Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1–7

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

Seguridad de los inhibidores de tirosina cinasa de Bruton en la leucemia linfática crónica: práctica en vida real

Rocío Bello-Calvo[a,*,1], Rita González-Resina[b,1], Araceli Rubio-Martínez[b], Itziar Larrodé-Leciñena[a], María Pilar Delgado-Beltrán[b] y María Reyes Abad-Sazatornil[a]

[a] Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España
[b] Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 24 de septiembre de 2025
Aceptado el 13 de noviembre de 2025
On-line el xxxx

Palabras clave:
Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton
Leucemia linfocítica crónica
Toxicidad
Ibrutinib
Acalabrutinib
Zanubrutinib

RESUMEN

Introducción: los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK) han desplazado a la inmunoquimioterapia en los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC). El perfil de seguridad, sobre todo en las indicaciones de monoterapia en condiciones de práctica clínica real, es clave para optimizar los resultados.
Objetivo: describir la seguridad y tolerancia al tratamiento indefinido de los iBTK en pacientes con LLC tratados en primera línea y en recaída/refractariedad (R/R) con un iBTK en monoterapia en sus indicaciones en un hospital terciario.
Métodos: estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, que incluyó pacientes con LLC tratados con iBTK (2015–2024). Se registraron datos demográficos, líneas previas, ajustes y suspensiones de dosis, y eventos adversos (EA) por sistema y gravedad. Las proporciones se compararon con test exacto de Fisher. La continuidad del tratamiento se analizó mediante curvas de Kaplan–Meier, test de log-rank y regresión de Cox.
Resultados: se incluyeron 83 pacientes (50,6% varones) con edad media al diagnóstico de 67,2 años. Recibieron iBTK en primera línea 48 pacientes (58%) y 35 (42%) en R/R. El iBTK más empleado fue el ibrutinib (62,5% en primera línea y 88,6% en R/R). La mediana de seguimiento fue de 20,8 meses. El 28,9% requirió ajuste de dosis, sin diferencias entre ambos grupos ($p = 0{,}158$). La discontinuación fue más frecuente en los pacientes en R/R (74,3% vs. 39,6%; RR = 1,81; IC 95%: 1,23-2,66; $p = 0{,}002$). Globalmente, los EA fueron el motivo más habitual de suspensión del tratamiento (15,7%). Se registraron 161 EA, siendo los infecciosos los más frecuentes. Las infecciones respiratorias fueron significativamente más incidentes en R/R ($p = 0{,}046$). Los pacientes con exposición previa a inmunoquimioterapia tuvieron un aumento del riesgo de suspensión del tratamiento (HR = 2,15; IC 95%: 1,18–3,89; $p = 0{,}012$).
Conclusiones: los iBTK mostraron un perfil de seguridad manejable, con infecciones como toxicidad más frecuente y segundas neoplasias en tasas comparables a la literatura. La no interrupción del tratamiento fue mayor en primera línea, lo que indica la influencia del contexto clínico y de las terapias previas. Aun con las limitaciones de un diseño retrospectivo y unicéntrico, el estudio aporta información aplicable a la práctica diaria y resalta la importancia de un seguimiento estrecho para optimizar seguridad y continuidad del tratamiento.
© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Safety of Bruton kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: Real world clinical practice

Keywords:
Bruton tyrosine kinase inhibitors
Chronic lymphocytic leukemia
Toxicity
Ibrutinib
Acalabrutinib
Zanubrutinib

ABSTRACT

Introduction: Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) have replaced immunochemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). The safety profile, particularly in monotherapy indications under real-world clinical practice conditions, is key to optimizing outcomes.
Objective: To describe the safety and tolerability of continuous/indefinite BTKi therapy in patients with CLL treated in the first line and relapse/refractory (R/R) conditions with BTKi monotherapy, within labeled indications, at a tertiary care hospital.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rocio.tornos@gmail.com (R. Bello-Calvo).

[1] Rocío Bello-Calvo y Rita González-Resina han contribuido por igual y comparten la primera autoría (co-first authors).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.012
1130-6343/© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Bello-Calvo R, et al.. Seguridad de los inhibidores de tirosina cinasa de Bruton en la leucemia linfática crónica: práctica en vida real. Farmacia Hospitalaria. 2025. https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.012

Methods: Observational, retrospective, single-centre study including patients with CLL treated with iBTK (2015–2024). Demographic data, previous lines of treatment, dose adjustments and suspensions, and adverse events (AEs) by system and severity were recorded. Proportions were compared using Fisher's exact test. Treatment continuation was analyzed using Kaplan–Meier curves, log-rank tests, and Cox regression.
Results: Eighty-three patients (50.6% male) were included, with a mean age at diagnosis of 67.2 years. Forty-eight (58%) received iBTK as first-line therapy and 35 (42%) in R/R. The most commonly used iBTK was ibrutinib (62.5% in first-line and 88.6% in R/R). Median follow-up was 20.8 months. Overall, 28,9% required dose adjustment, with no differences between the two groups ($p = 0.158$). Treatment discontinuation was more frequent in patients with R/R patients (74.3% vs 39.6%; RR 1.81; 95% CI: 1.23–2.66; $p = 0.002$). AE were the most common reason for treatment discontinuation (15.7%). A total of 161 AEs were recorded, with infectious AE being the most frequent category. Respiratory infections were significantly more incident in R/R patients ($p = 0.046$). Patients with prior exposure to immunochemotherapy had an increased risk of treatment discontinuation (HR = 2.15; 95% CI: 1.18–3.89; $p = 0.012$).
Conclusions: BTKi showed a manageable safety profile, with infections as the most common toxicity and secondary malignancies occurring at rates comparable to those reported in the literature. Treatment discontinuation was less frequent in the frontline setting, underscoring the influence of clinical context and prior therapies. Despite the limitations of a retrospective, single-centre design, this study provides information applicable to daily practice and highlights the importance of close follow-up to optimize both safety and treatment continuity.
© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en países occidentales[1], con una incidencia más marcada en pacientes mayores[1–3], que frecuentemente presentan otras comorbilidades y han requerido tratamiento con regímenes basados en inmunoquimioterapia[4]. Esta enfermedad se caracteriza por una marcada disfunción inmunitaria. Aunque se considera una enfermedad indolente, su comportamiento clínico es muy heterogéneo debido a las características clínicas de los pacientes, a las alteraciones citogenéticas y a las mutaciones genéticas detectadas.

