Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y PATOLOGÍAS RELACIONADAS

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2026

Declaración

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en octubre 2026.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico del Grupo Chileno de estudio de Linfomas (GCEL) de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores:

Dr Mauricio Chandía Cabas
Dr Miguel López Cáceres
Dr Nicolás Triantafilo Cerda

Aprobación de la guía por:

Dra. Macarena Roa Salinas

ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica (1). La Leucemia Linfática Crónica se clasifica según CIE-10 dentro del C91 (Leucemias linfocíticas), con el código C91.1: Leucemia linfocítica crónica (incluye LLC-B típica) (2)

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemia Linfática Crónica en mayores de 15 años". El objetivo principal es aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Linfática Crónica, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional (3) (4).

METODOLOGÍA

Las recomendaciones contenidas en esta guía se basan en una revisión crítica de:

- Guías clínicas internacionales ESMO y NCCN para LLC (3)
- Recomendaciones del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) (1)
- Consensos regionales de la (Sociedad Argentina de Hematología) (5)
- Guías Prácticas Clínicas para Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica (6).
- Ensayos clínicos aleatorizados fase III y revisiones sistemáticas relevantes

El documento prioriza un enfoque práctico y conciso. Cuando existen discrepancias entre guías, se adopta la recomendación más actual y consensuada, privilegiando terapias dirigidas por sobre inmuno-quimioterapia (3,4).

TABLA DE CONTENIDOS

1. **INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA**
2. **CURSO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN INICIAL, ESTADIAJE Y PRONÓSTICO**
   - 2.1 Curso Clínico
   - 2.2 Diagnóstico
     - Leucemia Linfática Crónica (LLC)
     - Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (SLL)
     - Linfocitosis B Monoclonal
   - 2.3 Evaluación inicial
     - Evaluación Clínica
     - Exámenes
   - 2.4 Estadiaje
   - 2.5 Pronóstico
3. **GENERALIDADES DE TRATAMIENTO**
   - 3.1 Objetivos del tratamiento
   - 3.2 Manejo de LLC en etapas tempranas
   - 3.3 Manejo de LLC en etapas avanzadas
4. **TRATAMIENTO**
5. **LLC EN RECAÍDA**
   - 5.1. Definición de intolerancia versus progresión
   - 5.2. Factores a considerar en la elección de la terapia
6. **SÍNDROME DE RICHTER**
   - 6.1. Tratamiento del síndrome de Richter
   - 6.2. Transformación a linfoma de Hodgkin
7. **COMPLICACIONES DE LA LLC Y SU MANEJO**
   - 7.1. Citopenias autoinmunes
   - 7.2. Infecciones e hipogammaglobulinemia
   - 7.3. Segundas Neoplasias
   - 7.4. Toxicidades asociadas al tratamiento
8. **EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA (ERM)**
9. **SEGUIMIENTO Y VACUNACIÓN**
10. **BIBLIOGRAFÍA**
11. **APÉNDICE**

1. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La LLC es una de las leucemias más comunes de los adultos. En cuanto a incidencia, constituye un 30% de todas las leucemias. El linfoma linfocítico se presenta en <10% de los casos y representa <5% de los linfomas no-Hodgkin (7).

La incidencia de la LLC aumenta con la edad, siendo una enfermedad típicamente de adultos mayores, con una mediana de presentación de 70 años (8), pero puede diagnosticarse a edades más tempranas. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 23.690 casos al año. Se presenta ligeramente más en hombres, con una relación hombre/mujer de 1,2:1 a 1,8:1 (9). Presenta variación en incidencia según la región geográfica, lo que se explica por factores étnicos. Es más frecuente en Oceanía, Norteamérica, Europa del Norte y Occidental y menos en Sudamérica y Asia (incluyendo India, China y Japón) (10). En Estados Unidos es más frecuente en población blanca comparada con afrodescendientes (11) (12).

Existen pocos estudios sobre la realidad nacional. Entre 1999 y 2007 se diagnosticaron entre 170–188 casos de LLC al año en Chile, con una incidencia calculada de 1,17–1,54 por 100.000 habitantes al año (6) (7). En una serie reciente de 288 pacientes, la edad al diagnóstico fue de 72 años (rango 30–99 años), 35% de los cuales fueron diagnosticados en menores de 50 años, con una razón hombre/mujer de 1,3:1 (13).

2. CURSO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN INICIAL, ESTADIAJE Y PRONÓSTICO

2.1 Curso Clínico

La LLC presenta un curso clínico variable. La forma de presentación más frecuente es la linfocitosis asintomática detectada incidentalmente en un hemograma de rutina. En fases más avanzadas, los pacientes pueden presentar adenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenias secundarias a infiltración medular y síntomas constitucionales que pueden determinar la necesidad inmediata de tratamiento (1).

La LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) representan la misma entidad biológica, diferenciándose solo por la forma de presentación clínica (14).

2.2. Diagnóstico

- **Leucemia linfática crónica (LLC):**

El diagnóstico de LLC requiere la presencia de ≥5.000 linfocitos B clonales/μL en sangre periférica, persistentes por al menos tres meses. En la mayoría de los casos, es suficiente la citometría de flujo para detectar el inmunofenotipo característico de las células patológicas y la clonalidad. El inmunofenotipo por citometría de flujo muestra células de tamaño pequeño, con CD45+, CD19+, CD20 débil, CD5+, CD23+, CD200+, CD43+, asociado a expresión débil a negativa de CD79b y débil de CD81, y expresión débil de CD22 e IgM de superficie. La clonalidad es evaluada por la razón de cadenas ligeras Kappa/Lambda (κ/λ), que normalmente es 0,5–3,0, pero cuando existe un clon κ es >3 y cuando existe un clon λ es <0,3–0,5, que debe ser puesta en el contexto del inmunofenotipo patológico. La ausencia de expresión de cadenas ligeras también sugiere clonalidad (15).

Para los laboratorios que siguen al consorcio EuroFlow, el uso del LST y el primer tubo del panel CLPB tienen todos los marcadores necesarios para el diagnóstico (16). Los informes de citometría deben incluir el recuento de células clonales para concluir con fundamento el diagnóstico de LLC. En el caso de que el recuento <5.000 células/mm³, el informe de citometría debe limitarse a describir solo el fenotipo, debido a que se puede estar en presencia de un linfoma linfocítico de células pequeñas o una linfocitosis B monoclonal, interpretación que debe ser realizada por el médico tratante. El término LLC atípica puede ser empleado cuando existen desviaciones del fenotipo característico descrito, como la expresión intensa de CD20, CD79b o la cadena ligera involucrada (17).

