLC requiere uno de los siguientes criterios¹²

- ▶ Presencia en sangre periférica de $\geq 5 \times 10^9$ /L linfocitos B clonales mantenidos al menos 3 meses. La clonalidad de los linfocitos B debe ser demostrada mediante citometría de flujo.
- ▶ Presencia de una citopenia causada por un infiltrado típico en médula ósea independientemente del número de linfocitos circulantes o de la afectación ganglionar existente.

La caracterización del síndrome linfoproliferativo se debe completar con las siguientes pruebas diagnósticas:

- ▶ Inmunofenotipo: Las células de la LLC expresan antígenos propios de linfocitos B como CD19 y CD20 débil y coexpresan antígenos como CD5 y CD23, kappa y lambda.
- ▶ Analítica completa.

Opcionalmente, según el tipo de paciente se pueden realizar:

- ▶ Citogenética y cariotipo: Las alteraciones citogenéticas más frecuente es la delección del brazo largo del cromosoma 13 (del(13q14)), seguida de la trisomía del cromosoma 12 y las delecciones del brazo largo del cromosoma ¹¹ (del(11q)) y del brazo corto del cromosoma 17 (del(17p)).
- ▶ Estudios moleculares: Se debe evaluar alteraciones en el gen TP53 así como el estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.
- ▶ Pruebas de imagen: Tomografía axial computerizada (TAC), Tomografía de emisión de positrones (PET/TAC).

6. TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA¹⁶

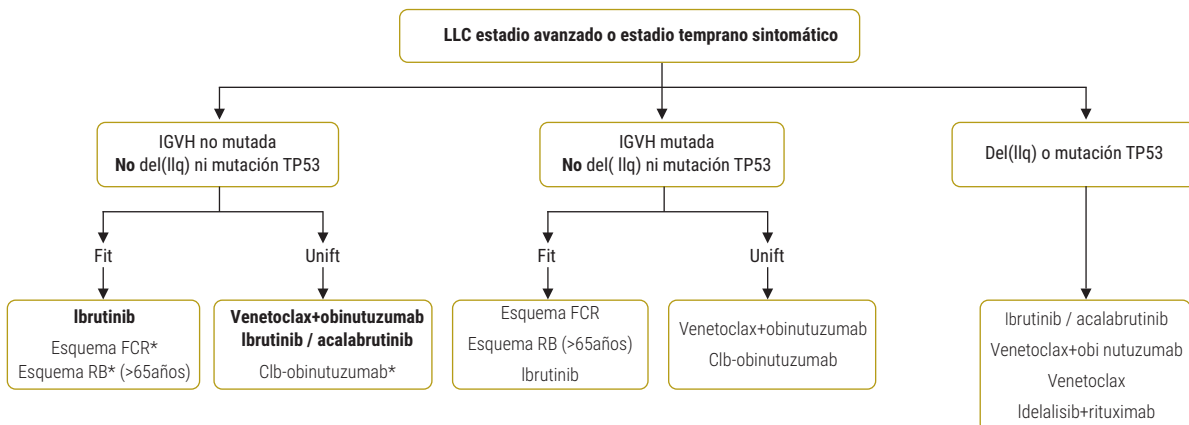
Está indicado iniciar el tratamiento cuando el paciente presente enfermedad activa sintomática o progresión. El “*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*” (iwCLL) de 2018 define la enfermedad activa o sintomática cuándo se cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- ▶ Evidencia de insuficiencia medular progresiva, manifestado por el desarrollo o empeoramiento de la anemia (Hb < 10 g/dL) o trombocitopenia (<100.000/ μ L). En algunos pacientes, el recuento de plaquetas permanece <100.000/ μ L, durante largo periodos de tiempo y no siempre va a requerir iniciar el tratamiento.
- ▶ Esplenomegalia masiva (> 6 cm por debajo del reborde costal), progresiva o sintomática.
- ▶ Adenopatías voluminosas (> 10 cm), progresivas o sintomáticas.
- ▶ Linfocitosis progresiva con un aumento de la cifra de linfocitos \geq 50% en dos meses o un tiempo de duplicación linfocitaria inferior a 6 meses, en pacientes con cifras iniciales de linfocitos > 30.000/ μ L. Se deben descartar otros factores que puedan contribuir a la linfocitosis (ej infecciones, corticoides).
- ▶ Anemia o trombocitopenia autoinmune refractarios a tratamiento con corticoides.
- ▶ Afectación extraganglionar funcional o sintomática (ej. piel, riñón, pulmón).
- ▶ Alguno de los siguientes síntomas relacionados con la enfermedad:
 - pérdida no intencional de peso \geq 10% en los 6 meses previos.
 - Fatiga significativa (ej. ECOG PS 2 o peor; no puede trabajar o desarrollar actividades habituales).
 - Fiebre \geq 38,0°C durante 2 o más semanas sin evidencia de infección.
 - Sudores nocturnos durante \geq 1 mes sin evidencia de infección

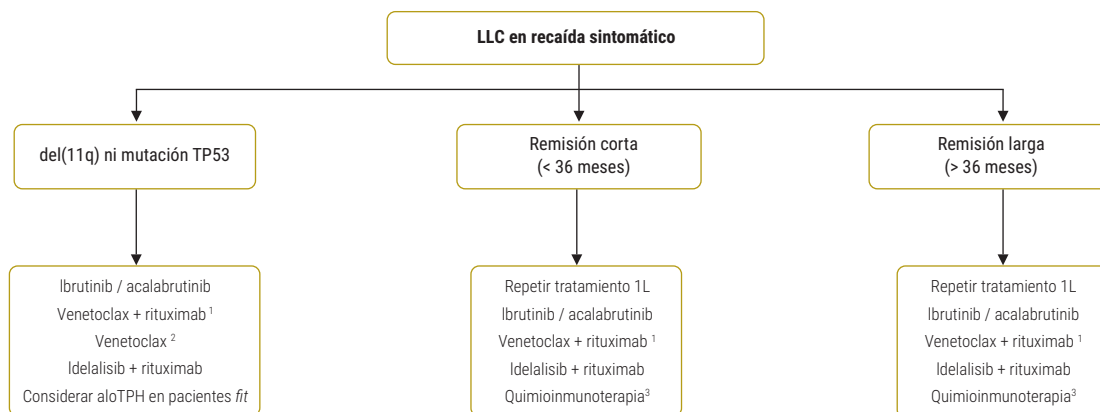
Entre los fármacos empleados en el manejo de la LLC se encuentran:

- ▶ Quimioterapia: fludarabina, bendamustina, ciclofosfamida, clorambucilo.
- ▶ Fármacos inhibidores del receptor de células B (BCR):
 - Inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (Btk): ibrutinib , acalabrutinib
 - Inhibidor de la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K): idelalisib.
- ▶ Fármaco inhibidor BCL2: venetoclax.
- ▶ Anticuerpos monoclonales anti-CD20: rituximab, obinutuzumab.

Tratamiento del paciente con LLC en primera línea:¹⁷



Tratamiento del paciente con LLC en recaída.¹⁷



¹Terapia preferida tras tratamiento con ibrutinib; ²Tras quimioinmunoterapia inhibidores del receptor de células B; ³No se recomienda repetir FCR

Evaluación de respuesta al tratamiento en pacientes con LLC (iwCLL, 2018).

Test diagnóstico	Práctica clínica habitual
Historia clínica, examen físico	Siempre
Hemograma y recuento diferencial	Siempre
Aspirado y biopsia de médula ósea	Si citopenias de origen no explicado
Evaluación de enfermedad mínima residual	No indicado de manera general.
Ecografía abdominal	Si previamente anormal
TAC tórax, abdomen y pelvis	No indicado de manera general.

