



GlobalLLC



*Iniciativa estratégica de salud
en Leucemia Linfocítica Crónica*

GlobalLC^o

*Iniciativa estratégica de salud
en Leucemia Linfocítica Crónica*



Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. Introducción | 6 |
| ¿Por qué una iniciativa en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)? | 7 |
| GlobaLLC: Iniciativa Estratégica de Salud en LLC | 10 |
| 2. Antecedentes y contexto | 16 |
| 2.1 La Leucemia Linfocítica Crónica | 16 |
| 2.2 El impacto de la LLC | 23 |
| 3. El diagnóstico de la LLC | 28 |
| 3.1. El algoritmo diagnóstico | 29 |
| 3.1.1. El paciente asintomático | 29 |
| 3.1.2. El diagnóstico del paciente con síntomas | 32 |
| 3.2. La clasificación de los pacientes en función de su pronóstico | 32 |
| RECOMENDACIONES | 37 |
| 4. El seguimiento de la LLC | 38 |
| 4.1. El seguimiento del paciente en Hematología | 39 |
| 4.1.1. Pacientes sin tratamiento | 39 |
| 4.1.2. Pacientes con tratamiento | 41 |
| 4.2. Seguimiento en Enfermería | 49 |
| 4.3. Seguimiento en Atención Primaria | 54 |
| 4.4. Seguimiento de los pacientes geriátricos con LLC | 60 |
| 4.5. El rol de la Farmacia Hospitalaria | 65 |
| 4.6. Trasplante | 67 |
| RECOMENDACIONES | 69 |
| 5. El seguimiento de la LLC en pacientes vulnerables | 72 |
| 5.1. Un nuevo enfoque en la Atención de Cuidados Paliativos | 72 |
| 5.2. El apoyo al paciente desde Psicooncología | 73 |
| 5.3. La implicación del Trabajador Social | 78 |
| 5.4. La coordinación entre la esfera sanitaria y la esfera social | 80 |
| RECOMENDACIONES | 82 |



| | |
|---|------------|
| 6. La importancia de la coordinación asistencial en el manejo de la LLC | 84 |
| 6.1. Equipo asistencial para la LLC | 84 |
| 6.2. La investigación clínica en la LLC | 90 |
| RECOMENDACIONES | 92 |
| 7. Otros aspectos para el abordaje integral | 94 |
| 7.1. Las necesidades de los pacientes con LLC | 94 |
| 7.2. Aspectos legales para LLC | 98 |
| 7.3. Aspectos bioéticos en la LLC | 102 |
| RECOMENDACIONES | 109 |
| 8. Retos para la sostenibilidad del sistema en la LLC | 110 |
| 8.1. Costes sanitarios y no sanitarios de la LLC | 110 |
| 8.2. Importancia de evaluar la eficiencia de los tratamientos de la LLC | 111 |
| 8.3. Retos para la política sanitaria en la gestión de las nuevas enfermedades crónicas | 114 |
| RECOMENDACIONES | 116 |
| 9. Propuesta de indicadores para la evaluación de GlobaLLC | 118 |
| 10. Anexos | 126 |
| Anexo I: Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G). | 126 |
| Anexo II: Cuestionario G8 | 127 |
| Anexo III: Escala GAH (Evaluación Geriátrica en Hematología) | 128 |
| Normas generales de cumplimentación de la escala GAH | 129 |
| Anexo IV: Decálogo de información al paciente con Leucemia Linfocítica Crónica, LLC | 130 |
| Anexo V: Valoración de enfermería por patrones funcionales de salud de Gordon | 132 |
| Anexo VI: Cuestionario Frail | 133 |
| Anexo VII: Modelo entrevista farmacéutica promovida por GEDEFO | 134 |
| Anexo VIII: Tablas complementarias | 136 |
| 11. Bibliografía | 140 |

Introducción

La esperanza de vida en España es la más elevada de todos los países de la Unión Europea (UE). Este hecho, combinado con la baja natalidad, da como resultado un aumento del porcentaje de la población mayor de 65 años. Por ello, el principal reto al que se enfrenta el Sistema Nacional de Salud (SNS) es la búsqueda de reformas estructurales para reasignar recursos con el fin de lograr una atención más eficaz y una mejor gestión.¹

El cáncer supone la segunda causa de mortalidad, tras las enfermedades cardiovasculares, y causa el 27% de las muertes. De los diferentes tipos de cáncer, el de pulmón es el que origina mayor número de fallecimientos. Las muertes asociadas a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias suponen la tercera causa de muerte, en una muestra más del nivel de envejecimiento de la población.¹

La innovación farmacológica está aportando alternativas terapéuticas donde antes no existían. Además, los sistemas sanitarios se encuentran a las puertas de lo que muchos califican de revolución en cuanto a nuevos tratamientos de alta precisión. De las nuevas moléculas, una de cada tres va a estar dirigida al tratamiento de procesos oncológicos o onco-hematológicos.

El envejecimiento de la población, el aumento de la cronicidad y la introducción de la innovación son tendencias que se vislumbran de forma clara y que tendrán implicaciones directas sobre la gestión de los recursos y también sobre la prestación sanitaria.

Asimismo, el cambio de comportamientos y hábitos de vida está provocando una variación en las expectativas ciudadanas, que modifica también la demanda del sector sanitario, con unos pacientes más informados y más demandantes como usuarios.

Por todo ello, la presión sobre el gasto sanitario español sigue aumentando, y garantizar la sostenibilidad de la prestación, es ya un gran reto de futuro.

Según las proyecciones disponibles² entre 2015 y 2030 España contará con cerca de 3 millones más de personas mayores de 65 años; las enfermedades crónicas supondrán el 70% de todas las enfermedades; y 1 de cada 3 nuevos medicamentos será para combatir el cáncer.

Respecto a la utilización de los recursos sanitarios, entre el 20 y el 30%, se utiliza de forma ineficiente. Los sistemas de salud duplican pruebas diagnósticas o utilizan tratamientos de efectividad limitada para un cierto tipo de pacientes.³

Contexto LLC

Envejecimiento de la población



+ 3 MILL. personas mayores de 65 años

Recursos sanitarios



se usan de forma **INEFICIENTE**

Innovaciones



será en **onco-hematología**



A la vista de todos estos datos, se hace necesario diseñar e implementar nuevas estrategias para **asegurar la sostenibilidad del sistema** en el tiempo, así como para **mejorar la calidad asistencial**. Para ello, es básico desarrollar modelos que centren la atención en el paciente y que den especial relevancia a la coordinación de todos los agentes implicados para poder ofrecer un abordaje integral y óptimo a los pacientes.

Se ha demostrado que aquellos sistemas de salud orientados a resultados son capaces de reducir las ineficiencias, incrementando así el valor de la prestación sanitaria y proporcionando beneficios para todos los participantes del sistema.

La orientación a resultados en salud permite eliminar las intervenciones innecesarias, identificar e implementar las mejores prácticas clínicas optimizando los resultados en salud y los costes globales.

De esta forma permiten una gestión sostenible para los pagadores, ofrecen mejores resultados para los pacientes e incentiva a los proveedores facilitando la incorporación de la innovación.

Un sistema sanitario enfocado en resultados contribuye a un modelo de calidad sostenible con los objetivos de mejorar resultados en salud, reducir los costes totales de la gestión de la enfermedad y mejorar la eficiencia económica.⁴

Para conseguir iniciativas que aporten valor real al sistema, debe buscarse la colaboración y el consenso entre los agentes involucrados en la definición del proceso asistencial y los resultados.

Los sistemas de salud deben caminar hacia modelos organizativos que permitan una mayor integración y coordinación de los cuidados, así como hacia la definición de indicadores y su medición y evaluación.

España ya cuenta con elementos que facilitan la implementación de este modelo: un sistema sanitario integrado, historia clínica electrónica, la receta electrónica y la posibilidad de conocer el coste de los procesos.

Este modelo produce beneficios para todos los agentes del SNS; para las Administraciones sanitarias, dado que fomenta un sistema sanitario más sostenible y eficiente que puede liberar recursos para invertir en innovación; para los profesionales sanitarios, al reducirse la variabilidad en la práctica clínica; y para los pacientes, permitiendo el acceso equitativo a cuidados de calidad así como información.

¿Por qué una iniciativa en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)?

La Leucemia Linfocítica Crónica, que representa un 35% de las leucemias, constituye **uno de los tumores más frecuentes en los países occidentales**.⁵

La edad media de los pacientes a los que se diagnostica LLC se sitúa entre los 70 y 72 años. En muchos casos, el paciente con LLC es una persona de edad avanzada, pluripatológica y que en

ocasiones presenta condiciones asociadas a la senilidad, con una alta complejidad en su proceso asistencial que va más allá de su enfermedad y que viene determinada por sus necesidades sociales y/o económicas, además de sanitarias.

Es importante destacar que España se sitúa a la cabeza mundial por los expertos con los que cuenta en esta patología, por la calidad asistencial con la que se aborda en los servicios de Hematología y por ser líder mundial en la investigación de la LLC.

España ha participado en el **Consortio Internacional del Genoma del Cáncer** (ICGC en sus siglas en inglés), creado en 2008, cuyo objetivo principal es la generación de catálogos en los que se incluyan las alteraciones genómicas de 50 tipos de cáncer. El consorcio español ha sido el primero en completar uno de los subproyectos del ICGC, al secuenciar los genomas de las células tumorales y normales de más de 500 pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica.

Actualmente, hematólogos españoles lideran el proyecto **Harmony**⁶ impulsado por la Unión Europea. *Harmony* se enmarca en el Programa Horizonte 2020 y se está llevando a cabo bajo la Coordinación del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Su objetivo es elaborar un mapa europeo de las enfermedades onco-hematológicas con ayuda de la tecnología Big Data. Este mapeo supondrá un gran paso hacia la medicina personalizada. En este marco, una de las enfermedades que se estudiará en *Harmony* es la LLC.

El desarrollo de la medicina de precisión está muy avanzado en el ámbito de la LLC con diferentes tratamientos en desarrollo dirigidos a antígenos específicos (anticuerpos monoclonales y las propias células T-CAR), a dianas moleculares específicas (BTK, PI3K, BCL2) o a alteraciones moleculares propias de la enfermedad (NOTCH1, SF3B1). Cada vez se emplean menos los tratamientos quimioterápicos, mucho menos precisos.

Este nuevo abordaje terapéutico en la LLC retará a los sistemas sanitarios a la hora de asumir toda esta nueva innovación, evaluar sus resultados y facilitar un acceso equitativo a la misma.

Este nuevo abordaje terapéutico en la LLC retará a los sistemas sanitarios a la hora de asumir toda esta nueva innovación, evaluar sus resultados y facilitar un acceso equitativo a la misma.

La incidencia de la LLC se ha mantenido estable en los últimos años, en torno a 4 o 5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año. Sin embargo, el uso creciente de nuevos fármacos

que aumentan la supervivencia de los pacientes conllevará, presumiblemente, un aumento de la prevalencia en los próximos años.

Estos hechos obligan a una adaptación en la forma de planificar los recursos sanitarios disponibles para dar una respuesta a las necesidades de esta nueva población.

Por otro lado, el paciente con una mayor esperanza de vida, se irá convirtiendo en un paciente más complejo con mayores condicionantes clínicos y bio-psico-sociales a tener en cuenta. Por todo ello, **el sistema va a tener que atender a más pacientes de LLC y de mayor**

complejidad, con lo que la eficiencia y eficacia del proceso asistencial cobra una relevancia aún mayor.

Por parte de los expertos que han trabajado en el desarrollo de esta iniciativa, se entiende que ahora es el momento de acometer una revisión de los procesos asistenciales que se prestan, para poder afrontar los retos que se avecinan en un futuro próximo, garantizando la mejor calidad asistencial y el acceso a la innovación.

La atención multidisciplinar se sitúa como el paradigma de un modelo asistencial de calidad y debe ser un claro objetivo al que orientar los servicios asistenciales implicados en la atención oncológica, que tengan como objetivo adicional **reducir la variabilidad en la práctica asistencial y fomentar la equidad a lo largo de todo el SNS.**

El aporte de valor de este proyecto se ha querido centrar en los siguientes aspectos:

- Identificar a los agentes involucrados en el **proceso asistencial.**
- Definir un modelo organizativo que permita una mayor **integración y coordinación de los cuidados.**
- Avanzar en la **definición de resultados y una toma de decisiones adecuada** para su consecución.
- Alcanzar un **consenso** y alianza entre los profesionales sanitarios, gestores y pacientes para **generar valor al sistema sanitario.**

Para ello, se ha constituido un panel de expertos ampliamente representativo de todos los agentes que, de un modo u otro participan en el proceso asistencial de la LLC, para aportar una visión global e interdisciplinar, y que han elaborado este documento de consenso que ambiciona convertirse en un referente y una herramienta útil, tanto para las Sociedades Científicas, como asociaciones de pacientes, profesionales sanitarios y representantes de la gestión y Administración sanitaria.



En el presente trabajo no sólo se han abordado las necesidades sanitarias, sino que también se ha llevado a cabo una reflexión acerca de los aspectos que contribuirán a mejorar la gestión y alcanzar los resultados en salud óptimos en LLC, a la vez que se da respuesta a las necesidades específicas de los pacientes y sus cuidadores.

Para ello, se ha tratado de aportar **una visión interdisciplinar que pueda contemplar todas las necesidades de la persona con LLC desde una perspectiva holística.**

Uno de los aspectos que se han tenido en cuenta de forma prioritaria, ha sido la coordinación y la necesidad de continuidad asistencial, para evitar la fragmentación entre los diferentes servicios y entre niveles asistenciales.

Asimismo, en el desarrollo de este trabajo se ha entendido la calidad desde una perspectiva amplia, teniendo en cuenta las medidas necesarias para incrementar la calidad de vida del paciente, pero también la calidad entendida como el trato integral que debe recibir el paciente, atendiendo a su seguridad o derechos desde el punto de vista ético.

Se ha incorporado la visión del paciente, poniendo de relieve sus necesidades más allá de los aspectos clínicos. Todo ello, sin dejar de velar por la eficiencia y el uso racional de los recursos disponibles.

Como aspecto claramente diferencial, proponemos un modelo de calidad sostenible a través de la **propuesta de recomendaciones que lleve a mejorar los resultados en salud en LLC** como fin último. Para objetivar estos resultados, los expertos han propuesto los principales **indicadores a medir y evaluar para una adecuada toma de decisiones que permita garantizar el mejor estándar de cuidado en LLC.**

GlobaLLC nace con la vocación de servir como un **modelo aplicable**, al que puedan sumarse otras patologías onco-hematológicas, de manera que pueda avanzarse en procesos más integrados y eficientes, que nos permitan una adecuada planificación de los recursos, en el medio y largo plazo, que garanticen afrontar con éxito los retos futuros ligados al cáncer y el envejecimiento.

GlobaLLC: Iniciativa Estratégica de Salud en LLC

Objetivos de GlobaLLC

Con todo lo expuesto, los objetivos de GlobaLLC pueden concretarse en tres:



Establecer el **estándar óptimo en la LLC**, a través de la detección de las necesidades que surgen en el proceso asistencial, proponiendo y consensuando unas recomendaciones de aplicación factibles que redunden en el mejor manejo de la LLC, permitan alcanzar el estándar establecido y mejorar los resultados en salud obtenidos en la LLC.



Proponer indicadores que permitan **medir las mejoras en resultados en salud.**



Garantizar la equidad y calidad en el cuidado de la LLC dentro del SNS.

En definitiva, GlobaLLC tiene la ambición de convertirse en una herramienta útil para alcanzar un estándar óptimo de cuidado en LLC, avalada y respaldada por las Sociedades Científicas y asociaciones de pacientes, que se han unido en este documento de consenso, para aportar un valor real al sistema sanitario, a través de su propuesta de intervenciones y medición de resultados.

Metodología

Para el desarrollo de este trabajo, el grupo de expertos ha contado con el apoyo de Eversheds Sutherland Nicea, que aportando una metodología de trabajo propia, ha asumido las tareas de coordinación de los trabajos y redacción final del documento, así como de la dinamización de las reuniones.

Se ha contado con la colaboración de AbbVie, que ha dado el soporte para la realización de las reuniones presenciales y la elaboración de este documento.

Además, AbbVie ha implicado a la **Cátedra de Resultados en Salud de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC)** para que el proyecto pueda contar con el aval de la Cátedra y, por tanto, con el aval académico que otorga la colaboración de una universidad como la URJC. De esta forma se ha pretendido **garantizar el rigor metodológico y científico** que todos los proyectos e iniciativas deben tener.

El director de la Cátedra ha asistido a las reuniones para dar el apoyo necesario al trabajo de los expertos y la consultora para alcanzar este documento final, que aspira a marcar un punto de inflexión en la forma de abordar la LLC en el futuro.

Para alcanzar los objetivos propuestos se ha seguido una metodología de trabajo dividida en 6 fases.



Concretamente, partiendo de un cuestionario previo que fue respondido por todos los miembros del panel, se mantuvieron hasta cuatro reuniones presenciales con el grupo en las que se pudieron debatir y consensuar las recomendaciones contenidas en el presente documento.

A lo largo del proceso, se ha respetado el enfoque multidisciplinar y el trabajo interdisciplinar, en el que cada uno de los expertos ha podido enriquecer el resultado final aportando sugerencias desde su ámbito de conocimiento y experiencia previa.

La finalidad de este trabajo ha sido alcanzar un documento práctico, que dé lugar a una serie de recomendaciones de implementación factible y sencilla en el Sistema Nacional de Salud, de forma

que la ganancia en calidad de vida de los pacientes con LLC sea real, cercana en el tiempo y, a la vez, medible.

Por este motivo, se ha previsto, a su vez, un sistema de medición de resultados, a través de la fijación de unos indicadores de mejora que contribuyan a evaluar el impacto y el retorno de la puesta en práctica de las recomendaciones que se incluyen en esta Iniciativa Estratégica de Salud.

El panel de expertos

El grupo de 35 expertos que ha participado en la elaboración de este documento se constituyó por:

- ★ **Ramón Ares Rico.** Gerente de la Estructura Organizativa de Xestión Integrada de Lugo, Cervo e Monforte. Galicia.
- ★ **Antonio Arraiza Armendáriz.** Coordinador de Programas Corporativos de Osakidetza. País Vasco.
- ★ **Fernando Bandrés Moya.** Profesor Departamento Toxicología y Legislación Sanitaria UCM. Madrid.
- ★ **Begoña Barragán García.** Presidenta Asociación Pacientes con Leucemia, Linfoma y Síndromes Mieloproliferativos (AEAL), perteneciente al Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC).
- ★ **Cristóbal Belda Iniesta.** Director I+D+i. Grupo HM Hospitales. Director Fundación de Investigación HM Hospitales.
- ★ **Rafael Bielza Galindo.** Geriatra. Área de Geriátría del Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.
- ★ **Natacha Bolaños Fernández.** Coordinadora Lymphoma Coalition.
- ★ **Francesc Bosch Albareda.** Hematólogo. Coordinador Grupo Español de LLC (GELLC). Jefe Servicio Hematología del Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.
- ★ **Miguel Ángel Calleja Hernández.** Farmacéutico. Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
- ★ **Raúl Córdoba Mascuñano.** Hematólogo. Vicepresidente Grupo Español de Hematogeriátría (GEHEG) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Coordinador de la Unidad de Linfomas. Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- ★ **Federico de Montalvo Jääskeläinen.** Director del Centro de Innovación del Derecho (CID-ICADE) Universidad Pontificia Comillas. Madrid.
- ★ **Ignacio Español Morales.** Director médico Hospital Santa Lucía de Cartagena. Murcia.
- ★ **Raquel Fernández Ordoño.** Enfermera. Servicio de Hematología del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid. Coordinadora de Ensayos Clínicos. Madrid.
- ★ **Beatriz García García.** Hematóloga. Adjunta en la Unidad de Paliativos del Hospital Universitario de Getafe. Madrid.
- ★ **Ángel Gil De Miguel.** Director de la Cátedra de Investigación e Innovación en Salud Pública Nacional e Internacional de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid.
- ★ **Juan González Armengol.** Médico de Urgencias. Jefe de Servicio de Urgencias del H. Clínico San Carlos de Madrid. Presidente Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).
- ★ **Marcos González Díaz.** Hematólogo. Jefe de Servicio de Hematología IBSAL - Hospital Universitario de Salamanca.
- ★ **José Ángel Hernández Rivas.** Hematólogo. Vocal Sociedad Española Hematología y Hemoterapia (SEHH) y miembro del Grupo Español de LLC. Jefe de Sección del Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

- * **Antonio Lafuente Lafuente.** Médico de Atención Primaria. Zaragoza. Representante de SemFYC.
- * **Javier López-Jiménez.** Hematólogo. Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- * **Vicente Merino Bohórquez.** Adjunto Servicio de Farmacia. Sociedad Española Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla.
- * **Estela Moreno Martínez.** Miembro del Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la SEFH. Adjunta en el Servicio de Farmacia Hospital Sant Pau. Barcelona.
- * **Carlos Mur de Viu.** Gerente del Hospital de Fuenlabrada. Madrid.
- * **Alberto Pardo Hernández.** Subdirector General de Calidad Asistencia de la consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
- * **María Victoria Paricio Gómez.** Enfermera. Supervisora S^a Hematología y Trasplantes. Hospital de La Fe de Valencia.
- * **Ángeles Peñuelas Saiz.** Presidenta SEEO. Coordinadora Enfermería Oncológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- * **Mariano Provencio Pulla.** Jefe Servicio Oncología Médica Hospital Puerta de Hierro. Madrid. Presidente del Grupo Oncológico para tratamiento de Linfomas y GECP.
- * **María Rodríguez Vázquez.** Government Affairs Oncology National Manager AbbVie.
- * **Miguel Rojas-Casares.** Psicooncólogo GEPAC.
- * **Juan Carlos Romero Vigar.** Médico de Atención Primaria. Grupo de trabajo de Hematología de SEMERGEN.
- * **Jesús San-Miguel Izquierdo.** Hematólogo. Director Médico Clínica Universidad de Navarra.
- * **Julio Sánchez Fierro.** Abogado. Vicepresidente de la Asociación Española de Derecho Sanitario.
- * **Antonio Torres Olivera.** Experto en calidad, Sevilla.
- * **Marta Trapero Bertrán.** Economista de la Salud. Profesora titular en la Universitat Internacional de Catalunya (UIC) y Directora del Instituto de Investigación en Evaluación y Políticas Públicas (IRAPP) de la UIC.
- * **Juana Sánchez Jiménez.** Coordinadora del Grupo de Oncología de la SEMG. Directora de Centro de Salud Daroca. Madrid.

Las asociaciones de pacientes, AEAL y GEPAC en España y Lymphoma Coalition a nivel europeo, junto con 22 Sociedades Científicas y los principales grupos de trabajo específicos en LLC dentro de estas Sociedades Científicas, se han unido para avalar y respaldar esta iniciativa, muestra de su compromiso con la innovación y la mejora continua. Estas sociedades son:

- ▶ Asociación de Economía de la Salud, AES
- ▶ Asociación Nacional de Directivos de Enfermería, ANDE
- ▶ Asociación Nacional de Enfermería Hematológica, ANEH
- ▶ European Hematology Association, EHA
- ▶ European Society Oncology Pharmacy, ESOP
- ▶ Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria, FAECAP
- ▶ International Society of Geriatric Oncology, SIOG
- ▶ Sociedad Española de Calidad Asistencial, SECA

- 
- ▶ Sociedad Española de Cuidados Paliativos, SECPAL
 - ▶ Sociedad Española de Directivos de Atención Primaria, SEDAP
 - ▶ Sociedad Española de Directivos de la Salud, SEDISA
 - ▶ Sociedad Española de Enfermería Oncológica, SEEO
 - ▶ Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, SEGG
 - ▶ Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, SEFH
 - ▶ Grupo Español de Farmacia Oncológica, GEDEFO
 - ▶ Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia , SEHH
 - ▶ Grupo Español de Hematogeriátría, GEHEG
 - ▶ Grupo Español de LLC, GELLC
 - ▶ Sociedad Española de Medicina Geriátrica, SEMEG
 - ▶ Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, SEMES
 - ▶ Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, SEMERGEN
 - ▶ Sociedad Española de Medicina de familia y Comunitaria, SEMFYC
 - ▶ Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, SEMG
 - ▶ Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM
 - ▶ Sociedad Española de Psicología Oncológica, SEPO



Antecedentes y contexto

2.1 La Leucemia Linfocítica Crónica

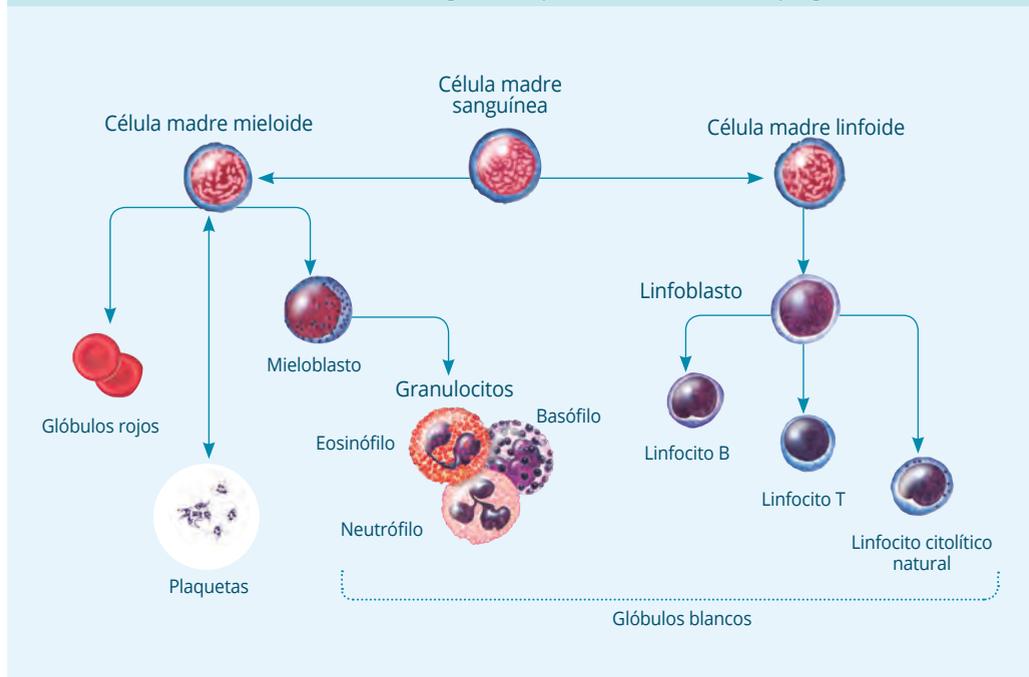
La leucemia se define como un cáncer de los tejidos sanguíneos, que se caracteriza por la proliferación y acumulación de leucocitos anormales o sus precursores. Incluye, por lo general, cuatro tipos, según el linaje celular de la enfermedad y la velocidad a la cual progresa.^{7,8}

- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia linfocítica aguda
- Leucemia linfocítica crónica

Las leucemias crónicas suelen evolucionar más despacio y producen células con algunas capacidades funcionales, sin que exista stop madurativo.^{7,8}

FIGURA 1

Diferenciación de las células sanguíneas a partir de la célula madre progenitora⁹

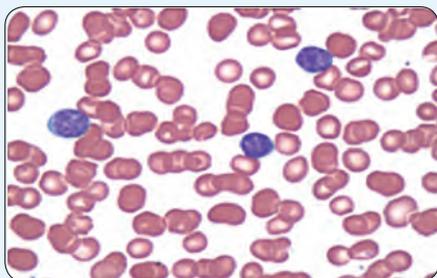


La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) se origina en las células de la médula, precursoras de los linfocitos T, linfocitos B y las células asesinas naturales⁹ y se caracteriza por la acumulación progresiva de linfocitos maduros en la sangre, la médula ósea y el tejido linfático.¹⁰ El 95% de casos de LLC se observa en linfocitos B.⁷

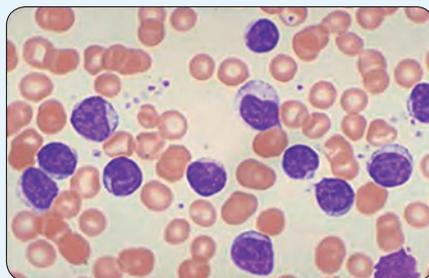
La LLC es un tipo de cáncer indolente, de lento crecimiento. Los linfocitos anómalos se localizan principalmente en el torrente sanguíneo, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo.

FIGURA 2

En la figura de la izquierda, sangre periférica normal. A la derecha, proliferación de linfocitos maduros pequeños, sugestivos de neoplasia hematológica linfoproliferativa crónica⁵



Sangre periférica normal



Proliferación de linfocitos maduros pequeños, sugestivos de neoplasia hematológica linfoproliferativa crónica.

Incidencia y prevalencia de la LLC

La LLC es la forma **más frecuente de leucemia** en los adultos de los países occidentales, tanto en términos de incidencia como prevalencia, donde representa alrededor del 30% de las leucemias.^{13,14} La LLC es más habitual en hombres que en mujeres, con una proporción de 2:1.¹³

Se espera que se produzca un **aumento de la prevalencia** por dos motivos fundamentales,¹⁴ el aumento de la esperanza de vida en la población occidental,^{14,15} así como el aumento de la incidencia de la enfermedad en pacientes jóvenes.¹⁴

Incidencia

Un estudio español que cubría una población de 518.531 habitantes, realizado en su totalidad a través del Registro de Cáncer Poblacional de Girona, calculó la incidencia de las neoplasias linfoides, entre las cuales se incluye la LLC, entre los años 1994 y 2001. Se identificaron 171 casos nuevos de LLC (13,3%). La tasa bruta de incidencia se tradujo en 4,0/100.000 y la tasa ajustada de incidencia en 2,0/100.000.¹¹

Años más tarde, un proyecto europeo comparó la incidencia de las neoplasias hematológicas, como la LLC, entre regiones, analizando los datos obtenidos en los registros de cáncer.¹² La tasa de incidencia se calculó, entre otros, para los países del sur de Europa, incluyendo España. Para conocer los datos de la incidencia de la LLC en España y así poder calcular la tasa de incidencia de LLC en los países del sur de Europa, se utilizó el Registro de Cáncer Poblacional de Girona antes descrito. La tasa de incidencia estandarizada por edad en los países del sur de Europa se estimó en los 3,73/100.000.¹²

La incidencia de la LLC también se estimó en otro estudio en España, en una cohorte de pacientes diagnosticados en el Hospital de Gijón, centro de referencia para una población de 300.000 habitantes, durante 10 años (1997 a 2007).¹⁹ Los resultados mostraron que un total de 265 pacientes fueron diagnosticados de LLC en el periodo de estudio. La tasa bruta de incidencia resultó en 8,99/100.000 y la tasa ajustada en 3,47/100.000. En ambas se observó una incidencia superior en varones que en mujeres con una razón de 1,3 a 1 y la edad media de diagnóstico fue de 71,7 años, 70,8 años en varones y 72,7 en mujeres.¹⁹

Aunque los estudios realizados para estimar la incidencia de la LLC en España se han desarrollado en poblaciones concretas, están alineados en algunos de los hallazgos, y además están también en concordancia con las principales conclusiones obtenidas en estudios realizados en otras poblaciones internacionales, tales como la edad media de diagnóstico y la mayor incidencia de la enfermedad en hombres que en mujeres.^{13,17,19-23}

La incidencia estandarizada por edad es 3,73/100.00 habitantes.¹⁷

Prevalencia

Según el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en el año 2016 la prevalencia de la LLC se estima en 27/100,000 en Europa.²⁴

Adicionalmente, recientemente se estudió la prevalencia de la LLC a 1 y 5 años en los 27 estados miembros de la Unión Europea. Se estimó que en el año 2006 la prevalencia ascendería a un total de 13.952 casos de LLC en la UE, mientras que la prevalencia a cinco años resultaría en 46.633 pacientes.

La prevalencia de la Leucemia Linfocítica Crónica se estima en 27/100,000 en Europa.²⁴

Al aplicar los estadios clínicos de Binet (Tabla 1 Anexo VIII) en las estimaciones de la prevalencia a 1 año, se observó que, del total de pacientes, 8.371 se categorizaron como estadio A en el momento del diagnóstico. Los demás pacientes fueron categorizados en el estadio B (n=4.186) y C (n=1.395). En la

UE las tasas de prevalencia ajustadas a uno y cinco años se estimaron en 0,2/10.000 y 0,9/10.000 respectivamente.²²

Factores de riesgo en LLC

Entre los factores de riesgo en la LLC se encuentran la edad avanzada y otros factores de riesgo genético.

Edad

El riesgo de desarrollar LLC aumenta con la edad, de forma que mayoritariamente se diagnostica en personas mayores de 65 años. Aunque un porcentaje, alrededor de un 35% aparece en edades



más tempranas, y hasta el 10% de los casos de LLC aparece tempranamente en una edad por debajo de los 50 años.^{25,26}

Como se ha indicado, la LLC es una enfermedad que afecta más a pacientes mayores, entre los que la mitad presentan al menos una comorbilidad grave. Entre las comorbilidades más frecuentes de los pacientes con LLC se encuentran las cardíacas, vasculares y metabólicas/endocrinas.²⁵

Por un lado, en un 50% de los pacientes se han observado comorbilidades significativas al diagnóstico, y la presencia de dichas comorbilidades se ha asociado a una peor supervivencia global.^{25,26} Por otro lado, la presencia de comorbilidades graves puede ser un factor que condicione el tratamiento de futuro de la LLC.²⁷

Sexo

La LLC es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres, sin que se conozca una causa que lo explique.

Raza

La LLC es más común en Europa y América del Norte que Asia. Los asiáticos tienen, a su vez, más neoplasias de linfocitos T que los europeos o americanos y el riesgo no cambia por los efectos de la emigración según los datos que se poseen, por lo que se cree que las diferencias en riesgo están relacionadas con factores genéticos más que ambientales.²⁸⁻³⁰

Factores de Riesgo Genético

Los estudios realizados hasta el momento no muestran que los cambios en el ADN relacionados con la LLC se hereden, sino que las modificaciones tienen lugar a lo largo de la vida.¹⁰

En cuanto a los antecedentes familiares de LLC, se considera que los parientes de primer grado (padres, hermanos o hijos) de los pacientes con LLC tienen el doble de riesgo de padecer esta enfermedad que los que no tienen estos antecedentes.

Cada célula humana contiene 23 pares de cromosomas y en la mayoría de los casos de LLC se puede encontrar un cambio en alguno de estos cromosomas. De los pacientes con LLC a los que se realiza un estudio citogenético, aproximadamente entre el 50% y el 80% presentan anomalías cromosómicas^{7,10} de varios tipos, entre ellas, la deleción del brazo largo del cromosoma 13 [del(13q)], trisomía 12, deleción del brazo largo del cromosoma 11 [del(11q)] y la deleción del brazo corto del cromosoma 17 [del(17p)].³¹⁻³⁸

Entre aquellos genotipos que predicen un peor pronóstico de la enfermedad se encuentra la deleción del brazo largo del cromosoma 11 [del(11q)] y la deleción del brazo corto del cromosoma 17 [del(17p)].⁷

Entre los factores de riesgo en la LLC se encuentran la edad avanzada y factores de riesgo genético como son la delección del (17p) y la mutación TP53 que predicen una peor respuesta al tratamiento y pronóstico de la enfermedad.^{7,32}

Ciertos factores genéticos conllevan un riesgo más elevado de sufrir una recaída o bien tener una respuesta pobre frente a la terapia inicial, estos factores son en particular la delección del brazo corto del cromosoma 17 (del[17p]), el cual contiene el gen supresor de tumor TP53, o la mutación TP53.^{7,32}

El curso clínico de la LLC

El curso clínico de la LLC es **muy heterogéneo**, desde una enfermedad indolente y estable hasta formas más agresivas relacionadas con una menor esperanza de vida.³⁹

La LLC es habitualmente asintomática en estadios tempranos, y la mayoría de los pacientes no manifiestan síntomas en el diagnóstico.⁴⁰ No suele ser habitual en el momento del diagnóstico la presencia de sintomatología constitucional como la pérdida de peso, sudoración de predominio nocturno, fiebre, la fatiga o la plenitud abdominal.

Por este motivo, la enfermedad se detecta habitualmente mediante análisis de sangre rutinarios en donde se observa un aumento de leucocitos, o mediante examen físico en donde se observa un crecimiento de los ganglios linfáticos o del bazo.⁴¹

La mediana de edad al diagnóstico de la LLC es de 72 años,⁴²⁻⁴⁴ y habitualmente muchos de los pacientes de LLC muestran comorbilidades relacionadas con la edad como la hipertensión, diabetes, problemas cardiovasculares y enfermedades respiratorias.^{26,45}

En el **80-85% de los casos de diagnóstico de LLC el paciente se encuentra asintomático**, y únicamente aquellos pacientes con enfermedad activa, menos de un 20%, inician tratamiento en primera línea.¹³

En lo que se refiere a los pacientes en estadio incipiente y sin síntomas activos, hay consenso en seguir una **estrategia watch and wait**, tal y como se recoge en las recomendaciones de la European Society for Medical Oncology, ESMO, y la National Comprehensive Cancer Network, NCCN. Esta estrategia consiste en no tratar específicamente hasta el momento en que la enfermedad esté activa. Durante este tiempo se deben realizar controles, hemogramas y exploraciones físicas cada 3 -12 meses.

TABLA 1: ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

| Enfermedad en estadio incipiente | Enfermedad avanzada |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Estadio de Binet A y B sin enfermedad activa • Rai 0, I y II sin enfermedad activa ni indicación de tratamiento | <ul style="list-style-type: none"> • Estadio de Binet A y B con enfermedad activa o estadio de Binet C • Rai 0-II con enfermedad activa o indicación de tratamiento Rai III-IV |

Elaboración propia



El tratamiento sólo se debe iniciar en pacientes con enfermedad activa sintomática.

La LLC es una enfermedad incurable. Se recomienda una observación y seguimiento de por vida en todos los pacientes.⁴⁶

Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes con LLC la enfermedad produce señales y síntomas que deben ser identificados y graduados por el paciente o los profesionales sanitarios.

Los pacientes con LLC tienen defectos en el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos normales, lo que da lugar a una tendencia más acusada a infecciones, lo que se denomina inmunodeficiencia. Padecen con más frecuencia infecciones bacterianas, como bronquitis aguda o crónica, neumonías e infecciones de orina. También son más susceptibles a infecciones virales, como puede ser la gripe, herpes zóster, etc. Todas estas infecciones se han de identificar y tratar con rapidez para evitar complicaciones, tanto en el paciente en el que la enfermedad ha mostrado signos de agresividad y necesidad de tratamiento antitumoral, como en el que la enfermedad permanece con un carácter benigno.

En la LLC es bien conocido que los pacientes pueden padecer **anemia o una disminución importante de las cifras de plaquetas en sangre** por un mecanismo autoinmune (aún en pacientes en los que la enfermedad permanece sin un comportamiento tumoral), o por infiltración medular.

Con el tiempo, la LLC puede producir una progresión tumoral por acumulación de células malignas en la sangre, médula ósea y órganos linfáticos. Este comportamiento agresivo produce síntomas de malestar y debilidad en el organismo, o dolor y crecimiento de masas tumorales.

Los linfocitos de la LLC son células malignas que tienen dañado su mecanismo genético de control, por lo que con el tiempo también **cabe la posibilidad de que degeneren a otros tipos de tumores de los linfocitos más agresivos.**

Como se ha referido, los pacientes suelen ser mayores y es común que además de esta enfermedad padezcan otros problemas médicos comunes, como pueda ser hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, artrosis, bronquitis crónica, enfermedades del estómago o aparato digestivo, etc. Por ello, es frecuente que sea **difícil interpretar la aparición de un nuevo síntoma** y relacionarlo con la LLC. Los síntomas de la LLC con frecuencia son sutiles al principio y tienden a aumentar y disminuir sin razón aparente, pero no desaparecen y suelen ser progresivos. Los síntomas más característicos pueden ser:

- **Debilidad.** Incapacidad para realizar las actividades habituales que por ejemplo desarrollaba en el mes anterior.
- **Sensación de cansancio.** Cualquier esfuerzo físico o mental hace necesario tomarse un descanso inmediatamente después, que no era habitual anteriormente.
- **Pérdida de peso.** Sin causa explicada, con o sin pérdida del apetito.
- **Fiebre.** Elevación de la temperatura (más de 38º) cotidiana o frecuente, habitualmente por las tardes, con o sin dolor de cabeza. Sin síntomas de infección que lo justifique.

- **Sudores nocturnos.** Anormales y excesivos, que empapan la ropa o la almohada y se repiten casi todos los días.
- **Adenopatías** de gran tamaño o progresivas.
- **Esplenomegalia** progresiva o que produzca síntomas.
- **Anemia** que produzca síntomas de debilidad.
- **Trombocitopenia** progresiva con o sin hemorragias.
- **Linfocitosis** en sangre rápidamente progresiva.
- **Hepatomegalia** con alteración o no de las pruebas de función hepática.

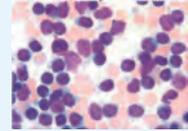
FIGURA 3

Definición de enfermedad activa en la LLC. Guía ESMO⁴⁷**Síntomas B**

- Fiebre
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso
- Cansancio intenso o persistente

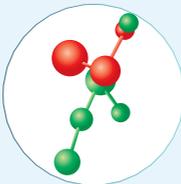
**Los pacientes deben tener al menos uno de los siguientes:**

- Anemia autoinmunitaria (▼ eritrocitos) o trombocitopenia (▼ Plaquetas) con mala respuesta a tratamientos convencionales
- Tiempo de duplicación de los linfocitos (leucocitos) <6 meses (solo en pacientes con más de 30.000 linfocitos/ μ l)



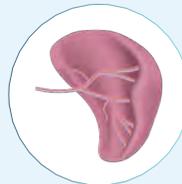
Citopenias (reducción de la cifra de células sanguíneas) no causadas por enfermedad autoinmunitaria y síntomas o complicaciones de:

ADENOPATÍA



Agrandamiento de los ganglios linfáticos

ESPLENOMEGALIA



Agrandamiento del bazo

HEPATOMEGALIA



Agrandamiento del hígado

Supervivencia y mortalidad de la LLC

La supervivencia media en pacientes de LLC es aproximadamente de 10 años, aunque el pronóstico individual de cada paciente es muy variable y depende de diversos factores.^{13,19,21,47,48}

Son varios los estudios realizados sobre supervivencia y mortalidad (Tabla 2 Anexo VIII), si bien cabe destacar aquellos que correlacionan la supervivencia en función de la edad del paciente, el estadio de la enfermedad o la presencia de [del (17p)].



Un estudio realizado en el Hospital Clínic de Barcelona evaluó la supervivencia en pacientes mayores de 70 años diagnosticados de LLC entre los años 1990 y 2012, con un periodo de seguimiento de 7,8 años. Se observó una supervivencia media de 6,6 años en los pacientes mayores vs. 13,3 años en los pacientes jóvenes.