En este contexto, los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK), como ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, han emergido como opciones terapéuticas fundamentales, demostrando una eficacia superior y un perfil de tolerabilidad más favorable frente a regímenes de inmunoquimioterapia tanto en primera línea como en refractariedad o recaída (R/R).

Ibrutinib, el primer iBTK aprobado, ha demostrado prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) tanto en estudios clínicos, incluyendo RESONATE[5] y RESONATE-2[6], como en estudios en vida real[7]. Acalabrutinib y zanubrutinib, inhibidores de segunda generación, ofrecen una mayor selectividad y un perfil de toxicidad más favorable, abordando algunas limitaciones de ibrutinib relacionadas con eventos adversos (EA), como la fibrilación auricular (FA) y las complicaciones hemorrágicas[8].

El objetivo principal de este estudio es describir los perfiles de seguridad de los fármacos iBTK de primera y segunda generación en monoterapia en pacientes en tratamiento de primera línea y en aquellos con LLC R/R en seguimiento en nuestro centro. También se analizó la influencia del perfil de seguridad y tolerabilidad, o necesidad de interrumpir el tratamiento, en estos pacientes cuando estos fármacos se utilizan en condiciones de práctica clínica habitual.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, retrospectivo y unicéntrico, realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España). Se incluyeron pacientes ≥18 años con diagnóstico de LLC en seguimiento en el servicio de hematología y hemoterapia, cuyos iBTK fueron dispensados por el servicio de farmacia hospitalaria.

Se recogieron variables demográficas, estado funcional y carga tumoral al diagnóstico, características genéticas, tratamientos previos, posología y ajustes posológicos, duración del tratamiento, suspensiones temporales o definitivas y sus motivos, así como los EA y sus consecuencias.

Los motivos de ajuste de dosis fueron: aparición de EA, deterioro de la función renal, inclusión en un ensayo clínico (EC) y presencia de interacciones farmacológicas. Las causas de suspensión del tratamiento incluyeron: EA, progresión de la enfermedad, decisión del paciente, transformación al síndrome de Richter, toxicidad inaceptable y fallecimiento por esta y otras causas. Finalmente, se registraron los EA según su origen: infeccioso, digestivo, vascular, cardiaco, hematológico, dermatológico, oncológico, del sistema nervioso central (SNC), oftalmológico y generales.

Las variables demográficas y clínicas se obtuvieron de la historia clínica electrónica. Para ello, se utilizaron el sistema de información de laboratorio Modulab® y la aplicación corporativa del Servicio Aragonés de Salud, que constituyen las fuentes oficiales de registro de resultados analíticos y de datos clínicos, respectivamente. Los datos de fármacos se completaron mediante el análisis de dispensaciones registradas en el Módulo de Dispensación a Pacientes Externos de Farmatools®.

La prevalencia de cada evento se calculó como la proporción de pacientes diagnosticados desde el inicio del iBTK hasta el cierre del estudio. Se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas para el análisis de variables categóricas, comparando proporciones entre grupos mediante el test exacto de Fisher. Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$. Los porcentajes se expresaron sobre el total de pacientes o de eventos, según la naturaleza del análisis. La continuidad del tratamiento se analizó mediante curvas de Kaplan–Meier, comparadas con el test de log-rank. Se empleó un modelo univariable de regresión de Cox para estimar el hazard ratio (HR) entre grupos. El análisis estadístico se realizó con Jamovi® v2.3.21.

El estudio se realizó con ajuste a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Aragón, con el código EOM24/038 el 10 de julio de 2024, con exención de la obligación de obtener consentimiento informado para la recogida retrospectiva de datos de los pacientes fallecidos o que no acudieron al centro durante el periodo de estudio. Todas las sospechas de EA relacionadas con medicamentos fueron notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, de acuerdo con la normativa vigente.

Resultados

Se incluyeron 83 pacientes tratados con iBTK desde el 1 de mayo de 2015 hasta el 1 de junio de 2024, de los cuales 42 (50,6%) eran varones. La edad media al diagnóstico fue de 67,2 años. En cuanto a las líneas de

tratamiento previas, 48 pacientes (58%) iniciaron iBTK como primera línea, mientras que 35 (42%) habían recibido inmunoquimioterapia previamente. Entre estos últimos, el 74,1% había recibido una única línea de tratamiento antes de comenzar con los iBTK (rango: 1–4). Dentro del grupo de pacientes tratados con iBTK en primera línea ($n = 48$), 30 (62,5%) recibieron ibrutinib, 15 (31,3%) acalabrutinib y 3 (6,3%) zanubrutinib. En el grupo de pacientes con LLC R/R ($n = 35$), 31 (88,6%) recibieron ibrutinib y 4 (11,4%) acalabrutinib. Las características basales demográficas, clínicas y genéticas estratificadas, según la línea de tratamiento recibida, se detallan en la tabla 1.