Definición de respuesta al tratamiento en pacientes con LLC (iwCLL, 2018).

Para definir la respuesta al tratamiento, es necesario evaluar dos tipos de parámetros, los que evalúan la carga tumoral y los síntomas constitucionales (grupo A) y los que evalúan el sistema hematopoyético (grupo B).

	Parámetro	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Progresión	Enfermedad Estable
A	Ganglios linfáticos	Ningún $\geq 1,5\text{cm}$	Disminución $\geq 50\%$	Incremento $\geq 50\%$	Cambio -49% a +49%
	Tamaño de hígado y/o bazo	Bazo $< 13\text{cm}$; hígado normal	Disminución $\geq 50\%$	Incremento $\geq 50\%$	Cambio -49% a +49%
	Síntomas constitucionales	Ninguno	Alguno	Alguno	Alguno
	Recuento de linfocitos circulantes	Normal	Disminución $\geq 50\%$	Incremento $\geq 50\%$	Cambio -49% a +49%
B	Plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/\text{L}$	$\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ o incremento $\geq 50\%$	Descenso $\geq 50\%$ respecto al recuento basal	Cambio -49% a +49%
	Hemoglobina	$\geq 11,0 \text{ g/dL}$ (sin transfusión ni EPO)	$\geq 11,0 \text{ g/dL}$ o incremento $\geq 50\%$	Descenso $\geq 2 \text{ g/dL}$ respecto al nivel basal	Incremento $< 11 \text{ g/dL}$ o $< 50\%$ o descenso $> 2 \text{ g/dL}$
	Médula ósea	Normocelular, no células LLC, no nódulos linfoides	Células LLC o nódulos linfoides, o no realizada	Incremento de células LLC $\geq 50\%$ en sucesivas biopsias	No cambios en infiltración medular

7

FICHAS POR
FÁRMACO
-
ESQUEMA

7.1

ESQUEMA

FCR

7.1.1. INDICACIÓN:

Tratamiento de 1ª línea en pacientes menores de 65 años o de mayor edad sin comorbilidades y sin factores pronósticos adversos.

7.1.2. DOSIS:

- ▶ Rituximab IV 375 mg/m² (día 1). Aumentar a 500 mg/m² en el resto de ciclos.
- ▶ Fludarabina IV 25 mg/ m² (días 2, 3 y 4)
- ▶ Ciclofosfamida IV 250 mg/ m² (días 2,3 y 4)
- ▶ FCR (oral): Fludarabina oral 40 mg/m²/día (1-5 días), Ciclofosfamida oral 200 mg/día (1-3 días).

Duración del tratamiento: 6 ciclos cada 28 días.

7.1.3. ADMINISTRACIÓN

▶ Rituximab:

Premedicación: antipirético (como paracetamol), antihistamínico H1 (como difenhidramina). Se puede considerar la utilización de un corticoide.

Infusión inicial: 50 mg/hora. Pasados 30 minutos se puede incrementar la velocidad a razón de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones posteriores: 100 mg/hora, con incrementos de 100 mg/hora a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

Reacciones durante la administración:

- Si reacción grave → Interrumpir la perfusión, especialmente si disnea grave, broncoespasmo o hipoxia (síndrome de liberación de citocinas). La perfusión se restaurará como máximo a la mitad de la velocidad inicial tras remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica.
- Si reacción de grado leve o moderado → generalmente se resuelve al reducir la velocidad de perfusión. Puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

- ▶ **Fludarabina:** infusión intravenosa 20-30 minutos. No vesicante / No irritante.
- ▶ **Ciclofosfamida:** infusión intravenosa 20-60 minutos. Fármaco irritante. Profilaxis antiemética: antagonista 5-hidroxitriptamina + corticoide.

Se debe realizar profilaxis para síndrome de lisis tumoral: Se recomienda profilaxis con una hidratación adecuada y administración de uricostáticos, comenzando 48 horas antes del inicio del tratamiento. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos es $> 25 \times 10^9 / l$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona por vía intravenosa poco antes de la perfusión con rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas por perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

7.1.4. EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES¹⁸:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Reacciones anafilácticas	<ul style="list-style-type: none"> • Premedicar adecuadamente al paciente. • Informar de los síntomas de reacción anafiláctica para que se comuniquen lo antes posible. • Reducción de la velocidad de infusión o parada en caso de reacción infusional.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas. • Evitar comidas ricas en grasa. • Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas. • Comer poca cantidad 5-6 veces al día. • Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente. • Usar antieméticos prescritos por su médico.
Síndrome gripal	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar paracetamol si su médico se lo prescribe.
Neuropatía periférica	<p><i>Informar al paciente de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de neuropatía periférica/sensorial. • Aumento del riesgo con los factores de riesgo asociados (por ejemplo, enfermedad diabética o alcohólica coexistente) • Beneficios potenciales del ejercicio. <p><i>Educación al paciente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Para mantener la seguridad al caminar y levantarse • Mantener la habitación bien iluminada y evitar los pisos resbaladizos y mojados; quitar o asegurar las alfombras de suelo • Cuidar con actividades como tomar un baño o lavar los platos si no se puede detectar la temperatura del agua • Utilice guantes de horno y soportes para ollas en la cocina • Mantenga los pies sin tapar en la cama y evite los zapatos ajustados • Usar zapatos o botas cerrados y guantes cuando trabaje en el jardín o garaje • Proteger las extremidades en climas fríos • Reportar cualquier cambio en el ritmo intestinal y tomar laxantes según lo prescrito • Evitar el consumo excesivo de alcohol. <p>Neutropenia</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones. • En caso de fiebre > 38°C, acudir a urgencias.
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar sangrados, y en caso de sangrado acudir a urgencias. • Puede ser necesario realizar transfusión de concentrados de plaquetas.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber al menos 2 litros de agua al día y consumir una alimentación rica en fibra. El médico puede prescribir la utilización de laxantes.
Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar ejercicio físico moderado adaptado a sus capacidades
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Rehidratar • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) según pauta médica.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mucositis oral	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar una higiene bucal, que incluya la lengua y las encías, después de cada comida, con un cepillo suave. • Después de la higiene bucal es necesario enjuagar la boca con una infusión de tomillo o manzanilla o bien con agua a la que se ha añadido una cucharada pequeña de bicarbonato. • No se deben utilizar colutorios que contengan alcohol. • Se recomienda beber mucho líquido. • Hay que evitar los alimentos ácidos, picantes, muy salados o condimentados. • Evitar alimentos muy calientes. • Se deben evitar las sustancias irritantes de la mucosa como el tabaco y el alcohol. • Si se llevan prótesis dentales extraíbles, se tienen que mantener bien limpias. Para ello, se deben sumergir cada noche en un vaso de agua con desinfectante y aclararlas bien antes de volver a utilizarla.
Cistitis hemorrágica	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenerse bien hidratado durante todo el tratamiento • Evitar el consumo de irritantes vesicales como el alcohol y la cafeína. • Vaciado regular de la vejiga-Valorar la necesidad de utilización de MESNA • Reconocer e informar los signos y síntomas de la cistitis hemorrágica, incluyendo: ☐ • Sangre en la orina • Frecuencia y urgencia de orinar • Dolor al orinar • Dolor abdominal • Despertares frecuente en la noche para orinar
Reacción en el punto de inyección	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar analgésicos o antiinflamatorios según pauta médica.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Si Hb-7 g/dL sin síntomas, o 8 g/dL con síntomas, o el paciente es clínicamente sintomático, una transfusión de glóbulos rojos podría ser necesaria. • Informar al médico de síntomas como fatiga, dificultad para respirar, mareos, palpitaciones. • Acudir al servicio de urgencias del hospital más cercano si presentan dificultad para respirar y/o dolor en el pecho.
Alopecia	<ul style="list-style-type: none"> • Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para frenar la caída del cabello- • Proporcionar apoyo psicológico si el paciente lo necesita • Informar sobre las alternativas disponibles, pelucas, pañuelos. • Informar sobre la necesidad de utilizar protector solar en el cuero cabelludo. • Valorar la necesidad de utilizar gorros o sombreros durante los meses de invierno o verano para proteger del frío y del calor.
Leucoencefalopatía multifocal (LMP)	<ul style="list-style-type: none"> • No existen intervenciones conocidas que puedan prevenir o tratar adecuadamente la LMP. • Informar al paciente del riesgo de LMP. • Si se presentan síntomas sugestivos de LMP, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente hasta que se haya excluido el diagnóstico de LMP. • RMN cerebral y punción lumbar para confirmar el diagnóstico • Consulta neurológica