Cuando los resultados fueron ajustados por edad, sexo y año de diagnóstico, la mortalidad atribuible a la LLC fue similar en los dos grupos, mientras que la mortalidad no atribuible a la LLC fue significativamente mayor en los pacientes mayores.³⁰ Concluye que la supervivencia se ve acortada en los pacientes con enfermedad activa en relación con la población estudiada.²⁴

En un estudio en el Área Sanitaria de Gijón, se estimó la probabilidad de supervivencia global a 5 y 10 años según el estadio en el que se encontraban los pacientes.¹⁹ Concretamente:

- Estadios iniciales (Binet A): Se estimó una probabilidad de supervivencia global a 5 años de 0,83 y de 0,62 a los 10 años.¹⁹
- Estadios intermedios (Binet B): Se estimó una probabilidad de supervivencia global a 5 años de 0,61 y de 0,40 a los 10 años.¹⁹
- Estadios avanzados (Binet C): Se estimó una probabilidad de supervivencia global de 0,4 a los 5 años y de 0,21 a los 10 años.¹⁹

En otro trabajo, el tiempo medio de supervivencia incluyendo pacientes con y sin delección [del(17p)] fue de 32 meses (2,67 años) y 111 meses (9,25 años), respectivamente.³³ En otro estudio se observó una supervivencia global para los pacientes con presencia [del(17p)] de 3,1 años mientras que en aquellos que no sufrían ninguna anomalía cromosómica fue de 9,3 años.⁴⁹

Por tanto, mientras que en algunos pacientes la LLC es indolente y su esperanza de vida no se ve disminuida, en otros puede mostrar un comportamiento agresivo con una supervivencia de entre 2 o 3 años únicamente.⁴⁴ Numerosos estudios evidencian que la supervivencia global entre los pacientes con [del(17p)] es menor que en aquellos pacientes sin delección.^{13,33,37,49-52}

La Leucemia Linfocítica Crónica puede mostrar un comportamiento agresivo con una supervivencia de entre 2 o 3 años.⁵³

Se ha observado una supervivencia global para los pacientes con presencia de la delección del(17p) de 3,1 años, mientras que en aquellos que no sufrían ninguna anomalía cromosómica fue de 9,3 años.¹⁰

2.2 El impacto de la LLC

Impacto en la calidad de vida

La calidad de vida en los pacientes de LLC está asociada a diferentes factores: el estadio de la enfermedad, su severidad, la edad del paciente y sus comorbilidades o los efectos del tratamiento.⁵⁴

Uno de los factores que se utiliza como medida de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) es la **fatiga** manifestada por el paciente.

En el estudio CLL4, un ensayo clínico internacional y aleatorizado, se incluyó una evaluación de la calidad de vida al inicio del estudio, durante el tratamiento y a los 5 años de seguimiento con el cuestionario EORTC-QLQ-C30 (cuestionario de calidad de vida de la European Organisation of Research and Treatment of Cancer) específico de LLC.⁵⁵

Los resultados pusieron de manifiesto que, en comparación a los pacientes en remisión, aquellos en los que la enfermedad había progresado tenían peor calidad de vida. Se observó a lo largo del tiempo de seguimiento que la calidad de vida se encuentra correlacionada con la fatiga y el desempeño de funciones.⁵⁵

En una encuesta internacional que incluía 1.482 pacientes, la fatiga y la calidad de vida se evaluaron mediante el BFI (Inventario Breve sobre la Fatiga) y el FACT-G (Evaluación Funcional para el Tratamiento de Cáncer).

Los resultados obtenidos demostraron que la puntuación comunicada era más baja que la de la población sin enfermedad y asimismo más baja que la reportada por pacientes con otros tipos de cáncer. Se observó que la calidad de vida empeoraba a medida que avanzaba la enfermedad y aumentaba la fatiga. Los factores asociados a una calidad de vida disminuida incluían edad avanzada, niveles altos de fatiga, condiciones de comorbilidad severas y el tratamiento actual.⁵⁶

Además de la fatiga, en un estudio realizado en Holanda incluyendo 160 pacientes diagnosticados entre los años 1999 y 2003, se analizó el impacto del aumento en el número de líneas de tratamiento y la progresión de la enfermedad en la calidad de vida en pacientes en recaída o refractarios. Se evidenció que la calidad de vida disminuía a medida que los pacientes presentaban recaídas y, por tanto, aumentaban las líneas de tratamiento.⁵⁷

- **La calidad de vida en los pacientes de Leucemia Linfocítica Crónica está asociada a diversos factores que incluyen el estadio de la enfermedad, la severidad de la misma, la edad del paciente y sus comorbilidades o los efectos del tratamiento.**⁵⁴
- **Principales causas de afectación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{55,56,60} a causa de: Fatiga y progresión de la enfermedad.**⁵⁶

En el Reino Unido se evaluaron nueve estados de salud representando distintas líneas de tratamiento y estadios de la enfermedad. La recaída en las distintas líneas de tratamiento representó una mayor carga en la enfermedad.⁵⁸

En los pacientes de LLC de peor pronóstico, incluyendo LLC refractarias o pacientes no tratados con [del(17p)] o mutación TP53, también se ha observado una calidad

de vida deteriorada y una carga sintomática elevada.⁵⁹



En el estudio de fase 2 de ibrutinib en combinación con rituximab* realizado en 40 pacientes de LLC de alto riesgo, definidos como pacientes de LLC R/R [del(17p)] o mutación TP53 y pacientes con [del(17p)] o TP53 que no habían recibido tratamiento previo, se evaluó la calidad de vida y se observó que entre los ítems de la escala de síntomas, la fatiga se asoció con la peor puntuación media, mientras que en las escalas de ítems únicos la puntuación más baja fue para el insomnio.⁵⁹

Las sucesivas líneas de tratamiento han demostrado disminuir la calidad de vida en pacientes y, por lo tanto, es posible que un menor número de tratamientos previos podría reducir la carga sobre los pacientes afectados.^{55-58,61} En este sentido, serían necesarios estudios que evaluaran el impacto de alcanzar Enfermedad Mínima Residual (EMR) en la calidad de vida.

Cabe señalar, en base a lo visto anteriormente, **la importancia de adecuar el tratamiento al estado del paciente en cada momento como factor fundamental en la reducción del impacto que tiene la LLC en la calidad de vida.**

Carga económica de la LLC

Tal y como hemos visto en apartados anteriores, la LLC tiene un impacto considerable en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes que tienen esta enfermedad. Además del impacto en la salud de estos individuos, existe también una carga económica considerable por parte de la misma en nuestro sistema sanitario.

Medir y evaluar esta carga económica es imprescindible para cuantificar el uso de recursos sanitarios en relación a esta enfermedad y para poder evaluar los diferentes tratamientos disponibles. Los estudios de coste de la enfermedad intentan identificar, medir y evaluar los recursos y la productividad de la atención médica y no relacionada con la salud, y las pérdidas que resultan de muerte prematura, morbilidad, discapacidad o lesión debido a la enfermedad correspondiente y/o sus comorbilidades.⁶²

Esta información es necesaria para posteriormente evaluar la eficiencia de los diferentes tratamientos o intervenciones y ayudar a tomar decisiones sanitarias más informadas. La carga económica de la LLC ha sido poco evaluada, aunque se considera relevante.⁶³

En los últimos años, se han logrado grandes avances en la comprensión de la biología de la LLC, lo que ha llevado a avances significativos en el tratamiento de esta enfermedad. En particular, los agentes orales dirigidos han demostrado resultados notables en pacientes con LLC. Se han aprobado, tanto por la FDA como por la EMA y la AEMPS, nuevas terapias para pacientes con LLC. Además, se espera que otras terapias estén disponibles en un futuro próximo.

Estas nuevas terapias dirigidas están revolucionando el paradigma del tratamiento de esta patología. Sin embargo, el alto coste de estas terapias plantea inquietudes tanto para los pagadores (debido, en parte, a la falta de predictibilidad de costes) como para los pacientes, ya que podrían afectar

*Más adelante (pág. 41 y ss.), se abordará un capítulo específico en el que se definen los tratamientos.

el presupuesto de los contribuyentes privados y gubernamentales, aunque no se tiene suficiente información de la estimación de esta carga económica.

Generar información sobre los costes directos sanitarios y no sanitarios de esta enfermedad, las pérdidas de productividad que conlleva a los pacientes y familiares/cuidadores, y evaluar la eficiencia de los diferentes tratamientos es indispensable para poder avanzar en todos los niveles, macro, meso y micro **hacia una toma de decisiones informada ayudando a la sostenibilidad del sistema sanitario.**

Se han identificado diferentes estudios de carga económica de esta enfermedad mediante una revisión de la literatura. Solo se han incluido estudios de carga de enfermedad publicados en revistas científicas *peer review*. A pesar de que se han publicado en los últimos años (2013, 2015, 2016 y 2017) estudios que estiman la carga económica para la LLC, sólo hay uno que se haya llevado a cabo de forma específica para España.⁶⁴ De hecho, hay poca literatura que estime la carga económica de esta enfermedad para un país en concreto aunque hay algunos ejemplos.

Existe una revisión sistemática de la literatura de la carga económica de la LLC, que se publicó en 2016,⁶⁵ que afirma que aunque es verdad que la cantidad y la calidad de la evidencia de estudios de carga económica han aumentado sustancialmente en el contexto de la LLC, aún hay una necesidad imperante de estudios de carga económica que contemplen tanto la perspectiva del financiador como la social.

En base a los trabajos publicados encontrados, en Alemania el coste atribuible a la LLC desde la perspectiva del financiador se estimó en un coste medio anual por paciente LLC de 9.753€, mientras que en los pacientes control de la misma edad y sexo se estimó en 4.807€. Por lo tanto, el coste atribuible a la LLC se estimó en 4.946€ por paciente. Los autores no especifican el año en que están basados estos precios, pero podríamos asumir que es el año 2007/2008 que es cuando recogen la información. Los costes de hospitalización y de los fármacos destacaron como las variables más influyentes en el análisis, siendo sus costes de 3.553€ y 2.699€ respectivamente.⁶⁶

En Holanda, se evaluaron los costes derivados de la atención a 160 pacientes diagnosticados de LLC entre junio 1999 y mayo 2003, con un periodo de seguimiento medio de 6,4 años.⁵⁴ En este estudio se mostró que los costes directos sanitarios eran menores en aquellos pacientes que aún no habían empezado el tratamiento y aumentaban en cada línea, alcanzando el nivel más elevado en la última (séptima) línea de tratamiento. Los costes estimados en aquellos pacientes que no habían iniciado el tratamiento fueron de 4.665€ mientras que en la última línea de tratamiento se estimaron unos costes de 42.353€. En este estudio se muestra como aumenta el coste a medida que se avanza en las diferentes líneas de tratamiento.

Por lo tanto, se reitera la necesidad de analizar el posible impacto que los nuevos tratamientos puedan tener en los costes directos sanitarios y no sanitarios y en las pérdidas de productividad y en su relación con el posible aumento de la supervivencia de los pacientes. Jain *et al* (2015) y Chen *et al* (2017) estiman la carga económica de la LLC para Estados Unidos.^{67,68} Ambos estudios concluyen que se prevé un mayor beneficio en salud con las nuevas terapias para la LLC, pero



también un aumento del coste, y que esto puede imponer una carga financiera sustancial tanto para los pacientes como para los pagadores.

Por lo tanto, se necesita mayor información en la carga económica de esta enfermedad al igual que estrategias de fijación de precios más sostenibles para las nuevas terapias dirigidas, a fin de **garantizar la sostenibilidad y evitar la ineficiencia de los sistemas sanitarios y las dificultades en el acceso de estos tratamientos debido al su alto coste.**

En el Anexo VIII se puede encontrar la tabla 3 una comparativa de los distintos costes de la LLC.

El diagnóstico de la LLC

El diagnóstico de la LLC **se produce de una forma generalmente casual**, a partir de una analítica llevada a cabo por motivos que, a priori, nada tienen que ver con la LLC.⁶⁹

Concretamente, podría decirse que, en más del 75% de los casos, el diagnóstico de presunción se realiza a partir de un análisis realizado por otros motivos.⁷⁰⁻⁷² De hecho, la LLC puede cursar sin manifestaciones de enfermedad durante mucho tiempo en la mayoría de los pacientes; y tan sólo el 10-15% de ellos precisan de tratamiento en el momento del diagnóstico.⁷²

El 80% de los casos de LLC son diagnosticados en individuos asintomáticos y entre los pacientes que muestran síntomas, el más frecuente es la presencia de adenopatías (ganglios) en la exploración física, principalmente situados en las regiones laterocervicales, axilares o inguinales. Por otro lado, existen algunos casos en los que el paciente ha sufrido en los meses o años anteriores historias repetidas de infecciones o bien anemia hemolítica autoinmune (AHA).²²

Junto con la exploración y anamnesis, la prueba analítica que lleva al diagnóstico es el estudio morfológico compatible con un síndrome linfoproliferativo crónico que se realiza en sangre periférica. Las células de la LLC son linfocitos B redondos, pequeños y monomórficos que aparecen en una proporción $>5.000/\text{mm}^3$ en sangre periférica.

En general, los hematólogos coinciden en señalar que **no existe un retraso diagnóstico significativo**. Puede darse en el proceso de transición entre una Linfocitosis Clonal B benigna y una LLC, aunque este hecho no provocaría, en general, que el paciente pierda opciones terapéuticas.

En cualquier caso, y teniendo en cuenta la diversidad del Sistema Nacional de Salud y que las puertas de acceso al sistema sanitario pueden ser muy diversas, y el hecho, ya señalado, de que la mayoría de los casos de LLC permanecen asintomáticos en el momento del diagnóstico y que el hallazgo resulta generalmente casual; el panel de expertos que ha conformado la iniciativa Global-LLC ha considerado seguir unas recomendaciones que ayuden a **identificar la LLC en estadios tempranos** y para ello sugiere el algoritmo que se recoge posteriormente.

Mediante la difusión del algoritmo que se recoge y se explica a continuación, tanto entre los diferentes centros que conforman el sistema público de salud, como entre aquéllos que conforman la red sanitaria privada, se conseguirá un estándar en el diagnóstico de esta patología, así como un conocimiento generalizado de qué valores deben considerarse como “anormales” en un hemograma de rutina y que, por lo tanto, deben ser seguidos y estudiados.

Inicio: El punto de partida es la existencia de un paciente asintomático que presenta linfocitosis, es decir, un recuento absoluto de linfocitos superior a 5.000/mm³.

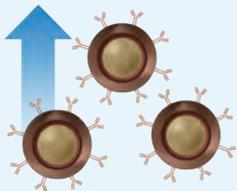
- El médico de Atención Primaria, o facultativo que haya recibido al paciente, solicitará un frotis de sangre periférica.
- Si el resultado del frotis de sangre periférica es “normal”, el médico de Atención Primaria, o médico responsable del paciente, repetirá el hemograma a los tres meses. Si el segundo hemograma vuelve a dar como resultado linfocitosis, se derivará al paciente a Hematología.
- El Laboratorio Clínico evaluará, ante un resultado “anormal” del frotis, si éste es sugestivo de un síndrome linfoproliferativo o es compatible con una patología de carácter infeccioso.
- Si los resultados se asocian a origen infeccioso, el paciente será remitido a su médico de Atención Primaria para que éste pauté el tratamiento o seguimiento que considere adecuado.
- Si los resultados son sugestivos de un síndrome linfoproliferativo el paciente será derivado a Hematología.
- El hematólogo llevará a cabo el diagnóstico diferencial para confirmar o descartar la sospecha de LLC. Para ello, las pruebas a llevar a cabo son: hemograma, frotis de sangre periférica e inmunofenotipado mediante citometría de flujo.
- Los resultados del frotis en sangre periférica y los del inmunofenotipado compatibles con LLC son:
 - **Frotis en sangre periférica:** La morfología de las células linfoides se caracteriza por linfocitos maduros, pequeños, con escaso citoplasma y un núcleo denso con cromatina condensada; es posible observar las sombras nucleares de Gümprrecht. Estas células se encuentran mezcladas con prolinfocitos en un porcentaje inferior al 10%, ya que si el porcentaje de prolinfocitos es > 55%, la entidad recibe el nombre de Leucemia Prolinfocítica (LP) y, si es entre >10%, < 55%, se denomina forma intermedia LLC/LP.
 - **Inmunofenotipado mediante citometría de flujo:** El fenotipo de los linfocitos B clonales de la LLC es CD5+, CD23+, FMC7-, CD22/79b -/+, y expresión débil de Inmunoglobulinas de superficie.^{73,74}
 - **Otros antígenos a realizar:** son CD200, CD43 por su valor en el diagnóstico diferencial de otros síndromes linfoproliferativos y CD49d por su valor pronóstico.
- En caso de que los resultados de las pruebas complementarias arrojen datos coincidentes con los descritos en el punto anterior, se puede establecer **la confirmación diagnóstica de LLC.**
- **En caso negativo, el hematólogo pautará el seguimiento y control** al paciente que considere más adecuado. Con carácter general, se recomienda un control **cada 6-12 meses** si persiste la linfocitosis, por su hematólogo o médico de Atención Primaria.

España cuenta con cerca de 800 centros hospitalarios.⁷⁷ Alrededor de la mitad, pertenecen al SNS. Por tamaño, el 70% tienen menos de 200 camas y sólo un 10% más de 500.

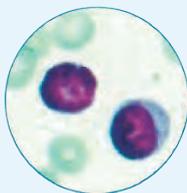
Estos datos dan una idea acerca de la diversidad del sistema sanitario español y, por lo tanto, de la variabilidad que puede darse en los procesos internos de cada centro, tipo de herramientas de gestión, informes, etc.

FIGURA 5

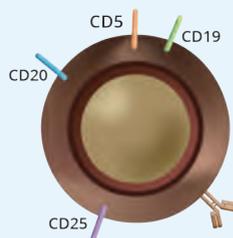
Criterios diagnóstico de la LLC^{75,76}



- Presencia de al menos 5×10^5 (5.000/ μ l) linfocitos Ben sangre periférica durante al menos 3 meses
 - Los adultos normales tienen entre 1500 y 3 500 linfocitos por microlitro de sangre



- Las células de LLC son habitualmente linfocitos maduros, pequeños, con un borde de citoplasma estrecho, un núcleo denso, sin núcleos evidentes, y con cromatina agregada parcialmente



- Las células de LLC coexpresan los antígenos de superficie CD19, CD20, CD23 de los linfocitos B y el antígeno CD5 de los linfocitos T
- Cada clon de células leucémicas está restringido a la expresión de cadenas ligeras kappa o lambda de inmunoglobulina
 - Todas las células de LLC de una única célula tienen el mismo subtipo de moléculas de anticuerpos a partir de la célula original, que se denomina monoclonalidad

Por ello, el panel de expertos de Global LLC, con objeto de facilitar al médico no hematólogo la interpretación o detección de la alarma en la lectura de los informes que emiten los diferentes laboratorios clínicos, recomienda la elaboración y difusión de un estándar o documento de buenas prácticas para los laboratorios de análisis en el estudio de una linfocitosis. De esta forma, se contribuirá a facilitar y acelerar el diagnóstico de la LLC.

Buenas prácticas o estándares para los laboratorios de análisis en el estudio de linfocitosis

- Se considera obligatoria la lectura de los frotis de sangre periférica de hemogramas con linfocitosis $> 5 \times 10^9/L$ y/o si el analizador de hematimetría produce alarmas que indican su lectura.
- Escribir un comentario en el que conste cómo es la morfología de los linfocitos (tamaño, relación núcleo/citoplasma, basofilia, grado de madurez del núcleo, presencia de gránulos citoplásmicos, existencia y cuantificación de prolinfocitos).
- Si existen manchas nucleares o de Gümprrecht, incluirlas en el recuento como linfocitos y expresar en el comentario su existencia (puede indicarse el % de manchas nucleares respecto al número de linfocitos totales).
- Observar el resto de las células de las series eritroide, leucocitaria y plaquetar e indicar si se observa alguna característica a reseñar.

3.1.2. El diagnóstico del paciente con síntomas

En ocasiones, el motivo de la visita del paciente será la presencia de síntomas o la aparición de alguna infección.

Para los casos en los que el paciente presenta una linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos superior a $5.000/\text{mm}^3$) y además refiere alguna de las características asociadas a la LLC, el facultativo derivará al paciente directamente a Hematología para diagnóstico diferencial y/o confirmación diagnóstica.

Síntomas asociados con la LLC

- Adenopatías no dolorosas, duras y de un tamaño superior a 1,5 cm.
- Aumento del tamaño de los órganos internos situados en la zona del abdomen o visceromegalia; aumento del bazo o esplenomegalia, aumento del tamaño del hígado o hepatomegalia.
- Pérdida de peso pronunciada, de al menos un 10% en seis meses, y sin causa aparente.
- Sudoración, generalmente nocturna.
- Fiebre de origen desconocido (FOD) de al menos 2 semanas de duración.

Información que debe contener el informe de derivación del paciente a Hematología

Tanto en los casos en que el paciente se encuentre asintomático como en los que no, cuando el facultativo que ha encontrado una linfocitosis en una analítica, generalmente desde Atención Primaria, lo derive a Hematología para confirmación diagnóstica, el informe que realice deberá contener los siguientes datos:

- Antecedentes personales: alergias a medicamentos, patologías crónicas y tratamiento actual.
- Exploración física: IMC, TA, adenopatías, hepato o esplenomegalia.
- Pruebas complementarias que se adjuntan.
- Motivo de consulta: sospecha LLC.

3.2. La clasificación de los pacientes en función de su pronóstico

Una vez confirmado el diagnóstico de LLC, el hematólogo llevará a cabo las pruebas biológicas para establecer el pronóstico de la enfermedad así como una evaluación global del paciente que contribuirá a determinar las decisiones terapéuticas a adoptar en función del estadio de su LLC, su pronóstico y el estado general del paciente.

En general, en el momento del diagnóstico los pacientes mayores suelen presentar comorbilidades. Para evaluar su impacto así como el estado general del paciente se emplean escalas de

valoración como el **CIRS-G** (Cumulative Illness Rating Scale. Anexo I) u otras que se recomiendan en este documento.

Cuando son diagnosticados, el 41,2% de los pacientes cuentan con más de 75 años; el 26,9% entre 65 y 74 y el 31,8% son tienen menos de 64 años.²⁶

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LLC EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO²⁶

| Edad en el momento del diagnóstico | Coexistencia de condicionantes médicos significativos |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <= 54 años • 55-64 años • 65-74 años • >= 75 años | <ul style="list-style-type: none"> • No presenta • 2,9 • 3,6 • 4,2 |

Otro de los cuestionarios habitualmente empleados en la evaluación del impacto de las comorbilidades o estado general del paciente, la tolerancia al tratamiento, así como en la supervivencia del paciente de LLC y otros procesos onco-hematológicos, es el **Cuestionario G8** (Anexo II). El G8 es un cuestionario compuesto por ocho preguntas que generalmente lleva a cabo enfermería y que ha demostrado ser una herramienta útil en la predicción de supervivencia en pacientes tempranos con cánceres hematológicos.⁷⁸

Recientemente se ha validado la **Escala GAH** por la International Society of Geriatric Oncology para la evaluación de los pacientes de edad más avanzada.^{79,80}

Pruebas para establecer el pronóstico

Los pacientes de LLC muestran un pronóstico muy variable.

Aunque la indicación de iniciar el tratamiento de la LLC se basa fundamentalmente en el estadio clínico del paciente y la actividad de la enfermedad, existen determinados marcadores que pueden predecir el pronóstico o la carga tumoral asociada a la LLC.

Sin embargo, para el inicio del tratamiento no es necesario utilizar ningún factor pronóstico a excepción de los casos de la delección del cromosoma 17p y del cromosoma 11q, que sí condicionarán las opciones terapéuticas del paciente.

Para identificar marcadores en la superficie celular se utiliza la **citometría de flujo**. Para identificar marcadores genéticos y anomalías citogenéticas (cromosómicas) se utiliza la **hibridación in situ fluorescente (FISH)**. Con la progresión de la LLC pueden aparecer defectos genéticos; por tanto, el análisis con FISH se debe repetir durante el curso de la enfermedad.

A continuación se recogen algunos de los factores pronósticos de la LLC recogidos de las guías del "National Cancer Institute"^{72,81} del Grupo Internacional de Estudio de la LLC, así como las Clinical Practice Guidelines in Oncology del NCCN, actualizadas en marzo de 2018.⁸¹

■ Marcadores séricos:

- CD23; β 2-microglobulina.
- Su presencia o su aumento pueden predecir la supervivencia o la supervivencia libre de progresión.

■ Indicadores de mal pronóstico:

- Expresión de proteínas: CD38, ZAP70, CD49d.
- Genes de cadenas pesadas de inmunoglobulina: Gen IGHV (forma no mutada), VH3.21 (uso de genes).
- Cambios genéticos: TP53 (mutación/delección), NOTCH1 (mutación), SF3B1 (mutación), BIRC3 (mutación).

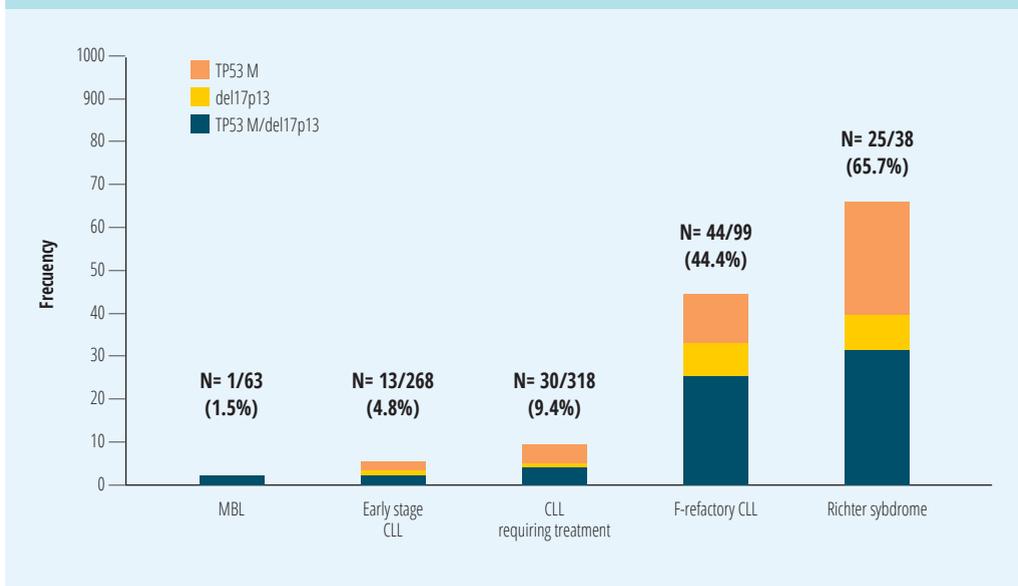
■ Anomalías cromosómicas:

- El 55% de los pacientes presentan delección del 13q, que se asocia a buen pronóstico.
- El 18% presentan la delección del 11q.
- El 17% presentan trisomía del cromosoma 12.
- El 7% presentan delección del 6q.
- El 7% de los pacientes presenta delección del 17p.

La evolución clonal de la enfermedad hace que al diagnóstico solo el 5-7% de los pacientes tengan delección de 17p. En el paciente que requiere tratamiento de primera línea este porcentaje se incrementa al 10-12%, y en los casos de recaídas al 25-30%. En los casos refractarios a análogos de purinas tienen esta alteración en más de una tercera parte de los casos y los evolucionados a síndrome de Richter en más del 50%.⁸²

FIGURA 6

Evolución clonal de la enfermedad⁸³



Se han propuesto diferentes criterios a la hora de definir el pronóstico de la LLC. Sin embargo, como más importantes y que por lo tanto deberían llevarse a cabo con todos los pacientes recién diagnosticados de LLC hay que destacar:

- Las alteraciones citogenéticas, fundamentalmente la delección del 17p, la mutación del TP53 y el cariotipo complejo.
- Las mutaciones somáticas del gen de la cadena pesada de las Inmunoglobulinas (IGHV).
 - La valoración del estadio clínico de la LLC según los criterios de Rai y/o Binet, la edad del paciente, la $\beta 2$ -microglobulina y la respuesta al tratamiento.
- Hay ciertas mutaciones de genes como NOTCH1, ATM, BIRC3 que, como ya se ha señalado, comportan un pronóstico peor.

TABLA 3: FACTORES PRONÓSTICO DE LA LLC⁸⁴

| Categoría | Factor pronóstico |
|-------------|---|
| Alto riesgo | del(17p)/mutación p53 del(11q) IGHV no mutado CD38 positivo ZAP-70 positivo TDL < 6 meses 132-microglobulina > 3 mg/L |
| Intermedio | Trisomía 12 |
| Bajo riesgo | del(13q) Citogenética normal IGHV mutado |

Tomado de Pinilla-Ibáñez *et al.* Chronic lymphocytic leukemia: Putting new treatment options into perspective. *Cancer Control* 2010; 17:4-15.

Escalas de clasificación de la LLC

Actualmente, existen principalmente dos sistemas de clasificación de pacientes en los diferentes estadios de LLC; el **Sistema Rai** y el **Sistema Binet**. Ambos se basan en la exploración física y pruebas de laboratorio.

Mientras que el primero de ellos es más utilizado en Estados Unidos, **el Sistema Binet es más común en Europa**.^{45,47,75,76,81} Ambos sistemas son utilizados para evaluar el volumen tumoral y también para predecir la supervivencia media.²⁷

Los pacientes de riesgo bajo (Binet A, Rai 0) se considera que cuentan con una supervivencia media que supera los 10 años; aquellos de riesgo medio (Binet B y Rai I, II) una supervivencia media entre 5 y 7 años, mientras que los pacientes de riesgo alto (Binet C y Rai III, IV) normalmente poseen una esperanza de vida media entre 3 y 4 años.

En la tabla siguiente Tabla 4 se muestran los diferentes estadios para cada uno de los sistemas y la definición de los mismos.

TABLA 4: SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE PACIENTES EN LLC^{42,44,75,76,83}

| Estadio | | Descripción |
|---------------|----------------------|---|
| Riesgo | Sistema Binet | |
| Bajo | Binet A | Hb \geq 10 g/dl, plaquetas \geq 100x10 ⁹ /L y < 3 regiones de nódulos linfáticos* |
| Intermedio | Binet B | Hb \geq 10 g/dl, plaquetas \geq 100x10 ⁹ /L y \geq 3 regiones de nódulos linfáticos* |
| Alto | Binet C | Hb <10 g/dl, plaquetas < 100x10 ⁹ /L |
| Riesgo | Sistema Rai | |
| Bajo | Rai 0 | Linfocitosis >5x10 ⁹ /L |
| Intermedio | Rai I | Linfocitosis y adenopatía |
| Intermedio | Rai II | Linfocitosis y hepatomegalia y/o esplenomegalia |
| Alto | Rai III | Linfocitosis y Hb <11 g/dl con o sin adenopatía/organomegalia |
| Alto | Rai IV | Linfocitosis y plaquetas <100x10 ⁹ /L con o sin adenopatía/ organomegalia |

RECOMENDACIONES

En base a lo descrito previamente, el panel de expertos que ha participado en la iniciativa GlobalLLC, ha acordado llevar a cabo unas recomendaciones en relación al diagnóstico de la LLC que tienen por objeto **unificar criterios, difundir conocimiento, facilitar el trabajo de los profesionales sanitarios** que integran el SNS en su globalidad y **garantizar al paciente un diagnóstico de su patología certero y precoz** independientemente del centro sanitario en el que sea atendido.

Por todo ello se recomienda:

- En la medida de lo posible y para ganar agilidad en el proceso diagnóstico, **facilitar al médico de Atención Primaria los medios necesarios para solicitar el frotis de sangre periférica.**
- Elaborar y difundir unas **recomendaciones para los laboratorios clínicos** que, entre otras cosas, establezcan los valores que indiquen cuándo debe realizarse de forma automática la lectura del frotis o faciliten la lectura de los informes de pruebas analíticas para detectar las **alarmas de forma rápida e inequívoca** facilitando de esta forma el diagnóstico de la LLC.
- **Difundir el algoritmo diagnóstico** para pacientes asintomáticos, la **información sobre los síntomas** asociados a la LLC y los **valores de alarma en la lectura de las pruebas analíticas** como el hemograma o el frotis de sangre periférica, entre las diferentes especialidades y ámbitos implicados en el proceso diagnóstico de la LLC, especialmente entre Atención Primaria, Medicina Interna, Urgencias y ámbitos como los servicios de Medicina del Trabajo de las empresas o las mutuas profesionales. Para ello, se recomienda la colaboración e implicación de Sociedades Científicas y Comunidades Autónomas en general y Servicios Regionales de Salud en particular.

El seguimiento de la LLC

Antes de seguir abordando el manejo del paciente con LLC, una de las cuestiones que se suscitó en las reuniones del panel de expertos, fue la necesidad de homogeneizar la terminología que se utiliza para hablar del estado general del paciente. En ocasiones, se ha detectado que se emplean los mismos términos para referirse a situaciones diferentes. Por ello, a continuación se define qué se entiende por *paciente crónico complejo*, *paciente frágil* y *paciente vulnerable*.

- **Paciente crónico complejo:** aquél que presenta una mayor complejidad en su manejo, al manifestar necesidades cambiantes que obligan a revaloraciones continuas y que hacen necesaria la utilización ordenada de diversos niveles asistenciales. Permite establecer una estratificación de las personas con enfermedad crónica.⁸⁵
- **Paciente frágil:** síndrome biológico de disminución de la reserva funcional y resistencia a los estresores, debido al declive acumulado de múltiples sistemas fisiológicos que originan pérdida de la capacidad homeostática y vulnerabilidad a eventos adversos.⁸⁶
- **Paciente vulnerable:** son aquellos pacientes que se encuentran en condición de riesgo para poder enfrentar su proceso o que no tienen la capacidad de decidir por sí mismos, al estar imposibilitados mental, educacional o económicamente. Es un concepto más bioético que clínico.

Tal y como ya se ha señalado, la gran mayoría de pacientes de LLC no precisan de tratamiento en el momento del diagnóstico. Sólo aquellos en los que la LLC se encuentra ya en fase activa serán sometidos al tratamiento que el hematólogo considere como mejor opción terapéutica en cada momento.

Se considera **enfermedad activa** definida cuando aparecen en el paciente al menos uno de los siguientes criterios:^{72,75,87}

Signos de enfermedad activa

- Insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia o el empeoramiento de anemia o trombocitopenia.
- Esplenomegalia progresiva o masiva, esto es, > 6 cm por debajo del reborde costal.
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>10cm) o linfadenopatías de crecimiento progresivo.
- Tiempo de duplicación linfocitario ≤ 6 meses o incremento superior al 50% de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable con linfocitosis > 30x10⁹/l).
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que no responden al tratamiento inmunosupresor.
- Pérdida de peso (> 10% en 6 meses), astenia (ECOG > 2), fiebre > 38° C (sin infección) durante más de 2 semanas o sudoración nocturna durante más de un mes. se observa alguna característica a reseñar.

Cabe señalar que hasta el momento **no se ha descrito beneficio clínico para el paciente del hecho de iniciar el tratamiento farmacológico en la fase de enfermedad inactiva.**⁸⁸ Por lo tanto, mientras la enfermedad permanece inactiva, el paciente será **sometido a vigilancia** (periodo que se conoce como **watch and wait**), en base a los criterios establecidos por su hematólogo, que requerirá de un seguimiento clínico y analítico.

En este punto es necesario poner de manifiesto la inquietud o **estrés emocional** que las características propias de la LLC genera en el paciente, especialmente **en este tiempo de espera y vigilancia.**

Así, la dificultad de los pacientes a la hora de asimilar que acaban de ser diagnosticados de un cáncer de sangre, crónico e incurable, del que por el momento no van a ser tratados, genera un gran impacto emocional y, muchas veces, una percepción distorsionada de la enfermedad que padecen.

Por este motivo, será **fundamental** en la vivencia que el paciente tenga de su enfermedad **la información que se le ofrezca en el momento del diagnóstico** acerca de su patología y la evolución que se prevé de la misma. Consecuentemente, **es necesaria la coordinación e implicación de ambos niveles asistenciales**, es decir, de los equipos de AP y de Hematología, para dar apoyo al paciente y a la familia.

Importancia de la información al paciente y la coordinación e implicación entre niveles asistenciales para ello.

A continuación se recogen las principales actuaciones que deberán llevar a cabo los diferentes especialistas que intervienen en el proceso asistencial de la LLC. Para cada caso, se han diferenciado las actuaciones a llevar a cabo en los pacientes sin tratamiento, es decir, en *watch and wait*; y en los pacientes con tratamiento.

4.1. El seguimiento del paciente en Hematología

4.1.1. Pacientes sin tratamiento

Tal y como se ha visto en el capítulo anterior, para el diagnóstico de la LLC deben llevarse a cabo el hemograma con recuento diferencial, así como el inmunofenotipado de linfocitos en sangre periférica mediante estudios de citometría de flujo multiparamétrica. Conviene recordar que el estudio de la médula ósea (aspirado y/o biopsia) no es imprescindible para realizar el diagnóstico de LLC.

Para el seguimiento del paciente diagnosticado de LLC con enfermedad inactiva y que, por lo tanto, no precisa tratamiento, la segunda visita tras el diagnóstico se fijará a los tres meses, mientras que la tercera y sucesivas, en ausencia de progresión, pueden establecerse con una periodicidad semestral.

En cada visita se incluye una **evaluación clínica**, valorar la presencia de síntomas constitucionales -síntomas B y astenia-; **exploración física**, presencia de adenomegalias y/o visceromegalias, masas

adenopáticas; y **analítica elemental** que incluya hemograma y estudio bioquímico con estudio de función renal, hepática y nivel de LDH y β 2-microglobulina.

Lo más importante es la situación clínica del paciente y se le debe indicar que **debe acudir a su médico en cualquier momento ante la presencia de síntomas clínicos y/o tumoraciones adenopáticas.**

Si transcurridos los seis meses desde el diagnóstico el paciente se encuentra estable, se pautarán visitas de control que pueden oscilar entre los seis meses y el año a criterio del hematólogo, en base a las características clínicas de la enfermedad y del paciente.

Con el objeto de facilitar la continuidad asistencial, detectar signos de alerta y de reducir el estrés emocional que vive el paciente y/o sus familiares, el panel de expertos de GlobalLLC ha considerado oportuno la implicación del médico de Atención Primaria en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de LLC que no reciben tratamiento. En este sentido, y en base a unos protocolos establecidos desde Hematología, se considera de interés que el médico de Atención Primaria pueda llevar a cabo un seguimiento específico de estos pacientes estables, que tienen sus visitas de control con el hematólogo espaciadas por períodos de al menos seis meses.

Estas visitas de seguimiento en AP pueden llevarse a cabo cuando el paciente acude a su centro de salud por cualquier otro motivo no directamente relacionado con la LLC o de forma concertada cuando los periodos de seguimiento establecidos por el hematólogo son anuales.

Posteriormente, en el apartado dedicado al seguimiento del paciente con LLC en Atención Primaria, se recoge con mayor profundidad el abordaje que el médico de Atención Primaria debe hacer a un paciente diagnosticado de LLC, que recibe o no tratamiento, en sus visitas habituales al centro de salud.

Es importante destacar **que en cualquiera de las visitas debe reservarse un tiempo para la información al paciente.** De ese modo, en esas visitas el paciente puede plantear sus dudas o incertidumbres al facultativo.

En este punto cabe volver a poner de manifiesto **la dificultad que entraña para el paciente** el hecho de asumir que, a pesar de **tener un cáncer**, por el momento **no recibe tratamiento** y no precisa acudir a su médico de referencia, el hematólogo, en plazos de tiempo como mínimo de seis meses pero que pueden ser de un año entero en algunos casos.

La información al paciente

Tal y como se ha señalado, ofrecer al paciente información comprensible acerca de su enfermedad es un aspecto fundamental en todos los procedimientos médicos pero muy especialmente en una patología grave, crónica e incurable como es la LLC.

El hematólogo debe ser el primero en ofrecer una información clara y extensa sobre la LLC al paciente. Sin embargo, y dada la situación de estrés emocional que tanto el paciente como sus

familiares es previsible que atraviesen en el momento del diagnóstico, se recomienda que esta información sea ofrecida, además de por el hematólogo, por los profesionales de Enfermería del servicio de Hematología y además pueda ofrecerse por escrito al paciente y/o a su acompañante.

Como ejemplo, en el Anexo IV del presente documento se recoge un modelo de **“Decálogo de información al paciente con Leucemia Linfocítica Crónica inactiva”** que puede ser utilizado para editar materiales informativos para entregar a los pacientes tanto en los servicios de Hematología como en los centros de Atención Primaria o las asociaciones de pacientes.

En cualquier caso, la información que deben ofrecer al paciente, en primer lugar el hematólogo y posteriormente los demás agentes sanitarios, debe incluir:

Información Básica a ofrecer al paciente

- Definición de la Enfermedad: qué es la LLC, manifestaciones clínicas, cómo afecta al organismo, etc.
- Cuándo se considera que la LLC está inactiva y por qué no precisa ser tratada.
- Pautas de seguimiento de la LLC.
- Señales de alarma.
- Contactos: Hematólogo, Enfermería del Servicio de Hematología, asociación/es de pacientes, etc.

4.1.2. Pacientes con tratamiento

Se ha descrito anteriormente cuáles son los criterios en base a los cuales entender la LLC con enfermedad activa. La presencia de una LLC activa conlleva a la indicación de tratamiento farmacológico.

La valoración del paciente antes del inicio del tratamiento

Las decisiones terapéuticas respecto al tratamiento de la LLC se basan en el estado físico del paciente, las comorbilidades que presenta, el curso de la enfermedad y la presentación sintomática de la patología.

Dado el impacto del estado general del paciente en la decisión terapéutica, siempre debe llevarse a cabo una valoración integral del mismo antes del inicio del tratamiento.

En general, se recomienda:

- **Paciente menor de 70 años:** Valoración integral a realizar por el hematólogo y por Enfermería. La recomendación será utilizar los patrones funcionales de salud de Gordon.
- **Paciente mayor de 70 años:** Se recomienda, complementariamente, la Valoración Geriátrica Integral (VGI) por parte de un geriatra o aquel especialista con formación específica (internista, médico de familia, etc.) (ver apartado 4.4).

El hematólogo llevará a cabo una evaluación del paciente que debe constar, además de la historia clínica, de una serie de estudios biológicos que proporcionan información clínica relevante y permiten seleccionar la terapia más adecuada, es decir son factores pronósticos y/o predictivos de respuesta.

Concretamente deberá llevarse a cabo:

- **Evaluación del estado físico y funcional del paciente en base a la anamnesis** (presencia de síntomas constitucionales-síntomas B, astenia, etc.) y la exploración física. Debe registrarse el estado general del paciente en base a la escala que se utilice (ej. ECOG) y la presencia y tamaño de adenopatías periféricas y/o visceromegalias.
- **Hemograma con recuento diferencial y Frotis sanguíneo.**
- **Prueba bioquímica en suero que incluya función renal y hepática**, nivel de β 2-microglobulina y LDH, proteinograma con nivel de inmunoglobulinas séricas y prueba de antiglobulina directa de Coombs y serologías víricas y/o carga viral de hepatitis B y C en su caso.
- **Radiografía de tórax.**
- **Determinación de la existencia de anomalías cromosómicas** siendo obligado el estudio de la delección 17p, mutación TP53 y mutaciones somáticas del gen IGVH, y el resto de las determinaciones FISH. Otros estudios genéticos/moleculares pueden ser recomendables o sólo obligatorios⁷¹ si el paciente se incluye en ensayo clínico (ver la Tabla 5).⁷⁰

Se recomienda, aunque no es obligatorio, realizar un aspirado y biopsia de médula ósea antes del inicio del tratamiento, que será obligado en caso de citopenias y si el paciente se va a incluir en ensayo clínico.