- **Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL):**

Se requiere confirmación por biopsia de tejido comprometido. En el estudio inmunohistoquímico se recomienda incluir un panel mínimo conformado por CD20, CD5, CD23, ciclina D1 y Ki-67, con el objetivo de confirmar linaje B, demostrar coexpresión aberrante de CD5 y descartar un linfoma del manto. Según el contexto morfológico, puede ser necesario ampliar el estudio con LEF1, CD200 y SOX11. La ciclina D1 y SOX11 deben ser negativos en LLC/SLL. Por otro lado, un Ki-67 bajo apoya un proceso indolente; mientras que un Ki-67 elevado es sugerente de transformación tipo síndrome de Richter (18). Si se demuestra compromiso en sangre por citometría de flujo, es discutible la necesidad de biopsia de médula ósea.

- **Linfocitosis B monoclonal:**

La linfocitosis B monoclonal (MBL) se define por la presencia de <5.000 linfocitos B clonales/µL con fenotipo similar al de la LLC, sin citopenias ni compromiso ganglionar. Esta entidad no requiere tratamiento y presenta un riesgo de progresión a LLC del 1–2% anual (19). Según el tamaño del clon, se distinguen MBL de recuento elevado y bajo (20).

Tabla 1. Inmunofenotipo orientador de los principales síndromes linfoproliferativos B maduros

Tipo de SLP	CD5	CD19	CD20	CD23	CD10	CD11c	CD103	CD25	sIg	CD200
Leucemia linfática crónica	+	+	+d	+	-	-	-	-/+	+d	++
Linfoma del manto	+	+	+	-/+d	-	-	-	-	++	-
Linfoma folicular	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-/+
Linfoma de zona marginal	-/+	+	+	-/+	-	-/+	-/+	-	+/++	-/+
Leucemia de células velludas	-	+	++	+	-	++	++	++	+/++	++
Linfoma/leucemia esplénico de células B con nucléolos prominentes	-	+	+	-/+	-	+/++	-/+	-	+/++	-/+
Macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmocítico	-/+	+	+	-/+	-	-	-	-/+	+ (variable)	-/+

Abreviaturas: −: habitualmente negativo; +: positivo; ++: expresión intensa (bright); +d: expresión débil (dim); −/+: expresión variable entre casos; sIg: inmunoglobulina de superficie.

2.3. Evaluación inicial

- **Evaluación clínica:**
  Anamnesis dirigida a síntomas B, antecedentes familiares, tiempo de evolución de adenopatías, revisión de hemogramas previos y evaluación de comorbilidades y estado funcional.

- **Exámenes:**
  Hemograma, fórmula leucocitaria, inmunofenotipo en sangre periférica, aspirado/biopsia de médula ósea (opcional), β2-microglobulina, perfil bioquímico, LDH, electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas (1).

2.4. Estadiaje

Se recomienda realizar el estadiaje clínico mediante los sistemas de Rai y Binet (ver tabla 2). El estadio clínico no determina por sí solo la indicación de tratamiento, la cual debe basarse en criterios de enfermedad activa según iwCLL (1). En pacientes con linfoma linfocítico, el estadiaje se realiza según la clasificación de Lugano (21).

Tabla 2. Estadios de Rai y Binet.

Tabla 2.

Estadio	RAI	Supervivencia
0	Linfocitosis absoluta (más de 15.000/mm³) **sin**: adenopatías, hepatosplenomegalia, anemia ó trombocitopenia.	> 10 años
I	Linfocitosis absoluta con adenopatías, **sin**: hepatosplenomegalia, anemia ó trombocitopenia.	> 8 años
II	Linfocitosis absoluta ya sea **con** hepatomegalia ó esplenomegalia, con linfadenopatías ó **sin** éstas.	> 8 años
III	Linfocitosis absoluta y anemia (Hb < 11 g/dL) **con** linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia ó **sin** éstas.	6.5 años
IV	Linfocitosis absoluta y trombocitopenia (< 100.000/mm³) **con** linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia ó **sin** éstas.	6.5 años

Estadio	BINET	Supervivencia
A	Hb > 10 g/dL, Plaquetas > 100.000/µl y **menos de tres** áreas de compromiso linfoide (correspondencia con estadios Rai 0, I, y II).	> 10 años
B	Hb > 10 g/dL, Plaquetas > 100.000/µl con **más de tres** áreas de compromiso linfoide (correspondencia con estadios Rai I y II).	> 8 años
C	Hb < 10 g/dL y/o Plaquetas < 100.000/µl , independientemente del número de áreas con aumento de volumen linfoide (correspondencia con estadios Rai III y IV).	6.5 años

RAI: Rai Modification of the Staging System; BINET: Binet Staging System.

2.5. Pronóstico

Existen diversos scores pronósticos (CLL-IPI, CLL1-PM, IPS-E), cuya utilidad clínica es limitada en la era de las terapias dirigidas (22).

Se recomienda evaluación biológica antes de iniciar tratamiento: FISH para del(17p), estudio mutacional de TP53; y estado mutacional de IGHV (1). La presencia de del(17p) y/o mutación TP53 se asocia a mal pronóstico y resistencia a inmuno-quimioterapia y se recomienda chequear al diagnóstico y a la recaída de la enfermedad (1) (22) (3). El IGHV no mutado se asocia a menor tiempo de inicio de tratamiento, mayor riesgo de recaída

luego de la quimioinmunoterapia y menor sobrevida global. Su medición debe hacerse sólo al principio de la enfermedad y no debe controlarse al momento de la recaída, porque no influye en la evolución de la enfermedad (22) (3).

3. GENERALIDADES DE TRATAMIENTO

3.1. Objetivos del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento en la LLC es controlar la progresión tumoral, prevenir el deterioro orgánico, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia libre de progresión, entendiendo que en la mayoría de los casos el objetivo no es curativo (1) (23). La terapia debe indicar beneficio clínico y evitar intervenciones innecesarias en etapas indolentes (3). El trasplante alogénico queda restringido a escenarios de alto riesgo refractario a tratamiento o falla secuencial a terapias dirigidas en casos muy seleccionados (24).

3.2 Manejo de LLC en etapas tempranas

En enfermedad temprana (Rai 0–I / Binet A) y sin criterios de enfermedad activa, el manejo estándar es observación clínica (“watch and wait”), dado que el inicio precoz de tratamiento no mejora la supervivencia global (1,3) (25). El seguimiento debe incluir control clínico y hemograma cada 3–6 meses. La linfocitosis aislada, la hipogammaglobulinemia sin infecciones recurrentes y citopenias leves estables no justifican terapia (1,22).

3.3 Manejo de LLC en etapas avanzadas

En etapas avanzadas (Rai II–IV / Binet B–C) o en presencia de síntomas significativos, el tratamiento debe iniciarse ante criterios de enfermedad activa según iwCLL (1,3). La selección terapéutica depende de edad biológica, comorbilidades, estado funcional y presencia de alteraciones de TP53, que contraindican inmuno-quimioterapia (3,26). Es importante considerar que no existe un recuento de linfocitos totales que determine el inicio de tratamiento, sino más bien la velocidad de ascenso de ellos.