Los efectos adversos más graves: (grado \geq 3) comunicados han sido neutropenia (84%) e infecciones (39%).

7.1.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN:

- ▶ Ciclo 1: hemograma, creatinina sérica, ALT, bilirrubina, LDH, HBsAg, HBcoreAb.
- ▶ Ciclos 2-6: hemograma, creatinina sérica.
- ▶ Se requiere realizar cribado de VHB antes de iniciar la terapia y tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL)¹⁹ y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)²⁰, en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB. Si infección previa por VHB: iniciar tratamiento antiviral durante la quimioterapia y seis meses después
- ▶ La administración de este esquema de tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones activas. La inmunización con vacunas de microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos, por lo que no se recomiendan estas vacunas
- ▶ Medicación concomitante: Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos no sujetos a prescripción médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.

7.1.6. AJUSTE DE DOSIS

Toxicidad Hematológica:

- ▶ *ANC x 10⁹/L (análisis de sangre previo al tratamiento)*
 - Menos de 1.0 o episodio anterior de neutropenia febril Retrasar el tratamiento hasta la recuperación y considerar la adición de G-CSF para ciclos posteriores.
 - Considerar la posibilidad de reducir la fludarabina en un 25% en caso de neutropenia de grado 3 o 4 repetida (el día 1 del ciclo).
- ▶ *Plaquetas x 10⁹/L (análisis de sangre previo al tratamiento)*
 - Menos de 75 Retrasar el tratamiento hasta la recuperación. No hay reducción de dosis si la disminución del recuento de plaquetas se debe a la enfermedad.
 - Considerar la posibilidad de reducir la fludarabina en un 25% para trombocitopenia de grado 3 o 4 repetida (el día 1 del ciclo).

Insuficiencia Renal: Fludarabina debe reducirse a 20 mg/m² cuando el aclaramiento de creatinina sea entre 30-60 ml/min. Está contraindicada con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Los ensayos históricos excluyeron a los pacientes con CrCl <70 ml/min. Otros ensayos clínicos han utilizado FCR sin reducción de dosis con CrCl de 40mL/min, sin embargo se podría esperar un aumento de la toxicidad.

Insuficiencia hepática: No se necesitan ajuste en el caso de insuficiencia hepática.

7.1.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Medidas anticonceptivas: emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, al menos, los 12 meses posteriores, tanto hombres como mujeres.
- ▶ Evitar la lactancia.

7.2

ESQUEMA R- BENDAMUSTINA

7.2.1. INDICACIONES:

Tratamiento de 1ª línea en pacientes mayores de 65 sin comorbilidades y sin factores pronósticos adversos.

7.2.2. DOSIS:

- ▶ **Ciclo 1:**
 - Rituximab IV: 375 mg/m² día 1
 - Bendamustina IV 90 mg/ m²/día días 1 y 2 (primer ciclo normalmente 70 mg/m²)
- ▶ **Ciclos 2-6:**
 - Rituximab IV: 500 mg/m² día 1
 - Bendamustina IV 90 mg/ m²/día días 1 y 2

Duración del tratamiento: 6 ciclos cada 28 días.

7.2.3. ADMINISTRACIÓN

▶ **Rituximab:**

Premedicación: antipirético (como paracetamol), antihistamínico H1 (como difenhidramina). Se puede considerar la utilización de un corticoide.

Infusión inicial: 50 mg/hora. Pasados 30 minutos se puede incrementar la velocidad a razón de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones posteriores: 100 mg/hora, con incrementos de 100 mg/hora a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

Reacciones durante la administración:

- Si reacción grave à Interrumpir la perfusión, especialmente si disnea grave, broncoespasmo o hipoxia (síndrome de liberación de citocinas). La perfusión se restaurará como máximo a la mitad de la velocidad inicial tras remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica.
- Si reacción de grado leve o moderado à generalmente se resuelve al reducir la velocidad de perfusión. Puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

- ▶ **Bendamustina:** infusión intravenosa 30-60 minutos. Fármaco vesicante. Profilaxis antiemética: antagonista 5-HT₃ + corticoide.

Monitorizar durante la infusión la aparición de síntomas relacionados con reacción anafiláctica. Si durante la primera infusión aparecen estos síntomas, considerar premedicación con antipiréticos, antihistamínicos y glucocorticoides en los siguientes ciclos.

7.2.4. EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES²¹

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Reacciones anafilácticas	<ul style="list-style-type: none"> • Premedicar adecuadamente al paciente • Informar de los síntomas de reacción anafiláctica para que pueda comunicarlos lo antes posible, reducción de la velocidad de infusión o parada en caso de reacción infusional.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas. • Evitar comidas ricas en grasa. • Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas – Comer poca cantidad 5-6 veces al día. • Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente. • Usar antieméticos.
Síndrome gripal	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar paracetamol si su médico se lo prescribe.
Dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar analgesia si precisa, prescrita por su médico
Alteración del gusto y del olfato	<ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes con mayor intensidad del sabor, sustituya los alimentos por alternativas menos intensas. Por ejemplo: ❑si los alimentos saben demasiado salados, intente usar alternativas de con bajo contenido en sal o sin sal. • Si los alimentos saben demasiado dulce, intente utilizar alimentos sin azúcar añadido. • Evite alimentos altamente especiados, bebidas carbonatadas o edulcoradas • Cuando hay una disminución en la intensidad del sabor, la palatabilidad de los alimentos puede aumentar mediante la adición de condimentos como sal, salsas, jengibre, pepinillos o miel
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones. • En caso de fiebre > 38°C, acudir a urgencias.
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar sangrados, en caso de sangrado acudir a urgencias. • Puede ser necesario realizar transfusión de concentrados de plaquetas.
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Beber al menos 2 litros de agua al día y consumir una alimentación rica en fibra. El médico puede prescribir la utilización de laxantes.
Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar ejercicio físico moderado adaptado a sus capacidades
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Rehidratar • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) según pauta médica.
Anorexia	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar síntomas como náuseas tardías, disfagia, estomatitis. • Asegúrese de que el paciente esté adecuadamente hidratado - esto puede incluir suplementos enterales o intravenosos. • Monitorizar el síndrome de realimentación. • Valorar uso de estimulantes del apetito, por ejemplo, corticoesteroides o progestágenos sintéticos (acetato de megestrol) tratamientos para gastroparesia, por ejemplo, metoclopramida, domperidona. • Apoyo psicosocial
Dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Causado por el aumento o disminución de la motilidad gastrointestinal y puede estar asociados con diarrea o estreñimiento.
Reacción en el punto de inyección	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar analgésicos o antiinflamatorios según prescripción médica.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Si Hb-70 g/L sin síntomas, o 80 g/L con síntomas, o el paciente es clínicamente sintomático, una transfusión de glóbulos rojos podría ser necesaria. • Informar al médico de síntomas como fatiga, dificultad para respirar, mareos, palpitaciones • Acudir al servicio de urgencias del hospital más cercano si presentan dificultad para respirar y/o dolor en el pecho.
Retención de líquidos y edema	<ul style="list-style-type: none"> • Consulte con su médico la aparición de estos síntomas.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Dolor articular	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor articular generalizado o rigidez y dolores musculares, a menudo peor al despertar o después de largos períodos de inactividad. Puede mejorar con el movimiento. Puede ser leve o grave, intermitente o constante y acompañado de inflamación.
Leucoencefalopatía multifocal (LMP)	<ul style="list-style-type: none"> • No existen intervenciones conocidas que puedan prevenir o tratar adecuadamente la LMP. • Informar al paciente del riesgo de LMP • Si se presentan síntomas sugestivos de LMP, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente hasta que se haya excluido el diagnóstico de LMP • RMN cerebral y punción lumbar para confirmar el diagnóstico • Consulta neurológica