Asimismo, el hematólogo puede considerar adecuada la realización de una **ecografía abdominal** para monitorizar las visceromegalias y/o adenopatías.

En caso de sospecha de progresión de LLC a linfoma agresivo (síndrome de Richter) y/o presencia de adenomegalias voluminosas (>5-7 cm) se recomienda realizar **estudios morfológicos/funcionales** (estudio de TC/PET).

TABLA 5: ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS A REALIZAR EN LA VALORACIÓN PRE-TRATAMIENTO DE LA LLC⁷²

| Pruebas diagnósticas | Práctica general | Ensayo Clínico |
|---|--|--------------------------|
| Pruebas para establecer el diagnóstico | | |
| Recuento sanguíneo completo y recuento diferencial | Siempre | Siempre |
| Inmunofenotipificación de linfocitos en sangre periférica | Siempre | Siempre |
| Evaluación previa al tratamiento | | |
| Historia clínica y examen físico, estado general | Siempre | Siempre |
| Recuento sanguíneo completo y recuento diferencial | Siempre | Siempre |
| Aspirado/biopsia de médula ósea | Cuando está clínicamente indicado (citopenia poco clara) | Recomendable |
| Química sérica, inmunoglobulinas séricas, test de antiglobulina de Coombs directa | Siempre | Siempre |
| RX Tórax | Siempre | Siempre |
| Serología viral y/o carga viral | Siempre | Siempre |
| Pruebas adicionales previas al tratamiento | | |
| Citogenética molecular (FISH) para del(13q), del(11q), del(17q), +12 en linfocitos en sangre periférica | Siempre | Siempre |
| Citogenética convencional (Cariotipo) en linfocitos en sangre periférica (con estimulación específica) | Generalmente no indicado* | Recomendable |
| Estudio mutaciones TP53 | Siempre | Siempre |
| Estado mutacional del gen VDJH (<i>IgVH</i>) | Siempre | Siempre |
| Nivel sérico de β -2 microglobulina | Recomendable | Siempre |
| TAC del tórax, abdomen y pelvis | Generalmente no indicado | Recomendable |
| Imagen de resonancia magnética, Tomografía por emisión de positrones | Generalmente no indicado | Generalmente no indicado |
| Ecografía abdominal** | Posible | Generalmente no indicado |

La práctica general se define como el uso de opciones de tratamiento aceptadas para un paciente con LLC que no está inscrito en un ensayo clínico

*Puede ser útil antes de la terapia si la metodología establecida está disponible

**Usado en algunos países para controlar la linfadenopatía y la organomegalia

Tratamientos disponibles para la LLC en la actualidad

En la actualidad existen cuatro tipos de tratamiento para la LLC:

- **Quimioterapia:** Para tratar la LLC se utiliza la quimioterapia, sola o combinada con otros fármacos. La quimioterapia daña las células a medida que se dividen (normalmente las células cancerosas se dividen con mayor rapidez que las células normales). (Figura 7)

FIGURA 7

Quimioterapia y Quimioinmunoterapia^{42,89,90}**Antimetabolito***Interfiere en la síntesis de ADN*

- Cladribina
- Citarabina
- Fludarabina
- Pentostatina
- Metotrexato

Antraciclina*Interfiere en las enzimas que intervienen en la replicación del ADN*

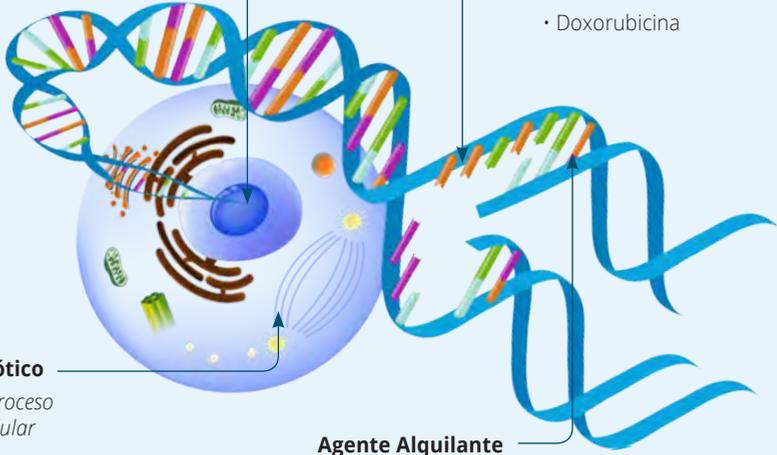
- Doxorubicina

Inhibidor mitótico*Interfiere en el proceso de la división celular*

- Vincristina

Agente Alquilante*Causa un daño directo del ADN*

- Bendamustina
- Clorambucilo
- Ciclofosfamida
- Oxaliplatino

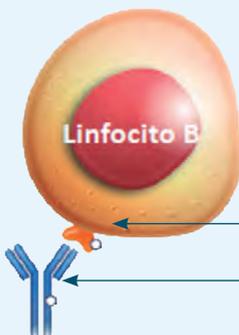


Elaboración propia

- **Anticuerpos anti-CD20:** rituximab, ofatumumab y obinutuzumab. Son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD20, que está expresado en las células B en más de un 95%.

FIGURA 8

Anticuerpos anti-CD20

**Antígeno CD20****Anticuerpo anti-CD20***Dirigido contra el antígeno CD20 en los linfocitos B*

- Rituximab
- Ofatumumab
- Obinutuzumab

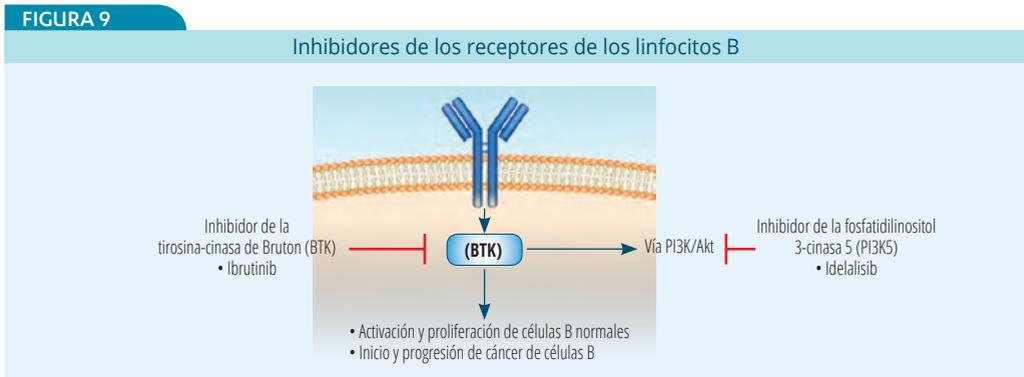
Elaboración propia

Quimioinmunoterapia, cuyas combinaciones más usuales son:

- **Pauta FCR:** es el tratamiento de primera línea convencional para la LLC. Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (anticuerpo monoclonal).
- **Pauta BR:** bendamustina + rituximab.
- **Pauta Clorambucilo + antiCD20** (obinutuzumab o rituximab).

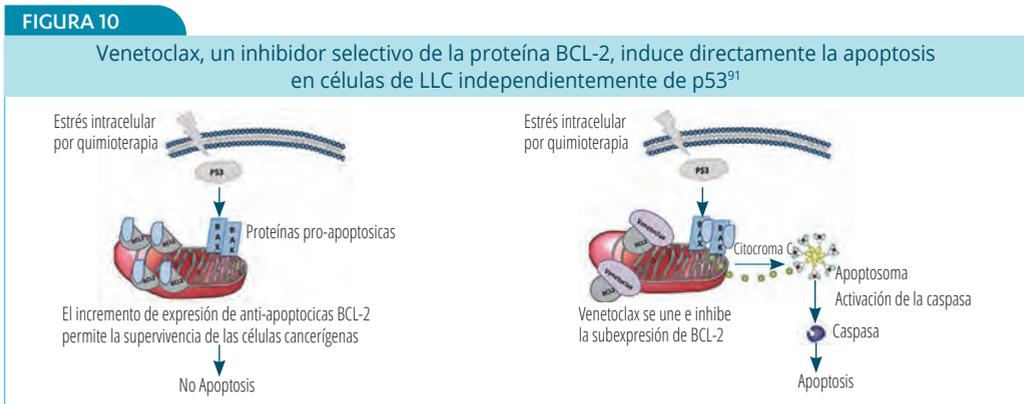
La ESMO, y el GELLC,⁸⁷ recomienda que en la primera línea de la LLC se repitan los tratamientos de primera línea si la recidiva se produce transcurridos 36 meses desde el comienzo de la quimioterapia inicial, o se cambie de pauta si se produce la recidiva antes de ese tiempo.

- **Inhibidores de los receptores de los linfocitos B (BCRi):** ibrutinib e idelalisib. Son pequeñas moléculas que inhiben los receptores de los linfocitos B. Estos receptores se encuentran en la superficie de células normales y cancerosas. La activación de la BCR da lugar a la proliferación celular y favorece la supervivencia de las células cancerosas.



Elaboración propia

- **Inhibidores selectivos de BCL-2:** venetoclax. Pequeña molécula que inhibe selectivamente la proteína antiapoptótica BCL-2 ayudando así a restablecer la apoptosis de las células tumorales.



A continuación, se recogen los algoritmos de tratamiento para la LLC en primera línea y para LLC recurrente o refractaria publicados por la ESMO y actualizados en línea a fecha 27 de junio de 2017.

FIGURA 11

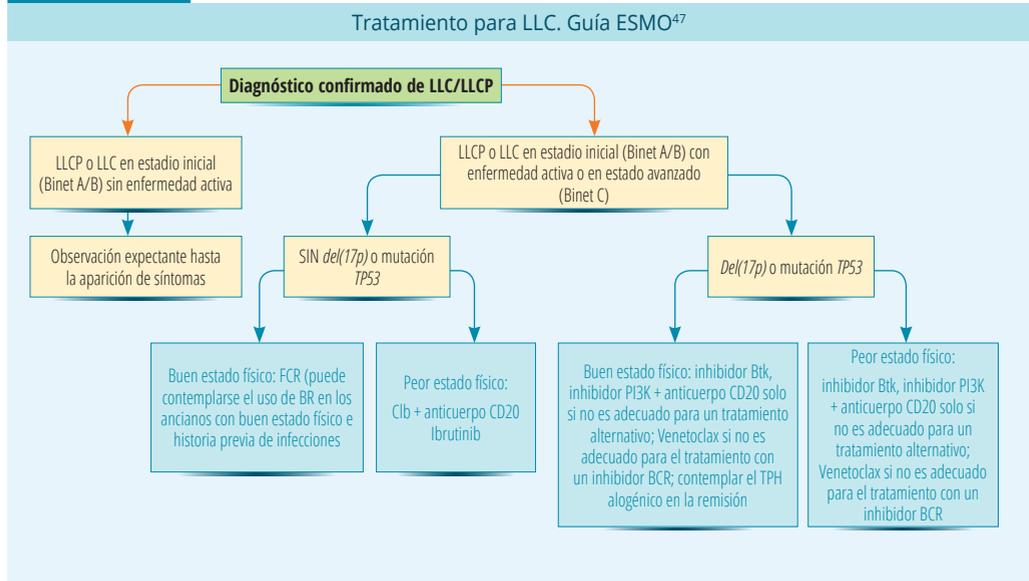
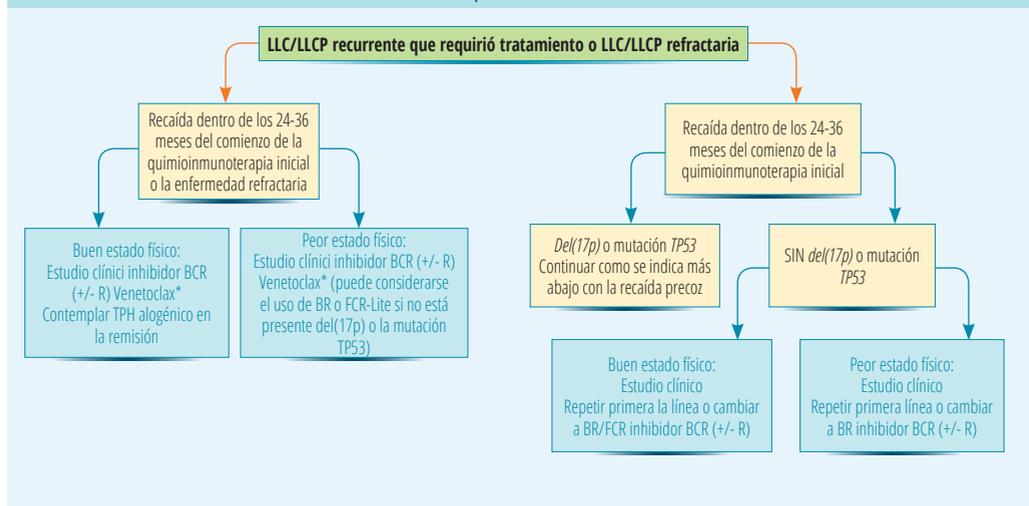
Tratamiento para LLC. Guía ESMO⁴⁷

FIGURA 12

Tratamiento para LLC. Guía ESMO⁹⁰

La respuesta al tratamiento

Las visitas de seguimiento pautadas por el hematólogo en aquellos pacientes en tratamiento tendrán, como uno de sus objetivos prioritarios, medir la respuesta al tratamiento.

La respuesta al tratamiento se clasifica, básicamente, en tres criterios: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad progresiva (EP).⁷⁵

En el cuadro que se recoge a continuación se detallan cuáles son los criterios para clasificar la respuesta al tratamiento de un paciente.

| TABLA 6: ELABORACIÓN PROPIA | | | |
|--------------------------------------|---|---|--|
| PARÁMETRO | RESPUESTA COMPLETA (RC) Todos los siguientes evaluados \leq 2 meses después de finalizar el tratamiento | RESPUESTA PARCIAL (RP) Todos los siguientes documentados durante \geq 2 meses; comparados con los valores detectados antes del tratamiento | ENFERMEDAD PROGRESIVA (EP) Al menos uno de los siguientes |
| Tamaño de ganglios linfáticos | Ausencia de adenopatía significativa en la exploración física | Reducción \geq 50% del tamaño de los ganglios linfáticos | Nuevas adenopatías ($>$ 1,5 cm) o aumento \geq 50% en ganglios linfáticos examinados previamente |
| Tamaño de hígado o bazo | Ausencia de hepato o esplenomegalia física | Reducción \geq 50% del tamaño de hígado o bazo | Nueva hepato o esplenomegalia o aumento de cualquier órgano de \geq 50% |
| Linfocitos | $<$ 4.000/ μ l | Descenso \geq 50% del recuento de linfocitos | Aumento \geq 50% de los linfocitos |
| Recuentos sanguíneos | <ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos: $>$ 1.500/μl sin factores de crecimiento exógenos • Plaquetas: $>$ 100.000/μl sin factores de crecimiento exógenos • Hemoglobina: $>$ 11,0 g/dl sin transfusión de eritrocitos o eritropoyetina | <ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos: $>$ 1.500/μl sin factores de crecimiento exógenos • Plaquetas: $>$ 100.000/μl mejoría del 50% respecto al inicio sin factores de crecimiento exógenos • Hemoglobina: $>$ 11,0 g/dl mejoría del 50% respecto al inicio sin transfusión de eritrocitos o eritropoyetina | <ul style="list-style-type: none"> • Transformación a histología más agresiva • Aparición de citopenia atribuible a LLC • La progresión de cualquier citopenia que se produce \geq 3 meses después del tratamiento si la biopsia de la médula ósea demuestra infiltrado de células clonales de LLC |
| Síntomas generales | Ausentes | Se deben registrar los síntomas que persisten durante $>$ 1 mes | No definidos |

Existen otros criterios de respuesta al tratamiento como enfermedad estable (EE), que sería el equivalente a no respuesta al tratamiento; **respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea (RCi)**, que se da en los pacientes con RC pero que presentan anemia, trombocitopenia o neutropenia persistente relacionada con toxicidad farmacológica; y **enfermedad mínima residual (EMR)**.

Se considera EMR negativa la presencia de menos de una célula de LLC por 10.000 leucocitos en sangre o médula ósea determinado por análisis de marcadores específicos de LLC con citometría de flujo o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR).⁴⁵⁻⁷⁶

En la actualidad, la evaluación de la EMR no se utiliza en la práctica clínica habitual sino en los ensayos clínicos, donde se estudia como una variable subrogada que está asociada a mejores resultados y eficacia, aunque faltan todavía datos que avalen que pautar un tratamiento adicional con el único objetivo de erradicar la EMR aporta un beneficio significativo al pronóstico clínico.^{91,92}

La respuesta completa y la negatividad de la EMR se han asociado a una mejora en la supervivencia global y libre de progresión y han demostrado ser predictores independientes y significantes de una supervivencia prolongada.^{21,92,93,96,97}

Por este motivo, se ha demostrado que la EMR predice los resultados de supervivencia independientemente de otros factores pronósticos, incluyendo la delección del(17p),⁹³⁻⁹⁵ y en consecuencia la evaluación de la EMR se empieza a considerar una variable pronostica importante en los ensayos clínicos.⁷⁶ La EMR negativa ha demostrado en varios estudios ser un predictor independiente y significativo de supervivencia prolongada.⁹³⁻⁹⁵

La EMR negativa se asocia a intervalos más largos libres de enfermedad y está siendo explorada como endpoint en ensayos para que pueda ayudar a guiar la terapia, en toma de decisiones como puede ser la duración de tratamiento finita.^{93,94}

Las principales necesidades en el tratamiento de la LLC son:¹⁰⁰

- La necesidad de mejores tratamientos que alcancen profundidad de respuesta para pacientes de alto riesgo.
- La necesidad de eliminar por completo el clon del cáncer, en otras palabras, llegar a la EMR negativa.
- Régimen sin quimioterapia, que ampliará la utilidad a todos los tipos de pacientes y mejorará la seguridad del paciente.
- La necesidad de combinaciones, que consigan una alta eficacia y mejoren la supervivencia libre de progresión.
- La necesidad de una terapia finita efectiva, porque la terapia a largo plazo aumenta el riesgo de desarrollar clones de resistencia.
- La necesidad de terapias asequibles.

Seguimiento del tratamiento

La pauta de seguimiento la establecerá el hematólogo en función del tratamiento que siga el paciente:

- **Intravenoso:** habitualmente se pautará una visita de control entre ciclo y ciclo para comprobar tolerancia y respuesta al tratamiento.
- **Oral:** visitas de control más seguidas al principio hasta ajustar medicación.

4.2. Seguimiento en Enfermería

El objetivo fundamental de la consulta de Enfermería en el paciente con hemopatía maligna consiste en realizar una **valoración integral al paciente y/o familia. Revisará el informe de continuidad asistencial** de Enfermería familiar y comunitaria de referencia del paciente en el que constará la valoración de Enfermería y el plan de cuidados del paciente en el momento de la derivación. Sólo de esta forma podrán proporcionarse los **cuidados personalizados** cuando sea necesario, **potenciando el autocuidado** y consiguiendo la **intervención precoz ante las complicaciones** que pueden aparecer como consecuencia de la enfermedad y/o su tratamiento.

Para ello, los profesionales de Enfermería proporcionan **Educación para la Salud** para aumentar los conocimientos del paciente y su cuidador sobre su diagnóstico, prevención de posibles complicaciones y/o aparición de efectos adversos. Una vez diagnosticado, el paciente será visto en la consulta de Enfermería en, al menos, una ocasión, precise o no tratamiento para su LLC.

Posteriormente, se reprogramarán citas según los riesgos o problemas detectados tras la valoración de Enfermería. También se aceptarán **consultas sucesivas a demanda** del paciente o su familia. Tras cada visita se realizará un informe de continuidad asistencial y se entregará una copia para

el paciente y otra para la enfermera familiar y comunitaria de referencia. Con ello se impulsa la coordinación entre niveles, lo que permitirá potenciar la educación en hábitos saludables, resolver dudas, y estrechar la vigilancia de la aparición de signos clínicos de agravamiento de la enfermedad. En definitiva, **toda esta información servirá para conseguir la continuidad de cuidados y una atención de calidad.**

Toda la información enfermera-paciente servirá para conseguir la continuidad de cuidados y una atención de calidad.

El paciente diagnosticado de LLC que no va a recibir tratamiento

Cuando el paciente acaba de recibir en la consulta del hematólogo el diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica, normalmente tiene multitud de dudas y preguntas.

Muchas de ellas serán solucionadas durante la consulta médica, sin embargo, otras muchas surgirán después, en el entorno familiar o en una conversación más dirigida sobre el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad dentro del ámbito clínico.

La consulta de Enfermería es el escenario idóneo para mantener esta conversación dirigida tan necesaria en este momento, cuando el paciente se siente temeroso, vulnerable e inseguro sobre su estado de salud.

Primera consulta de Enfermería

- El diagnóstico de LLC normalmente crea mucha inseguridad y temor en el paciente. Por lo tanto, en la primera consulta de Enfermería, y tras la visita con su hematólogo, debemos asegurarnos de que el paciente ha comprendido bien las implicaciones a su diagnóstico de LLC y cómo afectará este diagnóstico en su estado de salud.
- En primer lugar se realizará una valoración integral al paciente según los patrones funcionales de Salud de Gordon (anexo IV).
- Si se detectan problemas en el ámbito bio-psico-social que puedan interferir en el correcto seguimiento del paciente, se buscarán las posibles soluciones o se derivará a un especialista (trabajador social, psico-oncólogo, profesional de Enfermería, nutricionista, etc.) o a asociaciones de voluntariado.
- Se explicará detalladamente el funcionamiento del Servicio de Hematología, así como el de los distintos servicios implicados en el seguimiento de su Salud (Hospital de Día, Radiología, Farmacia, etc.).
- Se proporcionará información detallada sobre horarios de consultas, teléfonos de contacto e información de los profesionales responsables de su cuidado y para todo tipo de incidencias.
- La consulta de enfermería puede ser el soporte necesario para el paciente y la familia al disponer de más tiempo para dedicarle al paciente. Además, se les proporcionará un número de teléfono donde podrán dirigirse ante cuestiones que les puedan surgir, pudiendo citarse si lo necesitaran en cualquier momento.
- Se le proporcionará al paciente material informativo por escrito acerca de su patología y la guía de acogida del paciente, que recogerá toda la información anterior.
- Se realizará el correspondiente informe de enfermería en el que se refleje la valoración enfermera con los diagnósticos de enfermería y el plan de cuidado. En dicho informe se incluirá el teléfono de contacto de enfermera del servicio de Hematología para garantizar el contacto desde Atención Primaria y así garantizar la continuidad asistencial.

Es importante destacar la necesidad de coordinación entre los equipos de Enfermería que estarán en contacto con el paciente en el ámbito hospitalario y en el ámbito de la Atención Primaria. La coordinación entre ambos equipos permitirá un mejor seguimiento del paciente, una detección a tiempo de los cambios que puedan producirse en su entorno y que puedan interferir en el proceso de su enfermedad, así como un adecuado manejo de sus expectativas, dudas, necesidades o temores. Como se verá posteriormente, **esta coordinación será de especial relevancia para poder atender también las necesidades del cuidador principal**, una figura sobre la que

cae una gran responsabilidad y protagonismo en el proceso asistencial de los pacientes con LLC, sobre todo cuando la enfermedad se encuentra en estadios posteriores en los que ya precisa de tratamiento farmacológico.

El paciente de LLC que va a recibir tratamiento

Se recomienda **pautar una consulta específica de Enfermería** con una enfermera especializada en la atención a pacientes onco-hematológicos que coincida con los días en los que los pacientes deben acudir a recibir o retirar su tratamiento farmacológico.

Los **objetivos** a cubrir en estas consultas de Enfermería son:

- **Información** al paciente y los familiares **acerca de la enfermedad**: curso, pronóstico y recursos a su alcance (Asociaciones de Pacientes, teléfonos de contacto, recursos de apoyo psicológico, asistencia social etc.).
- **Información acerca del tratamiento**: pautas de administración, adherencia, interacciones, efectos secundarios, etc. Un aspecto importante que debe ser tenido en cuenta y, que no suele especificarse en la información, **es la intervención odontológica profiláctica antes de comenzar el tratamiento.**
- **Plan de autocuidados**: consejos nutricionales, signos de alarma, etc.

Incluir en la información la importancia de la intervención odontológica profiláctica antes de comenzar el tratamiento.

Cuando el hematólogo decida comenzar a tratar al paciente de su LLC, le derivará a la consulta de Enfermería.

Seguimiento enfermería

- Nueva valoración integral del paciente por parte de Enfermería.
- Informar al paciente del plan terapéutico que se va a seguir para el tratamiento de su enfermedad.
- El tratamiento intravenoso requiere de un mayor énfasis por parte de Enfermería por los posibles efectos secundarios o síntomas que el paciente puede manifestar durante la administración, así como su prevención y tratamiento.
 - Reacciones relacionadas con la infusión (RRI).
 - Reacciones de hipersensibilidad.
 - Síndrome de lisis tumoral (SLT).
 - Extravasación en tejido subcutáneo.
- En el caso del paciente tratado con fármacos administrados por vía oral, será de mayor relevancia insistir en la importancia de la adherencia al tratamiento y las posibles interacciones con alimentos y otros fármacos.

- Se repasará con el paciente y familia los fármacos orales asociados al tratamiento que debe tomar en su domicilio (antieméticos, inhibidores de la bomba de protones, corticoides, antivirales, etc.). Se le informará sobre los tipos de fármacos, indicación, dosis, presentación, formas y pautas de administración. Si fuera necesario, se le proporcionará soporte por escrito para facilitar la comprensión de toda la información en su domicilio.
- En algunas ocasiones el tratamiento de la LLC puede conllevar la aparición de diversos trastornos que requieren de una especial atención, monitorización y tratamiento:
 - Trastornos digestivos que comprometan la correcta nutrición del paciente (anorexia, náuseas y vómitos, diarrea y estreñimiento).
 - Trastornos del sistema tegumentario y mucosas (sequedad y fragilidad cutánea, prurito, mucositis, alopecia, etc.).
 - Toxicidad hematológica (anemia, trombopenia, neutropenia).
 - Astenia.
 - Neuropatía periférica.
- Formar al paciente y/o familia para ayudarles a reconocer signos y síntomas de alarma que requieren su desplazamiento al hospital para una completa valoración médica:
 - Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$.
 - Deterioro claro de su estado de salud.
 - Náuseas/vómitos o diarrea que no remiten en 48 horas.
- Entrega de folletos informativos de:
 - Tratamiento farmacológico específico que vaya a recibir.
 - Dispositivos vasculares de acceso central para terapia intravenosa.
 - Información nutricional.
- Seguimiento y tratamiento de diagnósticos de Enfermería detectados y prevención de la aparición de complicaciones relacionadas con el diagnóstico y/o su tratamiento.
- Educación sobre hábitos saludables en Nutrición y Actividad Física.
- Establecer un vínculo paciente-profesional de Enfermería que favorezca un clima de complicidad, fomentando el refuerzo positivo y proporcionando soporte emocional.
- Se realizará el correspondiente informe de Enfermería en el que se refleje la valoración enfermera con los diagnósticos de Enfermería y el plan de cuidado. En dicho informe se incluirá el teléfono de contacto del profesional de Enfermería del servicio de Hematología para garantizar el contacto desde Atención Primaria y así garantizar la continuidad asistencial.

La importancia del cuidador principal

Dada la edad media a la que se diagnostica la LLC, hay que destacar que, generalmente, el cuidador del enfermo de LLC será una persona de edad avanzada y, tal vez, tan dependiente del servicio sanitario como el propio enfermo.

Los cuidadores principales de este tipo de pacientes crónicos manifiestan sentir miedo y abandono. Es por ello por lo que aquellos profesionales más cercanos al enfermo y a su cuidador o familia, puedan aportar las soluciones que precisan para contribuir a su mejor calidad de vida.

Para ello, deberá establecer una estrecha colaboración entre los equipos de Enfermería hospitalarios y los de Atención Primaria.

Las premisas fundamentales que deben guiar la actividad destinada a **“cuidar al cuidador”** deben ser:

- Ofrecer seguridad, acompañamiento y apoyo logístico en todo momento.
- Valoración periódica del estado psíquico del cuidador.
- Coordinación con el resto de profesionales que intervienen en el proceso asistencial para poder atender cualquier situación de alarma que pudiera presentarse.

Acciones hacia el cuidador

- Proporcionar el apoyo e información necesarios al cuidador para poner en valor su aportación al tratamiento y al cuidado del paciente y de esta forma, generar seguridad.
- Realizar una planificación periódica de las visitas.
- Ofrecer material y/o diarios sanitarios que le permita mantener unos hábitos de trabajo y un control de las pautas de tratamiento, los síntomas o incidencias ocurridos desde la última visita.
- Establecer conjuntamente con el cuidador, las pautas a seguir y unas metas alcanzables hasta la próxima visita en los que el cuidador participe como parte de un trabajo metódico.
- Comprobar los registros de los tratamientos llevados desde la última visita y aclarar dudas.
- Ofrecerle una relación de teléfonos o accesos electrónicos para que pueda sentirse acompañado en todo momento.
- Realizar cuestionarios de salud periódicos para evaluar el estado de salud del cuidador y programar acciones encaminadas a mantener su buen estado físico y psíquico.
- Ofrecer folletos informativos de la enfermedad y tratamientos accesibles a su comprensión y capacidad.

Para poder llevar a cabo estas tareas es importante contar en los centros asistenciales con profesionales de apoyo tales como profesionales de Enfermería en Hematología y en AP, psicólogos, terapeutas ocupacionales o trabajadores sociales.

Es importante poder disponer de **información sobre foros de familias** en una situación similar para que el intercambio de experiencias aporte sentimiento de unidad y aporte conocimientos. Asimismo deben coordinarse reuniones con los distintos profesionales relacionados con el proceso,

para **detectar en qué momentos puede ser necesario implicar un segundo familiar para situaciones imprevistas**, para el descanso y reposición del estado anímico y psíquico del cuidador principal, **contactar con instituciones que colaboren de forma temporal o periódica en el cuidado**, o para el control del paciente (centros de día, etc.)

Cabe señalar que algunas Sociedades Científicas como la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, ofrece cursos *on line* sobre atención y cuidado a personas mayores dirigidos tanto a profesionales como a los propios cuidadores. En este sentido, es recomendable que los profesionales que están en contacto con las familias de los pacientes puedan aconsejar y difundir la existencia de estos cursos.

4.3. Seguimiento en Atención Primaria

El seguimiento del paciente con LLC estable en Atención Primaria

En el proceso de seguimiento de los pacientes de LLC, la Atención Primaria juega un papel clave tanto en la labor de apoyo e información al paciente, la vigilancia de los signos de alerta de la propia LLC, como en el seguimiento del estado de salud general de los pacientes.

La AP tiene un papel clave en la labor de apoyo e información al paciente, la vigilancia de los signos de alerta y el seguimiento del estado de salud del paciente.

Desde AP, la atención a cualquier paciente y en concreto a los pacientes de LLC, debe basarse en los siguientes conceptos:

- **Accesibilidad.** Dado que la AP es la puerta de entrada al sistema sanitario.
- **Integralidad.** Puesto que la LLC es una patología que aparece generalmente en pacientes con edad avanzada, la valoración del perfil funcional, mental y social del paciente es necesario para determinar si nos encontramos ante un paciente con características de fragilidad o no. Esta valoración tendrá gran relevancia en la toma de decisiones en cuanto al posterior tratamiento y seguimiento del paciente.
- **Longitudinalidad.** Frente al concepto de continuidad más propio de la atención hospitalaria y en el que habitualmente se aborda el seguimiento de un proceso concreto, la longitudinalidad hace referencia el seguimiento de múltiples procesos patológicos a lo largo de su evolución. Por ello, es fundamental ofrecer la información necesaria al médico y profesional de Enfermería de familia sobre la LLC y su relación concomitante con otros procesos crónicos.
- **Continuidad de los cuidados.** El médico y la enfermera de familia deben estar implicados, al igual que el resto de especialistas, en el conocimiento y manejo de los efectos secundarios de la medicación y la evolución de los procesos agudos y crónicos de esta patología.
- **Coordinación.** Mantener la capacidad de coordinación entre los profesionales del Servicio de Hematología y Atención Primaria es fundamental para garantizar la continuidad asistencial y el correcto seguimiento y atención al paciente y cuidador.

Asimismo, y tal y como ya se ha señalado anteriormente, en los períodos que transcurren entre las visitas pautadas por el hematólogo para el control del paciente diagnosticado de LLC, el médico y enfermera de familia juegan un papel fundamental en la atención a las personas que padecen esta patología, mejorando la percepción del paciente tanto de la enfermedad como de la asistencia recibida.

Por ello, y dado que el paciente acudirá a su centro de salud en los períodos que transcurran entre consultas con su hematólogo, por motivo relacionado con la LLC o no, el panel de expertos de GlobaLLC ha considerado oportuno elaborar un documento que recoja el estándar para el seguimiento de la LLC en Atención Primaria como complemento al seguimiento específico llevado a cabo en Hematología.

El médico y el profesional de Enfermería de familia debe tener la información suficiente para poder resolver las inquietudes que acerca de la LLC le plantee su paciente; debe conocer los aspectos de la salud del paciente que ha de ser vigilados de forma específica y debe saber qué decisión adoptar ante determinados signos de alerta.

Si con carácter general se recomienda que en la visitas habituales que el paciente con LLC realice a su médico de Atención Primaria, éste pueda llevar a cabo una exploración específica para pacientes con LLC, en los casos en los que el paciente se encuentra estable y no acude a su hematólogo más que una vez al año, se estima conveniente establecer consultas concertadas en AP en base a los estándares establecidos para contribuir a resolver dudas del paciente, reducir la ansiedad que pueda presentar o detectar alguna de las situaciones de alarma descritas.

Preguntas a llevar a cabo en Atención Primaria para el seguimiento de los pacientes de LLC

- ¿Ha perdido peso en las últimas semanas?
- ¿Tiene fiebre, o sensación distérmica, fundamentalmente por las tardes/noches?
- ¿Tiene sudores diferentes a los que tiene habitualmente? Si es así, ¿Son de predominio nocturno?
- ¿Se siente más cansado de lo habitual?
- ¿Ha notado si tiene algún bulto en alguna región del cuerpo (laterocervical y supraclavicular, axilar, inguinal)?
- ¿Tiene molestias abdominales?
- ¿Ha tenido infecciones desde la última vez que vino a la consulta?

Dado que la LLC es una patología crónica, es importante señalar que, en línea con lo que suelen recoger las estrategias de seguimiento a pacientes crónicos, **los equipos de Atención Primaria, deben recoger el perfil funcional, mental y social del paciente para conseguir un seguimiento óptimo** del paciente y a su vez, contribuir a determinar si nos encontramos ante un paciente en situación de especial vulnerabilidad.

En este punto, el panel de expertos considera conveniente incidir en que los pacientes con LLC sean tenidos en cuenta e incluidos en los diferentes planes y estrategias para la gestión de crónicos en las diferentes Comunidades Autónomas.

En el caso de los **pacientes que reciben tratamiento para su LLC**, junto con el seguimiento en base a las preguntas que se han recogido anteriormente, el facultativo de **AP deberá prestar especial atención a las interacciones y efectos secundarios graves que pueden aparecer** entre los tratamientos para la LLC y fármacos de uso habitual que el paciente puede necesitar para tratar otros procesos.

Con el objeto de facilitar esta labor a los facultativos, el grupo de expertos ha elaborado la siguiente lista de interacciones calificadas como graves entre los tratamientos para la LLC y otras moléculas. El objetivo es que este listado pueda ser distribuido y conocido, especialmente por los médicos de AP, en un intento de facilitar y agilizar su práctica clínica diaria.

TABLA 7: LISTA DE INTERACCIONES ENTRE LOS TRATAMIENTOS PARA LA LLC Y OTRAS MOLÉCULAS

| Fármaco | Interacciones | Relevancia clínica | Recomendaciones |
|------------|--|--------------------|---|
| Idelalisib | Alfuzosina | Mayor | No administrar concomitantemente. |
| | Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona | Mayor | Vigilar las reacciones adversas (depresión respiratoria, sedación). |
| | Amiodarona, quinidina | Mayor | No administrar concomitantemente. |
| | Inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina | Mayor | Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos. |
| | Carbamazepina | Mayor | Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes. |
| | Colchicina | Mayor | Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática. |
| | Quetiapina, pimozida | Mayor | No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina. |
| | Cisaprida | Mayor | No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida. |
| | Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona, Budesonida oral | Mayor | Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides. |
| | Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina | Mayor | No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina. Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina. |

| | | |
|--|----------|--|
| Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus | Mayor | Se recomienda vigilancia terapéutica. |
| Salmeterol | Mayor | No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal |
| Sildenafil, tadalafilo | Mayor | Para la hipertensión arterial pulmonar: No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil. Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafilo de forma concomitante con idelalisib. Para la disfunción eréctil: Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos. |
| Loperamida | Mayor | No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con loperamida y valorar otras alternativas terapéuticas. |
| Bepiridil, disopiramida, lidocaína | Moderada | Vigilancia clínica. |
| Warfarina y anticoagulantes de acción directa (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) | Moderada | Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib. Se recomienda precaución y una estrecha vigilancia si idelalisib se prescribe en combinación con sustratos de P-gp administrados por vía oral, particularmente aquellos con un rango terapéutico estrecho. Los ajustes de dosis así como la monitorización clínica pueden ser apropiados para algunos medicamentos siempre que se agregue o se retire el idelalisib de la terapia. |
| Trazodona | Moderada | Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo. |
| Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino | Moderada | Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas. |
| Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol | Moderada | Se recomienda vigilancia clínica. |
| Rifabutina | Moderada | Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis. |
| Boceprevir, telaprevir | Moderada | Se recomienda vigilancia clínica. |
| Claritromicina, telitromicina | Moderada | No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CrCl 60-90 mL/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 mL/min. En los pacientes con CrCl <60 mL/min, se deben considerar antibacterianos alternativos. Se recomienda vigilancia clínica para telitromicina. |
| Bosentan | Moderado | Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentan. |

| | | | |
|------------------|---|----------|--|
| | Ergotamina, dihidroergotamina | Moderada | No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina. |
| | Midazolam (oral), triazolam, buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem | Moderada | No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con midazolam (oral) o triazolam. Se recomienda vigilar la concentración de los sedantes/hipnóticos y puede considerarse una reducción de la dosis. |
| Ibrutinib | Ácido acetilsalicílico | Mayor | Se recomienda una estrecha observación clínica y de laboratorio para las complicaciones hemorrágicas durante la terapia. |
| | Naproxeno | Mayor | Se recomienda una estrecha observación clínica y de laboratorio para las complicaciones hemorrágicas durante la terapia. |
| | Inhibidores potentes del CYP3A4: Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, nefazodona, cobicistat, delavirdina, indinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina | Mayor | Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, en general contraindicados, se debe reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente ibrutinib (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad. |
| | Inhibidores moderados del CYP3A4: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarona. | Mayor | Se debe reducir la dosis de ibrutinib a 280 mg (dos cápsulas) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad. Reducir la dosis a 140 mg. |
| | Rifampicina, carbamacepina, fenitoina, Hierba de San Juan (contraindicada) o Hipérico | Mayor | Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia. |
| | Warfarina, acenocumarol y anticoagulantes de acción directa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban,...) | Mayor | Se recomienda una estrecha observación clínica y de laboratorio para las complicaciones hemorrágicas durante la terapia. El INR debe controlarse con más frecuencia durante la administración concomitante de warfarina. En el caso del apixaban se debe separar su administración (al menos 6 horas antes) de la de ibrutinib para minimizar una posible interacción. |
| | Inhibidores leves del CYP3A4: fluvoxamina, azitromicina. | Moderada | No es necesario ajustar la dosis en combinación con inhibidores leves |
| | Zumo de pomelo y naranjas amargas | Moderada | Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas, los aceites de pescado y la vitamina E, durante el tratamiento con ibrutinib. |
| | Digoxina, metotrexato | Moderada | Se deben tomar al menos 6 horas antes o después de ibrutinib. |

| | | | |
|-------------------|--|----------|--|
| Venetoclax | Inhibidores potentes de la CYP3A: ketoconazol, ritonavir, claritromicina, itraconazol, voriconazol o posaconazol. | Mayor | El uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis está contraindicada debido al mayor riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). |
| | Inhibidores moderados de la CYP3A: eritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, fluconazol o verapamilo. | Mayor | Se deben considerar tratamientos alternativos. Si es necesario utilizar un inhibidor moderado del CYP3A, se deben reducir las dosis de inicio y de la fase de ajuste de venetoclax como mínimo en un 50%. Se debe supervisar más estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLT. |
| | Los productos que contengan pomelo, las naranjas amargas y la carambola (fruta estrella) | Mayor | Deben evitarse durante el tratamiento con venetoclax |
| | Inductores CYP3A4 potentes/moderados: carbamazepina, fenitoína, rifampicina, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina. Hierba de San Juan o Hipérico | Mayor | Se debe estudiar la posibilidad de administrar otros tratamientos con menos inducción del CYP3A. |
| | Estatinas | Mayor | Monitorizar toxicidad asociada a estatinas. |
| | Secuestradores de ácidos biliares: colestiramina, colestipol. | Moderada | Administrar venetoclax al menos 4-6 horas después del secuestrador. |
| | Warfarina | Moderada | Se recomienda supervisar estrechamente el índice internacional normalizado (INR) en pacientes que reciben warfarina. |
| | Anticoagulantes de acción directa (dabigatrán, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) | Moderada | Se debe separar su administración (al menos 6 horas antes) de la de venetoclax lo máximo posible para minimizar una posible interacción. |
| | Digoxina, everolimus, sirolimus | Moderada | Se debe evitar la administración concomitante. |

Referencias bibliográficas:

1. Ficha técnica ZYDELIG®(Idelalisib). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114938001/FT_114938001.pdf. Acceso el 14/02/2018.
2. Ficha técnica IMBRUVICA® (Ibrutinib). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114945001/FT_114945001.pdf. Acceso el 14/02/2018.
3. Ficha técnica VENCLYXTO® (Venetoclax). Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_es.pdf. Acceso el 14/02/2018.
4. https://www.drugs.com/drug_interactions.php

4.4. Seguimiento de los pacientes geriátricos con LLC

La Valoración Geriátrica Integral (VGI) en el anciano

Actualmente el 18,4% de la población española tiene más de 65 años, pero el ritmo de envejecimiento poblacional **predice un impacto sin precedentes sobre la incidencia de diversos tumores, como la LLC.**

Se estima que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer en España, de los que casi la mitad se manifestarán en pacientes mayores de 70 años.¹⁰¹

Ante esta perspectiva, hay que aproximarse a esta población teniendo en cuenta sus peculiaridades: escasa representación en ensayos clínicos; frecuente asociación de múltiples comorbilidades; polifarmacia; presencia de problemas funcionales, cognitivos, afectivos o sociales y necesidad de ponderación de valores y preferencias del paciente anciano, que muchas veces difieren de lo esperable en otros grupos etarios.

Así, la VGI se define como un “proceso diagnóstico, habitualmente interdisciplinar, encaminado a determinar los problemas y capacidades médicas, funcionales y psicosociales de los ancianos con el objetivo de desarrollar un plan general de tratamiento y seguimiento a largo plazo”.