Razones de ajuste de dosis e interrupción de tratamiento

Con una mediana de seguimiento de 20,8 meses (rango intercuartílico [RIC]: 7,3–34,4), 24 pacientes (28,9%) precisaron un ajuste posológico. En el grupo de pacientes tratados con iBTK en primera línea, 11 (22,9%) requirieron ajuste de dosis, mientras que en el grupo con LLC en R/R se registró en 13 pacientes (37,1%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0{,}158$).

Al finalizar el estudio, los pacientes con tratamiento previo presentaron una mayor frecuencia de interrupción del iBTK en comparación con aquellos tratados en primera línea (74,3% vs. 39,6%). El análisis mostró una razón de riesgos (RR) de 1,81 (IC 95%: 1,23-2,66; $p = 0{,}002$), correspondiente a un 81% más de riesgo de suspender el tratamiento en el grupo con exposición previa a inmunoquimioterapia.

Tabla 1
Características demográficas basales de los pacientes con leucemia linfocítica crónica

	Primera línea *n* %	R/R *n* %
	($n = 48$)	($n = 35$)
Sexo		
Hombre	24 (50,0)	18 (51,4)
Mujer	24 (50,0)	17 (48,6)
Edad		
≥75 años	24 (50,0)	21 (60,0)
65 – 74 años	15 (31,3)	9 (25,7)
≥18 – 64 años	9 (18,8)	5 (14,3)
Media de años (rango)	75 (53–88)	72 (45–90)
ECOG		
0	25 (52,1)	16 (45,7)
≥1	23 (47,9)	19 (54,3)
Rai		
0	1 (2,1)	1 (2,9)
I-II	25 (52,1)	12 (34,3)
III-IV	22 (45,8)	22 (62,8)
Binet		
A	5 (10,4)	2 (5,7)
B	24 (50,0)	10 (28,6)
C	19 (39,6)	23 (65,7)
Marcadores pronósticos		
IGHV no mutada	35 (72,9)	25 (71,4)
mutTP53	14 (29,2)	8 (22,9)
del(11 q)	11 (22,9)	11 (31,4)
del(17 p)	6 (12,5)	6 (17,1)
Media de tiempo del diagnóstico al iBTK, meses (rango)	66,1 (0,230–461)	95,1 (1,17–193)
Líneas previas		
0	48 (100)	–
1	–	26 (74,3)
2	–	6 (17,1)
4	–	3 (8,6)
iBTK utilizado		
Ibrutinib	30 (62,5)	31 (88,6)
Acalabrutinib	15 (31,3)	4 (11,4)
Zanubrutinib	3 (6,3)	–

del(11q): deleción del brazo largo del cromosoma 11; del(17p): deleción del brazo corto del cromosoma 17; ECOG: índice de estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group*; IGHV: región variable del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina; LLC: leucemia linfocítica crónica; R/R: recaída o refractariedad; mutTP53: mutación del gen TP53.

Los motivos de suspensión se detallan en la tabla 2. Los más frecuentes, de forma global, fueron por EA (15,7%) y el fallecimiento por causas no relacionadas con el tratamiento ni con la enfermedad hematológica de base (15,7%). Sin embargo, la progresión de la enfermedad (20%) y la toxicidad inaceptable (8,6%) fueron causas significativamente más frecuentes de interrupción en el grupo de LLC R/R, con diferencias estadísticamente significativas frente a los pacientes tratados en primera línea ($p = 0{,}006$ y $p = 0{,}039$, respectivamente).

Eventos adversos y perfil de seguridad

Durante el periodo de seguimiento, 64 pacientes (77,1%) presentaron al menos un EA de cualquier tipo. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer EA fue de 1,84 meses (rango: 0–45,12).

Los EA fueron frecuentes y se distribuyeron de forma similar entre ambos grupos de tratamiento. Los eventos infecciosos de cualquier grado constituyeron el tipo de EA más común, afectando al 57,1% de los pacientes con LLC R/R y al 45,8% de los tratados en primera línea con iBTK ($p = 0{,}270$). En segundo lugar, destacaron los EA digestivos y vasculares, sin diferencias significativas entre grupos. Los EA del SNC se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados en primera línea (10,4% vs. 0%), con una tendencia no significativa ($p = 0{,}070$).

En relación con los EA de grado mayores que 3, los eventos infecciosos fueron también los más prevalentes, sin diferencias estadísticamente significativas (45,7% en R/R vs. 37,5% en primera línea; $p = 0{,}503$). Los eventos cardiológicos graves fueron más frecuentes en el grupo de primera línea (10,4% vs. 5,7%), mientras que los eventos hematológicos y digestivos se distribuyeron de forma similar en ambos grupos. Los EA oncológicos, clasificados como segundas neoplasias, se identificaron en el 14,3% de los pacientes con LLC R/R frente al 6,2% en primera línea ($p = 0{,}278$).

En total, se documentaron 10 neoplasias en 8 pacientes, 3 de ellos habían recibido previamente quimioterapia, mientras que los 2 pacientes que desarrollaron 2 neoplasias no presentaban antecedentes de tratamiento quimioterápico. Del total de diagnósticos, 6 correspondieron a neoplasias de órgano sólido y 4 a cáncer cutáneo no melanoma. El tiempo medio desde el inicio del tratamiento con iBTK hasta la aparición del primer evento oncológico fue de 2,9 años.

La distribución completa de los pacientes afectados por los distintos tipos de EA, tanto de cualquier grado como de grado mayor que 3, se recoge en la tabla 3.