Los efectos secundarios más graves (grado ≥ 3): neutropenia (59%) e infecciones (25%).

7.2.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN:

- ▶ **Ciclo 1:** hemograma, creatinina sérica, ALT, bilirrubina, LDH, HBsAg, HBcoreAb.
- ▶ **Ciclos 2-6:** hemograma, creatinina sérica. Si clínicamente indicado: ALT, bilirrubina.
- ▶ Se requiere realizar cribado de VHB antes de iniciar la terapia y tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL)¹⁹ y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)²⁰, en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB. Si infección previa por VHB: iniciar tratamiento antiviral durante la quimioterapia y seis meses después.
- ▶ La administración de este esquema de tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones activas. La inmunización con vacunas de microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos, por lo que no se recomiendan estas vacunas.
- ▶ Medicación concomitante: Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos no sujetos a prescripción médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.

7.2.6. AJUSTE DE DOSIS

Toxicidad hematológica:

- ▶ *ANC x 10⁹/L (análisis de sangre previo al tratamiento)*
 - Menos de 1.0 Retrasar el tratamiento hasta la recuperación
- ▶ *Plaquetas x 10⁹/L (análisis de sangre previo al tratamiento)*
 - Menos de 75 Retrasar el tratamiento hasta la recuperación a más de 100

Insuficiencia renal: No se necesitan ajustes de dosis para aclaramientos de creatinina por encima de 10 ml/min. Existen datos muy limitados en pacientes con daño renal severo.

Insuficiencia hepática: En el caso del daño hepático se puede considerar una reducción de la dosis de bendamustina del 30% cuando la bilirrubina está entre 1.2-3.0 mg/dl. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica $>3,0$ mg/dl).

7.2.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Medidas anticonceptivas: emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, al menos, los 12 meses posteriores, tanto hombres como mujeres.
- ▶ Evitar la lactancia.

7.3

ESQUEMA OBINUTUZUMAB + CLORAMBUCILO²²⁻²³

7.3.1. INDICACIÓN:

Obinutuzumab está indicado en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

7.3.2. DOSIS:

- ▶ **Obinutuzumab:** Se administra según la siguiente pauta correspondiente a ciclos de 28 días.
 - **Ciclo 1:** 100 mg (día 1), 900 mg (día 2), 1000 mg (días 8 y 15)
 - **Ciclo 2-6:** 1000 mg (día 1)
- ▶ **Clorambucilo:** 0,5mg / kilogramo (días 1 y 15)

Los ciclos se repiten cada 28 días.

7.3.3. ADMINISTRACIÓN:

- ▶ **Obinutuzumab:** Se requiere la administración de medicación previa a la infusión de obinutuzumab aproximadamente 30-60 minutos antes:
 - Antihistamínico (por ejemplo, 25-50 mg de difenhidramina o equivalente).
 - Analgésico/Antipirético (1.000 mg de paracetamol).
 - Corticoides, al menos 1 hora antes de la perfusión (por ejemplo, 100 mg prednisona/prednisolona o 20 mg dexametasona u 80 mg de metilprednisolona)

Si no ha presentado ninguna reacción relacionada con la perfusión (RRP) durante los días 1 y 2 del ciclo 1 o ha sido leve (grado 1 o 2), se puede evitar la administración de corticoides en las siguientes administraciones. Es necesario reintroducir corticoides en caso de reacción grave y mantenerlos durante el resto de tratamiento.

Los ritmos de administración son los siguientes de acuerdo al día del ciclo:

- **Día 1:** Administrar a 25 mg/h durante 4 horas. No aumentar la velocidad de perfusión.
 - **Día 2:** Si no se producen RRP durante la perfusión anterior, administrar a 50 mg/h. Si el paciente experimentó una RRP durante la perfusión anterior, comenzar con la administración a 25 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
 - **Días sucesivos:** Si no se producen RRP durante la perfusión anterior, cuando la velocidad de perfusión final fue 100 mg/h o más rápida, las perfusiones se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
- ▶ **Clorambucilo:** Clorambucilo se presenta en comprimidos de 2mg. Es necesario ajustar el número de comprimidos a la prescripción por peso del paciente. Los comprimidos se deben ingerir enteros con agua y en ayunas (al menos una hora antes o tres horas después de las comidas).

Los pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos en circulación ($>25 \times 10^9/l$) y/o insuficiencia renal ($ClCr < 70$ ml/min) se consideran en riesgo de síndrome de lisis tumoral y deben recibir profilaxis. La profilaxis de síndrome de lisis tumoral debe constar de una adecuada hidratación y administración de alopurinol o rasburicasa empezando de 12 a 24 horas antes de iniciar la perfusión de obinutuzumab. Los pacientes deben continuar recibiendo profilaxis repetidas antes de cada siguiente perfusión, si se considera apropiado.

Se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas antes y durante cada perfusión de obinutuzumab y una hora después de finalizada cada perfusión debido al riesgo de desarrollo de hipotensión como síntoma relacionado con la perfusión.

7.3.4. EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Rehidratar y utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Monitorizar electrolitos.
Nauseas	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas. • Evitar comidas ricas en grasa. • Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas – Comer poca cantidad 5-6 veces al día. • Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente. • Usar antieméticos.
Úlceras orales	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar una higiene bucal, que incluya la lengua y las encías, después de cada comida, con un cepillo suave. • Después de la higiene bucal es necesario enjuagar la boca con una infusión de tomillo o manzanilla o bien con agua a la que se ha añadido una cucharada pequeña de bicarbonato. • No se deben utilizar colutorios que contengan alcohol. • Se recomienda beber mucho líquido. • Hay que evitar los alimentos ácidos, picantes, muy salados o condimentados. • Evitar alimentos muy calientes. • Se deben evitar las sustancias irritantes de la mucosa como el tabaco y el alcohol. • Si se llevan prótesis dentales extraíbles, se tienen que mantener bien limpias. Para ello, se deben sumergir cada noche en un vaso de agua con desinfectante y aclararlas bien antes de volver a utilizarla.
Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones. • En caso de fiebre $> 38^{\circ}C$, acudir a urgencias.
Infecciones del tracto respiratorio superior	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado frecuente de manos. • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones. • En caso de fiebre $> 38^{\circ}C$, acudir a urgencias.
Síndrome de lisis tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar medidas profilácticas con hidratación adecuada y administración de alopurinol o rasburicasa si precisa al menos 12 horas antes de iniciar el tratamiento. • Se deben monitorizar cuidadosamente durante los primeros días de tratamiento con especial atención en la función renal, el potasio, y los valores de ácido úrico.