Así, la VGI se define como un “proceso diagnóstico, habitualmente interdisciplinar, encaminado a determinar los problemas y capacidades médicas, funcionales y psicosociales de los ancianos con el objetivo de desarrollar un plan general de tratamiento y seguimiento a largo plazo”.

La VGI ha demostrado en distintos estudios abordar eficazmente en población anciana sus distintos problemas de salud.

Su aplicación periódica, de manera que sirva para detectar de forma precoz cambios en el paciente, va a permitir:¹⁰²

- Evaluar el estado de salud del paciente, sus necesidades y sus recursos.
- Mejorar la identificación diagnóstica y predecir el pronóstico mejor de los problemas.
- Establecer un plan de cuidados médicos y rehabilitadores, en caso de ser necesario.
- Asegurar una utilización apropiada de los servicios asistenciales, determinando un emplazamiento óptimo y evitando la institucionalización.

La VGI ha demostrado **disminuir la mortalidad**, las **estancias hospitalarias**, de la **tasa de reingresos** e institucionalización, **menor declive funcional y mental y mayor acceso a rehabilitación de los pacientes.**^{103,104}

VGI en el anciano con cáncer

La VGI es una herramienta que se puede utilizar para evaluar todo el espectro de problemas de salud de ancianos con cáncer. Actualmente, la **Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica**

(SIOG) y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan realizar una valoración geriátrica en todos los pacientes mayores con cáncer.

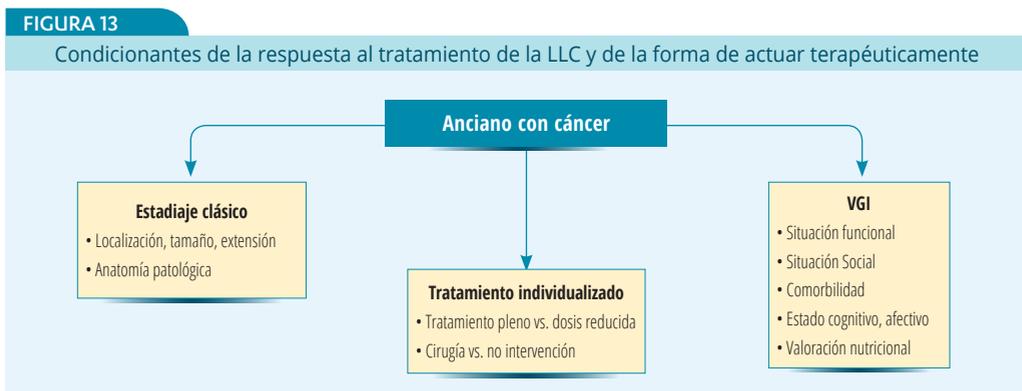
Estudios previos han demostrado que es factible realizar una VGI en la práctica diaria y en el ámbito de la investigación.¹⁰⁵ **Las principales aplicaciones de la VGI en el ámbito de la onco-hematología geriátrica se resumen** a continuación:

- **Predecir toxicidad** del tratamiento onco-hematológico. La escala CRASH y CARG aplicada en una cohorte prospectiva de ancianos con cáncer que comenzaban tratamiento con quimioterapia, permitió predecir toxicidad hematológica y no hematológica.
- **Predecir supervivencia.** Lo que puede ayudar a tomar decisiones al valorar el riesgo de mortalidad por las comorbilidades asociadas frente al cáncer intercurrente.
- **Identificar áreas vulnerables.** Tales como el deterioro funcional, la depresión, la desnutrición, el deterioro cognitivo o el riesgo de caídas.
- **Complementar la toma de decisiones.** Según estudios ésta puede cambiar entre el 20-50% de los casos cuando se aplica una VGI.
- **Valor añadido en ensayos clínicos.** Permite describir con más precisión la población incluida.

El contenido de la VGI en Onco-hematología

A pesar de los beneficios demostrados, todavía no se han desarrollado modelos de VGI adaptados y validados para patología oncológica en general, ni para la LLC en particular. Sin embargo, en 2014 la SIOG estableció un consenso en el que se definieron los dominios que deben componer una VGI de un anciano con cáncer, que son: la situación funcional y social, comorbilidad, estado cognitivo, afectivo, valoración nutricional y presencia de síndromes geriátricos.^{101,106}

En la figura que se recoge a continuación, se muestra de forma esquemática de qué forma se relacionan los diferentes aspectos que pueden condicionar la respuesta al tratamiento de la LLC y de qué forma, estos condicionantes influyen en la forma de actuar terapéuticamente con el paciente.



Elaboración propia

Modelos de colaboración entre Geriátría y Onco-hematología

En el reciente documento de consenso de la SIOG, se definieron los distintos modelos que permiten implementar una VGI a ancianos con cáncer.

- **Modelo integrado:** el médico especialista en geriatría se encuentra dentro del equipo y es un componente más dentro del equipo de Oncología/Hematología. Es un modelo poco implementado en nuestro medio y sobre todo se ha desarrollado en centros de referencia en Estados Unidos. El médico geriatra realiza la VGI sobre todos los pacientes ancianos y establece sus recomendaciones a su hematólogo/oncólogo referente.
- **Modelo interconsultor:** el oncólogo/hematólogo dispone de un médico geriatra de referencia para consultar los casos en los que precise valoración tras la realización de una prueba rápida de *screening*.
- **Modelo en el que no se dispone de un geriatra próximo que permita establecer una VGI especializada:** se recomienda en este punto una formación específica del equipo, especialmente si se atiende patología Oncología/Hematología con incidencia elevada en ancianos. La fiabilidad e interpretación de los resultados puede ser un problema y los pacientes que necesitan derivación a un centro con geriatra pueden encontrar listas de espera.^{105,106}

Ante la ausencia de un geriatra, un estudio estadounidense reconoció una serie de estrategias y metas para ayudar a pacientes mayores frágiles cuando la co-gestión con un geriatra no es posible¹⁰⁷

- › Evaluación de la fragilidad
- › Encontrar un tratamiento individual
- › Mejorar la fuerza y anotar agotamiento/fatiga
- › Anotar la pérdida de peso
- › Reducir el que sea un paciente polimedicado
- › Evaluar y anotar la necesidad de apoyo social
- › Evaluar y anotar el deterioro cognitivo

Por otra parte, el “Cancer Plan” promovido en Bélgica evaluó distintos proyectos relacionados con la valoración geriátrica y llegó, entre otras, a la conclusión de que la **implementación de dicha evaluación permitió la identificación de nuevos problemas de salud y necesidades de intervenciones geriátricas**, aunque el impacto en la funcionalidad no pudo ser verificado. Además, se concluyó que las **intervenciones sociales tempranas permitían estancias hospitalarias más cortas**.¹⁰⁸

También en Bélgica, otro estudio concluyó que la implementación de los consejos o recomendaciones de la valoración geriátrica puede verse impedida por la gran carga de trabajo que supone.¹⁰⁹

La VGI en LLC

■ Estado actual

En nuestro medio todavía no se ha extendido la aplicación de la VGI en LLC. Al ser la Geriátrica una especialidad hospitalaria, la VGI se lleva a término en el ámbito hospitalario. La presencia de la Geriátrica en el establecimiento de recomendaciones para la implementación de intervenciones geriátricas fue reconocida por un estudio desarrollado en Bélgica, basado en un cuestionario a realizar por profesionales sanitarios.¹⁰⁹

La creciente certeza de la importancia de la VGI para estos pacientes ha hecho que se desarrollen iniciativas para desarrollar una VGI adaptada a estos pacientes como la **Geriatric Assessment in Hematology (GAH scale)**.⁷⁹

Hasta la fecha, la mayoría de las publicaciones sobre LLC emplean escalas de comorbilidad validadas en ancianos como **Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-G)** (Anexo I) y, en menor medida, el Charlson Comorbidity Index.^{87,110}

Sin embargo, es necesario incluir además la situación funcional y social, la comorbilidad, el estado cognitivo y afectivo, la valoración nutricional y los síndromes geriátricos, como se recomienda actualmente por la SIOG.¹⁰⁶ Lo mismo fue recomendado internacionalmente, ya que todo ello, además de otros elementos a considerar, son áreas importantes de la evaluación geriátrica según los oncólogos y otros médicos que tratan al paciente de cáncer, de acuerdo con las conclusiones de un estudio belga. Del mismo estudio se llegó a la consideración de que **la valoración geriátrica debe ser idealmente aplicada en todos los pacientes mayores con cáncer en los que es necesario tomar una decisión de tratamiento**.¹⁰⁹

■ La estatificación de los pacientes

Clásicamente y tras esta evaluación, los pacientes se pueden clasificar en Go-Go (sin comorbilidades), Slow-Go, y No-Go (graves comorbilidades), según publicaciones previas en las que sólo se tienen en cuenta parámetros de comorbilidad.¹¹¹

Sin embargo cuando se añade a la VGI los elementos antes mencionados, nos permite establecer una clasificación más completa y que es la que actualmente se está empleando en centros especializados en el abordaje de cáncer en ancianos:^{106,112}

- **Robusto:** paciente sin datos de fragilidad con pronóstico vital aceptable, que podría beneficiarse del tratamiento completo de su LLC.
- **Frágil:** paciente con datos de fragilidad, pero con reserva funcional, biológica y pronóstico vital estimado como para beneficiarse de un tratamiento activo, aunque adaptado a sus circunstancias y que produzca menos efectos secundarios que el completo.
- **Dependiente:** paciente con dependencia significativa que limita su expectativa de vida, por lo que recomendamos un tratamiento conservador, priorizando medidas paliativas si el paciente presenta mal control de síntomas.

■ Herramientas de *screening* hospitalario

La presión asistencial que sufren los profesionales en las consultas ambulatorias en atención especializada dificulta la realización de una VGI completa en todos los pacientes. Esto ha motivado el desarrollo de múltiples pruebas de cribado geriátrico de rápida aplicación, que permiten detectar a pacientes frágiles, verdaderos beneficiarios de una VGI.^{101,106}

El cuestionario FRAIL permite el cribado de fragilidad. Una puntuación mayor o igual a tres supone fragilidad y necesidad de una VGI completa.

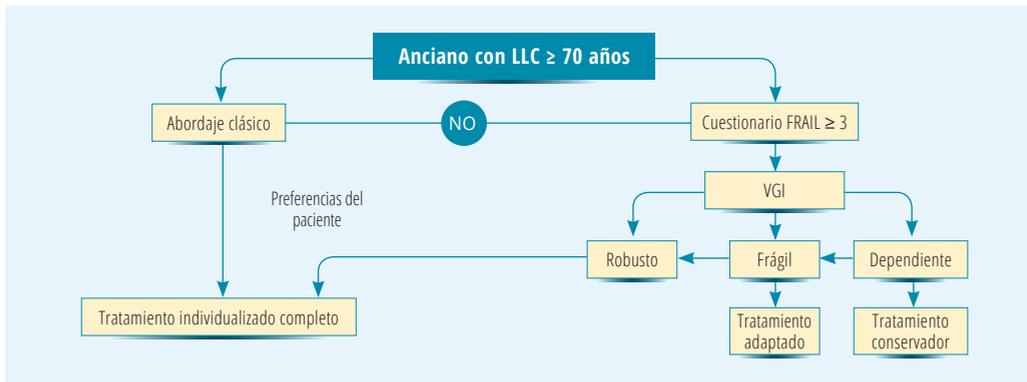
El cuestionario FRAIL¹¹³ está validado como herramienta de cribado de fragilidad en el medio comunitario y puede ser útil para en pacientes ancianos con LLC (Anexo VI). Así, cuando los pacientes obtengan **una puntuación mayor o igual a tres**, serán considerados **frágiles**, por lo que son **tributarios de una VGI completa**.

Se recomienda formar a los hematólogos en el uso de herramientas de screening, así como el desarrollo de una VGI adaptada, para los casos en los que no sea posible la evaluación por parte de un geriatra.

A continuación se recoge una propuesta de algoritmo para el manejo de la LLC en el paciente anciano.

FIGURA 14

Propuesta de algoritmo del manejo de la LLC en ancianos



Durante los próximos años, aumentará el número de pacientes de edad avanzada con cáncer. Hacer frente a esta demanda compleja implica asumir esta tarea en su abrumadora complejidad. En este sentido, uno de los objetivos de los servicios de Hematología y de Geriátrica será el poder establecer un plan personalizado para que aquellos pacientes que sean clasificados como frágiles, puedan revertir esa situación y ser candidatos a cualquier tipo de tratamiento que el hematólogo considere como óptimo para su enfermedad.

4.5. El rol de la Farmacia Hospitalaria

El farmacéutico hospitalario es un actor más en el proceso asistencial de la LLC. En cuanto se instaure el tratamiento, el farmacéutico hospitalario debe asumir unas funciones asignadas y un rol en la relación con el paciente.

Tal y como recoge el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Onco-hematológico de GEDEFO (Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica de la SEFH), la misión del farmacéutico de onco-hematología (FOH) es proveer atención farmacéutica de calidad para conseguir el máximo beneficio clínico y contribuir a mejorar los resultados en salud de una manera eficiente.

La implicación de la Farmacia Hospitalaria en el proceso asistencial de la LLC se resume en los siguientes puntos clave:

- **Medir los resultados en salud.** Los resultados de los nuevos fármacos en la práctica clínica diaria resultan sorprendentes y por ello, es interesante medir los datos reales. El FOH debe participar activamente en la implantación de programas orientados a que los pacientes reciban una farmacoterapéutica basada en la evidencia, así como de la recogida sistemática y el análisis de resultados en salud para favorecer el acceso a herramientas basadas en registros de datos.
- **Protocolización de tratamientos.** En la actualidad ya existen una gran cantidad de fármacos indicados en la LLC y en el futuro cercano habrá más. Por ello, una de las principales labores del farmacéutico hospitalario es la de contribuir en la definición de los posicionamientos terapéuticos. En línea con lo recogido en el Plan estratégico de GEDEFO, el FOH participará activamente en los procesos de evaluación y selección de medicamentos onco-hematológicos utilizados en su hospital, basándose siempre en la evidencia científica.
- **Vigilancia de la seguridad en los tratamientos y seguimiento de las reacciones adversas de fármacos.** Así, el FOH participará del establecimiento de los procesos para el manejo seguro de la quimioterapia, procesos que deben ser conocidos por todos los profesionales sanitarios, y contemplar su manejo en los procesos de adquisición, almacenamiento, prescripción, preparación, dispensación administración y seguimiento. Asimismo, establecerán el procedimiento a seguir en la dispensación de medicamentos a pacientes ingresados, en el hospital de día y ambulatorios para contribuir a garantizar seguridad y trazabilidad.
- **Conciliación de la medicación del paciente y gestión de las posibles interacciones.** Es importante poner en marcha mecanismos de detección de interacciones para evitar problemas con los pacientes cuando acuden a su centro de Atención Primaria o a Urgencias. En este sentido resultaría de interés establecer **mecanismos de alertas automáticas** que se pueden crear a partir de la prescripción electrónica y la trazabilidad de la medicación oral. Debe tenerse en cuenta para ello la historia fármaco-terapéutica del paciente, que debería contener una descripción de todo lo que toma, sean fármacos o cualquier otra terapia alternativa. Para todo ello, es importante determinar cuáles son las interacciones graves por las cuales debe saltar la alarma y que estos mecanismos de alerta automática deben estar a disposición de los facultativos no sólo en el centro hospitalario, sino también en AP.
- **Gestión de medicamentos para pacientes concretos que se salgan de las indicaciones más habituales.** El farmacéutico hospitalario debe poner en marcha los mecanismos necesarios para que los pacientes puedan acceder a aquel tratamiento que el clínico considere óptimo

para su patología. Para ello, facilitará el acceso a la innovación a través de las herramientas disponibles como el acceso a medicamentos extranjeros o de uso compasivo.

- **Atención farmacéutica al paciente.** El FOH realizará la atención farmacéutica continuada al paciente y cuidador ofreciendo información acerca del tratamiento antineoplásico y una visión, en soporte escrito, del plan farmacoterapéutico global. En el inicio del tratamiento, el farmacéutico debe **informar al paciente** sobre su medicación, posibles reacciones adversas e interacciones. La atención farmacéutica ha de estar orientada a la consecución de la máxima eficiencia y seguridad del tratamiento del paciente. Se realizará una entrevista clínica, con evaluación global de los tratamientos de terapia farmacológica y terapia alternativa, conciliación de la medicación, adherencia y calidad de vida. Se participará asimismo en la prevención, monitorización y tratamiento de efectos adversos. El papel del farmacéutico en **el seguimiento de la adherencia al tratamiento** es esencial. Para ello se aconseja poner en marcha actuaciones específicas que faciliten la adherencia al tratamiento. En estas actuaciones, se puede establecer una colaboración entre la Farmacia Hospitalaria, la Enfermería de los servicios de Hematología y el equipo de Atención Primaria. En este punto será de gran utilidad el uso de las TIC.
- **Velar por el uso racional del medicamento.**

Cada vez es más habitual que los servicios de Hematología cuenten con un **farmacéutico hospitalario adscrito al servicio de Hematología** que se encuentra plenamente integrado en el equipo clínico de atención a los pacientes.

El número de tratamientos y su complejidad ha aumentado en los últimos años y el hecho de contar en el equipo clínico con un farmacéutico ayuda a una mayor integración y colaboración entre médico, enfermería y farmacia.

El farmacéutico aporta una visión clínica diferente centrada en el paciente y su tratamiento, busca simplificar la medicación, asegurar la adherencia, valorar los efectos adversos, etc.

Esta integración facilita a su vez la coordinación y asistencia con los profesionales de enfermería y facultativos en lo que al tratamiento farmacoterapéutico respecta, en la elaboración de protocolos de administración y en la información de estabilidad e incompatibilidades entre medicamentos.

El farmacéutico añade valor en seguridad, efectividad, calidad y eficiencia en el tratamiento de los pacientes hematológicos.

El Grupo Español de Farmacia Oncológica, GEDEFO, considera que la entrevista clínica es uno de los puntos clave a tener en cuenta para una adecuada comunicación y relación farmacéutico-paciente.

Por este motivo, GEDEFO ha trabajado en la elaboración de un documento que establece un modelo de entrevista clínica, con el objetivo de estandarizar la comunicación directa entre el farmacéutico oncológico y el paciente, tanto con terapia parenteral como oral, y así garantizar una atención farmacéutica de calidad, que aporte el máximo beneficio clínico y contribuya en mejorar los resultados en salud.

El desarrollo de este documento sigue un modelo de entrevista motivacional basado en el abordaje de las necesidades del paciente por encima del fármaco en sí. Esto es lo que se conoce como CMO: Capacidad, Motivación y Oportunidad.

En este sentido, el panel de expertos de GlobalLC recomienda que cada hospital disponga de un procedimiento de entrevista farmacéutica normalizado de actuación, que haya sido aceptado por la Dirección del centro y que incorpore los aspectos imprescindibles de la entrevista clínica.

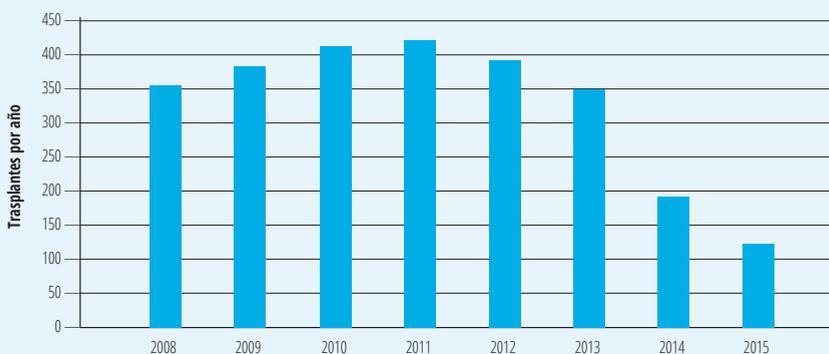
GEDEFO ha validado un documento que recoge el modelo de entrevista clínica a seguir: **“Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente onco-hematológico”**.¹¹⁴ Aunque en el momento de redacción de GlobalLC todavía no ha sido publicado, incluimos en el Anexo VII los principales aspectos que recoge el documento para la realización de la entrevista de atención farmacéutica.

4.6. Trasplante

La realización de trasplantes hematopoyéticos alogénicos (el único tratamiento actual capaz de conseguir la curación de la enfermedad) ha disminuido mucho en los últimos años en la LLC debido a la introducción de los nuevos agentes. Si a ello sumamos el hecho de que esta enfermedad, como ya se ha comentado previamente, afecta preferentemente al paciente mayor, se explica que en Estados Unidos actualmente se lleven a cabo por este motivo poco más de 100 trasplantes alogénicos al año.⁸³

FIGURA 15

Número de trasplantes alogénicos realizados en Estados Unidos (2008 y 2015).
Cada barra representa el número de trasplantes por año¹¹²



La Sociedad Americana de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos recientemente ha publicado las recomendaciones en LLC. (Tabla 8)

TABLA 8: RESUMEN DE INDICACIONES PARA LA EVALUACIÓN DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO¹¹³

| | Escenarios clínicos | Fuerza de la recomendación |
|---|--|----------------------------|
| LLC de alto riesgo en el momento de realizar la evaluación del trasplante | No se recomienda ofrecer un trasplante alogénico en el escenario de consolidación de la primera línea. | Fuerte |
| | No se recomienda ofrecer un trasplante alogénico a pacientes que recaen tras la primera línea y demuestran enfermedad sensible después de la terapia de segunda línea (no inhibidores BCR). | Débil |
| | Se recomienda un trasplante alogénico en pacientes que recaen tras la primera línea y que demuestran enfermedad refractaria después de la segunda línea (no inhibidores de BCR), pero que muestran una respuesta objetiva en los inhibidores de BCR o a un ensayo clínico. | Fuerte |
| LLC de alto riesgo en el momento de realizar la evaluación del trasplante | Se recomienda trasplante alogénico en pacientes que recaen tras la primera línea, demuestran enfermedad refractaria después de la segunda línea (no inhibidores de BCL-2, pero que muestran una respuesta objetiva a un inhibidor de BCL-2, concretamente venetoclax, o a un ensayo clínico). | Fuerte |
| | Se recomienda trasplante alogénico cuando no hay respuesta o hay progresión tras los inhibidores de BCL-2, concretamente venetoclax. | Fuerte |
| Síndrome de Richter | Se recomienda un trasplante alogénico para pacientes con Síndrome de Richter tras lograr una respuesta objetiva a la quimioterapia basada en Antraciclina. | Fuerte |
| Casos refractarios a análogos de purinas | Se consideran casos de alto riesgo pero no una indicación para un trasplante alogénico inmediato. | Fuerte |

*Alto riesgo es definido como la presencia de del17p y/o mutación del TP53 y/o cariotipo complejo.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones para optimizar el seguimiento del paciente con LLC sin tratamiento

- **Difundir la protocolización del contenido de las visitas de Hematología** con el fin de reducir la heterogeneidad en la asistencia en función del centro en el que sea visto el paciente.
- Establecer una **consulta de enfermería al diagnóstico** en la que el paciente reciba información acerca de su enfermedad por parte la Enfermería de Hematología. En esta consulta se llevará a cabo una primera **evaluación integral del paciente** en base a los patrones funcionales de Salud de Gordon.
- Elaborar y difundir un documento en el que se recojan **los aspectos fundamentales de la información** que debe tener el paciente acerca de la LLC para entregar a los pacientes y acompañantes en el momento del diagnóstico.
- Elaborar y difundir una **guía de recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con LLC sin tratamiento en AP**, en visitas ocasionadas por otras circunstancias o en visitas concertadas, para apoyo y coordinación con Hematología en los pacientes estables.
- Establecer **cauces de relación fluidos entre Atención Primaria y Hematología** que permitan la comunicación ágil entre ambas especialidades, así como la derivación rápida de los pacientes que lo requieran.
- Promover la **colaboración** con las Asociaciones de Pacientes; las Sociedades Científicas, especialmente las de Hematología y Hemoterapia y las de Medicina de Familia; el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y las Comunidades Autónomas, a través de los Servicios Regionales de Salud; **para compartir y difundir la información generada tanto para profesionales como para pacientes.**

Recomendaciones para optimizar el seguimiento del paciente con LLC con tratamiento

- Difundir, en colaboración con las Sociedades Científicas, Administraciones Públicas u organizaciones profesionales, el contenido protocolizado de la **visita con Enfermería** en base a lo recogido en este documento, para cumplir con los objetivos fijados en cuanto a información sobre la patología, Plan de Autocuidados, Plan terapéutico a seguir, y nueva evaluación integral del paciente.
- Desarrollar un **documento práctico para la atención al paciente con LLC en AP** que, junto con la información acerca de la enfermedad, su curso, síntomas, etc., recoja información sobre los tratamientos, efectos secundarios y **principales interacciones**, así como signos de alarma a los que el equipo de AP debe prestar especial atención en el caso de los pacientes que siguen tratamiento para su LLC.

- Establecer y **protocolizar la visita de atención farmacéutica** con el farmacéutico hospitalario. Acordar un procedimiento de entrevista clínica farmacéutica que siga las recomendaciones realizadas por GEDEFO y recogidas en los anexos del presente documento.
- Disponer los mecanismos adecuados para **que los equipos de profesionales de Enfermería, tanto en Hematología como en AP, lleven a cabo el trabajo necesario para atender al cuidador principal de los enfermos de LLC.**
- Incorporar, en la medida de lo posible, **la figura del farmacéutico hospitalario en la unidad asistencial** dependiente del servicio de Hematología.
- Promover el **establecimiento de alarmas en los sistemas de prescripción electrónica sobre las interacciones graves** entre los tratamientos para la LLC y otras moléculas.
- Promover la puesta en marcha de **mejoras en los sistemas de trazabilidad de la medicación oral.**
- Promover la **inclusión en la historia clínica del paciente de la historia farmacoterapéutica.**
- Promover la **puesta en marcha de programas de seguimiento y mejora de la adherencia al tratamiento** con implicación de todo el equipo asistencial y con apoyo de las nuevas tecnologías.
- **En pacientes mayores de 70 años se recomienda la valoración por parte de un especialista en Geriátría antes del inicio del tratamiento.** A través de esta valoración se aporta al hematólogo información complementaria que permite clasificar a los pacientes y adaptar los tratamientos a sus características (robusto, frágil o dependiente). Debe tenerse en cuenta que los resultados de la evaluación geriátrica (incluyendo las recomendaciones para las intervenciones geriátricas) no siempre llegan a tiempo, por lo que son necesarios mayores esfuerzos de carácter estructural en este ámbito.¹⁰⁷
- En aquellos **casos en los que no sea posible la valoración por parte de un geriatra, se aconseja la utilización de las escalas CIRS-G, Frail y GAH scale, por parte del servicio de Hematología,** para la valoración del paciente y posterior toma de decisiones.
- En los **pacientes frágiles,** por ser esta una condición potencialmente reversible, se aconseja establecer un **plan de actuaciones encaminadas a mejorar su situación global (prehabilitación),** para optar a un tratamiento completo; a los **pacientes dependientes** se aconseja establecer un **tratamiento conservador encaminado a potenciar y conservar su calidad de vida,** que está muy relacionada con la situación funcional.
- Dado el contexto de envejecimiento de la población, se recomienda promover actuaciones para caminar hacia un **sistema de colaboración entre las especialidades de Hematología-Oncología y Geriátría,** dando pasos hacia un modelo de Hematogeriatría y/o Oncogeriatría.



El seguimiento de la LLC en pacientes vulnerables

5.1. Un nuevo enfoque en la Atención de Cuidados Paliativos

Definición de la atención paliativa

Clásicamente, la atención paliativa se ha enmarcado en el tramo final y cercano a la muerte de los pacientes. Este concepto se ha ido modificando en los últimos años, y los cuidados paliativos ofrecen un modelo de atención multidisciplinar centrado en la calidad de vida de pacientes con enfermedades avanzadas y sus familias, a través de la identificación temprana y tratamiento del dolor y otros síntomas físicos, psicosociales y espirituales.

La experiencia en Cuidados Paliativos (CP) se ha centrado sobre todo en pacientes con tumores sólidos. Hay evidencia de la mejoría en el control de los síntomas derivados de la enfermedad o de los tratamientos oncoespecíficos, en la calidad de vida del paciente, en el beneficio en la toma de decisiones en situaciones de enfermedad avanzada y en el apoyo a la familia, y desde 2012 la **American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomienda la atención precoz combinada de los servicios de Oncología y Paliativos en los pacientes con enfermedad avanzada y/o con elevado número de síntomas**. Por lo tanto, es una atención basada en necesidades de cada paciente y no en un pronóstico corto de vida, y por ello puede ofrecerse simultáneamente con los tratamientos curativos.

Atención paliativa en el paciente con LLC

La trayectoria de la enfermedad hematológica tiene unas características determinadas que la diferencian claramente de las enfermedades oncológicas, por lo que la experiencia de los CP en el paciente con tumores sólidos no es superponible en su totalidad en el paciente hematológico.

La atención paliativa en el paciente con LLC debe seguir las mismas premisas que las descritas previamente y adaptarlas a las características de estos pacientes.

Debido al curso clínico de la enfermedad tan heterogéneo y a las múltiples opciones de tratamiento, las necesidades paliativas aparecen habitualmente tras un largo período desde el diagnóstico, en situaciones de refractariedad a los tratamientos específicos o en aquellas en las que no es adecuado continuar con los mismos. Además del curso clínico, es fundamental tener en cuenta que el 80% de los pacientes con LLC tienen más de 65 años, en los que será importante considerar las comorbilidades asociadas y el estado de salud o fragilidad. La valoración de la situación funcional con escalas validadas como el índice de Karnosky, de Barthel o el Performance Status, y de las comorbilidades asociadas con el índice de Charlson, nos dan información valiosa para seleccionar de forma más individualizada las opciones de tratamiento para cada paciente, pudiendo tener en cuenta además de la enfermedad y los factores biológicos que condicionan el pronóstico, el estado de salud con el que parte el paciente.

El abordaje paliativo se centra en:

- **Control de síntomas:** dolor por la presencia de organomegalias o adenopatías, astenia, anorexia, náuseas, etc.
- **Valoración psicoemocional:** estado de ánimo (habitualmente en relación con la presencia de síntomas físicos, deterioro funcional con situación de dependencia progresiva, incertidumbre pronóstica), insomnio.
- **Valoración de necesidades familiares y/o sociales complejas:** que interfieren en el cuidado del paciente.
- **Toma de decisiones difíciles:** pacientes más jóvenes o con deterioro cognitivo, retirada de tratamiento específico, valoración de la continuidad de soporte transfusional.
- **Planificación de los cuidados en el tramo final de la enfermedad:** que facilite el mejor uso de los recursos sanitarios y favorezca la posibilidad del cuidado en domicilio.

Se dispone de recursos paliativos tanto en el medio hospitalario, con los Equipos de Soporte Hospitalario (ESPH), como en el domiciliario, con los Equipos de Soporte Domiciliarios (ESPAD), y ambos requieren coordinación con los Servicios de Hematología y Equipos de Atención Primaria para poder ofrecer una continuidad asistencial adecuada.

Hasta la fecha, existen pocos datos sobre la trayectoria final de los pacientes con LLC y sus necesidades. Además, la experiencia de colaboración entre los servicios de Hematología y Cuidados Paliativos en estos pacientes también es escasa.

Como conclusión, los pacientes con LLC pueden presentar necesidades que podrían atenderse desde el enfoque de los CP. **La transición gradual de los cuidados curativos a paliativos debe basarse en las necesidades individuales de cada paciente con LLC más que en un plazo concreto de supervivencia esperada,** que va a estar condicionado por un lado, por los factores clínicos (progresión de la enfermedad y posibilidades de tratamiento en el contexto de las comorbilidades asociadas por la edad), y por otro por factores analíticos y citogenéticos (que aportarán información pronóstica).

La transición de los cuidados curativos a paliativos debe basarse en las necesidades individuales de cada paciente y no en un plazo concreto de supervivencia esperada.

5.2. El apoyo al paciente desde Psicooncología

La LLC se ha transformado en una enfermedad crónica, aunque cultural e históricamente está asociada al dolor y muerte. Esto, aunado a la complejidad de los tratamientos, lleva a que el diagnóstico pueda generar un impacto a nivel emocional para el paciente y su entorno.

Las nuevas rutinas de tratamientos, visitas hospitalarias, consultas con distintos profesionales sanitarios llevan un proceso de asimilación que puede repercutir en cambios de prioridades o inclusive afectar a nivel familiar, social, laboral y económico.

En el momento del diagnóstico, automáticamente surgen en los pacientes y familiares pensamientos tales:

- Posibilidad de morir.
- ¿Por qué a mí?
- ¿Qué hice para merecer esto?
- ¿Qué hice mal?
- Búsqueda de un trauma o conflicto como origen del cáncer. Muchas personas asocian el diagnóstico a situaciones vividas que han resultado estresantes y traumáticas, provocado dolor, pérdidas, inestabilidad emocional, etc.¹¹⁵

Estos tipos de pensamientos son normales y comunes, dado que en general el ser humano necesita sentir que tiene el control de las cosas. La falta de control puede llegar a hacer sentir culpable al paciente, creyéndose el origen de la enfermedad. En este punto es importante reseñar que no existe evidencia científica que asocie el cáncer a un conflicto personal o situación estresante, y hay que formar a la población en estos aspectos ya que en estas situaciones es cuando algunos pacientes llegan a plantearse las *pseudoterapias* como opción curativa.

Fases emocionales por las que pasa un paciente:

- **Afrontar el miedo:** Es muy difícil aceptar un diagnóstico que es irreversible, muchas veces aparece la prisa por vivir, por dejar arregladas cosas por “si acaso”, porque se acaba el tiempo y hay que apurar para hacer en menos tiempo lo que podrían haber hecho en más. Que el familiar entienda que el paciente ha aceptado su enfermedad con todas sus consecuencias, muchas veces es difícil, más difícil incluso que para el propio paciente.
- **Aceptación de la enfermedad:** Hay pacientes que tienen una buena aceptación de su enfermedad, que no les ocasiona una importante afectación emocional y quizás estén menos preocupados que sus familiares. Se produce entonces una situación en la que el propio paciente es quien debe confortar a sus familiares y a su entorno indicándoles que se encuentra bien, que ha aceptado su enfermedad.^{116,117}

Los factores que influyen en la aceptación de la enfermedad son:

- El tiempo necesario que precisa para asimilar la enfermedad.
 - Los recursos propios que la persona dispone: fortaleza familiar, soporte familiar y social, así como la propia situación económica.
 - Un espacio personal donde puedan aflorar las emociones o su falta, como por ejemplo, la soledad, familias monoparentales o personas con mucha carga familiar.
 - Entender y comprender la enfermedad, ya que hay pacientes que quieren controlar su enfermedad más que otros, pero es importante que cada persona reciba la información que necesita en cada momento.
- **Gestionar la incertidumbre:** En el círculo de la incertidumbre, como no sabemos lo que va a pasar, se despierta la ansiedad, la falta de control y con ella la vulnerabilidad y la preocupación. Uno de los caminos para gestionarla es orientarse únicamente hacia lo que va a pasar a corto plazo. Otra forma de gestión, es tener conciencia de que estamos haciendo algo para controlar la situación. En el caso de la salud puede ser el recuperar unos hábitos saludables, como seguir una buena alimentación, hacer ejercicio físico, practicar técnicas de relajación o simplemente disfrutar de las cosas más cotidianas del día a día como salir con los amigos, leer la prensa, etc.



Según los últimos informes de SEOM, 1 de cada 3 cánceres se podrían evitar debido a que son ocasionados por factores de riesgo tales como el tabaco, la obesidad o el sedentarismo. Sin embargo, un 60% de los diagnósticos son en su gran mayoría fruto del azar.¹¹⁸

El diagnóstico de LLC constituye una experiencia compleja de vivir. Ante la noticia, se pueden observar reacciones tales como el shock, la angustia o la incredulidad. Los pacientes se sienten incapaces de asimilarlo, lo que provoca que se sientan paralizados, desesperanzados o tristes por la mala noticia comunicada. Se trata de una nueva situación que provoca miedo ante lo desconocido y desconcierto. Es habitual experimentar sensaciones tales como el miedo a la muerte o rabia.

Durante los tratamientos también pueden surgir miedos y temores muchas veces producto de lo desconocido ante los efectos secundarios; la realización de distintas pruebas de imagen; los cambios en la imagen corporal, en la sexualidad o fertilidad; la posible reacción de familiares, entorno, amigos o incluso el posible impacto sentimental o laboral y el miedo ante la recaída.

El paciente y su entorno han de ser conscientes de que es bueno experimentar y expresar tales sensaciones y emociones. En ocasiones, los miedos o cambios anteriormente mencionados, o el hecho de sentirse mejor sin tomar los tratamientos prescritos, llevan al paciente a mentir a los profesionales sanitarios.

El paciente se vuelve vulnerable, lo que conlleva que **pueda llegar a caer en posibles *pseudoterapias* o terapias alternativas** que interfieran en la efectividad del tratamiento o incluso el abandono de los tratamientos con evidencia científica. Esto ocurre porque estas “alternativas” ofrecen la posibilidad de curación sin los efectos secundarios que el paciente ha experimentado con los tratamientos farmacológicos y cree que la *pseudoterapia* que sigue está resultando efectiva. Las *pseudoterapias* logran vender los beneficios y no los fracasos. Por eso es **importante informar y formar al paciente de los riesgos que conllevan**. Las intervenciones de las organizaciones de pacientes y los psicooncólogos, que están formados para detectar estas situaciones, son clave, entre otras cosas, para evitar caer en estas alternativas terapéuticas.

El paciente puede experimentar inestabilidad emocional, acompañada de ansiedad, angustia, tristeza, rabia, ira, desesperanza, sensación de soledad, o la desaparición de amistades. Todo ello puede traer como consecuencia aislamiento e inseguridad, afectando esta situación no sólo al paciente sino también a los familiares más cercanos.

Normalmente, ocultar las emociones que sienten los familiares de pacientes con cáncer aumenta el estrés ante la enfermedad, y no ayuda al paciente. Evitar hablar o esquivar el tema, impide el proceso de adaptación a la enfermedad. La sinceridad con respecto a esos sentimientos puede ayudar a enfrentar juntos los momentos difíciles. **Los pacientes con cáncer que perciben un apoyo importante por parte de su entorno encuentran menos dificultades para afrontar la enfermedad y sus tratamientos.**

Hoy en día, la carga emocional, tanto en pacientes como en familiares con cáncer, es un aspecto muy importante que debe ser considerado por los equipos médicos, quienes, en función de cada situación, pueden colaborar y poner en contacto con especialistas, para ayudar a afrontar estos

aspectos. Este apoyo puede ser necesario sólo al principio o durante todo el proceso. Se deben establecer las necesidades de forma individual, de acuerdo a la carga psicológica que le supone enfrentarse y convivir con la enfermedad.

Por último y no menos importante, **establecer un vínculo con el equipo médico desde la fase de diagnóstico es esencial**, pues que exista una comunicación fluida y una buena relación médico-paciente facilitará el empoderamiento y el rol activo en el proceso de la enfermedad. Poder conocer las implicaciones de las opciones terapéuticas y así poder participar en la toma de decisiones que afectan al tratamiento y calidad de vida, favorecerán el desarrollo de un sentimiento de control de la salud, disminuyendo así la ansiedad originada por el tratamiento, los posibles efectos adversos y el impacto que tendrán en su vida diaria.

Intervención Psicosocial

Ante un diagnóstico como es el de la LLC, es importante abordar al paciente desde una perspectiva global. Resulta imprescindible que el equipo multidisciplinar que interviene en el proceso asistencial esté integrado, además, por un psicooncólogo, que permite trabajar todos los aspectos emocionales, cognitivos y sociales del paciente.

La baja adherencia al tratamiento médico, la insatisfacción con el cuidado de la salud, la disminución de calidad de vida, etc., pueden ser fruto de la angustia experimentada por la aparición de enfermedad. En este sentido, el trabajo del psicooncólogo puede conllevar a reducir esta percepción del paciente, o incluso erradicarla.¹¹⁹

Se ha comprobado que **entre un 15% y un 40% de los pacientes con cáncer desarrolla ansiedad o depresión clínica**.¹¹⁶ Incluso se puede observar que un porcentaje significativo de pacientes tiene trastornos depresivos y trastornos de ansiedad después del diagnóstico que pueden verse aumentados ante la recaída.¹¹⁷ El miedo aumenta los niveles de ansiedad y depresión que pueden contribuir a problemas de adherencia. La falta de recursos de muchos pacientes a la hora de relacionarse, el ayudar a fomentar el vínculo con su médico, el formar al paciente para que sea más activo y proporcionar herramientas a los cuidadores, son razones que hacen importante contar con la figura de un **psicooncólogo que contribuye a que el paciente y su entorno tenga un mejor afrontamiento de la enfermedad**.

El papel del psicooncólogo va más allá del paciente, ya que también puede desempeñar un papel importante **entrenando a los profesionales en la comunicación de malas noticias**. Se constata que un profesional sanitario con buenas herramientas de comunicación promueve vínculos satisfactorios con su paciente.¹²² Se enfatiza, por lo tanto, la necesidad de **otorgar información adaptándose a las necesidades del paciente**, valiéndose de herramientas tales como la empatía, lo que permite obtener la retroalimentación del paciente y tranquilizarlo. A grandes rasgos, el profesional clínico debiera responder apropiadamente a las preferencias del paciente, sus deseos y preocupaciones para configurar la figura del paciente empoderado.¹¹⁸

Tanto los hallazgos en la práctica clínica como los diferentes estudios que orientan el trabajo psicooncológico han ayudado a los profesionales de la salud mental y gestores sanitarios a estructurar el equipo de trabajo

en el encuadre clínico de manera efectiva para tratar los problemas psicológicos de los pacientes con cáncer. El impacto de las intervenciones psicológicas en oncología en los efectos secundarios psicosociales de la enfermedad, de los síntomas y del tratamiento han sido algo ampliamente estudiados y han permitido introducir la evaluación psicosocial como parte fundamental en los servicios de oncología, pensando en el bienestar del paciente y su entorno, y previniendo los efectos negativos ya comentados. **La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ha descrito, dentro de sus recomendaciones, evaluar a todos los pacientes con cáncer regularmente considerando la angustia psicológica como parte del cuidado.**¹¹⁵

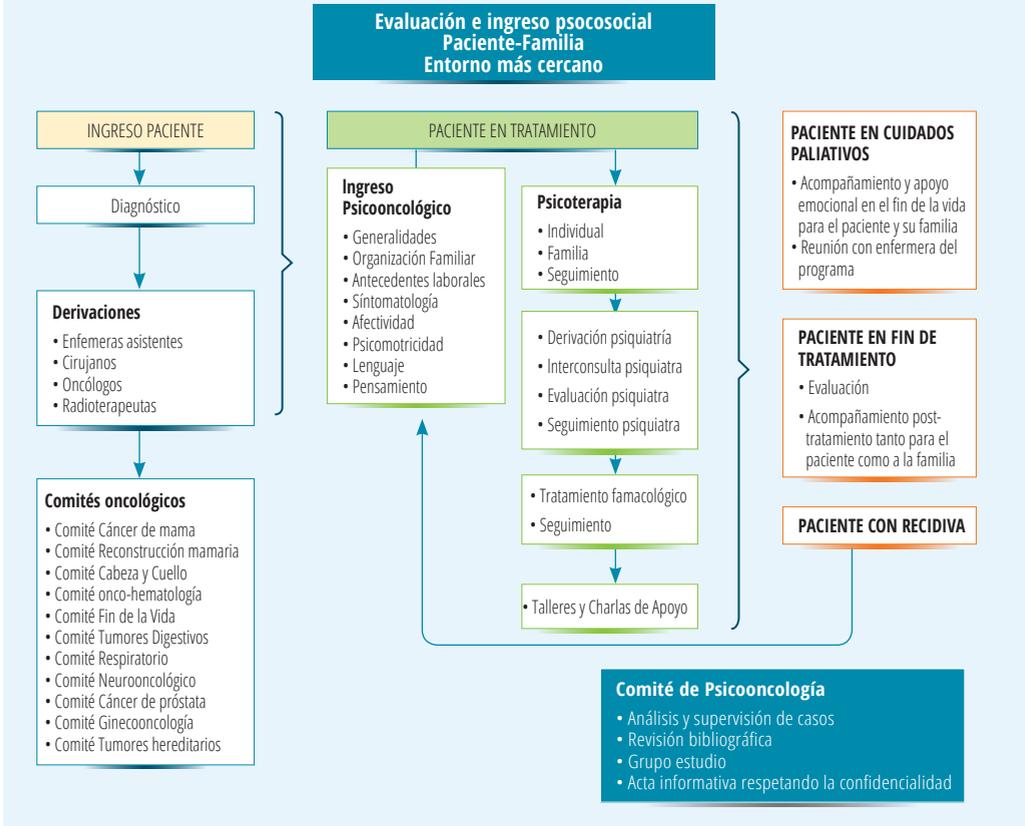
Es necesario otorgar información adaptándose a las necesidades del paciente.