Se registraron un total de 161 EA en la cohorte analizada, con una distribución similar entre ambos grupos de tratamiento. Los eventos infecciosos fueron los más prevalentes, observándose en el 48,4% de los pacientes en el análisis de cualquier grado y en el 33,5% en los de grado mayor que 3. Dentro de esta categoría, las infecciones respiratorias fueron las más frecuentes y, al igual que los EA infecciosos globales, se presentaron con mayor incidencia en pacientes R/R. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas tanto para el conjunto de infecciones (60,0% frente a 39,6%; $p = 0{,}011$) como para las infecciones respiratorias (42,9% frente a 27,5%; $p = 0{,}046$).

El resto de las categorías de EA de cualquier grado se distribuyeron de manera homogénea en ambos grupos. Los EA generales se registraron en el 9,9% de los pacientes, siendo las artralgias y mialgias los síntomas más frecuentes (3,7%). Los EA cardiovasculares aparecieron en el 7,5% de los casos, siendo la FA el más frecuente, con mayor proporción en pacientes en primera línea (5,5% frente a 1,4%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0{,}234$). Asimismo, se observó una mayor proporción de EA del SNC en los pacientes en primera línea (5,5% frente a 0%), con una tendencia hacia la significación estadística ($p = 0{,}069$).

En relación con los EA de grado mayor que 3, la distribución fue homogénea entre los grupos, sin diferencias relevantes en la mayoría de las categorías analizadas. Las infecciones graves fueron más frecuentes en pacientes R/R (41,4% frente a 27,5%), si bien sin alcanzar

Tabla 2
Motivos de suspensión del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton en pacientes con leucemia linfocítica crónica

	Primera línea *n* % (*n* = 48)	R/R *n* % (*n* = 35)	Total *n* % (*n* = 83)	*p*
EA	8 (16,7)	5 (14,3)	13 (15,7)	0,768
Fallecimiento por otras causas	5 (10,4)	8 (22,9)	13 (15,7)	0,124
Progresión	1 (2,1)	7 (20,0)	8 (9,6)	0,006*
Fallecimiento por causas relacionadas por LLC	3 (6,3)	2 (5,7)	5 (6,0)	1,000
Toxicidad inaceptable	0 (0,0)	3 (8,6)	3 (3,6)	0,039*
Síndrome de Richter	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (2,4)	0,222
Decisión propia	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,2)	0,422
Total	19 (39,6)	26 (74,3)	45 (54,2)	0,002*

EA: eventos adversos; LLC: leucemia linfocítica crónica; R/R: pacientes refractarios o en recaída.
* $p < 0,05$, prueba exacta de Fisher.

significación estadística ($p = 0,067$). La incidencia de complicaciones oncológicas (3,7%), digestivas (2,5%) y vasculares (3,7%) fue baja y comparable entre cohortes.

En el análisis por tipo de iBTK, los pacientes tratados con ibrutinib (1.ª generación, $n = 61$) y con acalabrutinib o zanubrutinib (2.ª generación, $n = 23$) presentaron incidencias proporcionales de EA en la mayoría de las categorías analizadas. En total se registraron 161 EA, siendo los infecciosos los más frecuentes, observados en el 48,4% de los pacientes en cualquier grado y en el 33,5% en los de grado mayor que 3. Dentro de esta categoría, las infecciones respiratorias constituyeron el subtipo más habitual (34,2 y 22,4%, respectivamente), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Los EA vasculares se notificaron en el 8,1% de los pacientes, con una incidencia de hemorragias del 1,2%, mientras que los EA cardiovasculares aparecieron en el 7,5%, siendo la FA el más frecuente, sin diferencias entre cohortes. Cabe destacar que los EA del SNC se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con iBTK de segunda generación, en particular con acalabrutinib en todos los casos (11,8% frente a 0,8%), alcanzando significación estadística ($p = 0,006$).

En cuanto a los EA de grado mayor que 3, las infecciones continuaron siendo la categoría más prevalente (33,5%), con predominio de las respiratorias (22,4%), sin diferencias significativas entre grupos.

La distribución completa de los EA, tanto de cualquier grado como de grado mayor que 3, se recoge en las tablas 4A y 4B.

Tabla 3
Comparación de frecuencia y tipo de eventos adversos de cualquier grado y grado ≥ 3 más frecuentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton en primera línea y en pacientes refractarios o en recaída

Tipo de EA	Primera línea n (%) (*n* = 48)	R/R n (%) (*n* = 35)	Total n (%) (*n* = 83)	*p*
Cualquier grado				
Infeccioso	22 (45,8)	20 (57,1)	42 (5,6)	0,270
Oncológico	3 (6,2)	5 (14,3)	8 (9,6)	0,278
Digestivo	8 (16,7)	5 (14,3)	13 (15,7)	1,000
Vascular	8 (16,7)	5 (14,3)	13 (15,7)	1,000
General	6 (12,5)	5 (14,3)	11 (13,3)	1,000
Cardiológico	9 (18,8)	3 (8,6)	12 (14,5)	0,225
Hematológico	4 (8,3)	3 (8,6)	7 (8,4)	1,000
Dermatológico	3 (6,2)	1 (2,9)	4 (4,8)	0,635
Oftalmológico	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,2)	0,422
SNC	5 (10,4)	0 (0,0)	5 (6,0)	0,070
Grado ≥ 3				
Infeccioso	18 (37,5)	16 (45,7)	34 (41,0)	0,503
Oncológico	3 (6,2)	5 (14,3)	8 (9,6)	0,280
Digestivo	2 (4,2)	2 (5,7)	4 (4,8)	1,000
Vascular	3 (6,2)	3 (8,6)	6 (7,2)	0,683
General	0 (0,0)	2 (5,7)	2 (2,4)	0,160
Cardiológico	5 (10,4)	2 (5,7)	7 (8,4)	0,463
Hematológico	3 (6,2)	3 (8,6)	6 (7,2)	0,683
Dermatológico	3 (6,2)	1 (2,9)	4 (4,8)	0,625
Oftalmológico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
SNC	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (2,4)	0,183

EA: evento adverso; R/R: refractario o en recaída; SNC: sistema nervioso central.
* $p < 0,05$ (prueba exacta de Fisher).