Indicaciones de terapia

El inicio de tratamiento está indicado ante uno o más de los siguientes criterios iwCLL de “enfermedad activa” (1,3):

- Anemia (Hb <10 g/dL) o trombocitopenia (<100.000/µL) atribuible a infiltración medular
- Adenopatías masivas, sintomáticas o progresivas (≥10 cm)
- Esplenomegalia masiva o progresiva (≥6 cm bajo reborde costal)
- Linfocitosis progresiva con tiempo de duplicación <6 meses
- Síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, baja de peso)
- Citopenias autoinmunes refractarias a corticoides
- Compromiso extranodal sintomático

4. TRATAMIENTO

No existe un único tratamiento estándar de primera línea para la LLC y la elección depende de factores como la estratificación genética del tumor, características del paciente (medicación concomitante y comorbilidades), preferencias del paciente, objetivos del tratamiento y accesibilidad a las terapias. La terapia dirigida es el estándar actual de primera línea para la mayoría de los pacientes y existe un interés creciente para el desarrollo de terapias de duración finita o guiadas por enfermedad mínima residual en lugar de esquemas continuos (3,26)

Esquemas de quimioterapias tradicionales (BR, FCR, Clorambucil-obinutuzumab) han demostrado ser inferior a las terapias dirigidas y/o generar mayores toxicidades a largo plazo, lo que determina que no sean una terapia de elección salvo casos excepcionales.

Las principales terapias disponibles autorizadas en Chile son la terapia continua con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) hasta progresión o toxicidad inaceptable y el tratamiento de duración fija de 12 meses con venetoclax y antiCD20. Es importante señalar que al escoger terapias finitas, el anti CD20 de elección debe ser obinutuzumab debido a sus ventajas en experimentos in vitro como en ensayos controlados (26–28).

En los casos en que exista del(17p) o mutación de TP53 se recomienda el uso continuo de iBTK por sobre VO . Si el paciente no tiene alteraciones de TP53, se recomienda estratificar el tratamiento de acuerdo con el estado mutacional de IGHV. En el caso de IGHV mutada se recomienda el uso de VO por sobre iBTK continuo y en el caso de IGHV no mutada se puede emplear VO o iBTK continuo (26,29).

La terapia venetoclax-obinutuzumab es segura y efectiva, pero no está exenta de riesgos. Los efectos adversos principales varían según el momento de la terapia. La 1era infusión

de obinutuzumab debe realizarse de forma hospitalaria por el alto riesgo de reacciones infusionales. El riesgo de lisis tumoral asociado al inicio de venetoclax en el día 22 es mínimo en pacientes que han recibido las 3 dosis de obinutuzumab previamente y que parten con el kit de inicio. Pacientes con falla renal deben ser vigilados con mayor precaución. Durante el tratamiento la hipogamaglobulinemia puede ser considerable, por lo que los pacientes deben ser vigilados estrechamente en su riesgo de infección.

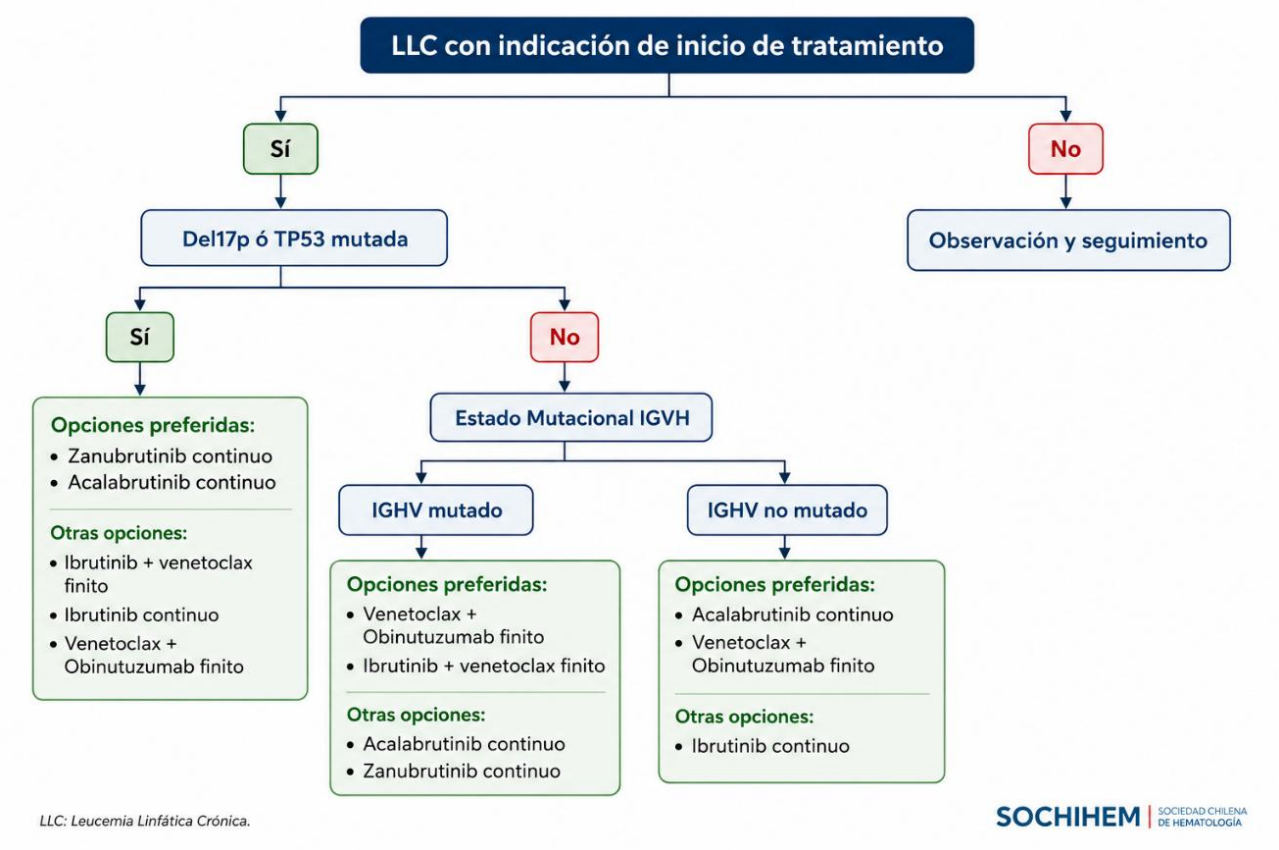
Los efectos adversos de los iBTK son variados, sin embargo, la llegada de iBTK de 2da generación ha mejorado el perfil de seguridad. El riesgo de hipertensión arterial y arritmias auriculares fueron de los principales efectos adversos en generar discontinuación. El riesgo de arritmias auriculares es significativamente más bajo con los iBTK de 2da generación. La alteración de la hemostasia primaria es un efecto de clase de los iBTK y por lo tanto deben suspenderse transitoriamente en caso de cirugías mayores (30).