La enfermedad oncológica y sus tratamientos pueden generar restricciones funcionales o discapacidades que pueden derivar en una gran diversidad de problemas psicosociales. Las intervenciones psicológicas se muestran como beneficiosas para el paciente promoviendo mejorar la calidad de vida.¹¹⁵

La intervención en Psicooncología y su rol

- Fomentar el vínculo médico-paciente.
- Valorar la adherencia al tratamiento.
- Proporcionar herramientas psicosociales antes y durante el proceso de la enfermedad.
- Normalizar las emociones y ayudar que el paciente tenga un mejor afrontamiento.
- Proporcionar herramientas a los cuidadores y pacientes para tener un mejor afrontamiento de la situación.
- Acompañar al paciente y a la familia a lo largo del proceso de la enfermedad.
- Evitar que el paciente caiga en pseudoterapias o terapias alternativas.
- Desmitificar mitos.
- Empoderar al paciente y que tome un rol activo en su proceso.
- Dar un espacio al paciente y sus familiares donde puedan expresar todas sus preocupaciones y emociones.
- Enseñar al paciente a ser paciente.
- Informar sobre los diferentes recursos sanitarios y asociaciones de pacientes a los que puede acceder.
- Formar en habilidades de comunicación. Paciente-entorno, entorno-paciente.
- Proporcionar recursos para adaptarse a las nuevas situaciones.
- Potenciar los propios recursos de los pacientes y familiares que faciliten el afrontamiento.
- Prevención de burnout y autocuidado personal de salud.
- Formar en comunicación a los profesionales sanitarios.

FIGURA 16

Esquema de la percepción Psicosocial según Robert, A., Álvarez, C., Valdivieso, F. (2013)¹¹⁵

5.3. La implicación del Trabajador Social

El Trabajo Social está considerado como una disciplina profesional que forma parte del campo sanitario desde el inicio del siglo XX (Dr. Cabot, Massachussets 1905).

El Trabajo Social en el ámbito de la salud tiene por objeto la investigación de los factores psicosociales que inciden en el proceso salud-enfermedad, así como el tratamiento de los problemas psicosociales que aparecen con relación a las situaciones de enfermedad, tanto si tienen que ver con su desencadenamiento como si se derivan de la misma.^{123,124}

Tal y como se ha ido señalando a lo largo de este documento, el paradigma actual de la asistencia sanitaria en general, y en el modelo de atención de la LLC en particular, es la atención integral. Esta atención integral incluye una valoración bio-psico-social del paciente que recibirá atención y cuidados por parte de un equipo multidisciplinar. Este equipo multidisciplinar ha de ser tan amplio como requieran las necesidades del paciente.



Hay colectivos, como los ancianos frágiles, los enfermos crónicos, las personas con enfermedad mental grave, las personas con enfermedades avanzadas que se encuentran en situación de final de vida, las personas con problemas de adicción o los grupos de especial vulnerabilidad; donde, de forma específica, debe valorarse al paciente en su integralidad, es decir, su estado clínico, funcional, cognitivo y social, como algo imprescindible para orientar los planes terapéuticos.

El Trabajo Social Sanitario como disciplina surge con esta **necesidad de ampliar la visión de la atención integral, de tratar no sólo los problemas de salud que presenta un paciente, sino también los factores sociales/familiares, que pueden agravar o aligerar su enfermedad.**

En el plano individual y familiar, **la integración del trabajador social en el ámbito sanitario supone la aportación de alternativas o soluciones a las dificultades/problemas sociales que surgen** con la aparición y el desarrollo de la enfermedad, con el objetivo de **evitar los desajustes socio-familiares** que se producen como consecuencia de la pérdida de salud, estableciendo un sistema de participación de los pacientes y/o familiares en la atención individual y la toma de decisiones terapéuticas.

Cada vez es más habitual la referencia al trabajador social como miembro de los equipos asistenciales sanitarios, apareciendo de forma habitual en la normativa autonómica en materia de salud, especialmente en los planes y estrategias de salud y de atención a pacientes crónicos.

Las funciones del trabajador social en el ámbito de la atención a pacientes diagnosticados de LLC que puedan presentar característica de vulnerabilidad pueden concretarse en:

- **Función asistencial:** atención a los usuarios que, debido a su enfermedad, presentan una demanda de atención social o psicosocial. Las principales actividades en este ámbito son el estudio global de la situación, la aportación de las valoraciones sociales al diagnóstico general, el establecimiento de un tratamiento social integrado en el plan global de intervención del equipo, la orientación, apoyo y asesoramiento a las familias, la información sobre prestaciones, acceso y utilización de los recursos sociales existentes y la potenciación de los recursos personales de los pacientes y sus familias, fomentando la autorresponsabilidad en la resolución de sus problemas.
- **Función educativa:** orientada a potenciar la participación y capacitación individual y de la familia para la autorresponsabilidad y el autocuidado. Para ello es importante conocer los recursos sociales y asociativos de la zona y sus actividades así como el contacto y coordinación con las instituciones de la comunidad, fundamentalmente en el ámbito de los servicios sociales y asociaciones de pacientes.
- **Función de coordinación:** para optimizar los recursos y desarrollar actuaciones de coordinación en el ámbito sociosanitario.

La Generalitat Valenciana, en su Guía de Intervención de Trabajo Social Sanitario, establece los siguientes indicadores de riesgo que podrán ser criterios de derivación a otros especialistas del ámbito sanitario o social de los pacientes que reciben asistencia por parte del trabajador social.¹²⁵⁻¹²⁷

- ▶ Vivir solo (Escala Gijón. Situación familiar).
- ▶ Dependencia completa para la movilidad (más de 20 puntos en la Escala de Barthel).

- ▶ Incapacidad psíquica.
- ▶ Falta de apoyo familiar y/o social: cuando carezca de apoyo o el que exista sea insuficiente y no pueda garantizar la satisfacción de todas las necesidades derivadas de su estado patológico desde una perspectiva integral (Escala Gijón. Relaciones Sociales).
- ▶ Existencia de conflicto familiar para el funcionamiento familiar.
- ▶ Sobrecarga del cuidador/a principal (Escala de Zarit).
- ▶ Vivienda deficiente: cuando las condiciones internas y externas de la vivienda son insalubres (Escala de Gijón con los puntos Vivienda).
- ▶ Bajos recursos económicos (Escala de Gijón. Situación económica).
- ▶ El paciente vive en zona aislada con dificultad de acceso a los recursos sociosanitarios.
- ▶ Sospecha de malos tratos.

5.4. La coordinación entre la esfera sanitaria y la esfera social

La Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (16/2003, de 28 de Mayo), en su preámbulo, plantea la búsqueda de mecanismos de integración en la Atención Sanitaria y la Sociosanitaria. En su artículo 14, define la atención sociosanitaria en estos términos.

- La atención sociosanitaria comprende “el conjunto de cuidados destinados a aquellos enfermos, generalmente crónicos, que por sus especiales características pueden beneficiarse de la actuación simultánea y sinérgica de los servicios sanitarios y sociales para aumentar su autonomía, paliar sus limitaciones o sufrimientos y facilitar su reinserción social”.
- En el ámbito sanitario, la atención sociosanitaria se llevará a cabo en los niveles de atención que cada Comunidad Autónoma determine, y en cualquier caso comprenderá:
 - Los cuidados sanitarios de larga duración.
 - La atención sanitaria a la convalecencia.
 - La rehabilitación en pacientes con déficit funcional recuperable.
- La continuidad del servicio será garantizada por los servicios sanitarios y sociales a través de la adecuada coordinación entre las Administraciones Públicas correspondientes.

El envejecimiento de la población y la cronificación de muchas patologías, unido a los cambios sociales y de roles en la estructura familiar actual, como la reducción del tamaño medio de los hogares, el número de hijos, el aumento de la tasa de participación femenina en la vida laboral fuera del hogar, etc., **condiciona la disponibilidad de cuidadores informales en el presente, y mucho más en el futuro.**

Este nuevo escenario, hará necesario que la coordinación entre el ámbito social y sanitario deba encontrar fórmulas factibles.

El debate sobre la coordinación e incluso integración sociosanitaria ha sido ampliamente abordado en las últimas décadas. Sin embargo, lo cierto es que en España no existe hoy en día un modelo uniforme para la prestación o coordinación de servicios sociosanitarios a la vez que tampoco existen verdaderos sistemas de provisión integrada de estos servicios.



Casi todas las Comunidades Autónomas cuentan con planes de atención sociosanitaria ligados a la atención a crónicos, más allá de la atención a la discapacidad. La puesta en marcha de la Ley de Dependencia abrió una puerta a que esta integración de cuidado fuera posible, aunque lo cierto es que más allá de experiencias concretas o programas pilotos, no se ha protocolizado una fórmula que permita esta integración.

En la LLC, al igual que en los casos de atención para cualquier enfermedad crónica que afecte de forma especial a los pacientes de mayor edad, **establecer cauces de comunicación entre los profesionales sanitarios y los profesionales del ámbito social es indispensable.**

Se ha visto de qué manera debe atenderse al cuidador principal desde los servicios sanitarios por entender no sólo la relevancia de su papel en la evolución del paciente si no también, la carga que supone encontrarse a cargo de un paciente crónico.

A la vez, en el documento se ha recogido la necesidad de tener en cuenta la figura del trabajador social en aquellos casos de pacientes que precisen de alguna atención especial por sus condicionantes familiares o sociales que pueda poner en riesgo un adecuado cuidado y seguimiento de su enfermedad. En muchos casos, la figura del trabajador social será sobre la que gire esta coordinación entre los recursos sanitarios y sociales.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que un importante número de pacientes con LLC vivirán, en algún momento de proceso, institucionalizados. En estos casos, la **coordinación para el transporte del paciente, el seguimiento en la adecuada administración del tratamiento, la supervisión nutricional, el control de síntomas, etc.**, deberá ser asumido por parte del **profesional gestor del caso o del trabajador social, en su caso.**

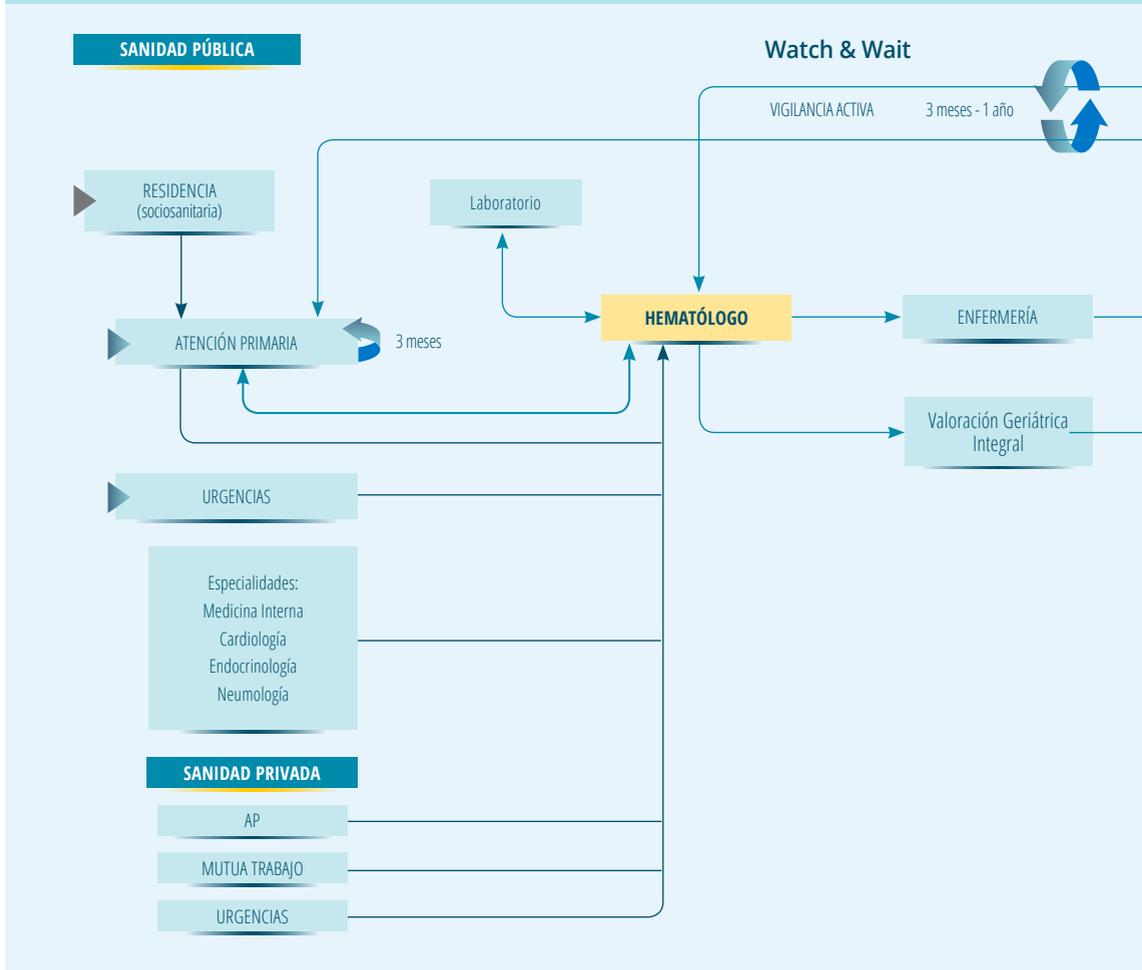
Además de asegurar que el paciente recibe los cuidados y el tratamiento que debe, la coordinación sociosanitaria tiene unas **ventajas** que deben ser tenidas en cuenta:

- Mejora la velocidad de respuesta a las necesidades del paciente.
- Simplifica el proceso de toma de decisiones.
- Facilita un uso racional de los recursos.
- Reduce los fallos de comunicación, incrementando la seguridad y eficacia de los tratamientos.
- Consigue un aumento de la satisfacción de los usuarios.

Desde el panel de expertos de GlobalLC, sin olvidar las dificultades que conlleva la coordinación de recursos sociales y asistenciales, que cuentan con diferentes carteras de servicios, modelos de provisión, modelos organizativos y dependen estructuralmente de diferentes instituciones, incluso niveles administrativos (municipal, regional, comarcal...); se quiere poner de manifiesto la **necesidad de seguir innovando** en esta línea, **buscando cauces de comunicación y colaboración** que, aunque sea de forma informal, **permitan que los pacientes reciban la mejor atención y los mejores cuidados.**

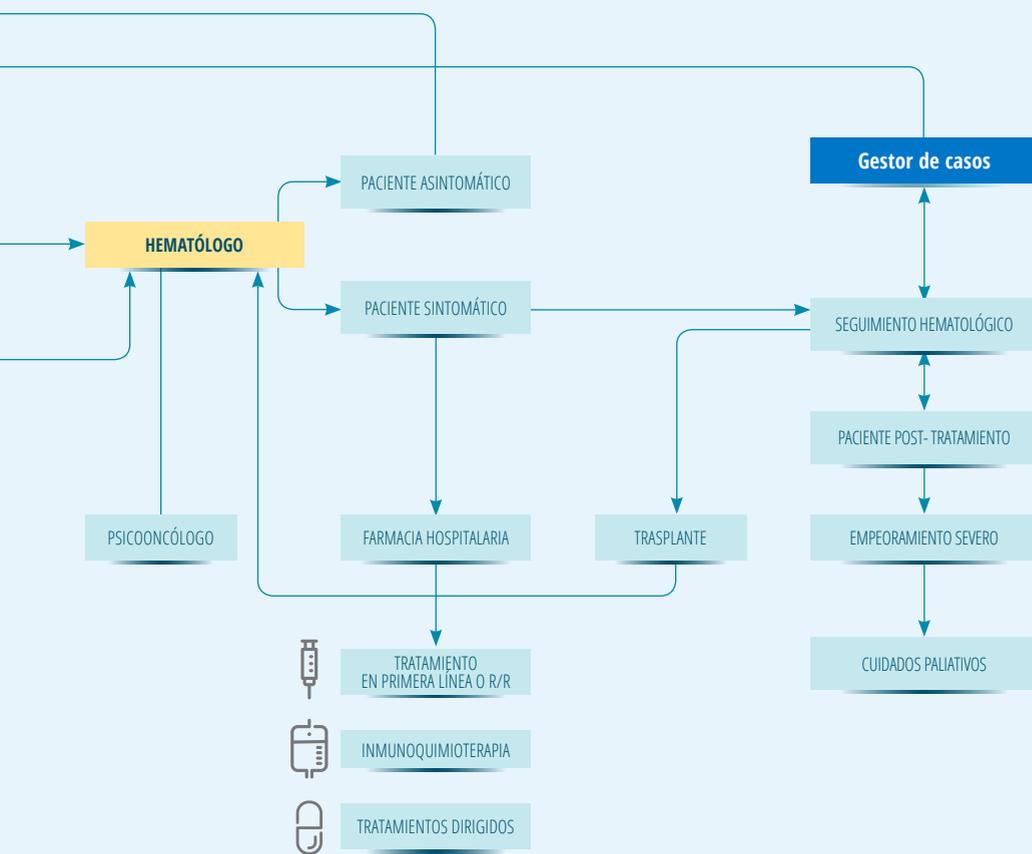
FIGURA 17

Proceso asistencial LLC. (Elaboración propia)



RECOMENDACIONES

- Trabajar en la **integración entre Hematología y Cuidados Paliativos con un nuevo enfoque, no tan ligado a la esperanza de vida de los pacientes, sino a la atención de necesidades específicas** como el control de síntomas, valoración y atención psicoemocional, valoración de las necesidades del entorno social y familiar y el apoyo en la toma de decisiones difíciles.
- **Promover actuaciones que permitan el acceso de aquellos pacientes que lo necesitan a la figura del psicooncólogo o profesional especializado** que pueda ofrecer al individuo las herramientas necesarias para afrontar emocionalmente su enfermedad.



- Extender la presencia del trabajador social en los centros sanitarios y establecer cauces de comunicación con el equipo asistencial** para poder dar satisfacción a las diferentes necesidades que puede presentar un paciente y que pueden condicionar el pronóstico y evolución de su enfermedad.
- Establecer cauces de comunicación y colaboración entre los centros asistenciales y los recursos del ámbito social**, especialmente residencias de la tercera edad, para mejorar el seguimiento y tratamiento de los pacientes. Para ello se recomienda **designar en los equipos asistenciales a un responsable de coordinar la atención y seguimiento del paciente en aquellos casos en los que se trate de un paciente institucionalizado**.

La importancia de la coordinación asistencial en el manejo de la LLC

6.1. Equipo asistencial para la LLC

A la hora de poner al alcance del paciente los recursos necesarios para su asistencia, sus cuidados y su tratamiento, debe apostarse por el control de procesos, el trabajo en equipo, la comunicación fluida y una continua mejora en la calidad asistencial; abarcando tanto los aspectos humanos, como los estructurales y tecnológicos.

El **objetivo** de GlobaLLC, tal y como ya se ha ido repitiendo a lo largo del documento, es **trabajar por un modelo de atención integral del paciente con LLC, que permita evaluar los resultados en salud obtenidos y con un equipo multidisciplinar comprometido con la excelencia y la calidad asistencial.**

La **multidisciplinariedad** puede considerarse como un factor crítico y un modelo asistencial indispensable para el abordaje del cáncer. Tal y como se ha señalado anteriormente, en el seguimiento del paciente con LLC deben intervenir un grupo de profesionales de perfil multidisciplinar, de forma que puedan abarcarse las diferentes necesidades asistenciales que estos pacientes presentan a lo largo de su proceso.

Como es bien sabido, existen diferentes clasificaciones de centros hospitalarios, en general, y aunque el Catálogo Nacional de Hospitales no clasifica los centros por su complejidad, la clasificación más extendida mundialmente es la que divide los hospitales en tres tipos: primarios, secundarios y terciarios.

Se entiende por hospital de nivel primario aquel que cuenta con unas pocas especialidades clínicas y quirúrgicas, un tamaño que puede oscilar entre las 30 y 200 camas y que geográficamente actúa como centro de referencia para una comarca o distrito.¹²⁸

Por hospital de nivel secundario entendemos aquel que cuenta con algunas especialidades añadidas que requieren una mayor complejidad clínica y/o tecnológica, con una capacidad de entre 200 y 800 camas y que suele actuar como centro de referencia para una provincia.

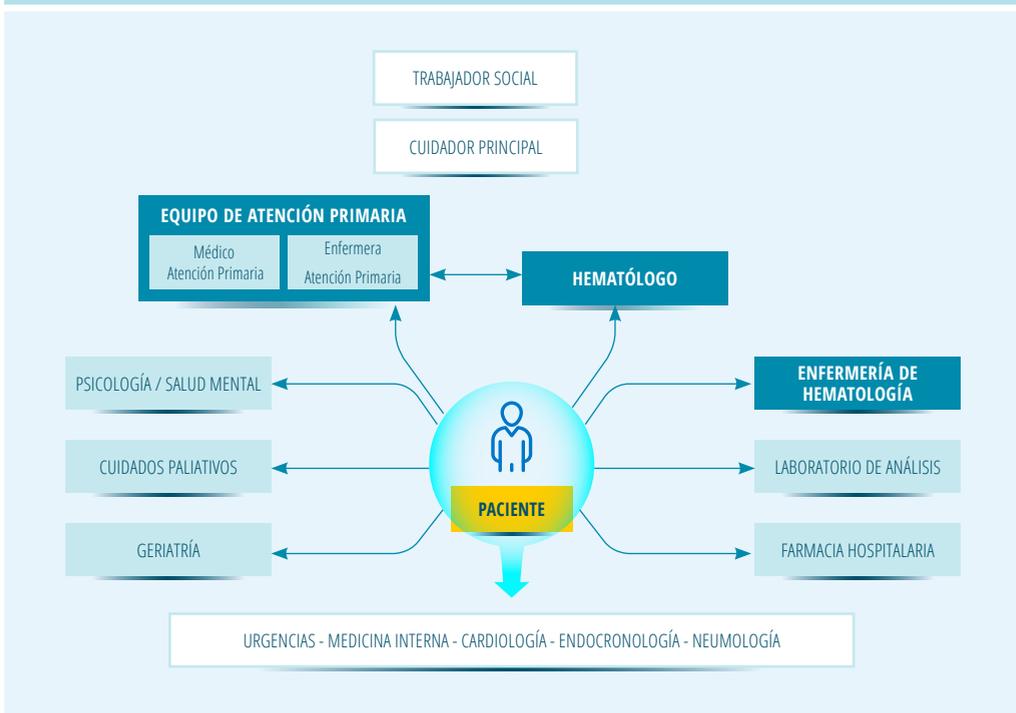
En tercer lugar se encuentran los denominados hospitales terciarios, que son aquellos de referencia para una región completa, que cuentan con un amplio número de especialidades, unidades de referencia para otras áreas geográficas, tienen un importante peso en cuanto a formación e investigación, etc. Suelen contar con un tamaño que puede ir desde las 300 a las 1500 camas.

España cuenta, entre públicos dependientes de diferentes organismos y privados (benéficos y no benéficos), con 791 centros hospitalarios,¹²⁹ con lo que la variabilidad en los recursos, organización, etc. es inmensa.

Dada la gran diversidad de centros asistenciales en los que potencialmente puede atenderse a un paciente con LLC, en este documento se tratan de recoger las recomendaciones que deberían seguirse para optar a un estándar de cuidados óptimo, a pesar de que no siempre los recursos disponibles en los diferentes centros son los mismos. Sin embargo, y **en aras de la búsqueda de la equidad en la asistencia sanitaria**, a continuación se recoge cuál sería la conformación idónea de un equipo asistencial multidisciplinar para los pacientes con LLC, y de qué forma y con qué profesionales **debería articularse la coordinación asistencial para atender a estos pacientes.**

FIGURA 18

EQUIPO ASISTENCIAL MULTIDISCIPLINAR. (Elaboración propia)



- Entre todos los profesionales que participan en la atención del paciente, se ha destacado el papel del **hematólogo**, como responsable del paciente y del proceso asistencial. Lo ideal es que el hematólogo tenga acceso a todos los datos que le permitan unir el estado del paciente con el desarrollo de un plan integral de atención, con un régimen terapéutico individualizado y unos cuidados de apoyo a medida.¹⁰⁷
- A su vez, los **profesionales de Enfermería del servicio de Hematología** tienen un papel fundamental en los cuidados e información que recibe el paciente y son quienes deben actuar como gestores del caso, coordinando a los diferentes especialistas que pudieran intervenir en la atención al paciente con LLC, especialmente en los casos de pacientes frágiles, complejos y/o vulnerables.

- Otro agente fundamental en el proceso asistencial es el **equipo de Atención Primaria**, facultativo y enfermería. La Atención Primaria no sólo es en la mayor parte de las ocasiones la puerta de entrada al sistema sanitario de los pacientes con LLC, sino que además, y tal y como se ha visto a lo largo del presente documento, pueden ejercer un papel determinante en el seguimiento de los pacientes, complementando la labor del hematólogo como médico responsable del proceso. Por su parte, los profesionales de enfermería de Atención Primaria complementarán este seguimiento del paciente en lo que respecta no solo a su LLC si no a otras comorbilidades que los pacientes pueden presentar, atendiendo, de forma especial, a su entorno social y familiar y atendiendo también a las necesidades del cuidador principal del enfermo.
- Dentro del abordaje de la ya mencionada fragilidad de los pacientes mayores con cáncer, existen distintos modelos propuestos por un estudio publicado en Estados Unidos para mejorar la valoración y gestión de esa fragilidad.⁹⁹ De entre esos modelos, en este proyecto se ha optado, tal y como se recogió previamente, por un modelo en el que se incluya la figura de un **geriatra o de un profesional con formación en Geriátrica**.

Desde una perspectiva internacional, destacar el plan de cáncer desarrollado en Bélgica,¹⁰⁸ en el que se dio soporte a proyectos piloto en la oncogeriatría clínica. En lo que respecta a la unidad asistencial, se desarrollaron distintos proyectos gracias a los cuales miles de pacientes con cáncer fueron sometidos a algún tipo de apoyo y evaluación geriátrica, y se aumentó el interés por parte de oncólogos, hematólogos, geriatras y la rama de enfermería. Diferentes proyectos demostraron que los resultados del rendimiento de la evaluación geriátrica en la detección de problemas desconocidos involucran a todos sus ámbitos.

Sin embargo, es importante señalar que hay una serie de problemas detectados en estos proyectos y que deben ser resueltos, tales como la falta de personal, ausencia de “cultura geriátrica” y la resistencia por parte de otras especialidades.

Así, idealmente, todos los pacientes mayores con cáncer deberían beneficiarse de la evaluación geriátrica. En la medida en que ello supone un gran consumo de recursos, el foco debe ponerse en las herramientas de evaluación. De ahí que este estudio proponga las siguientes recomendaciones:

- Debe ser reconocida la necesidad de cuidado específico a los mayores.
- Debe promoverse la integración entre Geriátrica, Oncología y Hematología a todos los niveles, incluido en el de las autoridades sanitarias a la hora de desarrollar proyectos.
- Debe alcanzarse un consenso en las herramientas de evaluación o de resultados en salud, para conseguir una visión general clara sobre la gestión de los pacientes mayores con cáncer.

Se trata, en definitiva, de aumentar la visión orientada a la persona mayor, y un aumento de la coordinación entre profesionales sanitarios a la hora de su tratamiento y de gestionar la evaluación geriátrica de estos pacientes y sus resultados.

- Se han identificado otras especialidades que, en un momento u otro del proceso de la LLC, deben interactuar con el paciente y estar implicados en el proceso asistencial.

- **Laboratorio de análisis**
- **Farmacia Hospitalaria**
- **Cuidados Paliativos**
- **Psicooncólogo/Psicología/ Salud Mental**

Todo ello sin perder de vista que, además, puedan abordarse otras necesidades en el equipo multidisciplinar que promuevan intervenciones que completen el abordaje integral del proceso asistencial de la LLC, a través de nuevos agentes que promuevan, por ejemplo, la prevención, vacunación, la nutrición o el ejercicio.¹⁰⁷

Resaltar que cualquiera de los profesionales que componen el equipo asistencial, configuren nuevos roles que además garanticen la información, la autonomía y los derechos de los pacientes.

Dado el perfil de los pacientes de LLC, es conveniente la coordinación con otras especialidades que estén interviniendo en el control de otras patologías o que nos puedan ayudar con posibles efectos secundarios derivados de la LLC. Es importante establecer una coordinación que favorezca un acuerdo en las responsabilidades y cuándo y cómo se produce el aporte de valor al proceso asistencial del paciente.

En conclusión, el equipo asistencial multidisciplinar nos permitirá conseguir:

- **Un proceso hematológico más eficiente y de mayor calidad**, que consiga mejores resultados a través de la detección de problemas previamente no identificados, mejorar la calidad de vida de los pacientes, adherencia y tratamientos ajustados, de la intervención paliativa precoz, o de la reversión del proceso de fragilidad, etc.
- **La optimización organizativa** a través de la asistencia de los pacientes ambulatorios, la asistencia de alta frecuentación, la monitorización de toxicidades, etc. Impulsando la relación y transición entre niveles asistenciales, especializada y Atención Primaria/ domicilio/residencias, y la comunicación entre esos niveles. Desarrollo de criterios de derivación, consulta telefónica de alta resolución, plantillas de informes, atención telefónica, TICs, etc.
- **Docencia e investigación**. Se favorece la formación de los profesionales y la participación en ensayos o estudios clínicos, para determinar las variables relevantes para los pacientes.

La figura gestora de casos

Para la gestión de casos en los que intervienen profesionales de diferentes especialidades y en los que el paciente es un enfermo crónico que va a acudir de forma recurrente a los servicios sanitarios, se ha creado la **figura del profesional de la Enfermería de enlace o gestora del caso** en los sistemas sanitarios.

Esta figura del profesional de la Enfermería como gestor se recoge también en estudios internacionales. Concretamente, un estudio desarrollado en Bélgica a partir de un cuestionario realizado a médicos sobre la implementación de la evaluación geriátrica, llegó a la conclusión de que el sistema necesita un profesional sanitario que, por un lado, coordine el rendimiento o desempeño de la evaluación asistencial a realizar a pacientes mayores con cáncer, y que, además, detecte qué pacientes pueden beneficiarse de ella, comunicar sus resultados y hacer un seguimiento de la implementación de recomendaciones geriátricas. El profesional elegido para el desarrollo de tales funciones por la mayor parte de los médicos encuestados fue un profesional de la Enfermería.¹⁰⁹

El objetivo de la figura gestora de casos es conseguir una mayor continuidad en los cuidados, mayor eficiencia y mayor satisfacción en el paciente.

El **objetivo de esta figura gestora es conseguir una mayor continuidad en los cuidados, mayor eficiencia y mayor satisfacción en el paciente.** Su misión es ayudar al paciente y su familia a desenvolverse en el sistema de salud, solucionando en cada momento las necesidades del paciente de la forma más eficiente posible, evitando la

discontinuidad en el proceso, lagunas, duplicidades, etc.

El foco del profesional de Enfermería gestor de casos es el paciente, no su patología, ya que su diagnóstico principal puede venir acompañado por otros procesos que precisen también de atención por parte del sistema. Asimismo, en estos pacientes crónicos y complejos se producen, a lo largo del proceso de la enfermedad, otras necesidades que desde la gestión del caso se pueden ayudar a detectar a tiempo y cubrir de forma eficaz y eficiente.

En la misma línea de lo descrito en el Manual de la Gestión de Casos en Andalucía,¹³⁰ las actividades a desarrollar por estos profesionales serán las siguientes:

- Garantizar la captación de la población diana; en este caso, pacientes de LLC, normalmente con tratamiento, que, probablemente, presentarán otros condicionantes como estar polimedicados, con comorbilidades asociadas, etc.
- Potenciar la coordinación de la atención integral al paciente y su cuidador principal, tanto en las estancias hospitalarias como en los pacientes ambulatorios.
- Mejorar la continuidad de cuidados en la transición al domicilio tras las altas hospitalarias.
- Mejorar la homogeneización y continuidad de los cuidados al paciente entre niveles asistenciales.

Para garantizar el cumplimiento de los objetivos fijados, se aconseja establecer un sistema de evaluación de este servicio teniendo en cuenta los beneficios para el sistema, para el paciente y para sus familiares.

Urgencias

La atención urgente es un elemento clave de cualquier sistema sanitario, por lo que existe un creciente interés por incrementar la satisfacción de los pacientes y de sus familiares o acompañantes con este ámbito asistencial.



En España, aunque el sistema público de salud dispone de otros recursos para la atención urgente, las urgencias hospitalarias constituyen el nivel asistencial más habitual, recibiendo 27 millones de consultas anuales.

A pesar de esta abultada cifra, y atendiendo al barómetro sanitario, sólo alrededor de un 16% de la población utiliza estos servicios hospitalarios anualmente. Esto supone que hay capas de población que utilizan de forma recurrente las urgencias.

Los Servicios de Urgencias constituyen una red de seguridad del propio sistema. Constituyen una de las dos puertas de entrada al sistema, junto a la Atención Primaria.

Dada la elevada prevalencia de la LLC dentro de los procesos linfoproliferativos, es frecuente su posible interacción con los servicios de Urgencias.

Es importante señalar que más del 70% de los Servicios de Urgencias en España corresponden a Hospitales Comarcales de primer nivel, que no disponen de especialistas en Hematología en muchos tramos horarios fuera del habitual. Las diferentes formas de presentación de la LLC, recogidas en otras partes del documento, son razones que justifican la **formación de los profesionales sanitarios de Urgencias sobre el manejo genérico de síntomas, signos o datos de laboratorio frecuentes dentro del espectro posible de diagnóstico de esta patología.**

Otra de las causas de frecuentación de Urgencias de los pacientes de LLC son las complicaciones, frecuentemente de carácter infeccioso, a veces incluso como debut de la enfermedad.

Sin embargo, la formación debe ir acompañada de estrategias de gestión que permitan garantizar el seguimiento o confirmación, ante la posible incertidumbre diagnóstica, de la LLC.

En este sentido, como garantía de una adecuada continuidad asistencial y porque puede además ser beneficioso también para otras patologías, la creación de **Consultas de Referencia de Urgencias, o Consultas Rápidas, dentro de la cartera del Servicio de Hematología del Centro o Centros de Referencia,** que no supongan una espera más allá de pocos días para la citación del paciente.

Es importante tener en consideración, además, una cuestión demandada de forma recurrente por parte de los pacientes con LLC en relación a su experiencia en Urgencias. Por tratarse de pacientes, en general, **inmunodeprimidos,** se aconseja poder **establecer los instrumentos necesarios** para que estos pacientes que se identifican como enfermos de LLC puedan acceder a una mascarilla en el tiempo de espera en los servicios de Urgencias. En caso de disponibilidad, se aconsejaría que pudieran esperar en una sala reservada para pacientes inmunodeprimidos.

Otras especialidades vinculadas en el seguimiento al paciente

Este es el caso de Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología o Neumología, que pueden llevar el seguimiento de otras enfermedades que acompañen al diagnóstico principal de LLC.

En este punto, debe hacerse referencia al consenso que la SEHH ha elaborado conjuntamente con la SEC, SEOM y SEOR, con el objetivo de incidir en la importancia de la toxicidad cardiovascular secundaria a los tratamientos onco-hematológicos y abogar por la creación de equipos multidisciplinares de cardio-onco-hematología para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con cáncer.

En este sentido, se recomienda **impulsar el desarrollo de mecanismos de coordinación** que vayan en esta línea, **favoreciendo un modelo integrado capaz de ofrecer la mejor atención a los pacientes de LLC.**¹³¹

Coordinación fuera del Sistema Nacional de Salud

La sanidad privada realiza entre el 20 y el 30% de la actividad del sector sanitario en España. Un porcentaje importante de asegurados de la sanidad pública comparten esta cobertura con un seguro de asistencia sanitaria en la medicina privada.

A su vez, las empresas llevan a cabo revisiones de salud periódicas de sus trabajadores.

Esta convivencia entre la sanidad pública y la sanidad privada pone de manifiesto la necesidad de **establecer mecanismos de coordinación entre ambas**, de forma que cualquier **sospecha de LLC** que pueda darse en cualquier ámbito, pueda ser diagnosticada en el menor tiempo posible y manejada en base a unos mismos estándares que garanticen la equidad.

6.2. La investigación clínica en la LLC

Envejecimiento y cáncer van de la mano. Las previsiones apuntan que en el 2050, dos de cada tres personas mayores de 65 años podrían tener un cáncer. Sin embargo, **la evidencia científica sobre las terapias actuales en mayores de 70 años es muy escasa, ya que estos pacientes suelen ser excluidos de los ensayos clínicos.**

Este hecho no ha sido ajeno en la investigación internacional. Un estudio publicado en Estados Unidos puso el foco en esta realidad y propuso un diseño óptimo de ensayos que pudieran introducir resultados que sean importantes para pacientes mayores con cáncer hematológico. Este diseño óptimo parte de tres premisas:

- ▶ Quitar o aumentar los límites de edad.
- ▶ Que para la elegibilidad se tenga en cuenta la función física, la función cognitiva y la comorbilidad.
- ▶ Inclusión de modelos óptimos para predecir la tolerancia al tratamiento y posibles complicaciones, selección de subgrupos, modificaciones de tratamiento, diseños adaptados a la vulnerabilidad, etc.

Por otro lado, en este mismo estudio se propone también **la necesidad de ensayos acerca de intervenciones que no son tratamiento (ejercicio, meditación etc.)** y que son también necesarias para optimizar la tolerancia a la enfermedad y los tratamientos disponibles.¹⁰⁷



Ante esta situación de falta de ensayos óptimos para esta realidad concreta, tratar a un paciente mayor, frágil y polimedicado es un reto al que se enfrentan día a día los facultativos en su práctica clínica.

En este contexto, cobra **gran importancia el poder recopilar información de la práctica clínica real, que ofrezcan datos basados en la evidencia real (*Real World Evidence*)**.

El futuro de los tratamientos para el cáncer es alentador, ya que en los últimos años la investigación ha alcanzado importantes logros que se han trasladado ya al tratamiento, lo que está mejorando, y mejorará más, la mediana de vida y el porcentaje de remisiones completas. Este hecho convertirá a muchos pacientes en largos supervivientes o pacientes crónicos.

El Big Data aplicado al ámbito sanitario supondrá un gran paso hacia la medicina personalizada, propiciará el desarrollo de fármacos más eficientes y contribuirá a acortar los tiempos y definir las necesidades reales de cada uno de los fármacos.

En este sentido cabe hacer referencia al **Proyecto Harmony**, procedente de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) y liderado por hematólogos españoles a través de la Coordinación del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).⁶

Tal y como se ha indicado en la Introducción, este proyecto, impulsado por la Unión Europea, quiere elaborar un mapa europeo de cáncer hematológico y poder identificar los nuevos tratamientos más eficaces en la práctica real.

Uno de los objetivos es facilitar y mejorar la toma de decisiones de los clínicos y gestores sanitarios, ayudándoles a elegir, en cada momento, el tratamiento más adecuado para las necesidades de cada paciente.

La investigación clínica juega un papel fundamental dentro de la gestión global de la LLC, tanto por la baja frecuencia de la misma como por la dispersión geográfica de muchos de los pacientes.

Para el panel de expertos que ha participado en GlobalLLC, una estrategia global acertada en este sentido, como la seguida en otros tipos de patologías raras o poco frecuentes, sería **integrar los registros de pacientes con la investigación clínica**.

Así, una plataforma que pudiera integrar los diferentes datos clínicos de los pacientes, incluidos aquellos que son claves a la hora de participar en un ensayo clínico, permitiría que esa "base de datos" sirviera no sólo para poder analizar la evolución de los pacientes, sino también cuándo un paciente es un potencial candidato a un ensayo clínico.

***Real World Evidence* y el Big Data facilitará y mejorará la toma de decisiones de los clínicos y gestores sanitarios.**

Sería necesario, por tanto, diseñar una arquitectura de registro de pacientes en el que se pudieran integrar las *queries* procedentes de diferentes ensayos clínicos con la adquisición automatizada de la información clínica del paciente y su evolución con los diferentes tratamientos.

Se podría plantear, incluso, una estructura colaborativa que pudiera servir tanto de herramienta de consulta desde los centros con menor frecuencia absoluta de casos, como de herramienta de entrenamiento mediante la experiencia previa de la cohorte histórica y, por supuesto, un interface para reclutamiento en ensayos clínicos mediante alarmas automáticas cuando un paciente cumpliera criterios de inclusión.

El principal problema de este sistema radicaría en la voluntariedad de incluir al paciente en el mismo, lo cual limitaría gravemente la eficiencia del sistema. Sin embargo, si para acceder al tratamiento es obligado registrar a un paciente, entonces la voluntariedad se ve modificada.

RECOMENDACIONES

- Promover el **establecimiento de mecanismos de coordinación entre los diferentes** profesionales que intervienen en la atención y cuidado de los pacientes con LLC.
- Promover la **definición la organización de equipos asistenciales para la atención de los pacientes procesos Onco-hematológicos** que puedan ofrecer un abordaje calidad a los pacientes y dar una respuesta integral a sus necesidades.
- **Establecer cauces de colaboración entre la sanidad pública y la sanidad privada para dar a conocer las recomendaciones y estándares propuestos** en aras de promover la equidad en el sistema sanitario.
- Fomentar la figura del **gestor de casos en la LLC para garantizar la continuidad asistencial y la continuidad de cuidados a lo largo de todo el proceso asistencial.**
- **Promover la creación de un registro nacional de pacientes que además sea una herramienta colaborativa entre los diferentes profesionales** del SNS para mejorar la formación en LLC, consultar opciones convencionales y fomentar y abrir el acceso a ensayos clínicos



Otros aspectos para el abordaje integral

Hasta ahora hemos abordado el proceso puramente asistencial de la LLC, pero en este momento queremos incorporar otros aspectos también relevantes y a tener en cuenta, para conseguir el estándar óptimo del cuidado del paciente, aportando la visión de los pacientes y también los aspectos legales y bioéticos, lo cual nos permitirá abordar el proceso asistencial con una visión realmente global en esta patología.