Duración y continuidad del tratamiento

La mediana de duración del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron iBTK en primera línea, con 34,7 meses (IC 95%: 31,4-NA), en comparación con los pacientes R/R, cuya mediana fue de 20,8 meses (IC 95%: 11,5-35,0).

En el análisis de continuidad del tratamiento mediante curvas de Kaplan–Meier (fig. 1) se mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado en primera línea (log-rank $p = 0,01$). La continuidad al año fue del 86,8% en primera línea frente al 64,0% en pacientes R/R, mientras que a los 2 años fue del 78,2 y 40,7%,

Tabla 4A
Número de eventos totales y tipo de eventos adversos en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton en primera línea y en refractario o en recaída

Tipo de EA	Primera línea n (%) (*n* = 91)	R/R n (%) (*n* = 70)	Total n (%) (*n* = 161)	*p*
Cualquier grado				
Infeccioso	36 (39,6)	42 (60,0)	78 (48,4)	0,011*
Infecciones respiratorias	25 (27,5)	30 (42,9)	55 (34,2)	0,046*
Oncológico	7 (7,7)	3 (4,3)	10 (6,2)	0,516
Órgano sólido	4 (4,4)	2 (2,9)	6 (3,7)	0,698
Cáncer de piel no melanoma	3 (3,3)	1 (1,4)	4 (2,5)	0,633
Digestivo	8 (8,8)	5 (7,1)	13 (8,1)	0,777
Diarrea	4 (4,4)	3 (4,3)	7 (4,3)	1,000
Vascular	8 (8,8)	5 (7,1)	13 (8,1)	0,777
Hemorragias	1 (1,1)	1 (1,4)	2 (1,2)	1,000
General	9 (9,9)	7 (10,0)	16 (9,9)	1,000
Artralgias/mialgias	4 (4,4)	2 (2,9)	6 (3,7)	0,698
Cardiológico	9 (9,9)	3 (4,3)	12 (7,5)	0,233
Fibrilación auricular	5 (5,5)	1 (1,4)	6 (3,7)	0,234
Hematológico	5 (5,5)	3 (4,3)	8 (5,0)	1,000
Neutropenia	2 (2,2)	2 (2,9)	4 (2,5)	1,000
Trombocitopenia	3 (3,3)	1 (1,4)	4 (2,5)	0,633
Dermatológico	4 (4,4)	1 (1,4)	5 (3,1)	0,389
Oftalmológico	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,6)	0,435
SNC	5 (5,5)	0 (0,0)	5 (3,1)	0,069
Grado ≥ 3				
Infeccioso	25 (27,5)	29 (41,4)	54 (33,5)	0,067*
Infecciones respiratorias	17 (18,7)	21 (30,0)	38 (23,6)	0,134
Oncológico	7 (7,7)	3 (4,3)	10 (6,2)	0,516
Órgano sólido	4 (4,4)	2 (2,8)	6 (3,7)	0,698
Cáncer de piel no melanoma	3 (3,3)	1 (1,4)	4 (2,5)	0,633
Digestivo	2 (2,2)	2 (2,9)	4 (2,5)	1,000
Vascular	3 (3,3)	2 (2,9)	6 (3,7)	1,000
General	0 (0,0)	3 (4,3)	3 (1,9)	0,080*
Cardiológico	5 (5,5)	2 (2,9)	7 (4,3)	0,700
Fibrilación auricular	4 (4,4)	1 (1,4)	5 (3,1)	0,389
Hematológico	4 (4,4)	3 (4,3)	7 (4,3)	1,000
Neutropenia	1 (1,1)	2 (2,8)	3 (1,8)	0,580
Trombocitopenia	3 (3,3)	1 (1,4)	4 (2,5)	0,633
Dermatológico	4 (4,4)	1 (1,4)	5 (3,1)	0,389
Oftalmológico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
SNC	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	0,505

EA: evento adverso; R/R: refractario o en recaída; SNC: sistema nervioso central.
* $p < 0,05$ (prueba exacta de Fisher).

Tabla 4B
Número de eventos totales y tipo de evento adversos en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton de primera y segunda generación