La principal toxicidad de los iBTK se relaciona con la aparición de fibrilación auricular, sangrado, hipertensión, infecciones, fatiga, rash cutáneo y mialgias/artralgias, las que ocurren con menor frecuencia con iBTK de segunda generación (31). Venetoclax se asocia a riesgo de síndrome de lisis tumoral, requiriendo escalamiento progresivo y profilaxis adecuada (32). Las principales interacciones farmacológicas de los iBTK son con inhibidores de vitamina K y las de venetoclax con inhibidores de CYP3A, que pueden aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral (28,32).

Entre las terapias más recientes recomendadas se encuentra el uso combinado de iBTK con venetoclax en esquemas de duración fija. Existen dos alternativas aprobadas por la FDA: ibrutinib más venetoclax por 15 meses y acalabrutinib más venetoclax con o sin obinutuzumab por 14 meses (33,34). Estos esquemas presentan la ventaja de ser completamente orales y de más fácil administración. La adición de obinutuzumab permite lograr respuestas más profundas, a expensas de un mayor riesgo de inmunosupresión (34). La toxicidad de estos esquemas combinados se relaciona principalmente con neutropenia, diarrea e hipertensión, con menor riesgo de síndrome de lisis tumoral.

En el ensayo CLL17 se comparó en más de 900 adultos con LLC virgen a tratamiento un iBTK continuo (ibrutinib), terapia de duración fija con VO y la combinación de duración fija de venetoclax más ibrutinib, obteniéndose resultados similares en sobrevida libre de progresión en las tres ramas (aproximadamente 80%). El seguimiento de este estudio aún es corto (3 años) por lo que debemos esperar mayor seguimiento para ver si las terapias finitas permiten una remisión permanente de la enfermedad (34)

Figura 1: Algoritmo de tratamiento de LLC en primera línea



5. LLC EN RECAÍDA

En el caso de las recaídas, se recomienda una evaluación inicial que permita, en primer lugar, confirmar la progresión y, por otro lado, la toma de decisiones terapéuticas (1).

La progresión se puede sospechar por aparición de síntomas B y/o aumento del recuento linfocitario y/o aumento del tamaño de las adenopatías o esplenomegalia y/o empeoramiento de las citopenias de origen no inmune. En la evaluación de la linfocitosis, debe excluirse que sea como consecuencia del uso de iBTK o de origen infeccioso. El tratamiento en caso de progresión sólo se realiza si existen criterios de enfermedad activa, de la misma forma que en la terapia de primera línea (1).

La transformación a una histología más agresiva (síndrome de Richter) debe sospecharse en pacientes con rápido crecimiento ganglionar, infiltración de sitios extranodales, desarrollo de síntomas B y/o una elevación marcada de la LDH (35).

En la evaluación inicial de la recaída debe realizarse hemograma con recuento diferencial, perfil bioquímico con parámetros de lisis tumoral y LDH. Se recomienda reconfirmar el diagnóstico de LLC mediante citometría de flujo para excluir otras patologías de presentación similar, como el linfoma del manto (1). Previo al inicio de la terapia es deseable realizar estudio en sangre periférica para del(17p) e idealmente análisis mutacional de TP53 para definir la estrategia terapéutica (1,3). El estado mutacional de IGHV no requiere ser reevaluado, ya que no cambia a lo largo del curso de la enfermedad.

Si se presenta anemia, debe descartarse anemia hemolítica autoinmune. El estudio de médula ósea con aspirado y biopsia puede ser de utilidad en caso de existir más de una citopenia (1).

La biopsia ganglionar sólo debe realizarse en caso de sospecha de transformación, para lo cual también son útiles las técnicas de imagen como PET-CT, que permiten seleccionar el ganglio de mayor captación metabólica. La tomografía computada con contraste puede utilizarse en presencia de síntomas compresivos (35).

La terapia de recaída se basa preferentemente en terapias dirigidas, reservando la quimioinmunoterapia solo para situaciones especiales (1,3).

5.1. Definición de intolerancia versus progresión

La intolerancia se define como la suspensión de una terapia debido a toxicidad inaceptable sin evidencia de progresión de la enfermedad, mientras que la progresión corresponde a la recaída documentada según criterios iwCLL (1).

5.2. Factores a considerar en la elección de la terapia

La selección de la terapia de recaída depende del tratamiento previo utilizado, de las comorbilidades del paciente y del tiempo transcurrido hasta la recaída luego de la terapia inicial (1,3).

En el caso de regímenes de duración fija, se recomienda repetir un nuevo curso de tratamiento si la duración inicial de la respuesta fue mayor a 2–3 años. Si la progresión ocurre tras inmunoquimioterapia, se puede emplear un iBTK o venetoclax más

obinutuzumab (1,3). En falla secuencial a iBTK y venetoclax, se prioriza la inclusión en ensayos clínicos o la evaluación para trasplante alogénico en pacientes fit (3,36).

En pacientes previamente tratados con VO, puede optarse por terapia continua con iBTK, de preferencia de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib), por su mejor perfil de seguridad y mayor supervivencia libre de progresión comparado con ibrutinib (30,37).