7.3.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN:

- ▶ **Ciclo 1:** hemograma, creatinina sérica, ALT, bilirrubina, LDH, HBsAg, HBcoreAb, electrolitos, ácido úrico
- ▶ **Ciclos 2-6:** hemograma, creatinina sérica.
- ▶ Se requiere realizar cribado de VHB antes de iniciar la terapia y tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL)¹⁹ y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)²⁰, en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.
- ▶ La administración de este esquema de tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones activas. La inmunización con vacunas de microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos, por lo que no se recomiendan estas vacunas.
- ▶ Si infección previa por VHB: iniciar tratamiento antiviral durante la quimioterapia y seis meses después.
- ▶ Medicación concomitante: Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos no sujetos a prescripción médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.

7.3.6. AJUSTE DE DOSIS

Toxicidad hematológica:

- ▶ *ANC x 10⁹/L y plaquetas x 10⁹/L (análisis de sangre previo al tratamiento)*
 - ANC menos de 1 o plaquetas entre 20 y 50 con complicaciones hemorrágicas simultáneas, retrasar el próximo ciclo durante una semana y considerar reducir el clorambucilo en un 25%.
 - ANC menos de 0,5 o plaquetas inferiores a 20 considerar tanto retrasar el siguiente ciclo como reducir el clorambucilo en un 50%

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada o con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

7.3.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos de clorambucilo en su envase original, conservados en la nevera, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Clorambucilo se considera un fármaco peligroso y se debe manipular con precaución evitando la exposición a personal sanitario y familiares o cuidadores.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ En pacientes en edad fértil se recomienda utilizar métodos anticonceptivos complementarios durante y tras el tratamiento (al menos hasta 30 días después).
- ▶ Evitar la lactancia.
- ▶ Los comprimidos de clorambucilo (Leukeran®) contienen lactosa como excipiente por lo que habría que tener precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

7.4

IDELALISIB + RITUXIMAB²⁴⁻²⁵

7.4.1. INDICACIÓN:

En combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

- ▶ Que han recibido al menos un tratamiento anterior.
- ▶ Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento.

7.4.2. DOSIS

- ▶ **Idelalisib:** 150 mg (1 comprimido de 150 mg) 2 veces al día.
- ▶ **Rituximab:** 375 mg/m² día 1 del primer ciclo, posteriores ciclos: 500 mg/m² día 1.

Duración del tratamiento:

- ▶ **Idelalisib** de forma continua hasta la progresión y/o toxicidad.
- ▶ **Rituximab** cada 14 días hasta completar 8 ciclos.

Precauciones:

- Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* durante todo el tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento.
- Interrupción de los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la perfusión de rituximab.
- Serología de hepatitis B

7.4.3. ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Rituximab:**
 - **Premedicación:** antipirético (como paracetamol), antihistamínico H1 (como difenhidramina). Se puede considerar la utilización de un corticoide.
 - **Infusión inicial:** 50 mg/hora. Pasados 30 minutos se puede incrementar la velocidad a razón de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.
 - **Infusiones posteriores:** 100 mg/hora, con incrementos de 100 mg/hora a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.
 - **Reacciones durante la administración:**
 - Si reacción grave → Interrumpir la perfusión, especialmente si disnea grave, broncoespasmo o hipoxia (síndrome de liberación de citocinas). La perfusión se restaurará como máximo a la mitad de la velocidad inicial tras remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica.
 - Si reacción de grado leve o moderado → generalmente se resuelve al reducir la velocidad de perfusión. Puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

► **Idelalisib:**

- Administrar por vía oral acompañado o no de alimentos.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador.
- Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- En caso de vómitos, tomar de nuevo el fármaco si no han transcurrido más de 30 minutos desde la última administración.
- En caso de olvido de una dosis diaria, si han transcurrido un máximo de 6 horas con respecto a la hora a la que lo toma normalmente, debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con su horario posológico habitual. Si han transcurrido más de 6 horas, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente proseguir con su horario posológico habitual.

7.4.4. EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Aumento de infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos después de ir al baño o antes de las comidas. • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones. • En caso de fiebre > 38 °C, acudir a urgencias.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación adecuada. • Dieta astringente: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Monitorizar electrolitos.
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Si tiene fiebre (> 38 °C) deberá acudir inmediatamente al hospital.
Reacciones dérmicas	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante.

7.4.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

- Medicación concomitante: Revisar la medicación concomitante incluyendo medicamentos no sujetos a prescripción médica, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- Se requiere realizar cribado de VHB antes de iniciar la terapia y tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL)¹⁹ y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)²⁰, en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB. Si infección previa por VHB
- Interacciones:
 - Idelalisib es sustrato del CYP3A4. Evitar emplear inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital y hierba de San Juan).
 - El principal metabolito de idelalisib es un potente inhibidor de CYP3A. Evitar usar medicamentos metabolizados por el CYP3A4.
 - Idelalisib inhibe e induce CYP2C8. Se recomienda precaución si se utiliza junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de CYP2C8 (paclitaxel).

7.4.6. AJUSTE DE DOSIS

- ▶ No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.
- ▶ No es necesario ajustar la dosis al iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.
- ▶ No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas

7.4.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Medidas anticonceptivas: En pacientes en edad fértil se recomienda utilizar métodos anticonceptivos complementarios durante y tras el tratamiento (al menos hasta 12 meses después de finalizado el tratamiento).
- ▶ Evitar la lactancia.

7.5

IBRUTINIB²⁶

7.5.1. INDICACIÓN:

- ▶ En monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han sido previamente tratados.
- ▶ En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

7.5.2. DOSIS

- ▶ 420 mg en una sola dosis diaria.

Interrumpir si aparece o empeora cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado ≥ 3 con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando remitan los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento según la tabla:

Episodio de toxicidad	Modificación dosis en LLC
1º	Reanudar con 420 mg/día
2º	Reanudar con 280 mg/día
3º	Reanudar con 140 mg/día
4º	Suspender el tratamiento

Cuando se utilice conjuntamente con inhibidores CYP3A4:

- ▶ **Moderados:** reducir la dosis a 280mg una vez al día.
- ▶ **Potentes:** reducir la dosis a 140mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días.

7.5.3. ADMINISTRACIÓN

- ▶ Vía oral con un vaso de agua, más o menos a la misma hora cada día.
- ▶ No abrir, romper ni masticar.
- ▶ Cuando se administre en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar ibrutinib antes de rituximab u obinutuzumab si ambos se administran el mismo día.
- ▶ Si el paciente no toma una dosis a la hora prevista, podrá tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas de más para compensar la dosis olvidada.
- ▶ No tomar con zumo de pomelo o naranjas amargas.