7.1. Las necesidades de los pacientes con LLC

Para toda aproximación que quiera hacerse sobre una patología, es fundamental conocer y comprender la experiencia de la persona que la sufre y también la de sus cuidadores y de su entorno familiar y social. Este conocimiento es fundamental, ya que permite identificar áreas de mejora en el abordaje integral de la enfermedad.

Necesidades sanitarias

Aunque la LLC es una enfermedad relativamente conocida tanto por pacientes como cuidadores, no deja de ser importante disponer de **recursos informativos** que permitan conocer adecuadamente la enfermedad y comprender las particularidades que esta tiene.

Esta información cobra especial relevancia en el momento del diagnóstico. En muchos casos, el diagnóstico suele ser fortuito, y por tanto, aparece en un momento en el que la persona todavía no ha percibido ningún síntoma ni señal que pueda hacerle sospechar que esté enfermo, y mucho menos, que pueda tener un diagnóstico de cáncer.

Por otro lado, se trata de una enfermedad de curso variable, que en algunos casos tiene una evolución lenta y se retrasa el inicio del tratamiento, y en otros, puede ser mucho más rápida y que el paciente tenga que convivir con periodos de remisión y recaída alternativamente. Todo ello nos lleva a que seamos conscientes de que genera para el paciente y sus cuidadores una gran incertidumbre y sensación de pérdida de control de la situación.

Por ello, es importante recibir una completa información durante el curso de la enfermedad, facilitando protocolos de cuidados, sobre cómo actuar en caso de emergencia o sobre los tratamientos y sus posibles efectos secundarios, ya que son aspectos habituales que preocupan a pacientes, familiares y cuidadores y que generan un alto grado de inquietud.

La importancia del paciente informado y empoderado ha sido revisada recientemente en una iniciativa desarrollada en Estados Unidos,¹³² donde se consideraba como premisa de partida que los pacientes con LLC presentan elevados niveles clínicos de angustia y que la calidad de la relación entre médicos y pacientes afecta a la calidad de vida de estos últimos. Se manifiesta que mientras



que la mayoría de los pacientes se sienten cómodos hablando de su tratamiento con el médico, no tienen la misma comodidad a la hora de hablar sobre su calidad de vida.

Por ello, la iniciativa se marcó cuatro objetivos: 1) educar a los profesionales sanitarios, no solo en el tratamiento de la LLC, sino también en el potencial impacto en la salud emocional, social, espiritual y ocupacional de los pacientes; 2) empoderar a los pacientes ofreciéndoles material educativo; 3) evaluar el impacto de implementar una educación multinivel centrada en el paciente y 4) evaluar el impacto de la educación multinivel en los profesionales sanitarios.

Algunas de las conclusiones que se pueden extraer de la iniciativa es que los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la **necesidad de comprobar el entendimiento de la enfermedad por parte de sus pacientes**, así como la **necesidad de mejorar la comunicación con ellos para facilitar una toma de decisiones compartida**.

Por otro lado, cuando al paciente se le da más información, se ha demostrado que se reduce la angustia, tiene un mejor entendimiento y una mayor satisfacción, y que además identifica signos y síntomas, lo que favorece su empoderamiento y le da una mayor posibilidad para tomar decisiones compartidas. En definitiva, tras la iniciativa, se estrecha la relación médico – paciente y las percepciones de pacientes y profesionales sanitarios se encontraban más alineadas que antes de la intervención educativa.

Distintos estudios han evaluado, para la LLC, la relación médico paciente y cómo las comunicaciones entre ellos afectan a la calidad de vida de los pacientes. Esta premisa fue abordada por primera vez en 2009, en un estudio estadounidense¹³³ en el que se destacó el importante rol que juega el profesional sanitario en la ayuda a los pacientes para adaptarse física, intelectual y emocionalmente a los retos que suponen el diagnóstico de la LLC, demostrando que en función de cómo los médicos manejen estas cuestiones variará la calidad de vida de los pacientes. Se concluye, por tanto, que los médicos deberán interesarse de forma explícita sobre cuestiones como el nivel de ansiedad, cansancio o preocupación que puede estar sufriendo el paciente.

Otras experiencias en Europa también han abordado esta relación médico paciente, como el “Cancer Plan” desarrollado en Bélgica y mencionado anteriormente, donde se destaca la importancia de una escucha activa al paciente y de la continuidad asistencial como factores que ayudan a alcanzar decisiones compartidas.¹⁰⁸

Por todo ello, se concluye que **la relación médico paciente y la información son factores cruciales para alcanzar un correcto abordaje en la LLC**, y por tanto, **es necesario educar a los profesionales sanitarios** en la importancia de estos aspectos, así como **facilitar su implementación en la clínica diaria** con el objetivo de alcanzar una toma de decisiones compartidas que lleve a los mejores resultados en salud.

La relación médico paciente y la información son factores cruciales para alcanzar un correcto abordaje en la LLC.

Además, muchos estudios recogen como principales necesidades abordar: la fatiga, la ansiedad, funcionamiento físico y social, depresión, alteración del sueño y dolor. Por ello, es necesario comenzar a definir intervenciones claras que ayuden a superarlas, junto con las herramientas de trabajo y variables a **utilizar como resultados reportados por los pacientes (PRO, patient reported outcomes), más allá de la experiencia del paciente o su satisfacción.**

Hay factores relacionados con la enfermedad, donde se debería trabajar en intervenciones sobre:

- › **Fatiga:** la investigación arroja que las únicas herramientas eficaces son corregir la anemia cuando la hay y la introducción progresiva del ejercicio físico adaptado al paciente. Incluyendo la formación para hacerlo en casa, y potenciar la adherencia a estas intervenciones con los cuidadores.
- › **Funcionamiento físico-social:** atención multidisciplinar, intervenciones para una adecuada nutrición o la rehabilitación ajustada realmente a las necesidades de cada paciente.
- › **Trastornos del sueño:** que inciden claramente en la fatiga y la depresión.
- › **Dolor:** que si se presenta es un condicionante muy importante o incluso en ocasiones la carga emocional puede llegar a manifestarse como un dolor físico.

Otras intervenciones estarán relacionadas con la atención sanitaria, incluidas las variables intrínsecas al entorno: instalaciones, procesos fáciles para el paciente, horarios para pruebas diagnósticas, tratamientos, calidad de vida, etc.

Necesidades emocionales

Un diagnóstico de LLC sin duda, afecta tanto a los pacientes como a su entorno familiar. Surgen sentimientos y miedos como enfado, falta de concentración, ansiedad, pensamiento de muerte y angustia, temor a convertirse en una persona dependiente, etc.

Todo ello supone un aspecto relevante a tener muy en cuenta y donde se debe intervenir para conseguir un adecuado afrontamiento de la enfermedad y aprender a vivir con ella.

Un proceso como la LLC y su tratamiento también dejan secuelas en el medio y largo plazo, ya que como todas las personas que enfrentan situaciones complejas durante tiempos prolongados, ven su calidad de vida condicionada, se sienten más vulnerables o tienden a aislarse.

La familia también juega un papel fundamental en una enfermedad grave, ya que muchos asumen el rol de cuidador principal y no siempre es fácil sobrellevar esta situación.

La ansiedad y la depresión, son manifestaciones habituales en esta enfermedad y es importante que pacientes y familiares puedan recibir apoyo emocional en aquellos momentos del proceso en que así lo requieran. Esta ayuda debe venir por parte de un **psicólogo experto** en este tipo de situaciones, que les podrá **orientar y facilitar aquellas herramientas que les permitan afrontar positivamente su enfermedad.**

Necesidades laborales y sociales

Hay que tener en cuenta que, a pesar de que la mayoría de los pacientes de LLC son mayores de 65 años, un porcentaje todavía está en edad laboral, y por tanto, ven interrumpida su actividad a causa de esta enfermedad. Por ello, es importante facilitar información y ayuda en temas como incapacidades temporales, discapacidades o su reincorporación posterior en la vida laboral.

Es necesario actualizar los marcos regulatorios y crear programas que se adapten a estas nuevas necesidades y limitaciones de los pacientes con LLC como puede ser la reducción de jornada complementada con la baja.

Por otro lado, en el caso de los pacientes mayores, es necesario considerar que en ocasiones pueden llegar a requerir una ayuda por parte terceros y cómo ello afecta o condiciona su situación familiar, económica y su entorno social.

Es necesario aumentar la sensibilización social sobre este tipo de tumores y dar a conocer sus necesidades. Buscar los mensajes positivos que apoyen y hagan sentir comprendidos a estos pacientes.

En todos estos aspectos, las **asociaciones de pacientes** juegan un papel fundamental, ya que proporcionan información sobre la enfermedad y tratamientos, y proporcionan un apoyo integral que mejora la calidad de vida de pacientes y cuidadores. Constituyen además un agente social fundamental para promover la participación de los pacientes en su propio proceso asistencial y para dar voz y difundir las necesidades concretas en todos los ámbitos sociales, sanitarios y políticos.

En España, AEAL, **Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia**, fue constituida por pacientes en 2002. Sus objetivos son la formación, información y apoyo a los afectados por enfermedades onco-hematológicas. AEAL tiene representación en el ámbito nacional y pertenece al **Grupo Español de Pacientes con Cáncer**, GEPAC.

AEAL ofrece servicios dirigidos a pacientes como atención telefónica, atención psicológica, información médica, asesoramiento jurídico, etc. Trabaja en estrecha colaboración con hematólogos y oncólogos, que le prestan su colaboración desinteresadamente, para que cualquier paciente que así lo necesite reciba formación, información y atención integral al mismo nivel que en los países más avanzados.

Toda la información está disponible para cualquier persona que lo requiera en sus web:

- AEAL: <http://www.aeal.es>
- GEPAC: <http://www.gepac.es>

En el estudio realizado por AEAL sobre las necesidades de los pacientes de LLC, se destacan como principales necesidades a cubrir:¹³⁴

- Desestigmatización de la LLC asociada a muerte, a través de campañas de concienciación y difusión que permitan una mejor comprensión de la enfermedad.

- Ofrecer mayor información al paciente. Es necesario trasladar información de calidad y en el momento adecuado, dado que esto reducirá el riesgo de manejar informaciones poco fiables que puedan incrementar a ansiedad y el estrés, además de fomentar la confianza en el equipo sanitario.
- Potenciar la atención integral.
- Fomentar el acceso a la innovación y a la adherencia terapéutica.
- Establecer y extender un protocolo de actuación en urgencias para pacientes inmunodeprimidos.
- Procurar recursos para mejorar la comunicación y normalización de las emociones.
- Ofrecer soluciones que reduzcan la afectación laboral en los pacientes.
- Difundir la existencia y la labor desempeñada por las asociaciones de pacientes.
- Impulsar la investigación en nuevas terapias.

Es imprescindible que las distintas Administraciones sanitarias tomen conciencia de la importancia que tiene para el paciente recibir una atención integral.

Es necesario trasladar, tanto a la sociedad como a los decisores sanitarios, la puesta en marcha y apoyo a las posibles **estrategias orientadas a mejorar el estándar de cuidado óptimo, integral y de calidad, que estas personas necesiten.**

7.2. Aspectos legales para LLC

Desde la Declaración Universal de los Derechos Humanos (art. 52), la promoción de los derechos de los pacientes ha sido internacionalmente promovida tanto por la Organización Mundial de la Salud como por la Unión Europea.

En el ámbito sanitario español, la **protección de la salud** se encuentra recogida en el art. 43 de la Constitución, y los derechos de los pacientes en particular pueden encontrarse en distintos cuerpos normativos, entre otros, el Convenio de Oviedo; la Ley 41/2002 de autonomía del paciente; las leyes autonómicas sobre voluntades anticipadas; la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica; la Ley Orgánica 1/1892 de protección del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen (regulación de la intimidad de los pacientes), o las leyes de protección de datos (a partir del 25 de mayo, el Reglamento Europeo de Protección de Datos).¹³⁵ A ello hay que añadir derechos que reconocen y protegen la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (derechos de acceso a prestaciones recogidas en la cartera de servicios) y en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (prescripción, sustitución, intercambiabilidad, dispensación, administración).

La efectividad de estos derechos, en la práctica, se ve condicionada por la dispersión de las políticas y criterios de gestión de las Comunidades Autónomas. Además, los Protocolos, Guías terapéuticas, algoritmos, acuerdos de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, basados con frecuencia en planteamientos centrados en lograr el ahorro, acaban traducándose en **barreras de acceso a terapias incluidas en la Cartera de Servicios del SNS y en desigualdades territoriales, que rompen con la cohesión y la solidaridad** como principios básicos protegidos



por nuestra Constitución y la legislación sanitaria. No tener esto último en cuenta puede acabar traduciéndose en la exigencia de responsabilidad en vía judicial.

También los derechos de estos pacientes pueden verse comprometidos ante las realidades a las que deben enfrentarse el SNS y el ámbito sociosanitario, tales como el envejecimiento de la población o la cronicidad, así como en la incorporación de las nuevas tecnologías.

Las personas mayores gozan jurídicamente de los mismos derechos, libertades y deberes civiles y políticos que los demás ciudadanos, pero en la práctica se ven sometidas a toda una serie de impedimentos que dificultan su plena inclusión, integración y participación en la sociedad. El envejecimiento como tal no debería suponer un problema, salvo cuando se acompaña de pobreza, discapacidad, enfermedad o aislamiento social.

Uno de los mayores desafíos en el área del envejecimiento es la creación de un marco jurídico que tenga en cuenta sus circunstancias y características específicas para ser eficaz en la lucha contra la discriminación por edad. A pesar de que no existe un tratado internacional que se preocupe expresamente de la eliminación de toda forma de discriminación por razón de edad, ello no implica desprotección en nuestro país, pues existen tratados vinculantes suscritos con España en materia de protección de derechos humanos.¹³⁶

Es importante considerar además, que las personas mayores solas o enfermas son más vulnerables y que, por tanto, debe promoverse la importancia del apoyo social.¹³⁷

Además, aunque el fenómeno de la cronicidad puede afectar a pacientes de todas las edades, es especialmente prevalente entre personas mayores. En relación a ello, se promulgó en 2011 la Ley 33/2011, General de Salud Pública, de la cual derivó una Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud,⁸⁵ de la cual ha derivado una situación variable en España, donde cada CCAA ha hecho su propio desarrollo de la misma, con una dotación de recursos distinta. Todavía no contamos con una medición de los resultados de salud obtenidos de dichos planes en las CCAA.

La cronicidad constituye uno de los grandes retos a los cuales debe enfrentarse nuestro sistema sanitario. El modelo de cronicidad es variable según el tipo de paciente, ya que, por ejemplo, en los pacientes menores de 70 años sólo suelen estar afectados por una única enfermedad, mientras que superados los 70 años el paciente refiere 2,5 enfermedades concomitantes.

Por tanto, **el paciente crónico mayor debe seguir, por sus propias características, un itinerario distinto al del resto de pacientes crónicos.**¹³⁷ Además, en el caso del paciente crónico mayor, puede aumentar la complejidad, ya que hay que tener en cuenta que muchas veces son personas que pueden tener sus capacidades cognitivas deterioradas, pero no de una forma lo suficientemente significativa como para determinar su incapacitación.

Por otra parte, aunque el porcentaje de pacientes con LLC menores de 65 años es pequeño, ello supone un modelo de cronicidad distinto al del paciente mayor con LLC. Al ser pacientes que, mayoritariamente, se encuentran en activo, se pueden plantear problemas de índole laboral,

donde no existe una protección específica que evite situaciones como la no contratación por enfermedad.¹³⁸ Para la protección de sus derechos, deben ampararse en una legislación que no ha pensado específicamente en ellos y que se encuentra dispersa en distintos textos normativos.

Al respecto de un tema tan relevante como es la **información del paciente**, debe apuntarse que es un derecho que está exhaustivamente regulado desde la Ley 41/2002, de Autonomía del paciente, en la cual se enmarca la capacidad del paciente para tomar decisiones sobre su salud de forma libre o autónoma, la relación del paciente con los profesionales sanitarios, el derecho de información e incluso el derecho del paciente a no ser informado. Por tanto, nuestros esfuerzos deben ir encaminados a que se ponga en práctica adecuadamente tal derecho.

Así, existen retos legales en lo que se refiere a los derechos de información, consentimiento informado, conocimiento de los derechos de los pacientes y formación adaptada a sus necesidades, tanto sobre su enfermedad como de los recursos que el sistema pone a su disposición. Con el cambio de paradigma, centrado ahora en la autonomía de la voluntad del paciente, **debe promoverse la toma de decisiones compartida**, incluyendo la posibilidad de rechazo al tratamiento, aun cuando ello suponga un riesgo de producir un daño permanente a su salud o conducirlo a una muerte prematura.¹³⁹

Es necesario llevar a la práctica clínica un empoderamiento real del paciente, no sólo en lo referido a la información asistencial, sino también en lo referido al acceso a la documentación clínica, la protección de datos o la posibilidad de emitir instrucciones previas o voluntades anticipadas. Es patente que todavía queda mucho por recorrer en el desarrollo de estos derechos de información.¹³⁸

Esta perspectiva centrada en el paciente concuerda, como señalábamos, con el contenido de la legislación, especialmente con la Ley de Autonomía del paciente, que ha introducido los principios básicos que deben regir actualmente en la relación clínica médico-paciente, así como los derechos que garantizan estos principios.

Se trata, en definitiva, de un cambio de roles, el paso del paternalismo a la voluntad de humanización de los servicios sanitarios. La voluntad es mantener el máximo respeto a la dignidad de la persona y a la libertad individual, así como garantizar la salud como derecho inalienable de la población mediante la estructura del Sistema Nacional de Salud, el cual, por su parte, **debe asegurarse del respeto a la intimidad y a la libertad individual del usuario, garantizando la confidencialidad de la información y sin ningún tipo de discriminación.**

Además, los nuevos enfoques basados en los derechos humanos tratan de poner el énfasis en el empoderamiento de las **personas mayores**, considerándolos como **sujetos de derecho** y no solo beneficiarias de la asistencia social. Se promueve **un tratamiento específico para las personas mayores, para eliminar las barreras jurídicas, institucionales y físicas que limitan la igualdad en la vejez.**¹³⁶

Como hemos referido en numerosas ocasiones a lo largo del documento, la calidad en la relación y en la información que recibe el paciente de sus profesionales sanitarios, afecta a la calidad de vida de estos pacientes.



Por tanto, es más importante si cabe, garantizar el cumplimiento del derecho a la información que recibe el paciente. Lo cual es responsabilidad de todos los profesionales sanitarios que atienden al paciente a lo largo del proceso asistencial, y donde los gestores y Administración, son responsables de velar por su cumplimiento. Para ello, es importante que las instituciones impulsen el desarrollo de una **“cultura geriátrica”** en nuestro sistema que permita promover la integración y coordinación en todos los niveles, entre las diferentes especialidades y programas, tal y como se insiste internacionalmente para optimizar el cuidado de los pacientes mayores con cáncer y detectar problemas no conocidos previamente.¹⁰⁸

Es importante recordar que la información es un deber exigible a los profesionales sanitarios, a tenor de la Ley de Autonomía del Paciente, y forma parte del acto clínico, tal y como se pronuncia el Código de Deontología Médica de 2011.

Por otra parte, debería facilitarse la posibilidad de otorgar información sobre cuestiones como las instrucciones previas o voluntades anticipadas. En la legislación española, las instrucciones previas son la única figura legal relacionada con el final de la vida, pues concuerda con ese principio de autonomía ya mencionado.¹³⁹

La información al paciente debería extenderse más allá de la Ley de Autonomía del paciente, especialmente cuando hablamos de los derechos específicos que reconoce la legislación de protección de datos. Como señalábamos anteriormente, las personas mayores son titulares, como cualquier ciudadano, de estos derechos, y por tanto deben conocerlos y tienen reconocida la facultad de ejercerlos. Algunas innovaciones en el campo de la sanidad, como son la historia clínica electrónica, tienen algunas limitaciones en cuanto a la salvaguarda de la intimidad y confidencialidad de los datos de los pacientes.

Estas limitaciones en cuanto a intimidad de los datos de los pacientes dependen en ocasiones de la buena intención de los facultativos, ya que se les supone que la historia sólo será usada para garantizar la asistencia al paciente y que el mero hecho de acceder a los datos hace que el facultativo quede sujeto al deber de secreto.¹³⁹ Al final, la historia clínica digital tiene potencial no sólo para tratar más datos personales, sino también para hacer que los datos de los pacientes sean más fácilmente accesibles para un mayor número de destinatarios.¹⁴⁰

También el ámbito de la **medicina predictiva, garantizar la confidencialidad de los datos genómicos** (amparada en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, la legislación de protección de datos y la Ley de Investigación Biomédica) es uno de los retos y responsabilidades de los legisladores.

Los estudios genómicos pueden llevar consigo implicaciones negativas como la discriminación genética, particularmente en el ámbito laboral y de seguros, cuando se difunden los datos genéticos personales a terceras personas o entidades (empresas, compañías de seguros etc.). Así, deberán protegerse especialmente el derecho a la dignidad humana, a la intimidad, a la no discriminación, a la protección de la salud, a la información, a la protección de datos y el principio de autonomía.¹⁴¹

Cuando se recogen y almacenan datos genéticos o material biológico humano se debe preservar el principio de autonomía a través del consentimiento informado, una vez que se ha otorgado al afectado la información suficiente para tomar su decisión.¹⁴⁰

La medicina personalizada de precisión, por su parte, debe garantizar los mismos derechos que la medicina predictiva, y, además, necesita de un marco legal que traiga consigo claridad regulatoria ante los nuevos avances en el tratamiento del cáncer y el uso e identificación de biomarcadores, la utilización del Big Data en la práctica clínica y la necesaria protección de la privacidad.

Todavía queda camino que recorrer para llegar a una asistencia sanitaria personalizada, que requiere, entre otras cosas, optimizar el uso de la tecnología, mejorar la formación de los clínicos, cambiar la gestión hospitalaria, convencer a las Administraciones de que deben implicarse, pulir las normativas, y lograr que la información genómica se transforme en conocimiento útil.¹⁴⁰

Tal y como reconoció el Consejo de la Unión Europea, en las conclusiones sobre medicina personalizada para pacientes que emitió en 2015,¹⁴² la medicina personalizada tiene distintas implicaciones jurídicas, particularmente, en relación con la fijación de los precios y el reembolso, la protección de datos y el interés público en el tratamiento de los datos personales. Además, reconoce que se plantean retos tanto a la hora de garantizar el acceso a este tipo de medicina en términos de igualdad, equidad y universalidad como para regular este tipo de medicina garantizando la sostenibilidad y eficacia en los sistemas sanitarios.

Volviendo a la protección de datos, la medicina personalizada, para su correcto desarrollo, necesita de la utilización de datos para investigación biomédica, y los legisladores deben encontrar el punto de equilibrio entre dar estas facilidades sin exponer a los ciudadanos. Aquí destaca **el potencial del Big Data (datos masivos) para contribuir a la innovación, la eficiencia y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, respetando el derecho a la protección de los datos personales.**

Sin embargo, el problema del Big Data es que, aunque su marco jurídico aplicable se compone por un conjunto de normas que lo regulan, ninguna es específica para este tipo de tratamiento de datos.¹⁴³ Así, aun cuando el nuevo Reglamento de Protección de Datos protege especialmente los datos relativos a la salud, así como los datos genéticos, la regulación del Big Data todavía es un reto pendiente.

7.3. Aspectos bioéticos en la LLC

Habitualmente se utiliza la frase de “el paciente es el centro del sistema”, sin embargo, esto no es así ni debe serlo. Si así fuera, la atención sanitaria estaría sustentada en una especie de “medicina del deseo”, alejada de los mejores, y necesarios, criterios de sostenibilidad.

Puesto que el sistema no debe estar basado en el deseo del paciente, aceptamos que este no es que sea el centro, sino que es mucho más; es quien da sentido al sistema, quien centra al sistema sanitario.



Esta matización, en apariencia superficial, tiene una gran relevancia, sobre todo en el caso del paciente crónico, y a la vez se incardina de forma relevante en las consideraciones éticas y deontológicas que la atención sanitaria del siglo XXI precisa.

En los próximos años, veremos una transición desde la medicina reactiva hacia la medicina proactiva, mejor aún, hacia una **medicina basada en la innovación disruptiva de la atención sanitaria, en la que la gestión de la cronicidad será modelo y nuevo paradigma.**

Se hace necesario reflexionar sobre las consecuencias sociales y sanitarias de esta nueva manera de entender la medicina, que transformará absolutamente los planes de negocio de cada sector dentro del ámbito de la asistencia médica; conducirá a la digitalización de la medicina y a la capacidad de obtener datos de un paciente a partir del estudio de nuevos biomarcadores capaces de predecir nuevos acontecimientos clínicos, que a su vez determinarán nuevos algoritmos para la toma de decisiones en la atención sanitaria, la economía de la salud o la investigación traslacional. La medicina del futuro dará pasos hacia consejos de salud más precisos y a tratamientos verdaderamente personalizados, basados en una medicina:

- **Predictiva.** La biología de sistemas proporcionará información suficiente como para predecir acontecimientos sobre la salud, riesgos, susceptibilidad a ciertos padecimientos, evolución de una enfermedad crónica y la capacidad de respuesta a los posibles tratamientos.
- **Preventiva.** Basada en el conocimiento detallado del perfil genético, podrá establecerse una estratificación de las poblaciones con riesgo o susceptibilidad a padecer ciertos procesos, desarrollar posibles complicaciones o efectos adversos.
- **Personalizada.** Conocer las diferencias únicas de cada individuo, determinará una nueva forma de ejercer la medicina.
- **Participativa.** Los pacientes participarán de manera activa en la toma de decisiones sobre el cuidado de su salud, lo que implicará no sólo el ejercicio de derechos y deberes o la puesta en escena de valores y virtudes de pacientes y profesionales, sino también, de nuevas formas de educación, cultura social y sanitaria.

En este punto habría que hacer referencia a la medicina de precisión, término que recoge la importancia y presencia de las nuevas tecnologías, en forma de biotecnología de precisión, que lleva incluso a nuevas formas de pensar, ejercer y aplicar la investigación biomédica.

Todos estos cambios en la medicina están sufriendo un excesivo sesgo biotecnológico, propio de estos grandes y brillantes avances, por lo que **se hace necesario recuperar sus contenidos profesionales y humanos** para no caer en reduccionismos.

En el caso particular de la LLC, es necesario tener en consideración el altísimo porcentaje de pacientes que ya han superado los 65 años, y por tanto, ya han contribuido a la sociedad a lo largo de muchos

Esta iniciativa puede ser un modelo de abordaje de la cronicidad no sólo para aplicar nuevos algoritmos diagnóstico-terapéuticos, sino también para aplicar la mejor gestión de la asistencia sanitaria.

años. Por ello, no sólo merecen todo el respeto, sino que también se les debe proveer de todos los cuidados sanitarios, los mejores servicios residenciales, asesoramiento, alimentación cuidada, socialización, facilidades a la movilidad, ayudas económicas, comunicación, protección, etc.

Objetivos: minimizar los elementos que crean distorsión en el sistema

Cada año se incrementan los casos y quejas debidas a asimetrías en el sistema. **La atención sanitaria es un concepto global y por lo tanto debe estar coordinada la atención del “curar” con la del “cuidar”.**

El paciente de LLC, al que hemos atribuido el modelo de cronicidad, es objeto de una atención sanitaria hospitalaria y extra hospitalaria y multidisciplinar, no sólo en virtud de las diferentes especialidades médicas que pueden intervenir, sino también del amplio conjunto de profesionales sanitarios que se involucran en su cuidado.

Una **adecuada coordinación de los equipos profesionales**, que gestionen los servicios y prestaciones necesarios para este tipo de pacientes crónicos y que lo hagan también en términos de valores como la deliberación, prudencia, precaución y empatía; será capaz, no sólo de **mejorar la calidad asistencial**, sino de **construir el camino de la excelencia profesional**.

En el momento actual, los equipos de trabajo tienen problemas a la hora de consensuar sus actuaciones en el marco del paciente crónico, donde puede existir una urgente necesidad de modificar y ordenar la delegación de responsabilidades y evitar así riesgos que puedan repercutir en la seguridad del paciente.

Sirva como ejemplo el caso de la LLC, como paciente crónico complejo, donde se podría conculcar el principio de equidad para acceder a ciertas pruebas diagnósticas, opciones terapéuticas o prestaciones asistenciales en función de las asimetrías del sistema sanitario entre la atención clínica y la sociosanitaria capaces de generar desigualdad.

Por ello, **la mejor gestión clínica debe llevarse a cabo con y para el paciente**. La buena gestión del paciente crónico obliga a una exigencia de responsabilidad, acorde con todos los niveles profesionales que intervienen, que permitirá optimizar los recursos e incorporar transparencia en los actos sanitarios.

Finalmente, con estos criterios de gestión aumentará no solo la “cultura de mejora” sino también la satisfacción de los profesionales y la calidad percibida de los pacientes.

Formación de los equipos de trabajo

Es necesaria una adecuada formación de los equipos de trabajo para el seguimiento correcto del paciente con LLC. **Debe existir un lenguaje común de los profesionales sanitarios** para evitar que el paciente se desoriente, lo que llevaría a que el paciente desarrolle un estado de inseguridad que suele acabar en desconfianza capaz de deteriorar la relación clínica.



En la formación de los equipos de trabajo asistenciales, sobre todo en el ámbito de la cronicidad, resulta fundamental la comunicación, no sólo con el paciente y la familia, sino también la que debe darse entre los profesionales que intervienen. Recuperar y cuidar la **empatía profesional** con el paciente es obvio, pero se considera menor, sin serlo, la importancia de la **empatía interprofesional** necesaria para el mejor cuidado del paciente.

Es fundamental que los profesionales sanitarios que intervienen en el proceso no padezcan de un estado de dispatía, habitual cuando la jerarquización de responsabilidad es muy rígida.

Cada día es más necesario promover el uso de indicadores de calidad asistencial y de calidad de vida de los pacientes en la evaluación de las intervenciones sanitarias; así como indicadores de la percepción de los cuidados por parte de los pacientes y sus familiares.

Las universidades deberían **formar a los futuros profesionales** de la salud para afrontar estas necesidades. No solo serán nuevos conocimientos biotecnológicos, propios de la nueva medicina de precisión, sino otros como la **ética y las humanidades o la gestión y la comunicación.**

Documentar la actuación con el paciente

La Ley 41/2002 habla sobre la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, documento fundamental para que todos los agentes del sistema sanitario puedan tratar correctamente al paciente.

Muchos son los documentos legales que se han ido incorporando en el interés de regular, en lo posible, la complejidad del acto sanitario.

Tomando de nuevo como ejemplo al paciente crónico con LLC, las obligaciones derivadas de cumplimentar el documento de consentimiento informado marcan una cierta ética de mínimos, que no debe confundirse con la obligación natural de informar de manera continuada y comprensible al paciente y familiares.

Por otro lado y sobre todo en la cronicidad, con abundante información oral, **la historia clínica debería recoger**, a través de la hoja de evolución, la existencia de este tipo de **información oral**, que muchas veces formará parte de futuras decisiones a tomar por el paciente en colaboración con los facultativos. Esta actitud y comportamiento profesional puede ser motivo, estímulo y acaso modelo para construir indicadores que reflejen el grado de humanización de la asistencia sanitaria en pacientes crónicos.

De la misma forma y dentro de cada unidad asistencial **se hace necesario documentar y disponer de documentos de Buen Gobierno y de participación**, que permitan recoger la correcta gestión, responsabilidades y participación de cada miembro de la unidad. Además, debemos considerar para su mejor elaboración que dicha **información debe ser transparente y estar al alcance de todo aquel que legalmente la pudiera solicitar.**

Siguiendo esta misma línea de reflexión, la complejidad de los actos asistenciales en el paciente crónico, requiere **disponer también de todos aquellos documentos que faciliten la información crucial para el paciente y que permitan tomar una participación activa junto a su equipo asistencial**. Esa documentación, no solo debe ser la referida a su **enfermedad**, sino también aquella sobre los **recursos sanitarios y legales** que debe conocer.

Entendemos pues que la historia clínica del futuro y especialmente en los pacientes crónicos, no ha de ser solo una historia que prioriza la enfermedad, centrada en la etiología, diagnóstico y tratamiento. **La historia clínica del futuro y del paciente crónico, como modelo, ha de ser prospectiva**, en la que se reflejen y documenten la valoración de riesgos para la salud de ese paciente crónico, la predicción de sucesos o riesgos previsibles, la evaluación del nivel sanitario, la planificación a largo plazo de su tratamiento y cuidado, incluso los criterios que pueden determinar la presencia de una enfermedad limitante, grado de discapacidad, incluso las acciones del paciente y su motivación, incluyendo las cuestiones y aspectos de carácter ético o legal que el caso pudiera requerir.

La historia clínica será pues un nuevo documento no solo de carácter exclusivamente clínico sino también relacional, por cuanto recoge una narración de acontecimientos pasados, sucesos ordenados en el tiempo, que incluye juicios, informaciones y procedimientos. La historia clínica del paciente crónico con LLC puede ser uno de los mejores modelos al respecto.

La pérdida de oportunidad

El concepto de pérdida de oportunidad no tiene solo una dimensión jurídica, que se refiere al grado de prestación sanitaria en tiempo y forma, tiene también que ver con la innovación disruptiva de la asistencia sanitaria que se está produciendo. Sirvan de ejemplo las aplicaciones de la genómica, en el marco de un nuevo ejercicio de la medicina que genéricamente denominamos, medicina personalizada y de precisión, y la forma en que van a modificar la detección precoz de las enfermedades mediante el cribado poblacional. La identificación de nuevos biomarcadores podrá mejorar el pronóstico de la enfermedad y dará opción a un tratamiento más precoz y específico de la misma.

Es crucial que el sistema sanitario pueda garantizar el acceso a estas innovaciones, y que cada individuo las reciba bajo los mismos criterios de calidad y equidad. La accesibilidad y la demora serán los nuevos retos de la atención sanitaria sobre los que la gestión innovadora debe dar respuesta.

Será especialmente sensible el debate de acceso a las nuevas tecnologías en patologías ligadas a bajas tasas de supervivencia, o como en el caso de la LLC, donde se trata de un paciente por lo general de edad avanzada y con otras enfermedades concomitantes, y donde la mejora de la supervivencia estará ligada al aumento en el gasto sanitario por la existencia de otras patologías relacionadas con el propio envejecimiento, lo cual, sin duda, dificulta apreciar el aporte de valor de la innovación.



En estos casos, **no solo habrá que evaluar basándose en los costes al sistema, sino en conceptos de mejora de calidad de vida, autonomía o dependencia del paciente, costes sociales, etc.;** y sin duda, tener en cuenta la propia opinión de la sociedad, que debe recibir una información adecuada que permita **participar también en la toma de decisión** sobre la forma de acceso a los recursos asistenciales.

Es imprescindible considerar con detalle qué sociedad queremos, en términos sanitarios y qué valores la deben constituir. Ello permitirá definir y garantizar una inversión adecuada de los recursos, en función de los nuevos criterios de cultura sanitaria que nos propongamos. En este sentido, **los expertos en economía de la salud y políticas sanitarias serán fundamentales ante los nuevos retos sanitarios de este siglo.**

Por otro lado, en el entorno clínico asistencial, la complejidad será cada vez mayor por las decisiones que habrá que tomar. En este sentido, hay nuevas profesiones que tendrán un papel muy importante, como la figura del consultor de ética en el ámbito hospitalario, que ayudará a resolver los conflictos y complejidad del paciente de edad avanzada, crónico, pluripatológico y polimedcado, que presenta complicaciones severas en un momento determinado.

Criterios de humanización

Humanizar es un verbo cuyos resultados surgen cuando se conjuga adecuadamente. Es una acción que dota de sentido aquello que humaniza y por lo tanto, no sólo lo hace bueno, humano, sino que lo dota de algo más, que consiste en actuar en el camino de la excelencia.

En este sentido podemos proponer como premisas de reflexión, previas a la conjugación del verbo:

- **El paciente debe ser tratado más allá de su enfermedad**, para lo cual debe haber una relación de confianza paciente-médico y de todos los profesionales sanitarios que intervienen.
- En el ámbito de la salud, el fin es el de **satisfacer el derecho universal a su protección y a la atención sanitaria**. La solidaridad y la empatía al servicio del respeto a su dignidad, intimidad y autonomía (derechos subsidiarios del derecho universal), deben situarse por encima de convenciones y protocolos.
- Es necesario de ir más allá de la enfermedad, a través del desarrollo de una parte complementaria a la atención médico-científica, que haga al **paciente el protagonista** de su enfermedad; garantizado además la **equidad en el acceso a la atención sanitaria**.
- La humanización no se restringe sólo al ámbito de los profesionales sanitarios en contacto con el paciente, sino que debe englobar a todo el Sistema. Por tanto, es **necesaria la colaboración multidisciplinar** desde todos los ámbitos, para **integrarla y dotarla de recursos**, que impulsen este **cambio de cultura y su implementación**.
- La humanización de la asistencia sanitaria está íntimamente ligada a la multidisciplinariedad que permita **entender la salud desde su marco bio-psico-social**, y no sólo como asistencia sanitaria estricta. En el caso del paciente crónico la atención sociosanitaria cobra una nueva dimensión en términos cualitativos y cuantitativos. Humanizar también está relacionado

con el ejercicio de los derechos, puesto que no hay ninguna estrategia de humanización válida que no parta del empoderamiento y del refuerzo de la visión del paciente como un ciudadano activo que decide sobre su salud y la ejerce como derecho.

- La situación actual de desarrollo e innovación de la **tecnología sanitaria, evoluciona a un ritmo mayor que el asistencial**, existiendo un marcado desequilibrio. Será necesario **restituir dicho equilibrio** si queremos alcanzar una atención de calidad y que asegure el abordaje integral del paciente a todos los niveles.
- **La innovación tecnológica y su condición disruptiva, así como el conocimiento global, deben ser oportunidades** y no amenazas para una atención a la salud proactiva, personalizada y participada, llena de sentido humano en la relación del paciente con el sistema, con las instituciones y organizaciones que lo configuran y con el profesional que atiende sus necesidades clínicas, personales o de entorno.

Para avanzar en conseguir una medicina más orientada a criterios de humanización, debe considerarse que:

- La falta de recursos humanos y la sobrecarga del profesional deben mejorarse para disponer de un mayor tiempo dedicado a garantizar la correcta información de paciente y cuidador.
- Cambiar la relación médico-paciente hacia un contexto de igualdad, para dar voz al paciente y establecer una toma de decisiones conjunta y potenciar la gestión compartida.
- El paciente y su entorno deben ser tenidos en cuenta de manera integral por el sistema sanitario y sus profesionales, compartiendo sus circunstancias y entendiéndolas. Se precisa de la continua atención de las necesidades, en especial en aquellos pacientes que presenten más complejidad.
- Necesidad de mejoras estructurales en los hospitales y el entorno, mayores espacios para pacientes, más confortables, mejor señalización, mayor intimidad, etc.
- Potenciar las unidades de atención al ciudadano, al usuario, de calidad, servicios de soporte social al paciente.
- Una política estratégica ligada a la obtención de los mejores resultados posibles de salud.

A modo general, **es necesario tomar conciencia del cambio sociodemográfico de la población** y de los pacientes, y es necesario adaptarse a esos cambios basándonos en telemedicina, asistencia a domicilio, autocuidado y uso responsable de recursos; y, a la vez, motivando o premiando a los profesionales implicados en alcanzar un **verdadero abordaje integral a través de cualidades como respeto, cuidados, rigor, inteligencia emocional, principios éticos, compromiso, humildad, trabajo en equipo y solidaridad**.

La LLC puede ser un modelo de referencia a seguir para modelos asistenciales similares.

RECOMENDACIONES

- **Contribuir a que las distintas Administraciones sanitarias tomen conciencia de la importancia** que tiene para el paciente crónico en general, y de LLC en particular, recibir una **atención integral**.
- Promover desde los diferentes ámbitos del SNS la **colaboración con las Asociaciones de Pacientes para llevar a cabo campañas de comunicación que informen acerca de la LLC**, y contribuyan a **desestigmatizar las patologías oncológicas y onco-hematológicas**.
- **Informar a los pacientes de la existencia de las asociaciones** en su ámbito geográfico y de la labor que desempeñan.
- **Fomentar entre los profesionales sanitarios el uso de una historia clínica documentada**, que recoja de forma amplia todas las actuaciones llevadas a cabo con el paciente así como la información suministrada de forma oral acerca de su patología, pronóstico, riesgos, etc.
- **Establecer un compromiso con la humanización real de la asistencia sanitaria** y de los sistemas sanitarios, otorgando al **paciente un rol activo en la relación médico-paciente**.
- **Instar a los gestores sanitarios a fomentar la innovación en los procesos asistenciales**, haciéndoles más eficientes, eficaces, integrados y evaluables; contribuyendo así a hacer más sostenible el sistema, garantizar la calidad asistencial, mejorar los resultados en salud y la satisfacción del paciente.

Retos para la sostenibilidad del sistema en la LLC

8.1. Costes sanitarios y no sanitarios de la LLC

Actualmente, existe muy poca evidencia sobre el coste sanitario y no sanitario de la LLC y la mayoría de los estudios de coste de enfermedad incluyen únicamente costes de atención médica. La cuantificación de los costes sanitarios y no sanitarios de una enfermedad es imprescindible para poder mostrar la magnitud del impacto económico que genera esta enfermedad al sistema sanitario y a la sociedad.

Por otro lado, la escasa evidencia existente muestra que hay un interés creciente en incorporar los costes relacionados con la atención informal, como parte de los costos no relacionados con la salud. Para patologías como la LLC, donde los pacientes pueden llegar a tener un alto nivel de dependencia, los costes asociados con la atención informal pueden ser muy relevantes. Incluso entre aquellos que han adoptado la perspectiva de los proveedores de servicios de salud (solo costes de atención médica), si las circunstancias lo justifican, también pueden considerar los costes de la no asistencia sanitaria.¹⁴⁴

Es muy importante que el estudio de carga de enfermedad tenga en cuenta una perspectiva social en el análisis, donde se incluyan no solo los costes sanitarios de los pacientes, sino la carga económica que supone esta enfermedad para los cuidadores informales (familias y/o amigos) que dedican gran parte de su tiempo a prestar cuidados a estos pacientes. Una perspectiva del financiador sanitario sería limitada y no representaría correctamente la carga económica real de esta enfermedad en la sociedad.

En la literatura encontrada sobre carga económica de esta enfermedad se detecta una necesidad real de calcular y cuantificar los costes informales que genera la misma, los cuáles aportarán una visión más real del coste económico de esta enfermedad. Para ciertas enfermedades y lesiones, la no consideración de los costes informales puede causar una visión sesgada del impacto económico y social real de la enfermedad. Especialmente porque el modelo de atención de la LLC evoluciona

hacia un sistema de atención mixto donde tanto la atención sanitaria como los cuidados informales son muy relevantes en el cuidado de estos pacientes.

