Perspectivas globales sobre la secuenciación del tratamiento en la LLC recidivante/refractaria

El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante/refractaria (R/R) es un panorama complejo y lleno de matices que tiene en cuenta numerosos factores específicos del paciente y de la enfermedad, incluidos los tratamientos previos, la respuesta al tratamiento (incluida la duración de la respuesta), las comorbilidades del paciente y las variables pronósticas. En los últimos años, la introducción de los inhibidores covalentes de BTK (BTKi) de segunda generación y, posteriormente, de los BTKi no covalentes, ha transformado el tratamiento en las fases de segunda línea y posteriores, lo que a su vez ha añadido complejidad a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado en el momento oportuno. Las diferencias regionales complican aún más la toma de decisiones sobre el tratamiento, ya que las guías clínicas no siempre coinciden y las aprobaciones regulatorias y las políticas de reembolso varían entre los diferentes países.

En 2026, cinco expertos mundiales en LLC colaboraron con Decera Clinical Education para desarrollar una herramienta interactiva de apoyo a la toma de decisiones sobre el tratamiento, diseñada para ayudar a los profesionales sanitarios a afrontar decisiones de tratamiento cada vez más complejas en casos de LLC R/R. Esta herramienta le permite introducir las características clave del paciente y de la enfermedad, seleccionar la estrategia de tratamiento prevista y comparar su decisión con las recomendaciones de los 5 expertos, junto con recursos educativos de apoyo. También está disponible una versión complementaria centrada en el tratamiento de primera línea de la LLC.

Partiendo de las conclusiones de la herramienta de apoyo a la toma de decisiones R/R y de una serie de talleres multidisciplinarios regionales, este comentario reúne a 5 expertos: Matthew S. Davids, MD, MMSc (Estados Unidos); Stephan Stilgenbauer, MD (Alemania); Alessandra Tedeschi, MD (Italia); Javier Loscertales, MD, PhD (España), y Stéphane Lepretre, MD (Francia), para analizar las barreras comunes a la secuenciación del tratamiento en la LLC R/R, destacando tanto los principios compartidos como las diferencias específicas de cada región en la práctica clínica real.

¿Cuál es el factor más importante que tiene en cuenta al seleccionar un tratamiento después de una exposición previa a BTKi?

Stéphane Lepretre, MD:

El factor más importante es cómo se administró el BTKi previo y por qué se interrumpió su tratamiento. Si el BTKi se administró de forma continua y el paciente progresó durante el tratamiento, esa progresión es el evento clave a considerar. En ese contexto, no reanudaríamos el tratamiento con BTKi, y las opciones disponibles se vuelven más limitadas: BTKi no covalentes, tratamiento basado en inhibidores de BCL2 u otras alternativas que aún no están disponibles en Francia, como degradadores de BTK, anticuerpos biespecíficos o tratamiento con células CAR-T.

Javier Loscertales, MD, PhD:

El factor más importante que considero al seleccionar un tratamiento después de una exposición previa a los BTKi es la seguridad a largo plazo. El motivo de la interrupción del tratamiento, la duración de la respuesta, el perfil de resistencia, los factores del paciente y el acceso a los mismos influyen en la selección del tratamiento. Entre los factores enumerados, las consideraciones específicas del paciente —en particular, las comorbilidades y las preferencias del paciente— son muy importantes.

Dicho esto, el motivo de la interrupción de BTKi anterior también es fundamental. Si el tratamiento se interrumpió debido a la progresión de la enfermedad, me inclinaría más a considerar un BTKi no covalente. Por el contrario, si el paciente interrumpe el tratamiento por razones distintas a la progresión de la enfermedad, un BTKi covalente alternativo podría seguir siendo una opción adecuada.

Dr. Matthew S. Davids, MMSc:

El motivo de la interrupción es mi punto de referencia, ya que determina todo lo que viene después. Las mutaciones de resistencia que afectan al sitio de unión C481 reducen significativamente la eficacia del retratamiento posterior con BTKi, por lo que un paciente que ha progresado con un BTKi covalente necesita un cambio de mecanismo en lugar de otro BTKi covalente, mientras que un paciente que ha interrumpido el tratamiento por toxicidad aún puede beneficiarse de un BTKi covalente alternativo. En la práctica, trato la «intolerancia frente a la progresión real» como la primera bifurcación, y luego añado la duración de la respuesta, el estado de TP53/del17p y el acceso.

Dra. Alessandra Tedeschi:

El motivo para interrumpir el tratamiento con BTKi covalentes sin duda influye en la elección terapéutica. Si el tratamiento se interrumpió debido a la intolerancia, puede ser preferible cambiar a otro BTKi. Si el paciente ha empeorado durante el tratamiento, se debe cambiar el tratamiento. En este último caso, la elección del tratamiento depende tanto de las características biológicas de la enfermedad como de las características individuales del paciente.