7.5.4. EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	Mantener adecuada hidratación
Exantema	Hidratar la piel
Hemorragia	Hemograma periódico
Neutropenia	Hemograma periódico
Dolor musculoesquelético	Aplicar calor en la zona
Náuseas	Reducir ingestas y aumentar frecuencias
Trombocitopenia	Hemograma periódico

7.5.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos. Contraindicado en uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico. Es sustrato, en su mayoría, del CYP3A4. Por ello estarán contraindicados, tanto inductores como inhibidores potentes de dicho citocromo.
- ▶ Posibilidad de embarazo.
- ▶ Inexistencia de cardiopatía grave (pedir ECG inicio y periódicamente si antecedentes o factores de riesgo).
- ▶ Leucocitosis: interrumpir si linfocitos $>400.000/\mu\text{l}$.
- ▶ Aparición de fiebre e infecciones: suspender.
- ▶ Estadío VHB.
- ▶ Controlar la tensión arterial.

7.5.6. MODIFICACIÓN DE DOSIS

- ▶ No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios clínicos de Ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará Ibrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.
- ▶ En caso de Insuficiencia hepática se debe proceder: según clasificación Child-Pugh de la siguiente forma:
 - A: reducir a 280mg diarios.
 - B: reducir a 140mg diarios.
 - C: suspender.

7.5.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante al hospital.
- ▶ Medidas anticonceptivas: mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos (método barrera) durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento.
- ▶ Interrumpir la lactancia durante el tratamiento.
- ▶ La influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Evaluar individualmente.

7.6

ACALABRUTINIB²⁷

7.6.1. INDICACIÓN:

- ▶ Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
- ▶ Acalabrutinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo

7.6.2. DOSIS

- ▶ La dosis recomendada es de 100 mg de acalabrutinib dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg). El intervalo de administración de la dosis es de 12 horas aproximadamente.
- ▶ Interrumpir acalabrutinib si trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 de más de 7 días de duración o toxicidad no hematológica de Grado 3 o superior, se puede reanudar el tratamiento una vez que la toxicidad se haya resuelto hasta Grado 1 o hasta la situación basal según la tabla:

Episodio de toxicidad	Modificación dosis en LLC
1º y 2º	100 mg/12 horas
3º	Reanudar con 100 mg/día
4º	Suspender el tratamiento

7.6.3. ADMINISTRACIÓN

- ▶ Vía oral con un vaso de agua, más o menos a la misma hora cada día con o sin alimentos.
- ▶ No abrir, romper ni masticar.
- ▶ Cuando se administre en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar ibrutinib antes de rituximab u obinutuzumab si ambos se administran el mismo día.
- ▶ Si un paciente olvida tomar una dosis de acalabrutinib y han pasado más de 3 horas, deberá tomar la siguiente dosis a la hora prevista. No se debe tomar una dosis doble de acalabrutinib para compensar una dosis olvidada.

7.6.4. EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Infecciones	Vigilar signos de infección, fiebre, consultar
Segundas neoplasias	Vigilar aparición de nuevas neoplasias
Citopenia	Hemograma periódico
Dolor de cabeza, mareo	Tratamiento sintomático
Hemorragia	Hemograma periódico
Diarrea	Mantener adecuada hidratación
Náuseas	Reducir ingestas y aumentar frecuencias
Estreñimiento	Hidratación y valorar laxantes
Vómitos	Valorar antieméticos
Dolor musculoesquelético	Valorar analgesia
Erupción	Hidratación, corticoides tópicos.
Fatiga	Práctica de ejercicio regular

7.6.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ Contraindicado en uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.
- ▶ Acalabrutinib y su metabolito activo se metabolizan principalmente a través de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4).
- ▶ Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la CYP3A/gp-P. Si se van a utilizar inhibidores de la CYP3A/gp-P (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) durante un periodo corto, se debe interrumpir el tratamiento con Acalabrutinib
- ▶ Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la actividad del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina).
- ▶ En caso de que sea necesario un tratamiento para reducir la acidez, se administrará un antiácido (p. ej., carbonato cálcico) o un antagonista del receptor H2 (p. ej., ranitidina o famotidina). Cuando se utilicen antiácidos, se deberá separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas.
- ▶ En el caso de los antagonistas del receptor H2, se deberá tomar acalabrutinib 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista de los receptores H2.
- ▶ Dada la larga duración del efecto de los inhibidores de la bomba de protones, es posible que la separación de la dosis con estos medicamentos no elimine la interacción con acalabrutinib y por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante.
- ▶ No se puede descartar que acalabrutinib es un inhibidor de la CYP3A4 a nivel intestinal y podría aumentar la exposición de los sustratos CYP3A4 que son sensibles al metabolismo intestinal de CYP3A. Se debe tener precaución si se coadministra acalabrutinib con sustratos de CYP3A4 de rango terapéutico estrecho administrados por vía oral (por ej.: ciclosporina, ergotamina, pimozida).
- ▶ Acalabrutinib es inductor del CYP1A2. La administración concomitante de acalabrutinib con sustratos del CYP1A2 (p.ej., teofilina o cafeína) puede reducir su exposición.
- ▶ Acalabrutinib, mediante la inhibición de la BCRP intestinal, puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato) que se administren de forma concomitante. Para minimizar la posibilidad de que se produzca interacción en el tracto Gastrointestinal (GI), los sustratos orales de la BCRP que tengan un rango terapéutico estrecho, como metotrexato, deben tomarse al menos 6 horas antes o después de acalabrutinib.
- ▶ El ACP-5862 (metabolito activo de acalabrutinib), mediante la inhibición de la MATE1, puede aumentar la exposición a los sustratos de la MATE1 (p. ej., metformina) que se administren conjuntamente. En los pacientes que reciban concomitantemente medicamentos cuya eliminación depende de la MATE1 (p. ej., metformina) se debe vigilar la aparición de signos de cambios en la tolerabilidad como resultado del aumento de la exposición al medicamento concomitante mientras reciben Acalabrutinib
- ▶ Posibilidad de embarazo
- ▶ Fibrilación auricular, realizar ECG según indicación médica y evaluación del riesgo tromboembólico.
- ▶ Antes de iniciar el tratamiento con Acalabrutinib debe comprobarse si existe infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si el paciente presenta serología positiva para la hepatitis B, se debe consultar a un hepatólogo antes de iniciar el tratamiento y se supervisará y atenderá al paciente siguiendo las directrices médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

7.6.6. MODIFICACIÓN DE DOSIS

- ▶ No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios clínicos de Ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará Ibrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis
- ▶ No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh o bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de AST). Sin embargo, se deben vigilar a los pacientes con insuficiencia hepática moderada por si presentaran signos de toxicidad. No se recomienda el uso de Acalabrutinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN y cualquier valor de AST/ALT).

7.6.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante al hospital.
- ▶ Medidas anticonceptivas: mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos (método barrera) durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento.
- ▶ Se aconseja a las madres evitar la lactancia durante el tratamiento con Acalabrutinib y hasta 2 días después de recibir la última dosis.
- ▶ La influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Evaluar individualmente.

7.7

VENETOCLAX
+/-
ANTI-CD20 ²⁸⁻²⁹

7.7.1. INDICACIÓN:

- ▶ Venetoclax en combinación con obinutuzumab, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo.
- ▶ Venetoclax en combinación con rituximab, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- ▶ Venetoclax en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC:
 - En presencia de deleción 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.
 - En ausencia de deleción 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

7.7.2. DOSIS:

- ▶ **Venetoclax:**
 - 400 mg al día, tanto en monoterapia como en combinación con rituximab u obinutuzumab. La dosis se debe aumentar de forma gradual para reducir progresivamente la masa tumoral y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT), durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, de la siguiente forma:
 - Semana 1: 20 mg
 - Semana 2: 50 mg
 - Semana 3: 100 mg
 - Semana 4: 200 mg
 - Semana 5: 400 mg

Venetoclax en monoterapia se continua hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere.