La inclusión de la productividad y los costes de atención informal pueden tener un fuerte impacto en los resultados de coste-efectividad y conclusiones desde el punto de vista de la eficiencia.

En el campo de la evaluación económica, la inclusión de la productividad y los costes de atención informal pueden tener un fuerte impacto en los resultados de

coste-efectividad y conclusiones desde el punto de vista de la eficiencia. Por ejemplo, Krol y col.¹⁴⁵ comparó la relación coste-efectividad incremental (RCEI) la cuál varió notablemente con la inclusión y exclusión de los costes de pérdida de productividad de los cuidados informales. En el



marco de los estudios del coste de la enfermedad, **la exclusión de la atención informal conduce a una subestimación del verdadero impacto social de una enfermedad**, especialmente en el caso de problemas de salud que limitan la autonomía personal de pacientes.

A la hora de implementar una evaluación económica, uno de los **elementos clave es decidir la perspectiva del análisis y los costes que deberíamos incluir** en el mismo. Es imprescindible identificar los costes relevantes para realizar una evaluación económica, así como realizar una adecuada medición y valoración de los mismos. Si bien la decisión en la elección de costes irá guiada por el objetivo y la perspectiva adoptada, teniendo en cuenta los recursos (humanos, económicos, técnicos y de tiempo) disponibles, ciertamente, no existe un manual intra o inter países que nos ayude a tomar la decisión de qué tipos de coste deberíamos incluir en el análisis y cuál es la mejor manera de presentarlos.

8.2. Importancia de evaluar la eficiencia de los tratamientos de la LLC

La identificación de los recursos empleados en los tratamientos o intervenciones evaluadas y la forma de medición de ese uso de recursos es un elemento esencial para revelar el impacto económico de una enfermedad y como parte del proceso de evaluación de las intervenciones o programas relacionados con esta patología. La evaluación económica es una herramienta que puede permitir incorporar la eficiencia de forma explícita en la toma de decisiones sanitarias comparando los costes sanitarios y sociales con los beneficios terapéuticos y sociales de las intervenciones analizadas.

La evaluación económica de intervenciones sanitarias (EIS) tiene como finalidad comparar los resultados en salud a corto y largo plazo y el uso de recursos de las diferentes alternativas. Los resultados de las evaluaciones pueden ser útiles para que los profesionales sanitarios, decisores y pacientes conozcan cuál es la eficiencia (relación entre costes y resultados en salud) de las distintas intervenciones sanitarias, de forma que puedan seleccionar las opciones que aportan más beneficios en salud haciendo un uso racional de los recursos limitados disponibles.

En el marco general de la Economía de la Salud puede considerarse a la evaluación económica (EE) como uno de los elementos que más directamente incorporan los criterios económicos a los procesos de toma de decisiones sanitarias y por ello ha de conllevar cambios en las actitudes y comportamiento de los agentes involucrados en el sistema sanitario.¹⁴⁶

El punto de partida es que, además de los criterios clásicos de seguridad y eficacia de los programas y tecnologías (entendidas en sentido amplio) utilizadas en el sistema sanitario, se debería tener en consideración la dimensión de la eficiencia (el balance entre el coste y el valor terapéutico o social en términos relativos) en la toma de decisiones relacionadas con la fijación del precio de una innovación, con su financiación pública y con su uso más adecuado en la práctica habitual. Por tanto, ello supone añadir nuevos requerimientos al proceso de decisión y exige un marco que lo haga factible, tanto en referencia a la normativa como en el ámbito de la gestión clínica. Pero en España este marco normativo ya existe hace años, siendo contemplado incluso en la Constitución.

Es importante señalar que **las evaluaciones económicas de fármacos han alcanzado una edad dorada en Europa en los últimos años**. El desarrollo de este análisis ha sido impulsado por las autoridades públicas, utilizando estas herramientas de manera cada vez más habitual en las estrategias de adopción y difusión de las innovaciones sanitarias. Principalmente los responsables sanitarios europeos tienen el deber de responder a un doble objetivo. Por una parte, conjugar el acceso a sus ciudadanos a aquellos avances terapéuticos que ayuden a mejorar su salud; por otra, conciliar lo anterior con la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios públicos. La consideración del criterio de eficiencia convierte a la evaluación económica en herramienta clave en este proceso.¹⁴⁶

Existe escasa evidencia de estudios de evaluación económica de los diferentes tratamientos o alternativas para la LLC. Este es uno de los retos a corto plazo si se quiere que las decisiones de financiación de los tratamientos para esta enfermedad contemplen el criterio de eficiencia. La innovación disruptiva actual que está apareciendo en estos últimos años y que llegará también en los próximos, conlleva unos precios muy elevados, hecho que implica que la decisión de financiar públicamente estos tratamientos lleve a un alto impacto presupuestario.

La evaluación económica contempla no únicamente el precio, como hace el impacto presupuestario, sino el coste sanitario y no sanitario (incluso pérdidas de productividad) **y el beneficio en salud**. Por lo tanto, estudios de evaluación económica deben complementar la información del impacto presupuestario que no contempla el valor, en términos de esperanza y calidad de vida, que está aportando esa tecnología sanitaria.

Indudablemente **la eficiencia no debe ser el único criterio para informar las decisiones sanitarias**. La financiación pública de un nuevo medicamento se debe regir por diferentes criterios entre los cuáles podríamos encontrar: la de gravedad de la patología, el valor terapéutico y social incremental del medicamento, el grado de innovación, la existencia de alternativas terapéuticas, la eficiencia (coste-efectividad) de las diferentes alternativas, las preferencias de los pagadores, etc. Lo que sí que está claro es que debe ser uno de los criterios a evaluar.

TABLA 9: ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA EN LLC RECURRENTE O REFRACTARIA¹³⁹

| | Fase | N | TRG | TRC | SLP estimado | Comentario | Referencia |
|--------------------------------------|------|-----|------------------|-----------------|----------------------------|---|------------|
| LLC refractaria o reincidente | | | | | | | |
| Moléculas pequeñas | | | | | | | |
| Venetoclax | I | 116 | 79% | 20% | 69% (59-77) a los 15 meses | Dosis 150-1200 mg/d; SLP estimado es para Dosis de 420 o 400 mg/d | 42 |
| Ibrutinib | I/II | 85 | 88% | 2% | 75% a los 26 meses | Dosis 420 o 840 mg/d 17 | 17 |
| | I/II | 101 | 90% | 7% | 69% a los 30 meses | Compuesto en RP2D 52 | 52 |
| | III | 195 | 63% | 0% | 88% a los 6 meses | Resultados evaluados por un CRI 16 | 16 |
| mAbs | | | | | | | |
| Rituximab | III | 100 | 13% | 0% | Mediana 6 meses | Resultados evaluados por un CRI | 18 |
| Ofatumumab | II | 138 | 52% ^a | 1% ^a | Mediana 6 meses | Ya sea refractario a fludarabina o LLC voluminoso | 62 |
| | III | 196 | 4% | 0% | Mediana 8 meses | | 16 |
| | | | | | NR | | 63 |
| Alemtuzumab | I | 93 | 33% ^a | 2% ^a | Mediana 11 meses | Resultados evaluados por un CRI | 64 |
| Obinutuzumab | II | 20 | 30% | 5% | | | |

| Tratamientos combinados | | | | | | | |
|-----------------------------|-------|-----|------------------|------------------|----------------------------|--|----------|
| Venetoclax/rituximab | Ib | 49 | 86% | 51% | 80% a los 2 años | | 61 |
| Idelalisib/rituximab | III | 110 | 81% | 0% | 93% a los 6 meses | Resultados evaluados por un CRI | 18 |
| Ibrutinib/rituximab | II | 39 | 95% | 8% | 78% (61-89) a los 18 meses | Incluidos 4 pax con del LLC (17p) sin tratar | 65 66 |
| brutinib/ofatumumab | Ib/II | 71 | 83% | 2% | 83% (72-90) a 1 año | | 67 |
| Alemtuzumab/rituximab | II | 40 | 53% ^a | 18% ^a | NR | | 68 |
| | I | 28 | 14% | NR | Mediana 26 meses | Mediana de tiempo hasta el fallo 6 meses | 69 70 |
| Benda/ofatumumab | II | 49 | 72% | 17% | Mediana 15 (13-18) meses | | 71 |
| Benda/rituximab | II | 78 | 59% | 9% | Mediana 13 (11-14) meses | | 71 72 |
| Benda/rituximab | III | 289 | 68% | 3% | meses | | 73 |
| Ibrutinib/benda/rituximab | III | 289 | 83% | 10% | 79% (73-83) a 18 meses | Pax con > 20% del (17p) excluidos | |
| FCR | II | 284 | 74% | 30% | Mediana 21 (19-28) meses | | |
| Fludarabine/benda/rituximab | I/II | 51 | 67% | 36% | Mediana 19 meses | | |

Delección 17p LLC/LLP

| Moléculas pueñas | | | | | | | |
|------------------|------|-----|-----|-----|---------------------------|--|----------|
| Venetoclax | I | 31 | 71% | 16% | Mediana 16 meses (11-25) | Dosis 150-1200 mg/d 42 | 42 |
| | II | 107 | 79% | 8% | 72% a 1 año | 400 mg/d; resultados evaluados por un CRI 50 | 50 52 |
| Ibrutinib | I/II | 34 | 79% | 6% | Median 28 meses (18-NE) | Dosis 420 o 840 mg/d 52 | 53 |
| | II | 144 | 83% | 3% | 79% a 1 año; 63% @ 2 años | Dosis 420 mg/d; CRI TRG 63%; TRC 0% | 16 |
| | III | 62 | NR | NR | 83% a los 6 meses | | |

mAbs

| | | | | | | | |
|-------------|-----|----|-----|----|-----------------|------------------------------------|----------|
| Rituximab | III | 50 | NR | NR | Mediana 4 meses | del (17p) o TP53 mutado | 18 |
| Ofatumumab | III | 61 | NR | NR | Mediana 6 meses | resultados evaluados por un CRI 16 | 16 74 |
| Alemtuzumab | II | 30 | 39% | NR | Mediana 6 meses | Fludarabina: LLC refractaria | |

Tratamientos combinados

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------|----|-----|-----|----------------------------|--|--------------------|
| Venetoclax/rituximab | Ib | 9 | 89% | 67% | NR | del(17p) o TP53 mutado; SLP igual que para todos los pax del ensayo | 61 18, 75 65 |
| Idelalisib/rituximab | III | 46 | NR | NR | 66% a 1 año | Pax tenían del(17p) o mutación en TP53; todos los RC en | 66 76 68 |
| Ibrutinib/rituximab | II | 20 | 90% | 10% | 72% (46-88) a los 18 meses | pax no tratados previamente | 77 |
| brutinib/ofatumumab | Ib/II | 31 | 74% | NR | NR | | 78 |
| Alemtuzumab/rituximab | II | 22 | 77% | 14% | Mediana 6,5 meses | | 70 |
| Alemtuzumab/rituximab | I | 9 | 33% | NR | Mediana 35 meses | | 78 |
| Alemtuzumab/pentostatin/rituximab | II | 36 | 56% | 28% | Mediana 7 (5-18) meses | 20 pax del(17p) o mutación en TP53 | 69 70 72 |
| CFAR | II | 14 | 29% | 14% | NR | | |
| Benda/ofatumumab | II | 8 | 38% | 0% | NR | | |
| Benda/rituximab | II | 14 | 7% | 7% | Mediana 5 meses | Media de supervivencia sin acontecimientos <6 meses del (17p) por carotipo | |
| FCR | II | 20 | 35% | 0% | | | |

NOTA: La tabla solo incluye medicamentos que han tenido la aprobación reglamentaria para su comercialización. Las respuestas fueron publicadas por el International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) a menos que se especifique lo contrario. Datos redondeados al número entero más cercano por porcentajes y por meses. del(17p) fue evaluado por FISH a menos que se especifique lo contrario. Los datos en () indican intervalos de confianza del 95% de la estimación.

Abreviaturas: Benda: bendamustina; CFAR: ciclofosfamida/fludarabina/alemtuzumab/rituximab; RC: remisión completa; CRR: tasa de respuesta completa; d: día; CRI: comité de revisión independiente; metilpred: metilprednisolona; meses: meses; N: número de pacientes; NE: no estimable; NR: no reportado; ORR, tasa de respuesta global; pax: pacientes; RP2D, dosis recomendada de fase II; LLP, linfoma linfocítico pequeño.

^aSe utilizaron solamente los criterios del grupo de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-WG) para la respuesta.

8.3. Retos para la política sanitaria en la gestión de las nuevas enfermedades crónicas

El envejecimiento de la población española, unido a la aparición de nuevas terapias que van a contribuir a la cronicación de muchas patologías, suponen un reto sin precedentes en el sistema sanitario. En este sentido, en los próximos años el sistema va a ir virando hacia un modelo de asistencia ambulatoria y domiciliaria que dará lugar a un sistema sanitario que hospitalizará menos a los pacientes, y en el que el uso de la telemática y otras herramientas que permitan atender al paciente fuera del hospital se generalizarán.

Gracias a la innovación en tratamiento, muchos pacientes oncológicos y onco-hematológicos se convertirán en largos supervivientes, que convivirán no sólo con una patología si no con otras comorbilidades asociadas a la edad y no a su diagnóstico principal. El aumento de años en la esperanza de vida, el incremento de personas con pluripatología, los cambios de roles en los cuidados de las familias españolas, la aplicación al ámbito sanitario de las tecnologías de información y comunicación (TIC), el aumento significativo de la discapacidad y la dependencia, etc. obligarán a los responsables sanitarios a reorientar sus organizaciones y cambiar sus estrategias, estableciendo alternativas tácticas para afrontar estos nuevos desafíos.

La innovación es sin duda imprescindible para mejorar la salud de la población. Sin embargo, no sólo los productos sanitarios aportan innovación a nuestro sistema, sino que también debe considerarse aquella innovación que afecta a los procesos asistenciales, haciéndolos más eficaces y más eficientes.

Por ello, los procesos asistenciales deben ser cada vez más eficientes y aportar valor al paciente en cada uno de sus eslabones. La continuidad asistencial, la coordinación entre los diferentes niveles de asistencia sanitaria y con las instituciones del ámbito residencial son aspectos en los que debe avanzarse para garantizar un sistema sostenible.

Unido a todo ello, **es de vital importancia la evaluación, tanto de las terapias farmacológicas, mediante la medición de resultados en salud en el mundo real; como del uso de los recursos asistenciales que deben ser evaluados en función de los resultados en salud obtenidos.** Una de las mayores revoluciones que los sistemas sanitarios ya se está viviendo, pues es la aplicabilidad de la gestión de gran número de datos, el **Big Data**, la que **llevará de la mano el desarrollo pleno del *Real World Evidence*. Esta combinación va a permitir desarrollar nuevas capacidades de evaluación en los sistemas sanitarios,** como la detección de necesidades no cubiertas, la evaluación de resultados en salud, incluidos los resultados comunicados por el propio paciente, etc.

Como ya se ha señalado, asistimos a una revolución en el campo sanitario; liderado por una innovación disruptiva en muchas patologías, un ejemplo es la LLC. Con todos los avances que se han producido y que están por venir en la LLC, parece necesario **avanzar en los parámetros de medición de respuesta al tratamiento y su eficacia, y de los costes sanitarios y no sanitarios que genera esta patología.**



Por lo tanto, en los métodos de evaluación de la innovación de nuevas terapias será necesario fijar reglas explícitas para establecer el valor de un nuevo producto de una forma sistemática, ordenada, objetiva, pragmática y transparente con el fin de garantizar el acceso y la equidad a los tratamientos y tecnologías innovadoras. Con este fin surge la inmediata necesidad de generar información a nivel de resultados en salud y de la evaluación de los costes asociados, desde una perspectiva del financiador, pero también desde una perspectiva social mucho más amplia.

Para ello **será necesario mejorar los métodos de valoración de la innovación y de su impacto presupuestario, a través de la redefinición de los objetivos de los tratamientos, la inclusión de cada vez más datos de calidad de vida y la evaluación de los costes asociados desde una perspectiva más amplia y social.**

En el caso concreto de la LLC, y en cuanto a la respuesta a los tratamientos, deberían fomentarse estudios que profundicen en la importancia que tiene alcanzar una EMR negativa con los nuevos tratamientos disponibles, evaluando sus implicaciones en los resultados a largo plazo, en el consumo de recursos y su impacto en la calidad de vida del paciente. De esta forma se puede reducir al máximo la incertidumbre de la respuesta terapéutica.

Nuestra recomendación es que se identifiquen y consensuen las variables a tener en cuenta para medir la mejora en los resultados obtenidos en la LLC: Supervivencia Libre de Progresión, Supervivencia Global, EMR negativa o mejora de la calidad de vida serían algunas de ellas, y que éstas informen las decisiones de acceso a estas tecnologías disruptivas. La comparación directa de los datos de eficacia entre las diversas alternativas terapéuticas es muy compleja.

La gran heterogeneidad entre las variables presentadas, la población incluida y la línea de tratamiento de cada ensayo clínico dificulta en gran medida la equiparación entre ensayos. La LLC debe tratar de homogeneizar las unidades de resultado en salud que puedan aportar las diferentes tecnologías sanitarias a este tipo de pacientes, para facilitar la evaluación de estos.

En la LLC también es importante el estudio pormenorizado del desarrollo de las Actividades de la Vida Diaria (AVD) de la manera más funcional posible, así como de todas sus dimensiones de calidad de vida: la mejora de autoestima, confianza, la disminución de los niveles de ansiedad y depresión, retomar su red social y evitar así el aislamiento tras la detección y diagnóstico de la enfermedad, autodeterminación y desarrollo personal, etc.

Se trataría de cuantificar y medir en términos de beneficios y resultados en salud, qué se lograría al reducir o evitar determinados costes indirectos como pueden ser las pérdidas de productividad laboral y doméstica en términos de menor tiempo perdido por parte tanto de los propios pacientes como de sus cuidadores, el tiempo de ocio perdido de los pacientes y cuidadores.

Además, dentro de este conjunto de costes se incluyen los derivados por situaciones de ansiedad, angustia, incertidumbre, etc; una reducción de estos estados en el paciente impactaría en una menor carga asistencial y menor frecuentación del sistema en todos sus niveles. Finalmente, debe señalarse que aspectos como las fórmulas que permitan valorar el tiempo ganado al final de la vida cobrarán especial relevancia en los próximos años.

La financiación y el acceso deben negociarse basándose en el valor aportado en salud y garantizando un proceso transparente, con amplia participación (regulador, financiador, proveedor, clínicos y pacientes) **y estableciendo mecanismos de seguimiento y revisión.** Cada vez es más común, la compra enfocada al pago por resultados que reducen la incertidumbre en la práctica clínica y promueven un reparto de los riesgos que limita el impacto presupuestario. Para ello, es indispensable identificar qué variables son relevantes y es necesario seleccionar.

RECOMENDACIONES

- Medir y valorar los costes directos sanitarios, cuidados informales y pérdidas de productividad para la LLC en España.
- Homogeneizar las medidas de resultado en salud para la LLC, medirlas y cuantificarlas.
- Evaluar la eficiencia de la innovación disruptiva que está teniendo la LLC.



Propuesta de indicadores para la evaluación de GlobalCC

Las recomendaciones propuestas por los expertos

El grupo de expertos a lo largo de este documento ha propuesto 40 recomendaciones para contribuir en la optimización y mejora del proceso asistencial de la LLC, alcanzar el estándar óptimo de cuidados en todo el SNS y que se han considerado de aplicación factible para mejorar la eficiencia y la calidad de la asistencia sanitaria a los pacientes con LLC.

TABLA 10. LISTADO DE RECOMENDACIONES DE GLOBALCC

| | RECOMENDACIÓN |
|--|--|
| Diagnóstico de LLC | Facilitar al médico de Atención Primaria los medios necesarios para solicitar directamente el frotis de sangre periférica. |
| | Difundir el algoritmo diagnóstico para pacientes asintomáticos, la información sobre los síntomas asociados a la LLC y los valores de alarma en la lectura de las pruebas analíticas , entre las diferentes especialidades y ámbitos implicados en el proceso diagnóstico de la LLC; especialmente entre Atención Primaria, Medicina Interna, Urgencias y ámbitos como los servicios de Medicina del Trabajo de las empresas o las mutuas profesionales. |
| | Elaborar y difundir unas recomendaciones para los laboratorios clínicos que, entre otras cosas, establezcan los valores que indiquen cuándo debe realizarse de forma automática la lectura del frotis o faciliten la lectura de los informes de pruebas analíticas para detectar las alarmas de forma rápida e inequívoca , facilitando de esta forma el diagnóstico de la LLC. |
| Seguimiento de la LLC pacientes sin tratamiento | Protocolizar el contenido de las visitas de Hematología con el fin de reducir la heterogeneidad en la asistencia . |
| | Establecer una consulta de enfermería al diagnóstico en la que el paciente reciba información acerca de su enfermedad por parte la enfermera de Hematología y que se realice una evaluación integral del paciente . |
| | Elaborar y difundir un documento en el que se recojan los aspectos fundamentales de la información que debe tener el paciente acerca de la LLC , para entregar a los pacientes y acompañantes en el momento del diagnóstico . |
| | Elaborar y difundir una guía de recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con LLC sin tratamiento en AP en visitas ocasionadas por otras circunstancias o en visitas concertadas para apoyo y coordinación con Hematología en los pacientes estables. |
| | Establecer cauces de relación fluidos entre Atención Primaria y Hematología que permitan la comunicación ágil entre ambas especialidades así como la derivación rápida de los pacientes que lo requieran. |
| | Promover la colaboración con las Asociaciones de Pacientes; las Sociedades Científicas, especialmente las de Hematología y Hemoterapia y las de Medicina de Familia; el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y las Comunidades Autónomas, a través de los Servicios Regionales de Salud; para compartir y difundir la información generada tanto para profesionales como para pacientes . |

| | |
|---|--|
| Seguimiento de la LLC pacientes con tratamiento | Establecer y protocolizar la visita con Enfermería para que cubra los objetivos: información al paciente, plan de autocuidados, información del plan terapéutico y evaluación integral al paciente. |
| | Desarrollar una Guía de atención al paciente con LLC en AP que recoja información sobre los tratamientos , efectos adversos, interacciones así como signos de alarma a los que el equipo de AP debe prestar especial atención. |
| | Establecer y protocolizar la visita de atención farmacéutica con el farmacéutico hospitalario. |
| | Disponer los mecanismos adecuados para que los equipos de profesionales de Enfermería, tanto en Hematología como en AP, lleven a cabo el trabajo necesario para atender al cuidador principal de los enfermos de LLC . |
| | Incorporar, en la medida de lo posible, la figura del farmacéutico hospitalario en la unidad asistencial dependiente del servicio de Hematología. |
| | Promover el establecimiento de alarmas en los sistema de prescripción electrónica sobre la interacciones graves entre los tratamientos para la LLC y otras moléculas. |
| | Promover la puesta en marcha de mejoras en los sistema de trazabilidad de la medicación oral . |
| | Promover la inclusión de la historia farmacoterapéutica en la historia clínica del paciente. |
| | Promover la puesta en marcha de programas de seguimiento y mejora de la adherencia al tratamiento con implicación de todo el equipo asistencial y con apoyo de las nuevas tecnologías. |
| | En pacientes mayores de 70 años se recomienda la Valoración Geriátrica Integral por parte de un especialista en Geriátrica antes del inicio del tratamiento. |
| | En aquellos casos en los que no sea posible la valoración por parte de un geriatra, se aconseja la utilización de las escalas CIRS-G, Frail o GAH scale por parte del servicio de Hematología. |
| | En los pacientes frágiles , por ser esta una condición potencialmente reversible, se aconseja establecer un plan de actuaciones encaminadas a mejorar su situación global (prehabilitación), para optar a un tratamiento completo. |
| Se recomienda promover actuaciones para caminar hacia un sistema de colaboración entre las especialidades de Hematología-Oncología y Geriátrica, dando pasos hacia un modelo de Hematogeriatría y/o Oncogeriatría . | |
| Manejo de la LLC pacientes mayor vulnerabilidad | Trabajar en la integración entre Hematología y Cuidado Paliativos con un nuevo enfoque , no tan ligado a la esperanza de vida de los pacientes, si no a la atención de necesidades específicas como el control de síntomas, valoración y atención psicoemocional, valoración de las necesidades del entorno social y familiar y el apoyo en la toma de decisiones difíciles. |
| | Promover actuaciones que permitan el acceso de aquellos pacientes que lo necesiten a la figura del psicooncólogo o profesional especializado que pueda ofrecer al individuo las herramientas necesarias para afrontar emocionalmente su enfermedad. |
| | Extender la presencia del trabajador social en los centros sanitarios y establecer cauces de comunicación con el equipo asistencial para poder dar satisfacción a las diferentes necesidades que puede presentar un paciente y que pueden condicionar el pronóstico y evolución de su enfermedad. |
| | Establecer cauces de comunicación y colaboración entre los centros asistenciales y los recursos del ámbito social , especialmente residencias de la tercera edad, para mejorar el seguimiento y tratamiento de los pacientes. Para ello se recomienda designar en los equipos asistenciales a un responsable de coordinar la atención y seguimiento del paciente en aquellos casos en los que se trate de un paciente institucionalizado . |

| | |
|----------------------------------|---|
| Coordinación asistencial | Promover el establecimiento de mecanismos de coordinación entre los diferentes profesionales que intervienen en la atención y cuidado de los pacientes con LLC. |
| | Promover la organización de equipos asistenciales multidisciplinares para la atención de los procesos onco-hematológicos , que pueda ofrecer un abordaje integral y de calidad, a las necesidades del paciente. |
| | Fomentar la figura del gestor de casos en la LLC para garantizar la continuidad asistencial y la continuidad de cuidados a lo largo de todo el proceso asistencial. |
| | Establecer cauces de colaboración entre la sanidad pública y la sanidad privada para dar a conocer las recomendaciones y estándares propuestos en aras de promover la equidad en el sistema sanitario. |
| | Promover la creación de un registro nacional de pacientes que además sea una herramienta colaborativa entre los diferentes profesionales del SNS para mejorar la formación en LLC, consultar opciones convencionales y fomentar y abrir el acceso a ensayos clínicos. |
| Abordaje integral | Contribuir a que las distintas Administraciones sanitarias tomen conciencia de la importancia que tiene para el paciente crónico en general, y de LLC en particular, recibir una atención integral. |
| | Promover desde los diferentes ámbitos del SNS la colaboración con la Asociaciones de Pacientes para llevar a cabo campañas de comunicación que informen acerca de la LLC, y contribuyan a desestigmatizar las patologías oncológicas y onco-hematológicas. |
| | Informar a los pacientes de la existencia de las asociaciones en su ámbito geográfico y de la labor que desempeñan. |
| | Fomentar entre los profesionales sanitarios el uso de una historia clínica documentada , que recoja de forma amplia todas las actuaciones llevadas a cabo con el paciente así como la información suministrada de forma oral acerca de su patología, pronóstico, riesgos, etc. |
| | Establecer un compromiso con la humanización real de la asistencia sanitaria y de los sistemas sanitarios , otorgando al paciente un rol activo en la relación médico-paciente. |
| | Instar a los gestores sanitarios a fomentar la innovación en los procesos asistenciales , haciéndoles más eficientes, eficaces, integrados y evaluables; contribuyendo así a hacer más sostenible el sistema, garantizar la calidad asistencial, mejorar los resultados en salud y la satisfacción del paciente. |
| Retos para sostenibilidad | Medir y valorar los costes directos sanitarios, cuidados informales y pérdidas de productividad para la LLC en España. |
| | Homogeneizar las medidas de resultado en salud para la LLC , medirlas y cuantificarlas. |
| | Evaluar la eficiencia de la innovación disruptiva que está teniendo la LLC. |

De las 40 recomendaciones, los propios expertos han llevado a cabo una priorización de ellas, seleccionando las 10 consideradas más prioritarias en su actuación. De esta forma se conforma **el Decálogo de recomendaciones para la optimización del estándar de cuidados a los pacientes con LLC** que se recoge a continuación.

Decálogo de recomendaciones para la optimización del estándar de cuidados a los pacientes con LLC

- 1 Difundir el algoritmo diagnóstico**, la información sobre los síntomas asociados a la LLC y los valores de alarma en la lectura de las pruebas.
- 2 Homogeneizar y difundir entre los laboratorios clínicos** los valores donde deben realizarse de forma automática la lectura de frotis o que faciliten la lectura de las pruebas analíticas, para minimizar la variabilidad, detectar las alarmas de forma rápida e inequívoca.
- 3 Establecer cauces que permitan la comunicación fluida y coordinación entre el equipo de Atención Primaria y los servicios de Hematología** que permita coordinar la asistencia sociosanitaria y la derivación rápida de los pacientes que lo requieran.
- 4 Establecer un compromiso con la humanización real de la asistencia sanitaria** y de los sistemas sanitarios, otorgando al paciente un rol activo en la relación médico-paciente.
- 5 Garantizar una comunicación adecuada y dotar de toda la información necesaria a pacientes y cuidadores**, que le permita ser un agente activo y la toma de decisiones compartidas.
- 6 Correcta documentación de la historia clínica e inclusión de sistemas de alarma** que permitan un adecuado seguimiento (síntomas de progresión, alertas prescripción, etc.).
- 7 En los pacientes mayores, realizar una Valoración Geriátrica Integral**, que permita un adecuado abordaje integral para cada paciente.
- 8 Alcanzar una asistencia multidisciplinar**, a través de la creación y coordinación de equipos multidisciplinarios.
- 9 Instar a los gestores sanitarios a fomentar la innovación en los procesos asistenciales**, haciéndoles más eficientes, eficaces, integrados y evaluables; contribuyendo así a hacer más sostenible el sistema, garantizar la calidad asistencial, mejorar los resultados en salud y la satisfacción del paciente.
- 10 Promover la creación de un registro nacional** de pacientes que además sea una herramienta colaborativa entre los diferentes profesionales del SNS para mejorar la formación en LLC, consultar opciones convencionales y fomentar y abrir el acceso a ensayos clínicos.

Propuesta de indicadores

Asimismo, y con el objetivo de que las recomendaciones recogidas puedan ser puestas en práctica, pilotadas y evaluadas posteriormente en cuanto sus resultados; a continuación se proponen una serie de objetivos a alcanzar junto con unos indicadores a medir que aportarán claridad acerca de la eficacia de las medidas propuestas.

En la evaluación de los resultados, y dado que en este documento se ha incorporado la visión de los pacientes como parte fundamental de su abordaje, se ha incluido la experiencia del paciente y su satisfacción como uno de los objetivos a alcanzar y a medir.

Para la evaluación del programa GlobalLLC se propone un sistema de medición basado en 28 indicadores, vinculados en su mayoría, a las recomendaciones establecidas como prioritarias en el Decálogo.

Para asegurar una medición adecuada de los indicadores fijados es indispensable contar con sistemas de información que recojan de forma fiable estos parámetros y permitan un control y/o auditoría de su evolución.

En general, la historia clínica suele ser el registro más fiable, por ser el espacio en el que se recoge cualquier interacción de paciente con cualquiera de los agentes del sistema sanitario. En el caso de contar con la historia clínica digitalizada, este análisis se realizará de forma más automática y, por lo tanto, el control será más factible y más fiable.

Propuesta de indicadores

Mejorar el manejo de la LLC

- Existencia de un **Plan de Difusión del algoritmo diagnóstico** de LLC junto con la información sobre los síntomas asociados y los valores de alarma.
- **Grado de cumplimiento** del Plan de difusión del **algoritmo diagnóstico de LLC** (número de acciones llevadas a cabo en el plazo previsto sobre el total de acciones previstas para ese período).
- Existencia de un **documento para los Laboratorios Clínicos** con información sobre los valores que indican cuando debe realizarse de forma automática la lectura de frotis y la información necesaria para facilitar la lectura de las pruebas analíticas.
- Existencia de un **documento para garantizar la coordinación asistencial** entre Hematología, AP y Farmacia Hospitalaria en el manejo de la LLC.
- Existencia en el servicio de un **sistema de notificación de efectos adversos**.
- Porcentaje de facultativos que pueden **acceder a las interacciones graves** entre el tratamiento del paciente para su LLC y otras moléculas, respecto del total de facultativo que atienden al paciente.

- **Integración del farmacéutico hospitalario** en el servicio de Hematología.
- Porcentaje de pacientes con LLC incluidos en **Ensayos Clínicos** frente al número total de pacientes con LLC tratados.
- Porcentaje de pacientes mayores de 70 años con LLC a los que se le ha realizado la **Valoración Geriátrica Integral (VGI)** frente al número total de pacientes con LLC mayores de 70 años.
- Porcentaje de pacientes de LLC **vacunados de gripe y neumococo** sobre el total de pacientes de LLC con criterios de vacunación.

Mejorar los resultados en salud de los pacientes LLC

- **Demora media de los pacientes derivados de AP a Hematología** para estudio linfocitosis y/o confirmación diagnóstica.
- Porcentaje de **consultas/ingresos/urgencias derivados por complicaciones asociadas a la LLC** sobre el total de consultas/ingresos/urgencias por LLC.
- Porcentaje de pacientes con nuevos tratamientos para la LLC orales (ibrutinib, idelalisib o venetoclax) a los que se le **realiza conciliación de la medicación** sobre el total de pacientes con LLC.
- Porcentaje de pacientes con **historia farmacoterapéutica** sobre el número total de pacientes con LLC.
- Existencia de **programas de adherencia terapéutica** en relación a la LLC implementados
- Grado medio de **mejoría en la calidad de vida** de los pacientes con LLC según escala de medición utilizada (deberán establecerse al menos dos momentos temporales de medición).
- Porcentaje de pacientes sometidos a **Valoración Geriátrica Integral (VGI) que mejoran su estado funcional** frente al total de pacientes mayores con LLC.

Mejorar los resultados reportados por pacientes

- Existencia de un **Plan de Humanización** de la asistencia sanitaria con repercusión en la atención a los pacientes con LLC.
- Existencia de un **documento de información sobre la LLC** para el paciente y sus familiares/cuidadores.
- Porcentaje de pacientes que reciben **material informativo sobre su enfermedad** sobre el número total de pacientes atendidos con LLC.
- Porcentaje de pacientes puestos en **contacto con la asociación de pacientes** sobre el total de pacientes atendidos con LLC.
- Grado de **satisfacción de los pacientes de LLC con el sistema sanitario*** (suma de pacientes que se muestran "satisfechos" y "muy satisfechos").

- Grado de **satisfacción de los pacientes con LLC con su equipo de Atención Primaria*** (suma de los porcentajes de pacientes que se muestran "satisfechos" y "muy satisfechos").
- Grado de **satisfacción de los pacientes de LLC con su equipo de atención en Hematología*** (suma de los porcentajes de pacientes que se muestran "satisfechos" y "muy satisfechos").
- Grado de mejoría en la **calidad percibida sobre la atención recibida***.
- Grado de mejoría en la **calidad percibida sobre la coordinación asistencial***.
- Grado de **percepción de una atención integral bio-psico-social** de la LLC*.
- Porcentaje de familiares de pacientes que cuentan con un **Plan de Atención al Cuidador** frente al número total de pacientes con LLC.

* Válidos en caso de que exista una encuesta de satisfacción

Para que el control sobre los indicadores fijados sea sistemático y útil al sistema, se recomienda establecer una auditoría de calidad anual o semestral, para comprobar la evolución de los diferentes parámetros establecidos.

En el cuadro de indicadores se han recogido algunos que pueden resultar de utilidad a la hora de medir los objetivos fijados: a) Mejorar el manejo de la LLC; b) Mejorar los resultados en salud de los pacientes con LLC; c) Mejorar el grado de satisfacción de los pacientes de LLC con la asistencia sanitaria recibida.

En este sentido, en el momento de la implementación y en función de las características del centro, los sistemas de información disponibles, etc. se recomienda poder avanzar en la medición de algunos aspectos como:

- El nivel de acceso que los pacientes tienen a la atención sanitaria por parte de un equipo asistencial multidisciplinar que cubra el abordaje integral del paciente con LLC.
- De qué forma esta atención multidisciplinar permite detectar problemas de salud que antes no estaban identificados.
- El nivel de detección precoz de la activación de la LLC en un paciente en periodo de vigilancia.

Se trata de aspectos que inciden en la mejora de la calidad de la atención recibida, pero que a la hora de establecer indicadores que permitan su medición y objetivación, deben tenerse en cuenta las características específicas del centro que se trate.



Anexos

Anexo I

Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G). (Miller, Paradis y Reynolds, 1991)

Estrategia de puntuación

0. Sin problema
1. Problema actual leve o en el pasado problema significativo
2. Discapacidad moderada, o morbilidad que requiere tratamiento de primera línea
3. Discapacidad constante/severa o problemas crónicos de difícil control
4. Problema extremadamente severo que requiere de atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal, o severa alteración en la función

Puntuación

| | |
|--|-------|
| Cardiaco | _____ |
| Vascular | _____ |
| Hematopoyético | _____ |
| Respiratorio | _____ |
| Ojos, oídos, nariz, garganta y laringe | _____ |
| Gastrointestinal superior | _____ |
| Gastrointestinal inferior | _____ |
| Hígado | _____ |
| Renal | _____ |
| Genitourinario | _____ |
| Musculoesquelético/tegumentario | _____ |
| Neurológico | _____ |
| Endocrino/metabólico y mamario | _____ |
| Enfermedad psiquiátrica | _____ |
| Número total de categorías endosadas | _____ |
| Puntuación total | _____ |
| Índice de severidad (puntuación total/total de categorías endosadas) | _____ |
| Número de categorías en el nivel tres de severidad | _____ |
| Número de categorías en el nivel cuatro de severidad | _____ |

Anexo II

Cuestionario G8

- **¿Ha disminuido la cantidad de alimentos que ingiere en los últimos 3 meses por disminución del apetito, problemas digestivos, dificultad para la masticación o deglución?**
 - 0 = Disminución severa de la ingesta de alimentos
 - 1 = Disminución moderada de la ingesta de alimentos
 - 2 = No hay disminución de la ingesta de alimentos
- **¿Pérdida de peso en los últimos 3 meses?**
 - 0 = Pérdida de peso de > 3kg
 - 1 = No lo sabe
 - 2 = Pérdida de peso entre 1 a 3 kg
 - 3 = No pérdida de peso
- **¿Movilidad?**
 - 0 = Cama - Sillón
 - 1 = Capacidad de levantarse de la cama / silla pero no salir
 - 2 = Salir
- **Problemas neuropsicológicos**
 - 0 = Demencia severa / Depresión
 - 1 = Deterioro cognitivo leve
 - 2 = Sin problemas
- **Índice de masa corporal (IMC) (peso en Kg y talla en metros)**
 - 0 = IMC <19
 - 1 = IMC 19 a <21
 - 2 = IMC 21 a <23
 - 3 = IMC ≥23
- **¿Toma más de 3 medicamentos al día?**
 - 0 = Sí
 - 1 = No
- **¿En comparación con gente de su edad, como siente usted su estado de salud?**
 - 0 = Nada bien
 - 0.5 = No lo sé
 - 1.0 = Bien
 - 2.0 = Mejor
- **Edad**
 - 0 = >85 años
 - 1 = 80-85 años
 - 2 = <80 años

Puntuación: **Puntuaciones ≤ 14 indican fragilidad.**

Anexo III

Escala GAH

(Evaluación Geriátrica en Hematología)

Situación funcional

Número de fármacos

*(en uso actual, deben tomarse de forma continua al menos 2 semanas; laxantes y analgésicos solo si toma más de 3 veces por semana)*Velocidad de la marcha. Velocidad para recorrer 4 metros a paso normal m/seg
*(ver instrucciones)*Estado de ánimo ¿En la última semana se sintió deprimido? *(Seleccionar solo una)*

- Nunca, muy raramente u ocasionalmente (no mas de dos días)
 Bastante a menudo, frecuentemente o todo el tiempo (3 a 7 días)

Actividades de la vida diaria (AVD)

Necesita ayuda de otros para su vida cotidiana: Sí No Dispone de cuidador: Sí No

Tiene alguna dificultad para... (S/N)

Comprar objetos personales *(p. ej. objetos de aseo o medicinas)* Sí NoManejar dinero *(p.ej. llevar cuentas o pagar deudas)* Sí NoRealizar trabajo doméstico ligero *(p. ej. fregar, levantarse, o limpieza ligera de la casa)* Sí NoBañarse o ducharse Sí NoEstado de Salud Subjetivo En general, comparando con otras personas de su edad, diría de su salud que es... *(seleccionar sólo una)*

- Excelente Muy buena Buena Regular Mala

Nutrición *(ver instrucciones)*Peso (kg) Talla (m), con dos decimales IMC ¿Ha perdido algo de peso en los últimos 3 meses? Más de 3 kg Entre 1 y 3 kg No¿Ha comido menos de lo habitual en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos, o dificultad para masticar o tragar? Algo menos Mucho menos No¿Ha tenido estrés psicológico o alguna enfermedad aguda en los últimos 3 meses? No Sí

Estado mental

(Realizar las preguntas y recoger la respuesta sin ayuda de calendarios, diarios, documentos personales u otra ayuda a la memoria). Correcta/incorrecto

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |
| <input type="checkbox"/> Correcto | <input type="checkbox"/> Incorrecto |

1. ¿Cuál es la fecha de hoy?
2. ¿Cuál es el día de la semana?
3. ¿Cómo se llama el sitio donde estamos?
4. ¿Cuál es su número de teléfono?
5. ¿Cuál es su edad?
6. ¿Cuándo nació?
7. ¿Cómo se llama el presidente del gobierno?
8. ¿Y cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno?
9. ¿Cuáles son los apellidos de su madre?
10. Empezando en 20, reste de tres en tres hasta llegar al final.

Comorbilidad y hábitos

Las condiciones comórbidas deberán registrarse como presencia o ausencia de enfermedad. El IMC se categorizará en valores ≥ 25 / < 25 , y el tabaquismo como Nunca fumador y ex-fumador/ Fumador actual.

Diabetes mellitus

 Ausencia Presencia

Cáncer

 Ausencia Incorrecto

Enfermedad pulmonar

 Ausencia Presencia

Insuficiencia cardiaca

 Ausencia Presencia

Tabaquismo

 Nunca fumador/Ex-fumador Fumador actual

Normas generales de cumplimentación de la escala GAH

Este cuestionario puede ser administrado por cualquier profesional adecuadamente formado o entrenado para tal fin. Se recomienda seguir las siguientes instrucciones:

Administrar el cuestionario completo sin interrupciones en un ambiente relajado, sin estímulos ni ruidos que pudieran alterar los resultados.

1. Formule todas las preguntas directamente al paciente. Se permitirá la ayuda de algún familiar o cuidador en el caso de que el paciente sea incapaz de recordar o responder por sí mismo, y excepto en el test de estado mental.
2. Peso en kg con un solo decimal; Talla en metros con 2 decimales.
3. **Velocidad de la marcha:** Es necesario un terreno seguro y plano. Se disponen 2 líneas en el suelo separadas 4 metros en un espacio lo suficientemente seguro que permitirá caminar sin interferencias. El paciente se coloca en la línea de salida y se le invita a su ritmo normal sin detenerse hasta cruzar la línea de fondo.

El cronómetro se pone en marcha en el momento en que el paciente cruce con un pie la línea de salida y se detiene cuando el paciente supere la línea de fondo. Se le permite al paciente utilizar cualquier bastón o andador que use habitualmente. Se recomienda que el evaluador camine cerca del paciente para garantizar su seguridad.