Tipo de EA	1.ª generación n (%)	2.ª generación n (%)	Total n (%)	*p*
	(*n* = 128)	(*n* = 33)	(*n* = 161)	
Cualquier grado				
Infeccioso	65 (51,2)	13 (38,2)	78 (48,4)	0,329
Infecciones respiratorias	45 (35,4)	10 (29,4)	55 (34,2)	0,683
Oncológico	9 (7,1)	1 (2,9)	10 (6,2)	0,689
Órgano sólido	6 (4,7)	0 (0,0)	6 (3,7)	0,347
Cáncer de piel no melanoma	3 (2,4)	1 (2,9)	4 (2,5)	1,000
Digestivo	10 (7,9)	3 (8,8)	13 (8,1)	0,730
Diarrea	6 (4,7)	1 (2,9)	7 (4,3)	1,000
Vascular	10 (7,9)	3 (8,8)	13 (8,1)	0,731
Hemorragias	1 (0,8)	1 (2,9)	2 (1,2)	0,369
General	10 (7,9)	5 (14,7)	15 (9,3)	0,194
Artralgias/mialgias	3 (2,4)	3 (8,8)	6 (3,7)	0,101
Cardiológico	11 (8,7)	1 (2,9)	12 (7,5)	0,462
Fibrilación auricular	6 (4,7)	0 (0,0)	6 (3,7)	0,347
Hematológico	6 (4,7)	3 (8,8)	9 (5,6)	0,391
Neutropenia	2 (1,6)	2 (5,9)	4 (2,5)	0,186
Trombocitopenia	3 (2,4)	1 (2,9)	4 (2,5)	1,000
Dermatológico	5 (3,9)	0 (0,0)	5 (3,1)	0,584
Oftalmológico	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,6)	1,000
SNC	1 (0,8)	4 (11,8)	5 (3,1)	0,006*
Grado ≥ 3				
Infeccioso	45 (35,2)	9 (27,3)	54 (33,5)	0,405
Infecciones respiratorias	29 (22,6)	7 (21,2)	36 (22,4)	1,000
Oncológico	9 (7,1)	1 (2,9)	10 (6,2)	0,689
Órgano sólido	6 (4,7)	0 (0,0)	6 (3,7)	1,000
Cáncer de piel no melanoma	3 (2,4)	1 (2,9)	4 (2,5)	1,000
Digestivo	4 (3,1)	0 (0,0)	4 (2,5)	0,582
Vascular	4 (3,1)	2 (6,0)	6 (3,7)	0,603
General	3 (2,3)	0 (0,0)	3 (1,8)	1,000
Cardiológico	7 (5,5)	0 (0,0)	7 (4,3)	0,346
Hematológico	5 (3,9)	2 (6,0)	7 (4,3)	0,633
Neutropenia	2 (1,6)	1 (2,9)	3 (1,8)	1,000
Trombocitopenia	3 (2,3)	1 (2,9)	4 (2,5)	0,499
Dermatológico	5 (3,9)	0 (0,0)	5 (3,1)	0,584
Oftalmológico	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
SNC	1 (0,8)	1 (2,9)	3 (1,8)	0,369

LLC: leucemia linfática crónica; iBTK: inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; EA: evento adverso; R/R: refractario o en recaída; SNC: sistema nervioso central.
* $p < 0,05$ (prueba exacta de Fisher).

respectivamente. Los valores de continuidad a los 12, 24, 36 y 60 meses se representan en la tabla 5.

En el análisis univariable mediante regresión de Cox, el tratamiento en R/R se asoció a un riesgo 2,15 veces mayor de suspensión (HR: 2,15; IC 95%: 1,18-3,89; $p = 0,012$).

Discusión

Nuestro estudio aporta evidencia en práctica clínica real sobre el perfil de seguridad y la continuidad con los iBTK en pacientes con LLC. Más de 3 cuartas partes de los pacientes presentaron al menos un EA, siendo las infecciones el tipo más frecuente, tanto en el análisis global como en los EA de grado mayor que 3. Dentro de esta categoría, las infecciones respiratorias presentaron el subtipo más común dentro de la categoría infecciosa y alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados en R/R frente a primera línea. Este patrón es coherente con los ensayos comparativos en los que los eventos infecciosos figuran entre los EA más comunes tanto con ibrutinib como con iBTK de segunda generación[5,6,9,10]. En seguimientos prolongados, las infecciones se mantienen como la principal toxicidad, reflejando la inmunodeficiencia intrínseca de la LLC y los efectos del tratamiento[11].

En nuestra cohorte, la progresión de la enfermedad y la toxicidad inaceptable motivaron con mayor frecuencia la discontinuación en el grupo R/R, mientras que los pacientes tratados en primera línea presentaron mayor continuidad del tratamiento. Este comportamiento es congruente con la literatura en series de práctica clínica y ensayos comparativos, donde la exposición previa se asocia a tasas superiores de interrupción por progresión o toxicidad[8,12]. Además, la mediana de duración de tratamiento en primera línea en nuestro análisis (34,7 meses) es comparable a la descrita en series internacionales, lo que sugiere que la utilización precoz de iBTK favorece una continuidad terapéutica mayor y un beneficio clínico sostenido[13].

Las diferencias numéricas observadas en el total de EA y en los EA grado mayor que 3 entre primera línea y R/R pueden explicarse, al menos en parte, por la mayor carga de tratamientos previos, fundamentalmente inmunoquimioterapia, en el grupo R/R. Regímenes como FCR, R-bendamustina o R-clorambucilo producen alteraciones inmunitarias persistentes como hipogammaglobulinemia, que incrementan el riesgo de infecciones y complicaciones en líneas posteriores. Este efecto está bien documentado y persiste en la era de las terapias dirigidas[14]. En cohortes reales de ibrutinib, los pacientes pretratados muestran discontinuaciones por progresión o toxicidad frente a los tratados de novo, coherente con la mayor fragilidad clínica acumulada tras líneas previas[15]. En nuestra serie, la suspensión fue más frecuente en R/R pese a EA globales similares, lo que sugiere que la «reserva» clínica condicionada por la exposición previa podría precipitar la suspensión del tratamiento.

Los EA cardiovasculares y vasculares, incluidas las hemorragias, se notificaron con baja frecuencia y sin diferencias significativas entre cohortes. La FA fue el evento más frecuente, sobre todo en pacientes tratados con ibrutinib, aunque sin diferencias entre generaciones de iBTK. Este hallazgo es congruente con ensayos comparativos como ELEVATE-RR, en el que acalabrutinib mostró una menor incidencia de FA respecto a ibrutinib[8], así como con el estudio ALPINE, que mostró menor tasa de FA con zanubrutinib[16].