¿Cómo han influido los BTKi no covalentes y las pruebas de biomarcadores emergentes en su enfoque de la secuenciación del tratamiento en la LLC R/R y cómo espera que evolucionen estas estrategias en los próximos años?

Dr. Stéphane Lepretre:

Lamentablemente, seguimos esperando el reembolso de los BTKi no covalentes en Francia (a fecha de junio de 2026). Una vez que avance este proceso regulatorio, preveo su uso en la LLC doblemente refractaria (progresión después del tratamiento con un BTKi covalente y un inhibidor de BCL2). En Francia, recomendamos realizar pruebas para detectar mutaciones de resistencia a BTKi, inhibidores de BCL2 y TP53 en cada recidiva. No estamos limitados en cuanto a los tipos de pruebas que podemos realizar. Los tratamientos posteriores tendrán en cuenta sistemáticamente estos resultados.

Dr. Javier Loscertales:

La disponibilidad de BTKi no covalentes cambió mi estrategia de secuenciación en la LLC R/R. Ahora disponemos de esta alternativa en cualquier situación al tratar a pacientes con LLC R/R si previamente no han respondido a un BTKi covalente, con o sin venetoclax previo. Creo que, inicialmente, el principal nicho de mercado podría ser el de los llamados pacientes doblemente refractarios, pero en los próximos años, preveo que, para la mayoría de los pacientes que se encuentran dentro de la indicación reembolsable, esta podría ser la opción preferida. En los casos de pacientes que no responden a un tratamiento previo con BTKi covalente debido a las toxicidades habituales (excluyendo quizás las graves cardiovasculares o hemorrágicas), dudaría más en utilizar BTKi no covalentes. También creo que, cuando están disponibles, las pruebas de resistencia son una herramienta valiosa, ya que identificar las mutaciones de resistencia puede ayudar a orientar las decisiones de secuenciación. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, no considero que las pruebas de biomarcadores sean obligatorias en la práctica clínica rutinaria.

Dr. Matthew S. Davids, MMSc:

Pirtobrutinib me ha brindado una manera de extender el beneficio de la vía BTK después del fracaso de los BTKi, en lugar de abandonar el objetivo. Su aprobación completa por la FDA para la LLC R/R/ linfoma linfocítico pequeño (LLP) después de un BTKi covalente, basado en BRUIN CLL-321, permite a los profesionales sanitarios permanecer dentro de la vía de BTK al tiempo que preservan otras clases terapéuticas para líneas de tratamiento posteriores. Las pruebas de biomarcadores desempeñan una función importante en dos momentos clave de mi práctica clínica: confirmar una mutación BTK C481 o PLCG2 antes de considerar una nueva administración de un BTKi covalente y evaluar el estado de TP53/17p para encontrar a pacientes más jóvenes que podrían beneficiarse de enfoques más agresivos, como los tratamientos celulares. Si bien estos hallazgos hacen que las pruebas de biomarcadores sean útiles en determinadas situaciones, no creo que la evidencia actual respalde la secuenciación rutinaria guiada por biomarcadores entre los BTKi no covalentes, los degradadores de BTK o los tratamientos en venetoclax. De cara al futuro, preveo que la secuenciación se volverá aún más dinámica con los datos de primera línea que vayan surgiendo del estudio BRUIN CLL-313/314, el desarrollo de degradadores de BTK y el uso cada vez mayor de regímenes triples como pirtobrutinib más venetoclax y rituximab tras el ensayo BRUIN CLL-322.

Dr. Stephen Stilgenbauer:

Los BTKi no covalentes han ampliado el panorama terapéutico. Anteriormente, cuando los pacientes progresaban con un BTKi covalente (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib), la principal opción de siguiente línea era cambiar a venetoclax. Ahora, el pirtobrutinib ofrece un importante tratamiento de rescate alternativo. Las pruebas de mutación de resistencia pueden orientar aún más las decisiones de secuenciación tras la progresión de la enfermedad con inhibidores de BTKi o BCL2. Por ejemplo, las mutaciones de BCL2 generalmente favorecen el abandono de venetoclax, las mutaciones de BTK C481 promueven que se eviten los BTKi covalentes, y las mutaciones de BTK como T474, L528 o V416 pueden orientar a los profesionales sanitarios a evitar pirtobrutinib. De cara al futuro, me interesa especialmente ver datos sobre la función de pirtobrutinib en el tratamiento de primera línea.