El paciente debe ir y volver. El tiempo que tarda el paciente para recorrer la ida y el tiempo que tarda para recorrer la vuelta se suman y se dividen por 2 para calcular el tiempo medio en recorrer 4 metros. La velocidad de la marcha expresada en m/seg será la resultante de dividir los 4 metros entre el tiempo medio que tarda el paciente en recorrerlos.

4. **Estado de ánimo:** Preguntar al paciente por síntomas que puedan ser interpretados como depresivos o bajo estado de ánimo durante la última semana y cuántos días de la semana los sintió, distinguiendo si los presentó más de tres días de la semana o no.
5. **Actividades de la vida diaria:** Solo deben registrarse todas aquellas actividades que el paciente haya llevado a cabo realmente en el último mes. La mera capacidad teórica para realizar dichas actividades no debe registrarse. Se entenderá como cuidador aquella persona que asiste o cuida a otra afectada de cualquier tipo de discapacidad, minusvalía o incapacidad que le dificulta o impide el desarrollo normal de sus actividades vitales o de sus relaciones sociales.
6. **Estado de salud subjetivo:** Leer las 5 respuestas al paciente y pedirle que por favor seleccione solamente una de ellas.
7. **Nutrición:** Considerar únicamente la pérdida de peso involuntario sin tener en cuenta una reducción intencionada de la ingesta. La enfermedad aguda debe ser lo suficiente grave para requerir atención médica, cambios en los tratamientos, o causar limitaciones adicionales. No considerar síndromes menores (infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario no complicadas...)
8. **Estado mental:** Formular las 10 preguntas tal y como aparecen en el cuestionario, sin utilizar otras palabras o ayudar al paciente. Considerar sólo las respuestas totalmente correctas. La fecha de nacimiento debe incluir necesariamente día, mes y año. El apellido del presidente es suficiente para validar la respuesta. La serie de respuestas debe completarse hasta el final. En el caso de que el paciente rechace responder alguna pregunta, se anotará como incorrecta.
9. **Comorbilidades y hábitos:** Las condiciones comórbidas deberán registrarse como presencia o ausencia de enfermedad. El tabaquismo se categorizará como Nunca fumador y exfumador/ Fumador actual.

Anexo IV

Decálogo de información al paciente con Leucemia Linfocítica Crónica, LLC

¿QUÉ ES LA LLC?

La sangre está formada por distintos tipos de células. Hay 3 tipos principales de células en la sangre:¹⁴⁸

- Eritrocitos, que contienen hemoglobina que transporta el oxígeno desde los pulmones a todas las células del organismo.¹⁴⁹
- Leucocitos, combaten las infecciones y otras enfermedades.¹⁴⁹
- Plaquetas, ayudan a la sangre a coagularse y evitan la pérdida de sangre.¹⁴⁹

Las células de la sangre se fabrican en la médula ósea, un material esponjoso presente en el interior de los huesos. Al dividirse y madurar, las células de la sangre se convierten en tipos específicos de células.¹⁵⁰

La LLC aparece cuando existe un crecimiento incontrolado de linfocitos B, un tipo de leucocito. Estos linfocitos B malignos no funcionan correctamente y produce que se desplacen y permanezcan en entornos como la médula ósea y los ganglios linfáticos, donde se acumulan en gran número al proliferar libremente.^{151,152}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS^{153,154}

La LLC puede cursar sin manifestaciones durante mucho tiempo en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más característicos pueden ser:

- **Debilidad.** Incapacidad para realizar las actividades habituales que por ejemplo desarrollaba en el mes anterior
- **Sensación de cansancio.** Cualquier esfuerzo físico o mental, hace necesario tomarse un descanso inmediatamente después, que no era habitual anteriormente
- **Pérdida de peso.** Sin causa explicada, con o sin pérdida del apetito
- **Fiebre.** Elevación de la temperatura (más de 38°) cotidiana o frecuente, habitualmente por las tardes, con o sin dolor de cabeza. Sin síntomas de infección que lo justifique
- **Sudores nocturnos.** Anormales y excesivos, que empapan la ropa o la almohada y se repiten casi todos los días.
- **Adenopatías** de gran tamaño o progresivas. Ganglios linfáticos hinchados en cuello, axilas o ingle.
- **Esplenomegalia** progresiva o que produzca síntomas. Dolor o sensación de plenitud en el estómago, causado por un aumento del tamaño del bazo.
- **Anemia** que produzca síntomas de debilidad
- Mayor riesgo de **infecciones**
- **Trombocitopenia** progresiva con o sin hemorragias. Hematomas, sangrado de encías o hemorragia nasal frecuente.

DIAGNÓSTICO^{153,154}

- Exploración física
- Análisis de sangre y otros de laboratorio
- Pruebas genéticas
- Pruebas de imagen (radiografía o TAC)
- Biopsia

ESTADIFICACIÓN^{43,153}

- Estadio A de Binet: Aumento de tamaño en menos de 3 áreas de tejido linfático, sin anemia o trombocitopenia
- Estadio B de Binet: Aumento de tamaño en 3 o más áreas de tejido linfático, sin anemia o trombocitopenia
- Estadio C de Binet: Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos o del bazo, recuento bajo de hematíes (anemia) y recuento de plaquetas (trombocitopenia).

TIPOS DE TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de la edad del paciente, la extensión de la enfermedad, el pronóstico y los objetivos del tratamiento.¹⁵⁵

- Espera vigilante: la mayoría de los pacientes no necesitan ningún tipo de tratamiento al ser diagnosticados. Su médico mantendrá vigilancia de la enfermedad con revisiones periódicas.
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Trasplante de células madre
- Tratamiento dirigido

SEÑALES A LAS QUE PRESTAR ATENCIÓN

- Pérdida de peso
- Fiebre o sensación distérmica
- Sudores nocturnos
- Aparición de algún bulto
- Molestias abdominales
- Infecciones
- Cansancio

CONTACTO

Para más información, puede dirigirse al área de pacientes de la web de GELLC (<http://www.gellc.es/>)

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Hematólogo
Enfermera
Teléfono de contacto

ASOCIACION DE PACIENTES

Encontrará toda la información sobre LLC en <http://www.aeal.es>
Contacto:

Anexo V

Valoración de enfermería por patrones funcionales de salud de Gordon

- Patrón 1: Percepción - manejo de salud
- Patrón 2: Nutricional - metabólico
- Patrón 3: Eliminación
- Patrón 4: Actividad - ejercicio
- Patrón 5: Sueño - descanso
- Patrón 6: Cognitivo - perceptivo
- Patrón 7: Auto percepción - autoconcepto
- Patrón 8: Rol - relaciones
- Patrón 9: Sexualidad y reproducción
- Patrón 10: Adaptación tolerancia al estrés
- Patrón 11: Valores - creencias

Anexo VI

Cuestionario Frail

Escala validada. Consta de 5 preguntas sencillas relativas cada una de ellas a un dominio (Fatigabilidad, Resistencia, Deambulaci3n, Comorbilidad y P3rdida de Peso), cada una de las vale 1 punto. Al igual que con los criterios de Fried, los pacientes se clasifican fr3giles cuando suman 3-5 puntos.

Cuestionario

- Fatigabilidad

¿Qué parte del tiempo durante las 3ltimas 4 semanas te sentiste cansado?

1 = Todo el tiempo, 2 = La mayor3a de las veces, 3 = Parte del tiempo, 4 = Un poco del tiempo, 5 = En ning3n momento.

Las respuestas de "1" o "2" se califican como 1 y todos los dem3s como 0.

- Resistencia

¿Tiene alguna dificultad para caminar 10 escalones sin descansar por usted mismo, sin ning3n tipo de ayuda?

1 = S3, 0 = No.

- Deambulaci3n

Por ti mismo y no el uso de ayudas, ¿tiene alguna dificultad para caminar varios cientos de metros?

1 = S3, 0 = No.

- Comorbilidad para 11 enfermedades

Se pregunta: ¿Alguna vez un m3dico le dijo que usted tiene [la enfermedad]?

1 = S3, 0 = No.

Las enfermedades totales (0-11), est3n recodificados como 0-4 = 0 puntos y 5-11 = 1 punto. Las enfermedades son: hipertensi3n, diabetes, c3ncer (que no sea un c3ncer de piel de menor importancia), enfermedad pulmonar cr3nica, ataque cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, ictus y enfermedad renal.

- P3rdida de peso

¿Cu3nto pesa con la ropa puesta, pero sin zapatos? y hace un a3o, ¿cu3nto pesaba sin zapatos y con la ropa puesta?

El cambio de peso porcentual se calcula como: $[(\text{peso Hace 1 a3o} - \text{Peso actual}) / \text{peso hace 1 a3o}] * 100$. Porcentaje de cambio > 5 (lo que representa un 5% de p3rdida de peso) se puntúa como 1 y $< 5\%$ como 0.

Anexo VII

Modelo entrevista farmacéutica promovida por GEDEFO

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA FASE PREVIA A LA ENTREVISTA CLÍNICA

1. Revisar la historia clínica del paciente para conocer el diagnóstico y los parámetros clínicos
2. Revisar la prescripción médica para validar el tratamiento:
 - * Indicación para la patología
 - * Dosis según los datos antropométricos del paciente, analíticos y su estado de salud
 - * Forma de administración: oral, intravenosa, subcutánea
 - * Tratamiento de soporte que recibe el paciente
 - * Evaluar alternativas terapéuticas más seguras y coste-efectivas
3. Revisar la información del paciente:
 - * Historia farmacoterapéutica (tratamiento actual, prescripciones no documentadas, automedicación, terapia alternativa y complementaria)
 - * Fuentes de documentación (entrevista con el paciente, registros de medicamentos de la CCAA y del propio centro sanitario)
 - * Historia de problemas de salud
4. Fijar los objetivos de la entrevista, en función de si se trata de una primera entrevista o una entrevista de seguimiento

ASPECTOS GENERALES A TENER EN CUENTA EN LA ENTREVISTA

1. Comprobar la accesibilidad a la consulta del FOH (especialmente para personas discapacitadas)
2. Comprobar que haya sillas suficientes para el paciente y sus acompañantes
3. Asegurar el silencio de la sala para evitar distracciones y mantener la confidencialidad (puerta cerrada, ventanas cerradas, teléfonos en silencio)
4. Asegurarse de que no haya interferencias visuales entre el paciente y el entrevistador (que el ordenador no esté de por medio)
5. Fijar un cartel en la entrada de la sala para evitar interrupciones
6. Situar la silla del paciente cerca del entrevistador, sobre todo con los pacientes mayores y poca audición
7. Tener limpia y ordenada la sala de entrevista
8. Tiempo recomendado de la entrevista: 45 minutos para la visita inicial y 15 minutos para la visita de seguimiento
9. Mantenerse sentado a la altura del paciente durante la entrevista
10. Son re ir de forma amable y no forzada tanto a la entrada como al final de la entrevista
11. Mantener una distancia adecuada con el paciente (>15-45 cm)

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA ENTREVISTA INICIAL

1. Recibir al paciente de pie, mirando a los ojos, con una sonrisa cordial y estrechándole la mano
2. Nombrar al paciente por su nombre y apellidos
3. Presentarse con nombre y apellido e informar del objetivo de la consulta
4. Indicar al paciente dónde puede sentarse y cerrar la puerta de la sala
5. Averiguar el nivel de conocimiento que el paciente tiene de su enfermedad y del tratamiento actual y habitual, mediante escucha activa

6. Conocer los hábitos cotidianos y el estilo de vida (horarios de comidas y de trabajo) para poder establecer un esquema farmacoterapéutico optimizado
7. Elaborar una lista de medicamentos prescritos antes de su diagnóstico y comparar! a con los medicamentos prescritos en la actualidad, registrando los cambios. Incorporar otros tratamientos que no requieren prescripción como OTC y CAM
8. Identificar y resolver problemas relacionados con la medicación real es o potenciales que el paciente presente (medicamentos no prescritos que le paciente debe tomar, medicamentos prescritos cuya toma puede simplificarse, de prescribir medicamentos no necesarios o de bajo valor terapéutico) y detectar duplicidades o medicamentos con la misma indicación
9. Detectar interacciones del tratamiento con otros medicamentos y alimentos
10. Confirmar el peso, la talla y el estado funcional del paciente
11. Confirmar la existencia de alergias a medicamentos y alimentos
12. Optimizar y ajustar la dosis de medicamentos a las características individuales del paciente (edad, situación clínica, comorbilidades)
13. Informar sobre los aspectos claves de la medicación (cómo se usa, conservación, posología, efectos adversos, interacciones, qué hacer en caso de vómitos u olvido de dosis, y la importancia de la adherencia al tratamiento)
14. Instruir al paciente en el manejo temprano de efectos adversos, como la diarrea, la mucositis, el acné o el síndrome de mano-pie
15. Explicar cómo realizar la gestión de excretas en pacientes que tomen fármacos orales
16. Explicar la importancia de evitar el embarazo y la lactancia durante el tratamiento
17. Comprobar que el paciente ha entendido toda la información dejando que exprese todas sus dudas
18. Proporcionar al paciente un plan terapéutico que integre toda la información sobre los medicamentos actualizada, incluyendo tablas horarias y dípticos informativos con la información proporcionada
19. Proporcionar un teléfono y/ o correo electrónico, así como la cita para la siguiente visita
20. Recordar al paciente que para la siguiente entrevista traiga los blísteres o cajas de medicamentos que toma (para comprobar adherencia)
21. Despedir al paciente, levantándose a la vez que lo hace él, con una sonrisa cordial

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VISITA DE SEGUIMIENTO

1. Recibir al paciente de pie, mirando a los ojos, con una sonrisa cordial y estrechándole la mano
2. Nombrar al paciente por su nombre y apellidos
3. Revisar la historia clínica actualizada del paciente
4. Comprobar si hay algún nuevo medicamento (prescrito o no) en la lista elaborada en la primera visita para detectar posibles interacciones o redundancias
5. Si se han producido interacciones con otros medicamentos, se sugieren posibles alternativas
6. Monitorizar las reacciones adversas a partir de variables analíticas, pruebas complementarias y curso clínico
7. Explicar la importancia de mantener una dosis correcta (sin sobredosificación ni infradosificación) y de la adherencia al tratamiento
8. Repasar qué hacer en caso de olvido de dosis
9. Revisar el tratamiento oncohematológico y preguntar por cambios en su tratamiento domiciliario y/o administración de tratamientos alternativos
10. Evaluar la adherencia al tratamiento de forma directa (revisando los blísteres o cajas de la medicación) o indirecta (registro de dispensación, cuestionarios, preguntando al paciente)
11. Si se ha realizado alguna intervención en la visita previa, hacer seguimiento
12. Despedir al paciente, levantándose a la vez que lo hace él, con una sonrisa cordial

Anexo VIII

Tablas complementarias

Tabla 1: Incidencia y prevalencia de la LLC en España y Europa

| Región | Año | Método | Resultados | Estudio |
|--|------|---|---|--|
| Sur de Europa (Italia, Malta, Eslovenia y España) | 2010 | <ul style="list-style-type: none"> • 2000 – 2002 • Análisis de datos de registros de cáncer de diferentes países europeos - España: Registro de Cáncer Poblacional de Girona | <ul style="list-style-type: none"> • 681 nuevos casos en Girona • Tasa de incidencia estandarizada por edad: 3,73/100.000 | Sant <i>et al.</i> ¹⁸ |
| España | 2009 | <ol style="list-style-type: none"> 8. 1997 – 2007 9. Estudio epidemiológico observacional, retrospectivo y de corte transversal 10. Cohorte de pacientes diagnosticados de LLCB en Hospital de Gijón | <ol style="list-style-type: none"> 11. 265 nuevos casos en Gijón 12. Tasa bruta de incidencia: 8,99/100.000 13. Tasa ajustada de incidencia: 3,47/100.000 | González <i>et al.</i> ¹⁹ |
| España | 2006 | <ul style="list-style-type: none"> • 1994 – 2001 • Análisis de datos del Registro de Cáncer Poblacional de Girona | <ul style="list-style-type: none"> • 171 nuevos casos en Girona • Tasa bruta de incidencia: 4,0/100.000 • Tasa ajustada de incidencia: 2,0/100.000 | Marcos-Gragera <i>et al.</i> ¹⁷ |
| Europa y Sur de Europa (Chipre, Grecia, Italia, Malta, Portugal, Eslovenia y España) | 2008 | <ol style="list-style-type: none"> 3. 2002 – 2006 4. Análisis de datos de la Agencia Internacional de la Investigación en Cáncer y proyección de la población en Europa | <ol style="list-style-type: none"> 5. Prevalencia a 5 años en Europa: 46.633 6. Prevalencia a 1 año en el sur de Europa: 3.685 7. Prevalencia a 1 año en Europa: 13.952 8. Prevalencia a 5 años en el sur de Europa: 10.209 | Watson <i>et al.</i> ²² |

Tabla 2: Supervivencia y mortalidad de la LLC en España y Europa

| Región | Año | Método | Resultados | Estudio |
|--------|------|--|---|---|
| Europa | 2015 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 2000 - 2007 2. Análisis de datos de registros de cáncer de diferentes países europeos | <ol style="list-style-type: none"> 1. 1.397 nuevos casos de LLC diagnosticados 2. Supervivencia relativa ajustada por edad a 1 año: 92% 1. Supervivencia relativa ajustada por edad a 5 años: 74,3% | De Angelis <i>et al.</i> ¹⁵⁶ |
| España | 2014 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 1990 - 2012 2. Estudio retrospectivo en 949 pacientes en el Hospital Clínic de Barcelona | <ol style="list-style-type: none"> 3. Supervivencia global media: 6,6 (pacientes mayores) vs. 13,3 (pacientes jóvenes) 4. Mortalidad atribuible a la LLC a 3 años (ajustada por edad, sexo y año de diagnóstico): 3,7% vs. 5,2% 5. Mortalidad atribuible a la LLC a 10 años (ajustada por edad, sexo y año de diagnóstico): 28,8% vs. 30,2% | Baumann <i>et al.</i> ¹⁵⁷ |
| España | 2009 | <ol style="list-style-type: none"> 6. 1989 - 2008 7. Seguimiento de 969 pacientes en el Hospital Clínic de Barcelona | <ol style="list-style-type: none"> 8. Supervivencia media estimada desde el diagnóstico: 8,8 años desde el diagnóstico: 8,8 años 9. Supervivencia a 5 años: 80% 10. Supervivencia a 10 años: 56% 11. Supervivencia a 15 años: 49% | Abrisqueta <i>et al.</i> ¹⁵⁸ |
| España | | <ol style="list-style-type: none"> 12. 1997 - 2007 13. Estudio epidemiológico observacional, retrospectivo y de corte transversal 14. Cohorte de pacientes diagnosticados de LLCB en el Hospital de Gijón (n=265) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Supervivencia global estimada a 5 años estadio Binet A: 0,83 2. Supervivencia global estimada a 10 años estadio Binet A: 0,62 3. Supervivencia global estimada a 5 años estadio Binet B: 0,61 4. Supervivencia global estimada a 10 años estadio Binet B: 0,40 5. Supervivencia global estimada a 5 años estadio Binet C: 0,40 6. Supervivencia global estimada a 10 años estadio Binet C: 0,21 | González <i>et al.</i> ¹⁹ |

Tabla 3: Coste de la LLC

| Región | Año | Método | Resultados | Estudio | |
|------------------------------|------|--|--|--|--|
| Reino Unido, Italia y España | 2014 | <ul style="list-style-type: none"> • 2011 - 2013 • Revisión de datos retrospectiva en 18 lugares en España, 16 en Italia y 17 en Reino Unido | <ul style="list-style-type: none"> • España: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización: 3.284 € - Emergencias: 115 € - Laboratorio: 528 € - Visitas al médico: 1.167 € - Transfusiones: 51 € • Italia: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización: 1.312 € - Hospicio: 205 € - Emergencias: 107 € - Laboratorio: 526 € - Visitas al médico: 219€ - Transfusiones: 43 € • Reino Unido: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización: 10.291 € - Hospicio: 6.380 € - Emergencias: 4 € - Laboratorio: 78 € - Visitas al médico: 874€ - Transfusiones: 226 € | <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes que utilizaban recursos: • España: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización: 40,5% - Emergencias: 40,3% - Laboratorio: 95% - Visitas al médico: 95% - Transfusiones: 25,2% • Italia: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización: 26,9% - Hospicio: 8,4% - Emergencias: 15% - Laboratorio: 99% - Visitas al médico: 94% - Transfusiones: 17% • Reino Unido: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización: 40,4% - Hospicio: 5,3% - Emergencias: 2,2% - Laboratorio: 87,1% - Visitas al médico: 68,8% - Transfusiones: 30,1% | Delgado <i>et al.</i> ¹⁵⁹ |
| Alemania | 2014 | <ul style="list-style-type: none"> • 2007 - 2008 • Análisis de bases de datos • 4.198 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • Coste directo atribuible a LLC: 4.946€ • Coste indirecto atribuible a la LLC: 7.910 € • Coste Hospitalización: 3.4535 € • Coste fármacos: 2.699 € • Carga económica total: 321,7 M € | <ul style="list-style-type: none"> • Días fuera del trabajo atribuibles a la LLC: 4,4 • Contacto con el médico atribuible a la LLC: 5,3 • Hospitalización debido a la LLC: 0,59 • Duración de la estancia atribuible a LLC: 0,5 • Prescripciones atribuibles a LLC: 5,4 | Blankart <i>et al.</i> ⁶⁶ |
| Holanda | 2011 | <ul style="list-style-type: none"> • 1999 - 2003 • Estudio observacional multicéntrico • 160 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • Coste en pacientes que no han iniciado tratamiento: 4.665€ • Costes en séptima línea de tratamiento: 42.353 € | | Holtzer-Goor <i>et al.</i> ⁵⁷ |

| | | | | | |
|----------------|------|---|---|--|--------------------------------------|
| España | 2014 | <ul style="list-style-type: none"> • Revisión retrospectiva de registros de centros europeos • Distribuciones matemáticas mediante simulación de Montecarlo • Subgrupo de pacientes españoles (n=12) | <ul style="list-style-type: none"> • Coste medio por paciente de LLC: 46.613,32 € | <p>Representación del recurso (%) en el coste total:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estancia hospitalaria y visitas al médico: 47,74% • Terapia para citopenia: 19,77% • Test e intervenciones: 11,83% • Análisis de laboratorio: 7,79% • Test de imagen: 5,18% • Quimioterapia: 3,95% • Transfusiones: 3,42% | Parrondo <i>et al.</i> ⁶⁴ |
| Estados Unidos | 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de base de datos Truven Market Scan • Comparativa del periodo pre R/R y post. R/R | <ul style="list-style-type: none"> • Coste periodo pre-R/R: 3.851 \$ • Coste post-R/R: 7.303 \$ | | Guerin <i>et al.</i> ¹⁶⁰ |

Bibliografía

1. OECD. State of Health in the EU: Perfil Sanitario del país 2017-España. Eur Obs Heal Syst Policies.
2. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población. Cifras de población y censos demográficos. 2016-2066. 2016.
3. Who. The World Health Report HEALTH SYSTEMS FINANCING The path to iniversal coverage. *World Heal Rep.* 2010;1-128.
4. Michael E. Porter PD. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med.* 2010;363(1):1-3.
5. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature.* 2015;526(7574):519-24.
6. Innovate Medicines Initiative website. HARMONY. Healthcare alliance for resourceful medicines offensive against neoplasms in hematology. [Internet]. Available from: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/harmony>
7. Leukemia&Lymphoma S. Chronic Lymphocytic Leukemia.
8. American Cancer Society. Chronic Lymphocytic Leukemia. p. 1-44.
9. Institute NC. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment -PQD. 2016.
10. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment-PQD.
11. Argüelles R. *Fundamentos de Hematología.* 4th ed. Panamericana;
12. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Chronic Lymphocitic Leukemia.* 2012;53(7):1289-98.
13. Montserrat E, Moreno C. Chronic Lymphocitic Leukaemia: a short overview. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 7(Supplement 7):vii320-i325.
14. Van Den Broek EC, Kater AP, Van De Schans SAM, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen MLG, Peters WG, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia in the Netherlands: Trends in incidence, treatment and survival, 1989-2008. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012;48(6):889-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.053>
15. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2009;50(2):171-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19197731
16. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* [Internet]. 2008;111(10):4916-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309034>
17. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo Á, Masuet C, Gardella S, Bernardo L, et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. *Med Clin (Barc).* 2006 Jan;126(1):5-12.
18. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):blood-2010-05-282632.
19. González Rodríguez AP, González García E, Fernández Álvarez C, González Huerta AJ, González Rodríguez S. Estudio epidemiológico y comparación de los índices pronósticos del MD Anderson Cancer Center y el índice del Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto en pacientes con leucemia linfática crónica de células B. *Med Clin (Barc).* 2009;133(5):161-6.
20. Molica S. Sex differences in incidence and outcome of Chronic Lymphocitic Leukemia patients. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(8):1477-80.
21. Pfeil AM, Imfeld P, Pettengell R, Jick SS, Szucs TD, Meier CR, et al. Trends in incidence and medical resource utilisation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: insights from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Ann Hematol.* 2014;94(3):421-9.

22. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of Chronic Lymphocytic Leukemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253–8.
23. Zent CS, Kyasa MJ, Evans R, Schichman SA. Chronic Lymphocytic Leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. *Cancer*. 2001;92:1325–30.
24. INSERM. Prevalence and incidence of rare diseases : Bibliographic data. Orphanet Rep Ser Rare Dis Collect. 2016;(1):1–60.
25. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, *et al*. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Results of German chronic lymphocytic leukemia study group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095–100.
26. National Cancer Institute website. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). (Internet). Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
27. Abrisqueta P, Bosch F, Delgado J, Giraldo P, Gonzalez M, Hernandez JA, *et al*. Actualización de las guías nacionales de consenso del GELLC para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica. 2016.
28. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, *et al*. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan;49(1):49–56.
29. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, *et al*. Chronic Lymphocytic Leukemia and small lymphocytic lymphoma: Overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007;139(5):809–19.
30. Sava GP, Speedy HE, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2014;55(1):160–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2013.800197>
31. Ruchlemer R, Polliack A. Geography, ethnicity and “roots” in Chronic Lymphocytic Leukemia. Vol. 54, *Leukemia and Lymphoma*. 2013. p. 1142–50.
32. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;21(1).
33. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, *et al*. Genomic aberrations and survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec;343(26):1910–6.
34. Gunnarsson R, Mansouri L, Isaksson A, Göransson H, Cahill N, Jansson M, *et al*. Array-based genomic screening at diagnosis and during follow-up in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1161–9.
35. Athanasiadou A, Stamatopoulos K, Tsompanakou A, Gaitatzi M, Kalogiannidis P, Anagnostopoulos A, *et al*. Clinical, immunophenotypic, and molecular profiling of trisomy 12 in Chronic Lymphocytic Leukemia and comparison with other karyotypic subgroups defined by cytogenetic analysis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006 Jul;168(2):109–19.
36. Hernández JA, Rodríguez AE, González M, Benito R, Fontanillo C, Sandoval V, *et al*. A high number of losses in 13q14 chromosome band is associated with a worse outcome and biological differences in patients with B-cell chronic lymphoid leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2009;94(3):364–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2649343&tool=pmcentrez&render-type=abstract>
37. Delgado J, Espinet B, Oliveira AC, Abrisqueta P, de la Serna J, Collado R, *et al*. Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors and therapy results. *Br J Haematol* [Internet]. 2012;157(1):67–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22224845
38. Hernández JÁ, Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente AE, Grossmann V, Collado R, Heras C, *et al*. A low frequency of losses in 11q chromosome is associated with better outcome and lower rate of genomic mutations in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *PLoS One*. 2015;10(12).
39. González-Gascón Y Marín I, Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente A-E, Sanzo C, Aventín A, Puiggros A, *et al*. A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol* [Internet]. 2016;34(2):84–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2196%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689772>

40. Gaidano G, Foà R, Dalla-favera R. Review series Molecular pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3432–8.
41. Furman RR. Unmet needs in the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: introduction. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014 Jan;12 Suppl 3(1):2–5.
42. Byrd JC, Flynn J. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Niederhuber JE. 5th Edutio. *Oncology AC*, editor. 2014. 1958-1978 p.
43. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Schwager SM, *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica.* 2014 Jan;99(1):140–7.
44. Demir HA, Bayhan T, Üner A, Kurtulan O, Karakuş E, Emir S, *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia in a child: a challenging diagnosis in pediatric oncology practice. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 May;61(5):933–5.
45. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6(suppl_6):vi50-4.
46. Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang K, Momin F, Skettino S. The Unmet Need in Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact of Comorbidity Burden on Treatment Patterns and Outcomes in Eldery Patients. *J Cancer Ther.* 2013;4:1321–9.
47. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:vi50-vi54.
48. Rozman C, Montserrat E. Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–7.
49. Greipp PT, Smoley SA, Viswanatha DS, Frederick LS, Rabe KG, Sharma RG, *et al.* Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and clonal deletion of both 17p13.1 and 11q22.3 have a very poor prognosis. *Br J Haematol.* 2013 Nov;163(3):326–33.
50. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, *et al.* TP53 mutation and survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Oct;28(29):4473–9.
51. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, *et al.* Gene mutations and treatment outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014 May;123(21):3247–54.
52. Abrisqueta P, Crespo M, Bosch F. Personalizing treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(1):27–35.
53. Roberts AW, Seymour JF, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Choi MY, Davids MS, *et al.* Pooled Multi-Trial Analysis of Venetoclax Efficacy in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;128(22):3230 LP-3230. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/3230.abstract>
54. Molica S. Quality of life in Chronic Lymphocytic Leukemia: a neglected issue. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(12):1709–14.
55. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, *et al.* Quality of life in Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2012;53(7):1289–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168274>
56. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, *et al.* Quality of life in Chronic Lymphocytic Leukemia: An international survey of 1482 patients. *Br J Haematol.* 2007;139(2):255–64.
57. Holtzer-Goor K, Bouwmans-Frijters C, Schaafsma M, Uyl-de Groot C. A cost of illness and equality of life study in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Netherlands. *Erasmus Univ Rotterdam.* 2011;(CII):2–52.
58. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss P a H, Becker U, *et al.* Health state utilities for Chronic Lymphocytic Leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma.* 2015;8194(October):1–7.
59. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, *et al.* Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk Chronic Lymphocytic Leukemia: A single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1090–9.
60. Flowers CR, Pashos CL, Weiss MA, Lamanna N, Farber C, Kipps TJ, *et al.* Variation in health-related quality of life (HRQOL) by ECOG performance status (PS) and fatigue among patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). In: ASCO Annual Meeting. 2012.

61. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, *et al.* Population preference values for treatment outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50.
62. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddard GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2015.
63. Lafeuille M-H, Vekeman F, Wang S-T, Kerrigan M, Menditto L, Duh MS. Lifetime costs to Medicare of providing care to patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(6):1146–54.
64. J. PG, J. LP, C. RA, J. DG. Burden of illness of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia that are refractory to fludarabine and alemtuzumab-containing regimens in Spain: Average cost estimation by monte carlo simulation. *Haematologica* [Internet]. 2014;99:218. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71700118%5Cnhttp://www.haematologica.org/content/99/supplement_1/1.full.pdf+html
65. Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. Vol. 34, *PharmacoEconomics*. 2016. p. 479–98.
66. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyogg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013;8:32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598307/pdf/1750-1172-8-32.pdf>
67. Jain N, Chen Q, Ayer T, O''Brien SM, Keating M, Wierda W, *et al.* Prevalence and Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Era of Oral Targeted Therapies. *Blood*. 2015 Dec;126(23):871 LP-871.
68. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, *et al.* Economic burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the era of oral targeted therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166–74.
69. Carreras F. Leucemia Linfocítica Crónica.
70. Siddon AJ, Rinder HM. Pathology consultation on evaluating prognosis in incidental monoclonal lymphocytosis and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(6):708–12.
71. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Vol. 127, *Blood*. 2016. p. 2375–90.
72. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, *et al.* Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* [Internet]. 2018;blood-2017-09-806398. Available from: <http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2017-09-806398>
73. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, *et al.* Improvement of the Chronic Lymphocytic Leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997;108(4):378–82.
74. Rawstron AC, Kreuzer KA, 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. *Cytom Part B - Clin Cytom*. 2018;94(1):121–8.
75. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun;111(12):5446–56.
76. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015 May;90(5):446–60.
77. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016. *Inf Estud e Investig*. 2017;
78. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol*. 2014;93(6):1031–40.
79. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Perez Persona E, Gonzalez B, Fernandez Lago C, *et al.* Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older

- patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2015;6(5):353–61. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015163473%5Cnhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid&id=doi:10.1016/j.jgo.2015.03.003&issn=1879-4068&isbn=&volume=6&issue=5&spage=353&pages=353-361&date=2015&t
80. Cruz-Jentoft AJ, González B, de la Rubia J, Hernández Rivas JÁ, Soler JA, Fernández Lago C, *et al*. Further psychometric validation of the GAH scale: Responsiveness and effect size. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(3):211–5.
 81. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin 's Lymphomas. 2016.
 82. Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1548–60.
 83. Kharfan-Dabaja MA, *et al*. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;Dec;22(12):2117–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660167>
 84. Pinilla-Ibarz J, McQuary A. Chronic Lymphocytic Leukemia: Putting New Treatment Options Into Perspective. *Cancer Control* [Internet]. 2010;17(No 2 Supplement):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449365>
 85. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. 2012;80.
 86. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. Vol. 26, Age and Ageing. 1997. p. 315–8.
 87. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, *et al*. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la Leucemia Linfocítica Crónica. *Med Clin* (Barc). 2017;148(8):381. e1-381.e9.
 88. Langerbeins P, Groß-Ophoff-Müller C, Herling CD. Risk-adapted therapy in early-stage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncol Res Treat*. 2016;39(1–2):18–24.
 89. American Cancer Society website. Chemotherapy drugs: How they work. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>
 90. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in Chronic Lymphocytic Leukemia-what do we need to know? Vol. 8, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011. p. 38–47.
 91. Gentile M, Petrungaro A, Uccello G, Vigna E, Recchia AG, Caruso N, *et al*. Venetoclax for the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(11):1307–16.
 92. Ghia P. A look into the future: can minimal residual disease guide therapy and predict prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2012;2012:97–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233566%5Cnhttp://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/97.full.pdf>
 93. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, *et al*. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980–8.
 94. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, *et al*. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727–32.
 95. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M, Martínez-Trillos A, López C, Navarro A, *et al*. The prognostic impact of minimal residual disease in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(5):873–80.
 96. Ghia P. A look into the future: can minimal residual disease guide therapy and predict prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 Jan;2012(1):97–104.
 97. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Apr;27(2):267–88.

98. Robertson LE, Huh YO, Butler JJ, Pugh WC, Hirsch-Ginsberg C, Stass S, *et al.* Response assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia after fludarabine plus prednisone: clinical, pathologic, immunophenotypic, and molecular analysis. *Blood*. 1992 Jul;80(1):29–36.
99. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, *et al.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun;23(18):4079–88.
100. CLL Society. EHA 2016: Dr. Michael Hallek on the Unmet Needs in CLL. Available from: <https://cllsociety.org/2016/10/eha-2016-hallek-unmet-needs-ctl/>
101. Francisco Javier Martínez Peromingo, Carlos Oñoro Algara, M. Elena Baeza Monedero, Cristina González de Villaumbrosia, Diego Real de Asua Cruzata, RBM. Propuesta de desarrollo de una unidad de oncogeriatría. Tiempos de cambio: nuestra realidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.
102. Rubenstein LZ, Siu AL, Wieland D. Comprehensive geriatric assessment: toward understanding its efficacy. *Aging (Milano)*. 1989;1(2):87–98.
103. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2011;343(oct27 1):d6553–d6553. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d6553>
104. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* (London, England). 1993 Oct;342(8878):1032–6.
105. Li D, de Glas NA, Hurria A. Cancer and Aging: General Principles, Biology, and Geriatric Assessment. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1):1–15.
106. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, *et al.* International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Aug;32(24):2595–603.
107. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. Vol. 131, *Blood*. 2018. p. 515–24.
108. Leuven UZ, Wildiers H, Milisen K, Flamaing J, Kenis C, Saint UCL, *et al.* Final report Cancer Plan – Action 24. 2011;(C).
109. Baitar A, Kenis C, Moor R, Decoster L, Luce S, Bron D, *et al.* Implementation of geriatric assessment-based recommendations in older patients with cancer: A multicentre prospective study. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2015;6(5):401–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.07.005>
110. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Evaluación de la comorbilidad en población anciana: Utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(4):219–28.
111. Wall S, Woyach JA. Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Lymphoproliferative Disorders. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1):175–89.
112. Monfardini S, Balducci L. A comprehensive geriatric assessment (CGA) is necessary for the study and the management of cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(13):1771–2.
113. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1478–86.
114. GEDEFO. Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico. 2018;
115. Verónica RM, Catalina AO, Fernanda VB. Psicooncología: Un modelo de intervención y apoyo psicosocial. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(4):677–84.
116. Mata JM & J. Coaching y Mieloma Múltiple.
117. Molins, J; Mata J. Médicos y pacientes: mejorar la comunicación. Editor Lexic SL. 2012;
118. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España en 2018. *Soc Española Oncol Médica*. 2018;7,8.
119. Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, Fleishman SB, Zabora J, Baker F, *et al.* Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients: A multicenter evaluation of the distress thermometer. *Cancer*. 2005;103(7):1494–502.

120. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: Results of two meta-analyses. *Br J Cancer*. 1999;80(11):1770–80.
121. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: Five year observational cohort study. *Br Med J*. 2005;330(7493):702–5.
122. Schofield PE, Butow PN, Thompson JF, Tattersall MHN, Beeney LJ, Dunn SM. Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(1):48–56.
123. Tellaeche AI. Evolución del Trabajo Social en España: historia y perspectivas. *Trab Soc y Salud*. 2003;(ISSN 1130-2976);págs. 69-84.
124. Tellaeche AI. El Trabajo Social en Salud hoy retos y estrategias. ISSN 1133-;págs. 31-52.
125. Ituarte A. Sentido del Trabajo Social en Salud.
126. Izquierdo Collado, Juan de Dios; Torres Kumbrián RD. *Estado de bienestar y Trabajo Social*. 1o. Ediasa; 2011. 252 p.
127. Monrós, M. J. y Zafra E. GUIA DE INTERVENCIÓN DE TRABAJO SOCIAL SANITARIO. 2012;(Valencia: Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana.).
128. WHO-CHOICE. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Glob Program Evid Heal Policy ,World Heal Organ Geneva. 2003;71.
129. Ministerio de Sanidad SS e I. Catálogo Nacional de Hospitales 2016. Estadísticas e Inf Sanit. 2016;441.
130. Andalucía J de. Manual de la Gestión de Casos en Andalucía: Enfermeras gestoras de casos en el hospital. 2006;
131. Teresa López-Fernández, Ana Martín García ASB. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;1:70(6):474–486).
132. Robert Braun, Gabrielle Rocque, Emily Van Laar PP. PATIENT-CENTERED CARE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. 2016;
133. Shanafelt TD, Bowen DA, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, *et al*. The physician-patient relationship and quality of life: Lessons from Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(2):263–70.
134. AEAL. Sensibilización social sobre las necesidades de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica y sus familiares.
135. MSD SALUD. Derechos de los pacientes. MSD Salud. 2011;6(3):185–8.
136. Martínez Ques A. La protección jurídica de las personas mayores desde la perspectiva de los derechos humanos. *Rev Derecho la UNED*. 2015;1067–102.
137. INSTITUTO GLOBAL DE SALUD PÚBLICA Y POLÍTICA SANITARIA. Itinerario del paciente crónico. 2013;
138. FUNDACIÓN MERCK SALUD. Los derechos de los pacientes crónicos. Con especial referencia a la esclerosis múltiple. 2018;
139. Sánchez-Caro J, Abellán F, Sabín Domínguez M del P. Manual de casos bioético legales en oncología médica. Fundación Salud 2000; 2016.
140. Sánchez-Caro J, Abellán F. Medicina Personalizada. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos. Fundación Salud 2000; 2013.
141. Sánchez García MM. Marco jurídico de la predicción de la enfermedad mediante estudios genómicos. *Derecho y Salud (publicación Of la Asoc Juristas la Salud)*. 2015;25:129–47.
142. Consejo de la Unión Europea. Conclusiones del Consejo sobre la medicina personalizada para pacientes. D Of la Unión Eur [Internet]. 2015;C 421/2((2015/C 421/03)). Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=OJ%3AJOC_2015_421_R_0003
143. AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE DATOS, ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA SEGURIDAD DE LA INFORMACIÓN. Código de Buenas Prácticas en Protección de Datos para Proyectos Big Data. 2017; Available from: https://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/publicaciones/common/Guias/2017/Guia_Big_Data_AEPD-ISMS_Forum.pdf
144. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3, Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, *et al*. Is There a European View on Health Economic Evaluations? Results from a Synopsis of Methodological Guidelines Used in the EUnetHTA Partner Countries. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(1):59–76.

- 
145. Krol M, Papenburg J, Tan SS, Brouwer W, Hakkaart L. A noticeable difference? Productivity costs related to paid and unpaid work in economic evaluations on expensive drugs. *Eur J Heal Econ*. 2016;17(4):391–402.
 146. Oliva J. Introducción: La evaluación económica de intervenciones sanitarias en España. Situación actual y perspectivas. *Gest y Eval Cost Sanit*. 2013;14(1):15–24.
 147. Roberts AW, Stilgenbauer S, Seymour JF, Huang DCS. Venetoclax in patients with previously treated Chronic Lymphocytic Leukemia. Vol. 23, *Clinical Cancer Research*. 2017. p. 4527–33.
 148. Macmillan Cancer Support. What are blood cancers? Available from: <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/blood-cancer/what-are-blood-cancers.html>
 149. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. 2005. p. Chapter 4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2267>
 150. American Society of Hematology. Blood Cancers. 2016; Available from: <http://www.hematology.org/Patients/Cancers/>
 151. Hallek M. Signaling the end of Chronic Lymphocytic Leukemia: new frontline treatment strategies. Vol. 2013, *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2013. p. 138–50.
 152. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(8):804–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra041720>
 153. American Cancer Society website. How Is Chronic Lymphocytic Leukemia Diagnosed? Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
 154. Gore JM. Chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Physician Assist*. 2014;27(2).
 155. ASCO. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Available from: <https://www.asco.org/practice-guidelines/cancer-care-initiatives/geriatric-oncology/specific-cancer-types/chronic>
 156. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, *et al*. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2254–68.
 157. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martínez-Trillos A, Royo C, Navarro A, *et al*. Chronic Lymphocytic Leukemia in the elderly: Clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1599–604.
 158. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Giné E, Moreno C, *et al*. Improving survival in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (1980–2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*. 2009;114(10):2044–50.
 159. Delgado J, Rossi D, Forconi F, Schodl E, Johnston K, Raine J, *et al*. Characterising the Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in Fludarabine-Ineligible patients in Spain, Italy and the United Kingdom (UK): A retrospective Observational Study. In: 56th ASH Annual Meeting. 2014.
 160. Guerin A, Ray S, Gauthier G, Hsu L, Zhdanava M, Heroux J, *et al*. Economic burden of relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. In: ASCO Annual Meeting. 2015.