- ▶ **Rituximab:**
 - Se administra durante 6 ciclos, después de que el paciente haya completado el calendario de ajuste de dosis y haya recibido la dosis diaria recomendada de 400 mg de venetoclax durante 7 días.
 - Día 1 del ciclo 1: 375 mg/m² IV
 - Día 1 del ciclo 2 a 6: 500 mg/m² IV
 - Se debe administrar cada 28 días.

Venetoclax en combinación con rituximab, se debe tomar 400 mg de venetoclax una vez al día durante 24 meses, contando a partir del día 1 del ciclo 1 de rituximab.

- ▶ **Obinutuzumab:**
 - Se administra durante 6 ciclos. Se inicia previamente a venetoclax.
 - **Ciclo 1:**
 - Día 1: 100 mg
 - Día 2: 900 mg
 - Día 8 y 15: 1000 mg por vía intravenosa.

- **Ciclo 2 a 6:**
 - Día 1: 1000 mg por vía intravenosa.
- Se debe administrar cada 28 días.

Venetoclax en combinación con obinutuzumab se toma durante un total de 12 ciclos, cada ciclo de 28 días, venetoclax se inicia el día 22 del ciclo 1, de forma gradual durante 5 semanas (hasta el día 28 del ciclo 2), una vez terminado el calendario de ajuste de dosis, 400 mg de venetoclax una vez al día durante 12 ciclos.

7.7.3. ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Venetoclax:**
 - Comprimido que contiene 10 mg, 50 mg o 100 mg.
 - Administrar junto con una comida.
 - Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
 - Durante la fase de ajuste de la dosis, tomar por la mañana para facilitar la vigilancia mediante analíticas del laboratorio.
 - Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
 - En caso de vómitos, no tomar una dosis adicional ese día.
 - En caso de olvido de una dosis diaria, tomar la medicación tan pronto como sea posible si se encuentra dentro de las 8 horas posteriores a la hora habitual de la toma, si han transcurrido más de 8 horas, no debe tomar la dosis olvidada, sino continuar con la pauta posológica habitual al día siguiente.
 - Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.
- ▶ **Rituximab:** Ver apartado 8.1.3
- ▶ **Obinutuzumab:** Ver apartado 8.3.3

7.7.4. EFECTOS ADVERSOS:

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Rehidratar y utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano) • Monitorizar electrolitos
Nauseas	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas • Evitar comidas ricas en grasa • Descansar incorporado al menos 1 hora después de las comidas – Comer poca cantidad 5-6 veces al día • Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente • Usar antieméticos
Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones • En caso de fiebre > 38°C, acudir a urgencias

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Infecciones del tracto respiratorio superior	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado frecuente de manos • Evitar contacto con personas enfermas con infecciones • En caso de fiebre > 38°C, acudir a urgencias
SLT	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas profilácticas (tabla 1) • Alteraciones en el análisis bioquímico de la sangre que sean indicativas de SLT suspender la dosis de venetoclax del día siguiente. • Si se resuelve en un plazo de 24 a 48 horas desde la última dosis, reanudar a la misma dosis. • SLT clínico o alteraciones en los análisis bioquímicos de la sangre que tardan más de 48 horas en resolverse, reanudar a una dosis menor. Continuar con la dosis modificada durante una semana antes de aumentarla.

7.7.5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

- ▶ Cribado de VHB antes de iniciar la terapia y tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.^{18,19}
- ▶ Contraindicado en infecciones graves y activas. La administración de este esquema de tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones activas. La inmunización con vacunas de microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos, por lo que no se recomiendan estas vacunas.
- ▶ Medicación concomitante: Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ Interacciones:
- ▶ Venetoclax es metabolizado principalmente por el CYP3A y es un inhibidor de P-gp y BCRP.
 - Inhibidores potentes y moderados de CYP3A4, aumentan la concentración plasmática de venetoclax, por lo que deben contraindicarse, especialmente en la fase de escalada de dosis, debido al aumento de riesgo de SLT, tras la fase de ajuste de dosis se recomienda considerar reducir venetoclax en un 75% como mínimo en caso de inhibidores potentes, y un 50% con la toma conjunta de inhibidores moderados.
 - Inductores potentes de CYP3A4 disminuyen la concentración plasmática de venetoclax por lo que se desaconseja su uso.
 - Nuevos anticoagulantes de acción directa, como dabigatrán o rivaroxabán pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas y aumentar el riesgo de sangrado.
 - Estatinas: monitorización estrecha para evitar un aumento de la toxicidad debida a las mismas.
 - Control estrecho del INR en los pacientes que toman warfarina.

7.7.6. AJUSTE DE DOSIS

- ▶ Ajustes de dosis venetoclax:
 - No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, con insuficiencia hepática leve o moderada o con insuficiencia renal leve o moderada.
 - No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr < 30 \text{ ml/min}$) o que reciben diálisis, y no se ha determinado una dosis recomendada para estos pacientes.
 - Se recomienda una reducción de al menos un 50% de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave.
- ▶ Ajustes de dosis rituximab:
 - No están recomendadas reducciones de dosis.
- ▶ Ajustes de dosis obinutuzumab:
 - No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada o con insuficiencia renal leve o moderada.
 - No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr < 30 \text{ ml/min}$), y no se ha determinado una dosis recomendada para estos pacientes.
 - No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

7.7.7. EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Medidas anticonceptivas: En pacientes en edad fértil se recomienda utilizar métodos anticonceptivos complementarios durante y tras el tratamiento (al menos hasta 12 meses después de finalizar).
- ▶ Evitar la lactancia.

8. ADHERENCIA EN MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL

- ▶ Valorar el grado de comprensión del tratamiento y de los procesos (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación)
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Preguntar directamente al paciente.
 - Test de adherencia al tratamiento (Ej. Morisky-Green)

9. TERAPIA DE SOPORTE

Es muy común que los pacientes con LLC desarrollen complicaciones asociadas a su estado inmune, debido a la inmunodeficiencia y desórdenes autoinmunes que sufren. Las complicaciones más frecuentes son infección, anemia y trombocitopenia. Menos comunes, pero potencialmente peligrosas son el síndrome de lisis tumoral y segundas neoplasias.

9.1 ANTIMICROBIANOS

El uso de antimicrobianos profilácticos, va a depender del tratamiento y sus efectos inmunes asociados.

En caso de requerirlos, los regímenes recomendados son (suponiendo función renal normal):

Tratamiento	Antibacteriano	Antifúngico	<i>Pneumocystis</i>	HSV/VZV	CMV
Agentes alquilantes	No	No	No	No	No
Bendamustina	No	No	No	No	No
Análogo purinas monoterapia	No	No	No	Si	No
Análogo purinas + Anti CD20	No	No	No	Si	No
Clorambucilo + Anti CD20	No	No	No	Si	No
Análogo purinas + ciclofosfamida	No	No	Si	Si	No
Análogo purinas + ciclofosfamida + Anti CD20	No	No	Si	Si	No
Anti CD20	No	No	No	No	No
Alemtuzumab	No	No	Si	Si	Monitorización
Lenalidomida	No	No	No	No	No
Ibrutinib	No	No	No	No	No
Idelalisib o duvelisib	No	No	Si	No	Monitorización
Venetoclax	No	No	No	No	No

- ▶ **Antibacterianos:**
 - Ciprofloxacino 500mg/12h vo
 - Levofloxacino 500mg/24h vo
- ▶ **Antifúngicos:**
 - Fluconazol 200mg o 400mg/24h vo
 - Posaconazol 300mg/12h 1er día, seguido de 300mg/24h vo
 - Voriconazol 200mg/12h vo
- ▶ **HSV y VZV:**
 - Aciclovir 400mg o 800mg/12h vo
 - Valaciclovir 500mg/12h vo
 - Famciclovir 250mg/12h vo
- ▶ **CMV:**
 - Valganciclovir 900mg/24h vo (con comida)
 - Ganciclovir 5mg/kg/24h iv
- ▶ **Pneumocystis:**
 - Trimetoprim-sulfametoxazol 160mg/800mg c/24h L-X-V (preferente)
 - Dapsona 100mg/24h vo
 - Pentamidina 300mg c/4s vía inhalada

9.2 VACUNAS

Se recomienda que los pacientes con LLC reciban la vacuna contra el neumococo. También recomiendan la vacuna contra la influenza cada año y se tiende a utilizar otras vacunas, para meningococo, Haemophilus, virus de hepatitis B y tétanos.