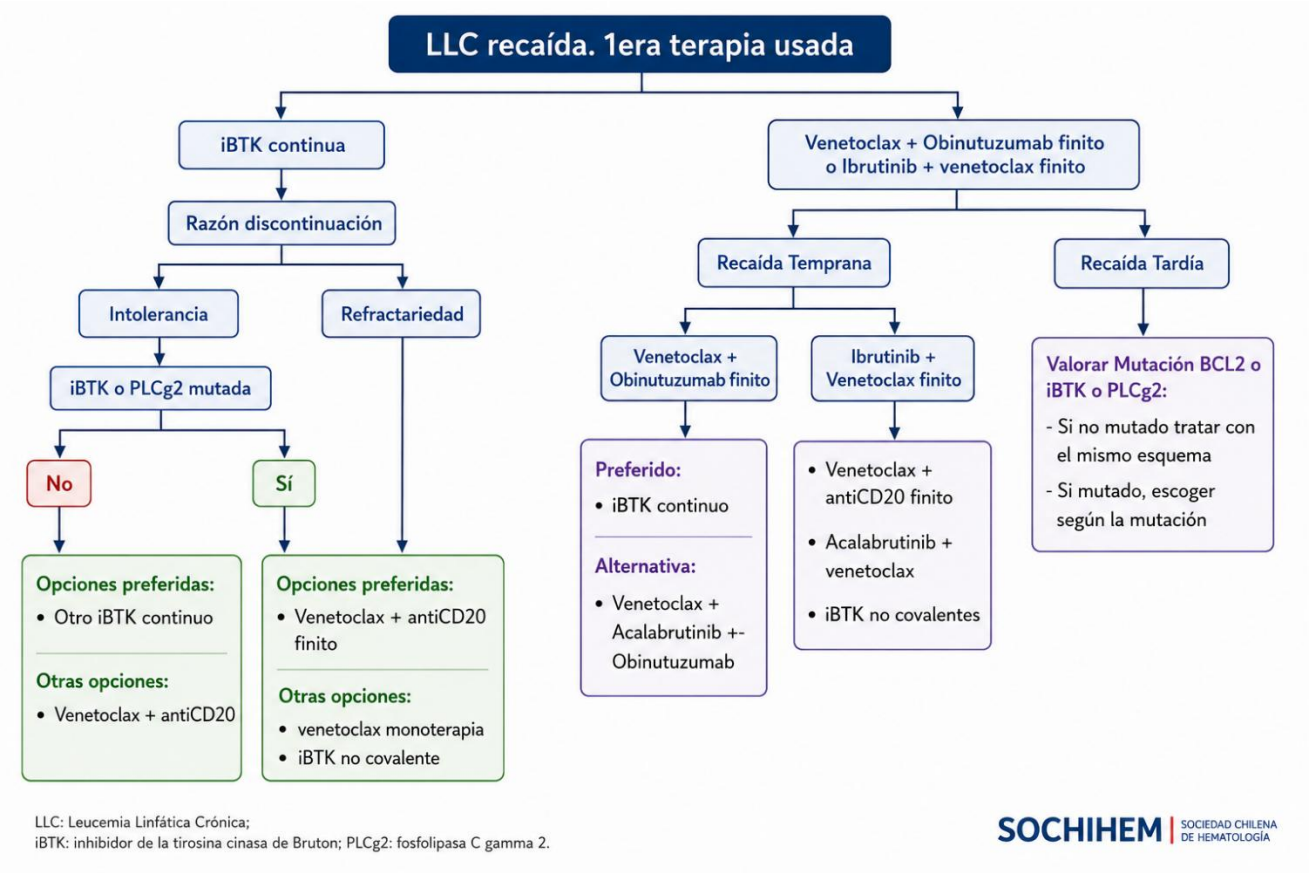
En pacientes que progresan bajo terapia continua con iBTK, puede emplearse venetoclax más obinutuzumab (3).

En caso de estar disponibles, se recomienda la detección de mutaciones adquiridas en las dianas terapéuticas que pueden influir en la respuesta al tratamiento de recaída. En pacientes que recaen tras terapias continuas con iBTK covalentes se recomienda la detección de mutaciones en la tirosina kinasa de Bruton (BTK) y/o la fosfolipasa C-g2 (PLCg2), mientras que la aparición de mutaciones en BCL-2 se han asociado a terapia continua con venetoclax (38,39). La terapia finita con ibrutinib y venetoclax ha demostrado disminuir la posibilidad de aparición de estas mutaciones en pacientes con enfermedad progresiva tras terapia de primera línea (40).

En el caso de pacientes que han recaído luego de iBTK o venetoclax, se recomienda el uso de un iBTK no covalente como pirtobrutinib. En el estudio BRUIN CLL-321 se logra en pacientes previamente expuestos a ibrutinib, una supervivencia libre de progresión de 14 meses comparada con 8,7 meses con la terapia de elección del investigador (idelalisib rituximab y bendamustina rituximab) (41).

El trasplante alogénico puede tener un rol en pacientes jóvenes con LLC de alto riesgo citogenético que logran remisión con la terapia de rescate (36).

Figura 2: Algoritmo de tratamiento de LLC en recaída.



6. SÍNDROME DE RICHTER

El síndrome de Richter corresponde a la transformación histológica de la LLC a un linfoma agresivo, ocurriendo aproximadamente en 2–10% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad (35,42). La forma más frecuente corresponde a la transformación a linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), mientras que con menor frecuencia la LLC puede transformarse a linfoma de Hodgkin clásico (43,44).

Debe sospecharse ante crecimiento ganglionar rápido, aparición o acentuación de síntomas B, deterioro del estado general, compromiso extranodal y elevación marcada de LDH (35,42). El PET-CT es una herramienta útil para identificar áreas sospechosas y seleccionar el sitio de biopsia, recomendándose biopsia excisional del ganglio de mayor captación metabólica (21).

El diagnóstico es histológico y requiere estudio inmunohistoquímico completo. En el LDCBG asociado a Richter se observa habitualmente un fenotipo CD20 positivo con alto

índice proliferativo (Ki-67 elevado). En el caso de la transformación a linfoma de Hodgkin, se identifican células de Reed–Sternberg CD30 positivas, CD15 positivas en la mayoría de los casos y PAX5 débil, en un fondo inflamatorio característico (43,44).

6.1. Tratamiento del síndrome de Richter

El tratamiento del síndrome de Richter continúa siendo un desafío terapéutico, con un pronóstico significativamente peor que el de la LLC sin transformación (35,42).

En pacientes con transformación a LDCBG, el tratamiento de primera línea recomendado corresponde a esquemas de quimioinmunoterapia intensiva similares a los utilizados en linfomas agresivos, como R-CHOP o esquemas intensificados (por ejemplo, R-EPOCH), dependiendo de la edad biológica, comorbilidades y estado funcional del paciente (42,45). Las tasas de respuesta suelen ser inferiores a las observadas en LDCBG de novo, con una mediana de supervivencia global limitada

El pronóstico de un síndrome de Richter dependerá de 2 factores: tratamiento previo de LLC y relación clonal entre la LLC y el Linfoma B de células grandes. Los pacientes con síndrome de Richter de novo que no han sido tratados por su LLC tienen un pronóstico más favorable que aquellos pacientes que fueron tratados por su LLC. Del mismo modo, pacientes con un síndrome de Richter clonalmente relacionado a la LLC tienen un pronóstico desfavorable. La relación clonal no es factible de ser evaluada hoy en Chile, pero se puede aproximar por medio de la expresión de PD1 (alta expresión en caso de relación clonal) y de la comparación de la cadena liviana clonal (sangre vs tejido) (46)

En pacientes jóvenes, en buen estado general que logran una respuesta a la quimioinmunoterapia de inducción y considerando los factores previamente expuestos, debe considerarse la consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que representa la única estrategia potencialmente curativa en este contexto (35,45,47).

El uso de terapias dirigidas aisladas (iBTK o venetoclax) no ha demostrado ser suficiente como monoterapia en el síndrome de Richter, pero puede considerarse como puente a terapias celulares o trasplante en casos seleccionados (45). La inclusión en ensayos clínicos debe priorizarse siempre que sea posible.

6.2. Transformación a linfoma de Hodgkin

La transformación de la LLC a linfoma de Hodgkin clásico (Richter–Hodgkin) es infrecuente, representando 10-15% de los casos de síndrome de Richter (44). En general, estos pacientes presentan un curso clínico más favorable en comparación con el Richter tipo LDCBG.