Un hallazgo diferencial fue la mayor frecuencia de EA del SNC de tipo cefalea, en pacientes tratados con iBTK de segunda generación, en todos los casos con acalabrutinib, alcanzando significación estadística. Este resultado coincide con lo descrito en la literatura, donde la cefalea se reconoce como uno de los EA más comunes y específicos de acalabrutinib[17].

Los iBTK de segunda generación han mostrado un perfil de seguridad más favorable, con menos discontinuaciones por EA, manteniendo una eficacia al menos comparable[8,12,18,19]. Así, su mayor uso en primera línea constituye una explicación plausible de la tendencia a una menor carga relativa de EA graves en ese grupo.

La incidencia de segundas neoplasias (6,2%) fue ligeramente inferior a la descrita en la literatura. En la actualización a 6 años del ensayo RESONATE, aproximadamente un 11% de los pacientes desarrollaron segundas neoplasias, siendo más frecuentes los tumores sólidos y el cáncer cutáneo no melanoma[11]. Asimismo, en ensayos clínicos en primera línea, como los de Woyach et al. y Shanafelt et al., también se notificó la aparición de segundas neoplasias durante el seguimiento, lo que sugiere que este riesgo podría estar relacionado tanto con la inmunosupresión prolongada propia de la LLC como con la exposición previa a quimioterapia[20,21]. En nuestro estudio, la mitad de los pacientes con segundas neoplasias habían recibido inmunoquimioterapia, lo que refuerza esta hipótesis.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, su diseño retrospectivo y unicéntrico, junto con un tamaño muestral limitado, puede conllevar una infraestimación de eventos infrecuentes y restringe la generalización de los resultados. Sin embargo, aporta información relevante en un escenario de práctica clínica habitual, donde los pacientes presentan mayor heterogeneidad clínica y comorbilidades

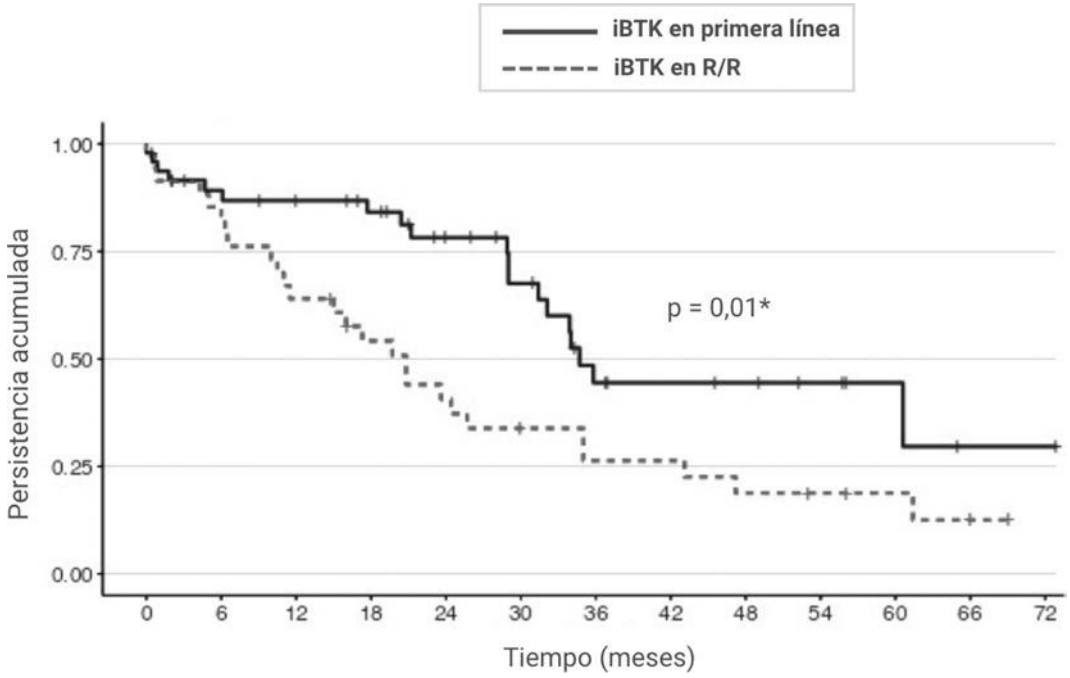

Figura 1. Continuidad del tratamiento en pacientes con LLC tratados con iBTK en primera línea y en R/R. iBTK: inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; LLC: leucemia linfática crónica; R/R: enfermedad refractaria o en recaída. *$p < 0,05$, test log-rank.

que en los ensayos clínicos. La fortaleza de este estudio radica en la caracterización detallada de los EA y en la evaluación de la continuidad del tratamiento en un seguimiento prolongado, aportando datos aplicables al manejo cotidiano de la LLC en nuestro medio.

En conjunto, nuestros resultados confirman que los iBTK mantienen un perfil de seguridad manejable en práctica real, con las infecciones como principal toxicidad y sin diferencias significativas entre generaciones. La mayor continuidad en pacientes tratados en primera línea frente a aquellos en R/R, subraya la importancia de considerar el contexto clínico previo en la toma de decisiones terapéuticas y de reforzar el seguimiento estrecho para optimizar la adherencia y minimizar la toxicidad.