Dra. Alessandra Tedeschi:

Los BTKi no covalentes brindan una importante opción adicional para la secuenciación del tratamiento, lo que permite a los pacientes tratados previamente con BTKi covalente recibir un tratamiento capaz de superar la resistencia provocada por mutaciones en BTK. Son eficaces en pacientes de alto riesgo y ofrecen la ventaja de un enfoque de tratamiento conocido, con administración oral y tratamiento continuo. Si bien las pruebas de resistencia son de gran interés científico, no creo que deban realizarse de forma rutinaria en la práctica clínica actualmente. En cambio, incorporar las pruebas de resistencia en los ensayos clínicos es esencial para definir mejor su utilidad clínica y determinar su repercusión en la secuenciación del tratamiento.

¿Cómo influye el momento de la recidiva en la elección del siguiente tratamiento?

Dr. Javier Loscertales:

En ocasiones, los límites entre la intolerancia y la resistencia pueden ser difusos. Además, el límite de 2 o 3 años para considerar que la duración de la respuesta previa es lo suficientemente larga como para recomendar un posible retratamiento con el mismo tipo de fármacos utilizados en primera línea es, en mi opinión, arbitrario. A falta de mejores datos, intentaría evitar las estrategias de retratamiento en los casos en que la duración de la respuesta sea claramente inferior a la mediana conocida, que sin duda supera los 3 años para nuestros tratamientos dirigidos actuales.

Dr. Matthew S. Davids:

Resulta difícil decidir cómo ponderar el momento de la recidiva: cada vez hay más evidencia que sugiere que los pacientes con recidiva tardía —más de 2 años después de un tratamiento de duración fija— pueden beneficiarse de un nuevo tratamiento, mientras que se prefiere un cambio de clase en aquellos con remisiones de corta duración o progresión de la enfermedad durante el tratamiento continuado. Los pacientes con doble refractariedad, expuestos tanto a BTKi covalentes como a venetoclax, siguen representando una necesidad real no cubierta para la que suelo buscar ensayos clínicos.

Dra. Alessandra Tedeschi:

Hasta la fecha, carecemos de datos de ensayos clínicos que proporcionen una definición clara de recidiva temprana frente a recidiva tardía tras un tratamiento de duración fija, y esto representa una importante laguna de conocimiento que debe abordarse. Para algunos tratamientos, se dispone de datos de secuenciación procedentes de estudios retrospectivos del mundo real, pero estos análisis están inherentemente sujetos a múltples sesgos potenciales.

¿Cómo podemos mejorar la educación del paciente a medida que los tratamientos se vuelven cada vez más complejos?

Dr. Stéphane Lepretre:

En Francia, contamos con una excelente asociación de pacientes, ELLYE, que se encarga de informar a los pacientes. Esta asociación se mantiene al día sobre las últimas novedades en LLC (conferencias, revisiones bibliográficas y debates con expertos).

Dr. Matthew S. Davids:

A medida que las vías terapéuticas se ramifican en opciones basadas en inhibidores de BTK covalentes, no covalentes, degradadores de BTK e inhibidores de BCL2, me resulta más eficaz enmarcar las decisiones en torno al plan de tratamiento del propio paciente —«Esto es lo que estamos usando ahora, lo que estamos reservando para más adelante y por qué»— en lugar de recitar datos individuales de cada fármaco. Las ayudas visuales para la secuenciación, las explicaciones en lenguaje sencillo de la diferencia entre intolerancia y resistencia y el análisis explícito de los tratamientos de duración fija frente a los continuos ayudan a los pacientes a participar de forma significativa. Reforzar esto en cada transición e involucrar recursos de apoyo para los pacientes con LLC reduce la brecha a medida que se multiplican los tratamientos.

Dra. Alessandra Tedeschi:

Para los pacientes, sería valioso contar con reuniones grupales presenciales con profesionales sanitarios que puedan brindar información detallada sobre la enfermedad y su tratamiento. La interacción directa permite intercambiar perspectivas, brinda la oportunidad de hacer preguntas y acceder a aclaraciones y orientación inmediatas.

¿Y usted qué opina?

¿Cómo ha influido la disponibilidad de nuevas opciones de tratamiento en su enfoque para la secuenciación del tratamiento en la LLC R/R? ¿Han cambiado su proceso de toma de decisiones clínicas las pruebas de biomarcadores, las preferencias de los pacientes o el acceso a los BTKi? Comparta sus experiencias y únase a la conversación publicando un comentario a continuación.

¡Y recuerde obtener recomendaciones de tratamiento de expertos para sus pacientes con LLC! Visite nuestras herramientas para pacientes con LLC de primera línea y LLC R/R y responda a unas cuantas preguntas rápidas sobre su paciente real o hipotético. A continuación, mostraremos cómo se compara su enfoque con el del panel de expertos. ¿Tiene algún paciente en mente? ¡Presente su caso ahora!