El tratamiento recomendado sigue los esquemas estándar para linfoma de Hodgkin clásico, habitualmente ABVD o variantes adaptadas a edad y comorbilidades, pudiendo lograrse tasas de respuesta y supervivencia comparables a las del Hodgkin de novo (44). El rol del trasplante alogénico debe evaluarse caso a caso (47).

7. COMPLICACIONES DE LA LLC Y SU MANEJO

Las complicaciones de la LLC pueden derivar tanto de la propia enfermedad como de los tratamientos utilizados, e incluyen citopenias autoinmunes, infecciones, hipogammaglobulinemia, segundas neoplasias y toxicidades asociadas a terapias dirigidas (1,3).

7.1. Citopenias autoinmunes

Las citopenias autoinmunes, particularmente la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia inmune, pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad. El diagnóstico debe considerar la exclusión de infiltración medular como causa principal. El tratamiento inicial corresponde al uso de corticoides sistémicos en dosis habituales; en casos refractarios o dependientes de esteroides pueden considerarse rituximab u otros inmunosupresores (1,3). La presencia de citopenias autoinmunes no constituye por sí sola un criterio de enfermedad activa, salvo que sean refractarias al tratamiento (1).

7.2. Infecciones e hipogammaglobulinemia

Los pacientes con LLC presentan un riesgo aumentado de infecciones debido a disfunción inmune humoral y celular, riesgo que se incrementa con la duración de la enfermedad y con el uso de terapias dirigidas (3,48). La hipogammaglobulinemia es frecuente y se asocia a infecciones bacterianas recurrentes. La administración de inmunoglobulina intravenosa no es habitualmente necesaria y se plantea sólo en pacientes con niveles de IgG <500 mg/dl e infecciones recurrentes que requieran tratamiento antibiótico endovenoso u hospitalización (48).

7.3. Segundas neoplasias

Existe un mayor riesgo de segundas neoplasias en pacientes con LLC, particularmente cáncer de piel no melanoma y tumores sólidos. Se recomienda vigilancia clínica periódica y medidas de prevención, incluyendo fotoprotección y programas de tamizaje oncológico habituales según edad y sexo (3,49).

7.4. Toxicidades asociadas al tratamiento

Las terapias dirigidas se asocian a perfiles específicos de toxicidad. Los iBTK, sobre todo el ibrutinib, pueden producir fibrilación auricular, sangrado, hipertensión e infecciones, mientras que venetoclax se asocia principalmente a neutropenia y riesgo de síndrome de lisis tumoral (3,31). El reconocimiento precoz y el manejo adecuado de estas complicaciones permiten mantener la continuidad del tratamiento y reducir la morbimortalidad.

8. EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA (ERM)

La evaluación de respuesta al tratamiento debe realizarse de acuerdo con los criterios establecidos por el International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), considerando parámetros clínicos, hematológicos y, cuando corresponda, estudios de imagen (1).

Las categorías de respuesta incluyen respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. La respuesta completa requiere la normalización del hemograma, la ausencia de adenopatías y organomegalias clínicas, y la resolución de síntomas constitucionales (1). La tomografía computada no es obligatoria de rutina para la evaluación de respuesta, salvo en contextos específicos como ensayos clínicos o linfoma linfocítico (21).

La enfermedad residual mínima (ERM) se define como la presencia de células neoplásicas por debajo del umbral de detección de la evaluación morfológica convencional. La ERM puede evaluarse mediante citometría de flujo multiparamétrica estandarizada o técnicas moleculares, considerándose negativa cuando es $<10^{-4}$ (50,51).

La evaluación de ERM tiene valor pronóstico, especialmente en esquemas de duración fija con venetoclax, donde la negatividad de ERM se asocia a mayor supervivencia libre de progresión (52,53). Sin embargo, la determinación de ERM no debe utilizarse de forma rutinaria para modificar la conducta terapéutica fuera de ensayos clínicos (1,27).

En el contexto de terapias continuas con iBTK, la evaluación de ERM no es obligatoria, dado que estas terapias raramente inducen negatividad profunda de ERM y la duración del tratamiento no depende de este parámetro (1,53).

9. SEGUIMIENTO Y VACUNACIÓN

El seguimiento de los pacientes con LLC debe individualizarse según la etapa de la enfermedad, el tratamiento recibido y la presencia de comorbilidades. En pacientes en observación, se recomienda control clínico periódico con evaluación de síntomas, examen físico y hemograma seriado. En pacientes en tratamiento o post tratamiento, el seguimiento debe orientarse a evaluar respuesta, detectar recaída y reconocer precozmente complicaciones asociadas a la enfermedad o a la terapia (1).

No se recomienda el uso rutinario de estudios de imagen en el seguimiento de pacientes asintomáticos fuera de ensayos clínicos. La tomografía computada debe reservarse para situaciones clínicas específicas, como sospecha de progresión, transformación histológica o evaluación de síntomas compresivos (1,3)

La vacunación constituye una medida fundamental en el manejo de soporte de la LLC. Se recomienda la vacunación anual contra influenza y la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* con esquemas secuenciales, idealmente antes del inicio del tratamiento. Asimismo, se recomienda la vacunación contra SARS-CoV-2, considerando que la respuesta humoral puede ser subóptima en estos pacientes (48,54)

Las vacunas a virus vivos atenuados están contraindicadas en pacientes con LLC, independientemente de la etapa de la enfermedad o del tratamiento recibido, debido al riesgo de infección diseminada (48,55)

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junio de 2018;131(25):2745-60. doi:10.1182/blood-2017-09-806398
2. ICD-10 Versión :2019 [Internet]. [citado 31 de mayo de 2026]. Disponible en: https://icd.who.int/browse10/2019/en
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. enero de 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019
4. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 6 de abril de 2024;22(3):175-204. doi:10.6004/jnccn.2024.0018
5. Grecco, Horacio. Síndromes linfoproliferativos crónicos. En: Guías de diagnóstico y tratamiento Sociedad Argentina de Hematología [Internet]. 1a revisada. Buenos Aires, Argentina: 1; 2023 [citado 29 de junio de 2026]. p. 763-78. (Guías de Diagnóstico y Tratamiento). Disponible en: https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Sindromes_linfoproliferativos_cronicos-Guia_2023-Libro.pdf
6. Cao, Carmen, Torrens, Mónica, Tabilo, Christopher. Guías Prácticas Clínicas para Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica [Internet]. Santiago, Chile: Sociedad Chilena de Hematología; 2021 [citado 29 de junio de 2026]. (Guías Prácticas Clínicas; versión 3.0). Disponible en: https://www.sochihem.cl/site/docs/LEUCEMIA_LINFATICA_CRONICA.pdf
7. Fitzmaurice C, Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 2006 to 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study. J Clin Oncol. 20 de mayo de 2018;36(15_suppl):1568-1568. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1568
8. Hu C, Chen W, Zhang P, Shen T, Xu M. Global, regional, and national burden of leukemia: Epidemiological trends analysis from 1990 to 2021. Pando-Robles V, editor. PLOS One. 26 de junio de 2025;20(6):e0325937. doi:10.1371/journal.pone.0325937
9. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. noviembre de 2011;105(11):1684-92. doi:10.1038/bjc.2011.450
10. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. enero de 2025;75(1):10-45. doi:10.3322/caac.21871
11. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. Cancer Causes Control. mayo de 2008;19(4):379-90. doi:10.1007/s10552-007-9097-2
12. Daltveit DS, Morgan E, Colombet M, Steliarova-Foucher E, Bendahhou K, Marcos-Gragera R, et al. Global patterns of leukemia by subtype, age, and sex in 185 countries in 2022. Leukemia. febrero de 2025;39(2):412-9. doi:10.1038/s41375-024-02452-y PubMed PMID: 39567675.