Dichas vacunas, no deben ser administradas durante periodos de inmunosupresión causados por el tratamiento, ya que puede resultar en una baja eficacia o provocar una infección, en el caso de vacunas atenuadas.

9.3 INMUNOGLOBULINAS

En general, no están recomendadas de manera profiláctica.

En caso de pacientes que hayan tenido infecciones recurrentes con necesidad de tratamiento intravenoso u hospitalización y con IgG<500mg/dL en suero, se podría administrar una dosis de 200mg a 400mg/kg iv c/4 semanas.

9.4 FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

De manera profiláctica, se podrían emplear en pacientes afebriles cuyo riesgo de sufrir neutropenia sea superior o igual al 20%.

En el caso de una neutropenia establecida, administrar filgrastim a 0,5MU/kg/día sc, hasta la resolución de la misma (se prevé que la duración del tratamiento puede ser de hasta 14 días) y siempre, al menos, 24 horas después de la quimioterapia.

9.5 ANEMIA

La anemia es una complicación común y casi siempre, de origen multifactorial (sangrado gastrointestinal por uso de corticoides o mucositis, hiperesplenismo, anemia hemolítica, etc.)

El tratamiento, varía en función de la gravedad y origen. La transfusión de sangre, estaría indicada en pacientes clínicamente sintomáticos y con anemia severa. La anemia moderada/severa sintomática puede ser tratada con transfusiones y también con factores estimulantes de la producción (proteínas eritropoyéticas). Cuando la anemia se debe a la destrucción producida por autoanticuerpos, se denomina anemia hemolítica autoinmune y se debe tratar con medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, corticoides o rituximab. En el caso de los factores estimulantes, reservarlos para cifras de Hb < 10g/dl, por aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso en estos pacientes.

9.6 TROMBOCITOPENIA

Puede ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad. Si se presenta al tiempo del diagnóstico, suele ser moderada. Un recuento < 50.000/mcL, sin embargo, se suele dar cuando la enfermedad lleva establecida mucho tiempo.

En la trombocitopenia inmune, el tratamiento es el mismo que en los pacientes que no padecen LLC. Las transfusiones de plaquetas no ayudan y se debe tratar con corticoides, IVIG, o rituximab. Otra opción a considerar, si el paciente sufre hiperesplenismo, es extirpar el bazo.

9.7 SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Se caracteriza por hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperkalemia e insuficiencia renal. Es un efecto secundario que puede ocurrir al comenzar a tratar un paciente con LLC, con quimioterapia y otros agentes. Resulta más frecuente y peligroso en pacientes que tienen un gran número de leucocitos, grandes masas tumorales, mal funcionamiento del riñón o del sistema cardiovascular. Ocurre con más frecuencia en el primer ciclo de quimioterapia, cuando se destruye rápidamente un gran número de células, que liberan a la sangre gran cantidad de sustancias y metabolitos que no se pueden eliminar al ritmo adecuado. Las cantidades excesivas pueden provocar insuficiencia renal, problemas en el corazón y el sistema nervioso.

Para prevenirlo se recomienda administrar al paciente abundantes líquidos y medicamentos como bicarbonato de sodio, alopurinol o incluso rasburicasa en los casos más graves.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v78-v84.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J. Med.* 1995;333:1052-1057.
3. Factores de riesgo disponible en <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/chronic-lymphocytic-leukemia/symptoms-causes/syc-20352428>.
4. Marcos Rodríguez JA, Romero Carreño E. Tumores hematológicos: Leucemia linfática crónica. Curso de Farmacia Oncológica. Módulo 2. Ediciones Mayo 2019.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia *Blood.* 1975;46(2):219.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *F Cancer.* 1981;48(1):198.
7. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood.* 2004;103(4):1202.
8. Factores pronóstico disponible en <https://www.lls.org/leukemia/chronic-lymphocytic-leukemia>. Revisado 2019.
9. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology* 16, 684-701 (2019).
10. Burger Jan A. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2020;383:460-73. doi:10.1056/NEJMra1908213.
11. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELL). 4ª edición, abril 2020.
12. Patel D, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology. Basic principles and practice.* Fourth edition 2005, Chapter 79:1437-1454
13. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet.* 2013 Mar; 206(3):49-62.
14. Pepper C, Majid A, Lin TT, et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol* 2012; 156:499.
15. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia / small cell lymphoma v4. 2020. Disponible en: www.nccn.org. Acceso agosto 2020.
16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131:2745-2760
17. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP et al; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33.
18. Cancer Institute NSW Government Disponible en <https://eviq.org.au/haematology-and-bmt/leukaemias/chronic-lymphocytic-leukaemia/496-fcr-fludarabine-cyclophosphamide-rituximab> Consultado a fecha 28/01/2021.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 370–398.
20. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012) María Buti, Javier García-Samaniego, Martín Prieto, Manuel Rodríguez, José María Sánchez-Tapia, Emilio Suárez y Rafael Esteban. *Gastroenterología y Hepatología* Volume 35, Issue 7, August–September 2012, Pages 512-528
21. Cancer Institute NSW Government Disponible en <https://eviq.org.au/haematology-and-bmt/leukaemias/chronic-lymphocytic-leukaemia/3811-chronic-lymphocytic-leukaemia-bendamustine-an>

22. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios Ficha técnica Gazyvaro®. . [consultado Agosto 2020]. Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114937001/FT_114937001.pdf
23. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica Clorambucilo Leukeran®. . [consultado Agosto 2020]. Disponible: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/33209/FT_33209.html
24. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica de idelalisib (Zydelig®) [consultado Agosto 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114938002/FT_114938002.pdf
25. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica de rituximab (Mabthera®) [consultado Agosto 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98067002/FT_98067002.pdf
26. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica de Ibrutinib (Imbrubica®) [consultado Agosto 2020]. Disponible en: (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114945001/FT_114945001.html)
27. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. Ficha técnica de Acalabrutinib (Calquence®) [consultado Noviembre 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201479002/FT_1201479002.pdf
28. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107-20.
29. Ficha técnica venetoclax (Venclyxto® Abbvie deutschland gmbh & co. KG). [Consultado octubre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/161138002/FT_161138002.pdf
30. Informe público de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con rituximab en leucemia linfocítica crónica IPT, 4/2020. V1. Agencia Española del medicamento. [Consultado octubre 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_4-2020-venetoclax-Venclyxto.pdf?x21576

CON LA COLABORACIÓN DE:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca 

CLINIGEN

gsk

Incyte

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson 

MSD
INVENTING FOR LIFE

Pfizer

VIFOR
PHARMA

Tosowa KIRIN