Conclusiones

En esta cohorte de práctica clínica real, los iBTK mostraron un perfil de seguridad manejable y coherente con la literatura, con una incidencia de EA acorde a lo descrito en los ensayos pivotales y en otras series observacionales. Las infecciones fueron los EA más frecuentes, con predominio de las respiratorias, y alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados en R/R frente a primera línea. Los EA cardiovasculares y vasculares se notificaron con baja frecuencia y sin diferencias entre generaciones, mientras que la FA se observó sobre todo en pacientes tratados con ibrutinib. La tolerancia al tratamiento continuo fue mayor en la primera línea, lo que sugiere que el contexto clínico y las terapias previas condicionan la continuidad del tratamiento. La mayor utilización de iBTK de segunda generación puede contribuir a una menor carga de EA graves, en consonancia con los ensayos comparativos. Estos hallazgos, pese a las limitaciones metodológicas, son aplicables a la práctica clínica diaria y apoyan un seguimiento estrecho y multidisciplinar para optimizar seguridad, adherencia y continuidad del tratamiento.

Tabla 5
Continuidad del tratamiento en pacientes con leucemia linfática crónica tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton en primera línea y en refractario o en recaída

	Primera línea % (IC 95%) ($n = 35$)	R/R % (IC 95%) ($n = 48$)
Continuidad a los 12 meses	86,8 [77,5-97,3]	64,0 [49,6-82,6]
Continuidad a los 24 meses	78,2 [66,4-92,2]	40,7 [26,6-62,2]
Continuidad a los 36 meses	44,5 [29,5-67,1]	26,4 [14,4-48,3]
Continuidad a los 60 meses	44,5 [29,5-67,1]	18,8 [8,8-40,5]

LLC: leucemia linfática crónica; iBTK: inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton; R/R: refractario o en recaída.

Aportación a la literatura

El presente estudio compara el perfil de seguridad y la continuación del tratamiento con iBTK de 2 generaciones en pacientes con LLC. Resultados en práctica clínica real que orientan la individualización del tratamiento.

Responsabilidades éticas

Todos los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/).

Financiación

Los autores declaran que este manuscrito no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Contribuciones

Rocío Bello-Calvo, Rita González-Resina y Itziar Larrodé-Leciñena concibieron y diseñaron el estudio. Rocío Bello-Calvo y Rita González-Resina recogieron los datos, que fueron analizados estadísticamente por Rocío Bello-Calvo. La interpretación de los resultados corrió a cargo de Rocío Bello-Calvo y Rita González-Resina. El manuscrito fue redactado por Rita González-Resina. Rocío Bello-Calvo, Rita González-Resina y Araceli Rubio-Martínez, realizaron la revisión crítica. María Pilar Delgado-Beltrán y María Reyes Abad-Sazatornil efectuaron la revisión y corrección final. Todas las autoras aprobaron la versión definitiva y cumplen los criterios de autoría del ICMJE. Rocío Bello-Calvo y Rita González-Resina han contribuido por igual y comparten la primera autoría (co-first authors).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Cesión de derechos

Los autores ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) del trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de contribución de autoría de CRediT

Rocío Bello-Calvo: Software, Project administration, Methodology, Formal analysis. **Rita González-Resina:** Writing – original draft, Methodology, Investigation. **Araceli Rubio-Martínez:** Validation, Supervision. **Itziar Larrodé-Leciñena:** Validation, Supervision. **María Pilar Delgado-Beltrán:** Validation, Supervision. **María Reyes Abad-Sazatornil:** Visualization, Validation, Supervision.

Bibliografía

1. *Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas. Madrid: GELLC; 2024 [consultado 9 Sep 2025]. Disponible en: https://www.gellc.es/images/2025/09/09/Gua_GELLC_2024.pdf.*
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23–33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019.
3. Informe de posicionamiento terapéutico de Ibrutinib (Imbruvica®) en leucemia linfocítica crónica. *AEMPS*. 2016 [consultado 19 Oct 2017] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm.
4. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2019;34(3):787–798. doi:10.1038/s41375-019-0602-x.
5. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–223. doi:10.1056/NEJMOA1400376.
6. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–2437. doi:10.1056/NEJMOA1509388.
7. Abrisqueta P, Loscertales J, Terol MJ, et al. Real-world characteristics and outcome of patients treated with single-agent ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia in Spain (IBRORS-LLC STUDY). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(12):e985–e999. doi:10.1016/J.CLML.2021.07.022.
8. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441–3452. doi:10.1200/JCO.21.01210.
9. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2017;32(1):83–91. doi:10.1038/leu.2017.175.
10. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):687–692. doi:10.1093/CID/CIY175.
11. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–1363. doi:10.1002/AJH.25638.
12. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687–699. doi:10.1182/BLOOD.2022018818.
13. Mauro FR, Scalzulli PR, Scarfò L, et al. Real-world outcome of treatment with single-agent ibrutinib in italian patients with chronic lymphocytic leukemia: final results of the EVIdeNCE study. *Cancers (Basel)*. 2024;16(6):1228. doi:10.3390/CANCERS16061228.
14. Baratè C, Scortechini I, Ciofini S, et al. Management of infections for patient treated with ibrutinib in clinical practice. *Front Oncol*. 2024;14:1428464. doi:10.3389/FONC.2024.1428464.
15. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Bortolotti M, Reda G, Barcellini W. Should treatment of hypogammaglobulinemia with immunoglobulin replacement therapy (IgRT) become standard of care in patients with chronic lymphocytic leukemia? *Front Immunol*. 2023;14:1062376. doi:10.3389/FIMMU.2023.1062376.
16. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 2024;144(26):2706–2717. doi:10.1182/BLOOD.2024024667.
17. Abbas HA, Wierda WG. Acalabrutinib: a selective bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies. *Front Oncol*. 2021;11:668162. doi:10.3389/FONC.2021.668162.
18. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):1035–1045. doi:10.1200/JCO.22.00510.
19. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388(4):319–332. doi:10.1056/NEJMOA2211582.
20. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–2528. doi:10.1056/NEJMOA1812836.
21. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib– rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432–443. doi:10.1056/NEJMOA1817073.