13. Roa, Macarena, Pacheco, Sofía, Gajardo, Claudia, Peña, Camila. LLC en un sistema de salud pública: perfil clínico, abordaje terapéutico y lecciones desde la práctica real. En: Libro de Resúmenes: Trabajos Científicos. Concepción, Chile: Sociedad Chilena de Hematología; 2025. p. 46.
14. Swerdlow SH, Campo E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017. (WHO Classification of Tumours; Revised 4th Edition).
15. Rawstron AC, Kreuzer K, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. enero de 2018;94(1):121-8. doi:10.1002/cyto.b.21595
16. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. septiembre de 2012;26(9):1908-75. doi:10.1038/leu.2012.120
17. D'Arena G, Vitale C, Pietrantuono G, Villani O, Mansueto G, D'Auria F, et al. What Does Atypical Chronic Lymphocytic Leukemia Really Mean? A Retrospective Morphological and Immunophenotypic Study. Cancers. enero de 2024;16(2):469. doi:10.3390/cancers16020469
18. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. julio de 2022;36(7):1720-48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
19. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, et al. Monoclonal B-Cell Lymphocytosis and Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 7 de agosto de 2008;359(6):575-83. doi:10.1056/NEJMoa075290
20. Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, Landgren O, Hanson C, Orfao A, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B(S1):S19-23. doi:10.1002/cyto.b.20533
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 20 de septiembre de 2014;32(27):3059-67. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
22. Stilgenbauer S. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia [Internet]. UpToDate; 2026. Disponible en: https://sso.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia
23. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. The Lancet. 22 de marzo de 2008;371(9617):1017-29. doi:10.1016/S0140-6736(08)60456-0 PubMed PMID: 18358929.
24. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood. 30 de agosto de 2018;132(9):892-902. doi:10.1182/blood-2018-01-826008
25. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. Leukemia. agosto de 2020;34(8):2038-50. doi:10.1038/s41375-020-0747-7

26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma [Internet]. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2026. Report Version 2.2026. Disponible en: https://www.nccn.org

27. 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. 22 de marzo de 2018;378(12):1107-20. doi:10.1056/NEJMoa1713976

28. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 6 de junio de 2019;380(23):2225-36. doi:10.1056/NEJMoa1815281

29. Song Z, Jiang D, Yu L, Chen Y, Zhou D, Li Y, et al. Evidence-based expert consensus on clinical management of safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors (2024). Chin J Cancer Res. 30 de junio de 2024;36(3):240-56. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2024.03.02 PubMed PMID: 38988488; PubMed Central PMCID: PMC11230885.

30. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 1 de noviembre de 2021;39(31):3441-52. doi:10.1200/JCO.21.01210 PubMed PMID: 34310172; PubMed Central PMCID: PMC8547923.

31. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. marzo de 2020;188(6):844-51. doi:10.1111/bjh.16345

32. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. N Engl J Med. 30 de mayo de 2019;380(22):2095-103. doi:10.1056/NEJMoa1900574

33. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 19 de febrero de 2025;392(8):748-62. doi:10.1056/NEJMoa2409804

34. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, Simon F, Bosch F, Feyzi E, et al. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 11 de marzo de 2026;394(11):1084-96. doi:10.1056/NEJMoa2515458

35. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, Call TG, Leis JF, Kenderian SS, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. Haematologica. marzo de 2020;105(3):765-73. doi:10.3324/haematol.2019.224121

36. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, Van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood. 30 de agosto de 2018;132(9):892-902. doi:10.1182/blood-2018-01-826008

37. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 10 de febrero de 2023;41(5):1035-45. doi:10.1200/JCO.22.00510 PubMed PMID: 36395435; PubMed Central PMCID: PMC9928683.

38. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib. N Engl J Med. 12 de junio de 2014;370(24):2286-94. doi:10.1056/NEJMoa1400029

39. Lucas F, Larkin K, Gregory CT, Orwick S, Doong TJ, Lozanski A, et al. Novel BCL2 mutations in venetoclax-resistant, ibrutinib-resistant CLL patients with BTK/PLCG2 mutations. Blood. 11 de junio de 2020;135(24):2192-5. doi:10.1182/blood.2019003722

40. Jain N, Croner LJ, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Badoux XC, et al. Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Relapsing after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax. Clin Cancer Res. 1 de febrero de 2024;30(3):498-505. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3934

41. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor–Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 1 de agosto de 2025;43(22):2538-49. doi:10.1200/JCO-25-00166 PubMed PMID: 40479620; PubMed Central PMCID: PMC12288890.

42. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter's Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol. 1 de abril de 2006;Chronic Lymphocytic Leukemia33(2):250-6. doi:10.1053/j.seminoncol.2006.01.016

43. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. Blood. 21 de junio de 2018;131(25):2761-72. doi:10.1182/blood-2018-01-791376

44. Tadmor T, Shvidel L, Goldschmidt N, Ruchlemer R, Fineman R, Bairey O, et al. Hodgkin's Variant of Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia; A Retrospective Study from the Israeli CLL Study Group. ANTICANCER Res. 2014.

45. Eyre TA, Schuh A. An update for Richter syndrome – new directions and developments. Br J Haematol. 2017;178(4):508-20. doi:10.1111/bjh.14700

46. He R, Ding W, Viswanatha DS, Chen D, Shi M, Van Dyke D, et al. PD-1 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and Large B-cell Richter Transformation (DLBCL-RT): A Characteristic Feature of DLBCL-RT and Potential Surrogate Marker for Clonal Relatedness. Am J Surg Pathol. julio de 2018;42(7):843-54. doi:10.1097/PAS.0000000000001077 PubMed PMID: 29762141.

47. Cwynarski K, Van Biezen A, De Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Chronic Lymphocytic Leukemia (Richter's Syndrome): A Retrospective Analysis From the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 20 de junio de 2012;30(18):2211-7. doi:10.1200/JCO.2011.37.4108

48. Morrison, Virginia. Prevention of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia [Internet]. UpToDate Inc.; 2025 [citado 28 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com

49. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. Blood. 15 de septiembre de 2001;98(6):1979-81. doi:10.1182/blood.V98.6.1979

50. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. Leukemia. enero de 2013;27(1):142-9. doi:10.1038/leu.2012.216

51. Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, Badoux X, Rossi D, Brown JR, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. Leukemia. noviembre de 2021;35(11):3059-72. doi:10.1038/s41375-021-01241-1

52. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. J Clin Oncol. 20 de diciembre de 2021;39(36):4049-60. doi:10.1200/JCO.21.01181

53. Fisher A, Goradia H, Martinez-Calle N, Patten PEM, Munir T. The evolving use of measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia clinical trials. Front Oncol. 22 de febrero de 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1130617

54. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 10 de junio de 2021;137(23):3165-73. doi:10.1182/blood.2021011568

55. Francis ER, Vu J, Perez CO, Sun C. Vaccinations in patients with chronic lymphocytic leukemia. Semin Hematol. 1 de abril de 2024;Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)61(2):131-8. doi:10.1053/j.seminhematol.2024.01.003

11. APÉNDICE

Terapias y dosificación en LLC:

a) Ibrutinib continuo **(1,2)**: 420 mg al día vía oral en 1 toma con agua. Las píldoras se deben tragar y no mascarse. Puede ser usado con o sin comidas. Uso contínuo o hasta toxicidad intolerable.

b) Venetoclax - Rituximab **(3)** de duración 24 meses:

Fase de Step Up para evitar la Lisis Tumoral:

- Semana 1: 20 mg al día vía oral *días 1 al 7*
- Semana 2: 50 mg al día vía oral *días 8 al 14*
- Semana 3: 100 mg al día vía oral *días 15 al 21*
- Semana 4: 200 mg al día vía oral *días 22 al 28*
- Semana 5: 400 mg al día vía oral *días 29 al 35*

Ciclo 1:

Semana 6 a la 9:

- Venetoclax 400 mg al día vía oral *Días 1 al 28*
- Rituximab 375mg/m2 vía intravenosa *Día 1*

Ciclo 2 al 6:

Semana 10 a la 29:

- Venetoclax 400 mg al día vía oral *Días 1 al 28*
- Rituximab 500 mg vía intravenosa *Día 1*

Ciclo 7 al 24:

Semana 30 en adelante:

- Venetoclax 400 mg al día vía oral *Días 1 al 28*

El venetoclax se toma 1 vez al día con comidas. Las píldoras deben tragarse sin masticarse.

c) Venetoclax + Obinutuzumab **(4)** de duración 12 meses:

Ciclo 1:

- Obinutuzumab Día 1: 100 mg intravenosa
- Obinutuzumab Día 2: 900 mg intravenosa

- Obinutuzumab Días 8 y 15: 1000 mg intravenosa
- Venetoclax Días 22 al 28: 20 mg al día vía oral

Ciclo 2:

- Obinutuzumab Día 1: 1000 mg intravenosa
- Venetoclax 50 mg al día vía oral *días 1 al 7*
- Venetoclax 100 mg al día vía oral *días 8 al 14*
- Venetoclax 200 mg al día vía oral *días 15 al 21*
- Venetoclax 400 mg al día vía oral *días 22 al 28*

Ciclo 3 al 6:

- Obinutuzumab Día 1: 1000 mg intravenosa
- Venetoclax 400 mg al día vía oral *días 1 al 28*

Ciclo 7 al 12:

- Venetoclax 400 mg al día vía oral *días 1 al 28*

El venetoclax se toma 1 vez al día con comidas. Las píldoras deben tragarse sin masticarse.

d) Acalabrutinib contínuo **(5,6)**: 100 mg cada 12 horas vía oral contínuo o hasta toxicidad intolerable. Las píldoras deben tragarse con o sin comidas y no deben masticarse.

e) Zanubrutinib contínuo **(7,8)**: 160 mg cada 12 horas vía oral contínuo o hasta toxicidad intolerable. Las píldoras deben tragarse con o sin comidas y no deben masticarse.

f) Ibrutinib + Venetoclax **(9,10)** de duración 15 meses:

Ciclo 1 al 3:

-Ibrutinib 420 mg al día *días 1 al 28*

Ciclo 4:

-Ibrutinib 420 mg al día *días 1 al 28*

-Venetoclax 20 mg al día vía oral *días 1 al 7*

-Venetoclax 50 mg al día vía oral *días 8 al 14*

-Venetoclax 100 mg al día vía oral *días 15 al 21*

-Venetoclax 200 mg al día vía oral *días 22 al 28*

Ciclo 5 al 15:

-Ibrutinib 420 mg al día *días 1 al 28*

-Venetoclax 400 mg al día vía oral *días 1 al 28*

Referencias del apéndice:

1. Burger, J. A., Barr, P. M., Robak, T., Owen, C., Ghia, P., Tedeschi, A., ... & Kipps, T. J. (2020). Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*, *34*(3), 787-798.
2. Woyach, J. A., Ruppert, A. S., Heerema, N. A., Zhao, W., Booth, A. M., Ding, W., ... & Byrd, J. C. (2018). Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *New England Journal of Medicine*, *379*(26), 2517-2528.
3. Kater, A. P., Wu, J. Q., Kipps, T., Eichhorst, B., Hillmen, P., D'rozario, J., ... & Seymour, J. F. (2020). Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(34), 4042-4054.
4. Fischer, K., Al-Sawaf, O., Bahlo, J., Fink, A. M., Tandon, M., Dixon, M., ... & Hallek, M. (2019). Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*, *380*(23), 2225-2236.
5. Byrd, J. C., Harrington, B., O'Brien, S., Jones, J. A., Schuh, A., Devereux, S., ... & Furman, R. R. (2016). Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, *374*(4), 323-332.
6. Sharman, J. P., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Pagel, J. M., Flinn, I. W., ... & Byrd, J. C. (2020). Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, *395*(10232), 1278-1291.
7. Hillmen, P., Brown, J. R., Eichhorst, B. F., Lamanna, N., O'Brien, S. M., Qiu, L., ... & Tam, C. S. (2020). ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncology*, *16*(10), 517-523.
8. Tam, C. S., Brown, J. R., Kahl, B. S., Ghia, P., Giannopoulos, K., Jurczak, W., ... & Hillmen, P. (2022). Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *23*(8), 1031-1043.
9. Kater, A. P., Owen, C., Moreno, C., Follows, G., Munir, T., Levin, M. D., ... & Niemann, C. U. (2022). Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM evidence*, *1*(7), EVIDoa2200006.
10. Niemann, C. U., Munir, T., Moreno, C., Owen, C., Follows, G. A., Benjamini, O., ... & Kater, A. P. (2023). Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *24*(12), 1423-1433.